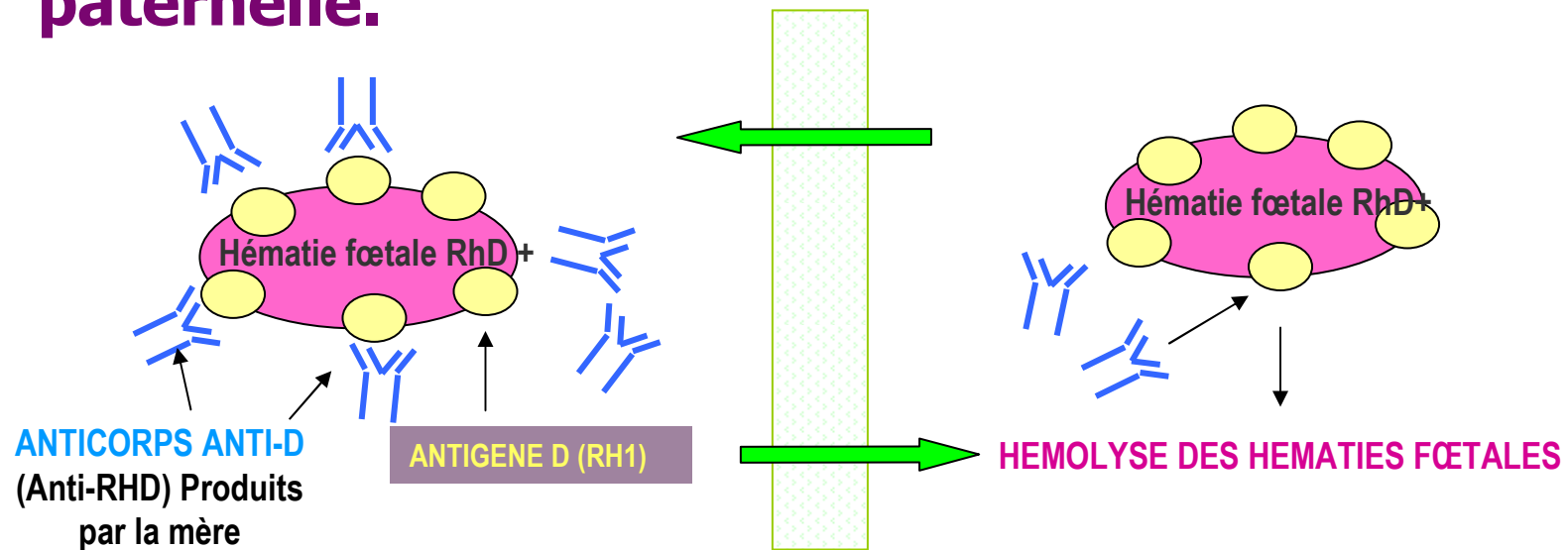


Alloimmunisations anti-érythrocytaires Diagnostic et prise en charge néonatale

DESC Néonatalogie 2011
Séminaire Hématologie
Dr A. Cortey
Centre de Référence en Hémobiologie Périnatale
Hôpital Saint-Antoine - APHP

Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires (IFME) et alloimmunisations

- Définies par la **fixation sur le globule rouge fetal d'allo-anticorps maternels** transmis in utero dirigés **contre les antigènes de groupe sanguin d'origine paternelle.**



=> **maladie hémolytique périnatale par transfert placentaire d'anticorps anti-érythrocytaires**



Incompatibilités \Rightarrow allo-immunisations

- **Développement d'une immunisation suppose:**
 1. **Contact** entre un **antigène de groupe sanguin** et l'organisme qui ne le possède pas
 2. **Réaction de l'organisme avec fabrication d'anticorps spécifiques de l'antigène** de groupe sanguin **inconnu cible**
 3. Formation de **complexes immuns** à l'origine d'une **immunohémolyse tissulaire**
- **Deux circonstances d'immunisation chez la femme:**
 - **Les transfusions** de sang phéno-incompatible
 - **Les grossesses** \Rightarrow **hémorragies foetomaternelles**

Les Antigènes concernés

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie foetale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-petit c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3ème trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KELL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie foetale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI



Epidémiologie

- **Incidence clinique: 4/1000 naissances**
- **L'IFME la plus fréquente est l'IFME ABO**
 - **Ictère hémolytique: 50% lié à IFME ABO**
 - Souvent très précoce parfois antenatal
 - les formes graves sont rares: 0,5 à 2 pour mille naissances
- **Les IFME non ABO**
 - **Anti-RH1(D): 0,9 pour 1000 naissances**
 - Symptomatiques dans 50% des cas et ¼ en antenatal
 - **Autres: 0,5 pour mille naissances**
 - La moitié **anti-RH4 (petit c) et RH3 (E)**
 - Les **immunisations anti-KEL1** sont en augmentation relative en particulier dans les formes sévères

Diagnostic clinique des IFME chez le nouveau-né

- **Symptomatologie: conséquence de l'immuno-hémolyse des érythrocytes**
 - **Ictère:**
 - **A bilirubine libre par ↑↑↑ de production de Bilirubine, produit de dégradation de l'hémoglobine**
 - **seul signe clinique néonatal chez l'enfant de mère immunisée dans 50% des cas**
 - **Anémie régénérative progressive**
 - **Hépatosplénomégalie**
 - **Anasarque**
- **Anomalies du RCF et difficultés d'adaptation ⇒ RAI et Groupe mère**





RAI positive de la femme enceinte: Que penser?

■ Identifier l'anticorps responsable

□ Ac à risque hémolytique antenatal et postnatal:

- anti-RH1, anti-KEL1, anti-RH4 et RH3

□ Ac sans risque hémolytique:

- auto-Ac anti-lewis, anti-P, anti-HI

■ Quantifier l'anticorps (titrage et /ou dosage)

■ S'assurer que la grossesse est en situation d'incompatibilité:

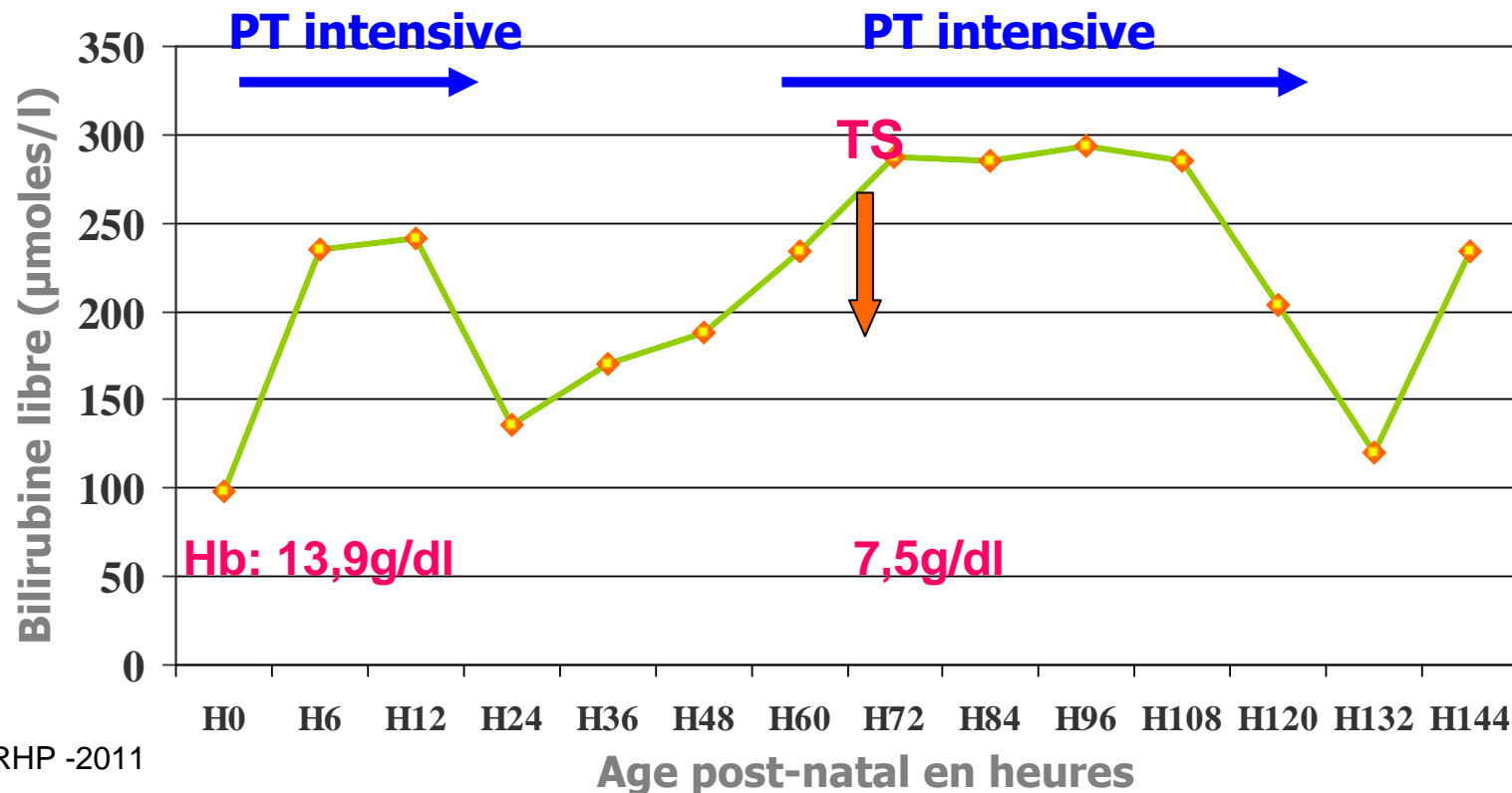
- Phénotype du conjoint
- Génotype foetal

■ Organiser

- la surveillance **foetale**
- la prise en charge **néonatale**
- la prise en charge **transfusionnelle maternelle**

Ictère de l'incompatibilité foeto-maternelle

- **Ictère des IFME: à bilirubine libre** (parfois touche cholestatique)
- **précoce intense et d'évolution rapide, à rebond fréquent. Et « résistant » à la PT**





Cas particulier des incompatibilités ABO

- Dans la population **Arabe, Taiwanaise, Afrique subsaharienne**,
 - **Prévalence 2 à 6 fois supérieure**
 - Expression plus importante des antigènes A et B
 - Lien entre très hauts titres d'anti-A et d'anti-B et prévalence élevée d'infection parasitaire
- **hémolyse peut être très sévère et précoce:**
 - Plus souvent chez le nouveau-né à terme
 - **Anémie**
 - Parfois d'emblée et isolée (sans ictère) sévère (6-8g/dl): 1/ 3 surtout Afrique sub saharienne
 - Ou absente contrastant avec bili↑↑
 - **Hyperbilirubinémie dès la naissance >250μmoles/l**
 - **Savoir rechercher une autre cause associée: G6PD....**



Diagnostic biologique des IFME chez le nouveau-né

■ Numération formule sanguine

□ Anémie

- Taux d'hémoglobine: <14,5g/dl dans la 1/2 des incompatibilités à la naissance
- **Evolutive** pendant 2-3 mois
- **Régénérative transitoirement**: tx rétic > 10% et 350 000/mm³

□ Thrombopénie:

- sévérité?
- Incompatibilité plaquettaire associée?

□ Frottis sanguin:

- Diagnostic différentiel des hémolyses non immunologiques

■ Dosage de bilirubine plasmatique

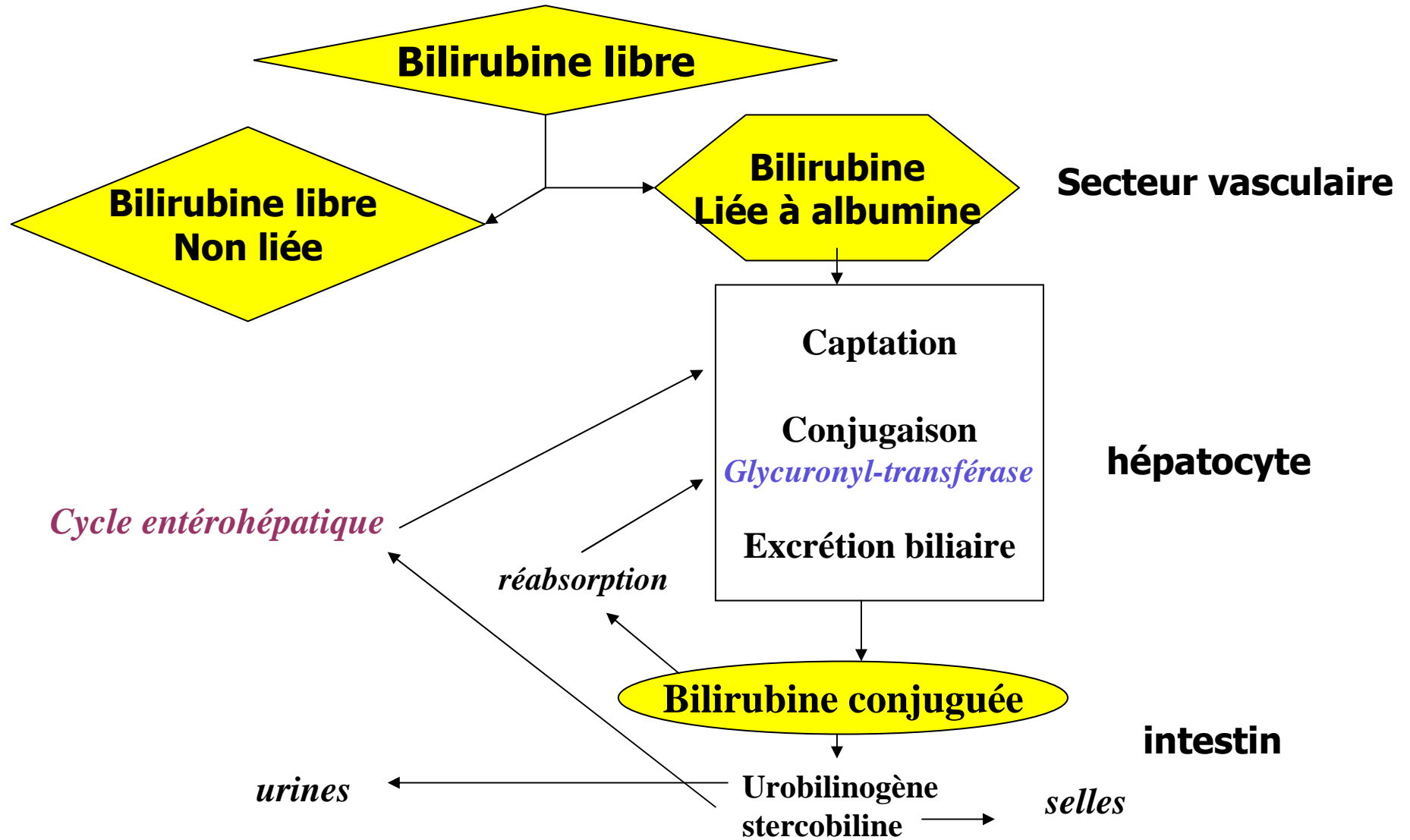
■ Test de coombs direct ou test direct à l'antiglobuline et groupe sanguin phéno RhKell



Diagnostic biologique des IFME chez le nouveau-né

- **Numération formule sanguine**
- **Dosage de bilirubine plasmatique:**
 - **Sur le cordon** valeur de base
 - **Répété** pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique
 - **Différentes fractions:**
 - Bili totale,
 - libre ou non conjuguée,
 - directe ou conjuguée
 - Risque de toxicité: BNL (bili libre non liée à l'albumine) et BIE
- **Test de coombs direct ou test direct à l'antiglobuline et groupe sanguin Rh Kell**

Métabolisme hépatique et excrétion





Tous les enfants ne sont pas égaux face à la bilirubine libre

■ Facteurs de toxicité cérébrale :

- Bilirubine libre non liée à l'albumine

- Bili libre $>350\mu\text{moles/L}$?
ou $> 500 \mu\text{moles/l}$?

■ Arsenal protecteur

- Quantité et qualité de l'albumine

- Barrière hématoencéphalique

- Durée d'exposition

- Type cellulaire et stade de développement

■ En clinique repérer les enfants à plus grand risque de toxicité

- Age post-natal

- Age gestationnel

- Acidose, deshydratation

- Infection

- Taux d'albumine

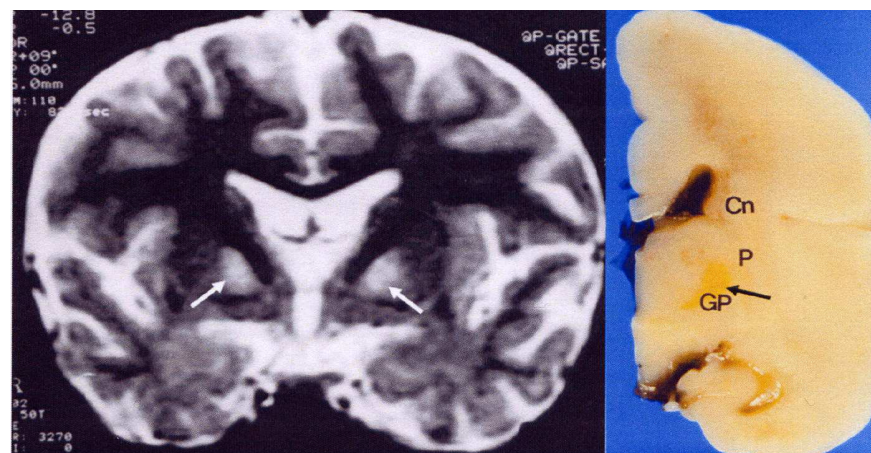
- Signes neurologiques

Ictère nucléaire: Encéphalopathie hyperbilirubinémique Chronique

- **Association clinique** de façon variable:
 - **Infirmité motrice de type athétosique**
 - **Surdité ou déficit auditif**
 - **Paralysie de l'oculomotricité (regard vers le haut)**
 - **Anomalie de l'émail des dents de lait**

- **Correspond à une fixation de bilirubine au niveau des noyaux gris centraux:**

Pallidum, noyaux sous thalamiques et noyaux auditifs et oculaires du tronc cérébral...



Incompatibilité ABO; G6PD et.....

terrain favorable: near term; allaitement maternel

Encéphalopathie aigue hyperbilirubinémique: un continuum d'expression clinique

d'après Bhutani et coll., 2006.

Début

- Difficultés alimentaires
- Faible réactivité somnolence
- Irritabilité, difficulté à être consolé
- Tendance à l'hyperextension du dos et de la nuque

intermédiaire

- Hypertonie des extenseurs progressive (nuque, dos...)
- Alternance de phase d'hyper et d'hypotonie
- Succion faible

avancé

- Succion absente
 - Mouvement de pédalage des membres inférieurs
 - Irritabilité franche
 - Enfant inconsolable
 - Cri perçant
 - Convulsions
 - Fièvre
 - Coma
-

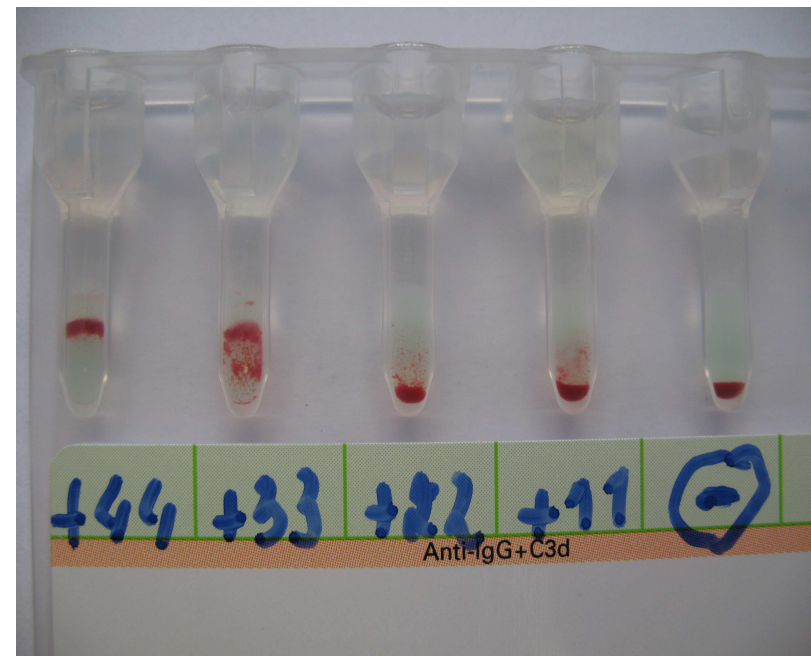
Test de Coombs direct ou test direct à l'antiglobuline positif

- Laboratoire dépendant...
- Très sensible mais n'a pas de valeur prédictive de symptomatologieen dehors des très fortes positivités (4 croix)

- Incompatibilités ABO
 - 60% +; 5% MHNN

■ Une véritable immunisation peut ne pas s'exprimer en coombs direct

- recours à l'éluion
- Toujours s'interroger sur une autre cause d'hémolyse



Coombs direct positif et IgRh de 28 SA

- **Positif en période néonatale après injection IgRh maternelle au 3ème Trimestre : 10-15%**
- **sans impact néonatal**

Etude CNRHP 2005-2006

	2005	2006	
<i>Nnés RhD nég</i> 38,5%	2%	2,08%	Incompat ABO (dont 72%O/A)
<i>Nnés RhD pos</i>	4,2%	5,31% *‡ Anti-D passifs:2,42% Incompat ABO ±antiD passifs:2,89%	*p<.001 vs RhDneg ‡p<.005 vs 2005



Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires

Prise en charge néonatale

■ Si anticipée (RAI)

- Naissance maxi 37 SA
- Evaluer d'anémie foetale (VACM) pour préparer une transfusion précoce
- Environnement pédiatrique adapté et équipé
- En cas d'ATCD de transfusion foetale
 - Moins symptomatique
 - Une seule détermination de groupe foetal

■ Si découverte

- RAI maternelles??
- Groupe mère?? Enfant??
- Bilan étiologique complet avant toute transfusion
- Premier bilan au cordon: Bilirubine, (groupe sanguin) et Coombs direct, numération et réticulocytes car «privilégier» l'adaptation post-natale
- Photothérapie intensive dans l'heure suivant la naissance
- Surveillance rapprochée
- Avoir « réserver » PSL adapté

IFME : Prise en charge néonatale de l'ictère

■ Ictère hémolytique

- A débuté in utero
- Evolue à un rythme propre et rapide

■ Dépistage dès la naissance (bili cordon) et premières heures de vie et répété

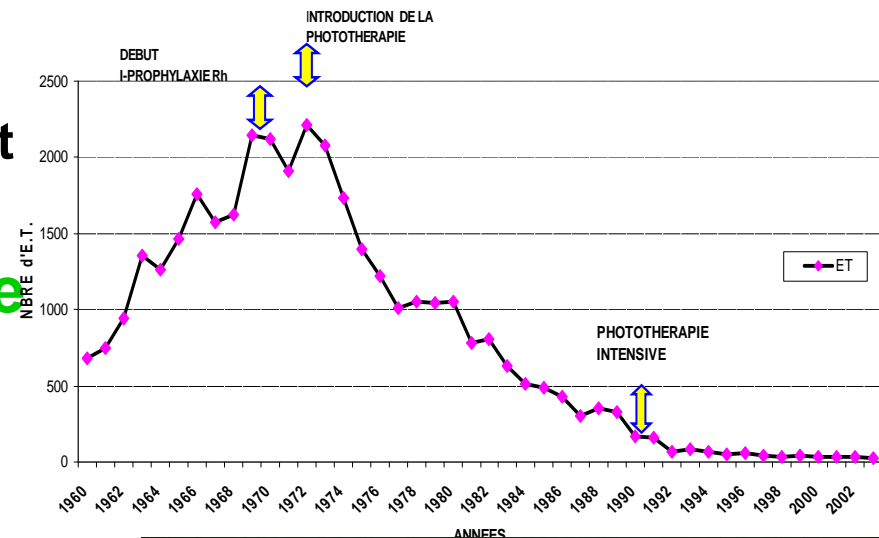
- BTC ou dosage sanguin

■ Photothérapie « immédiate » et en continu évaluée

■ Discuter exsanguino-transfusion

AC -CNRHP -2011

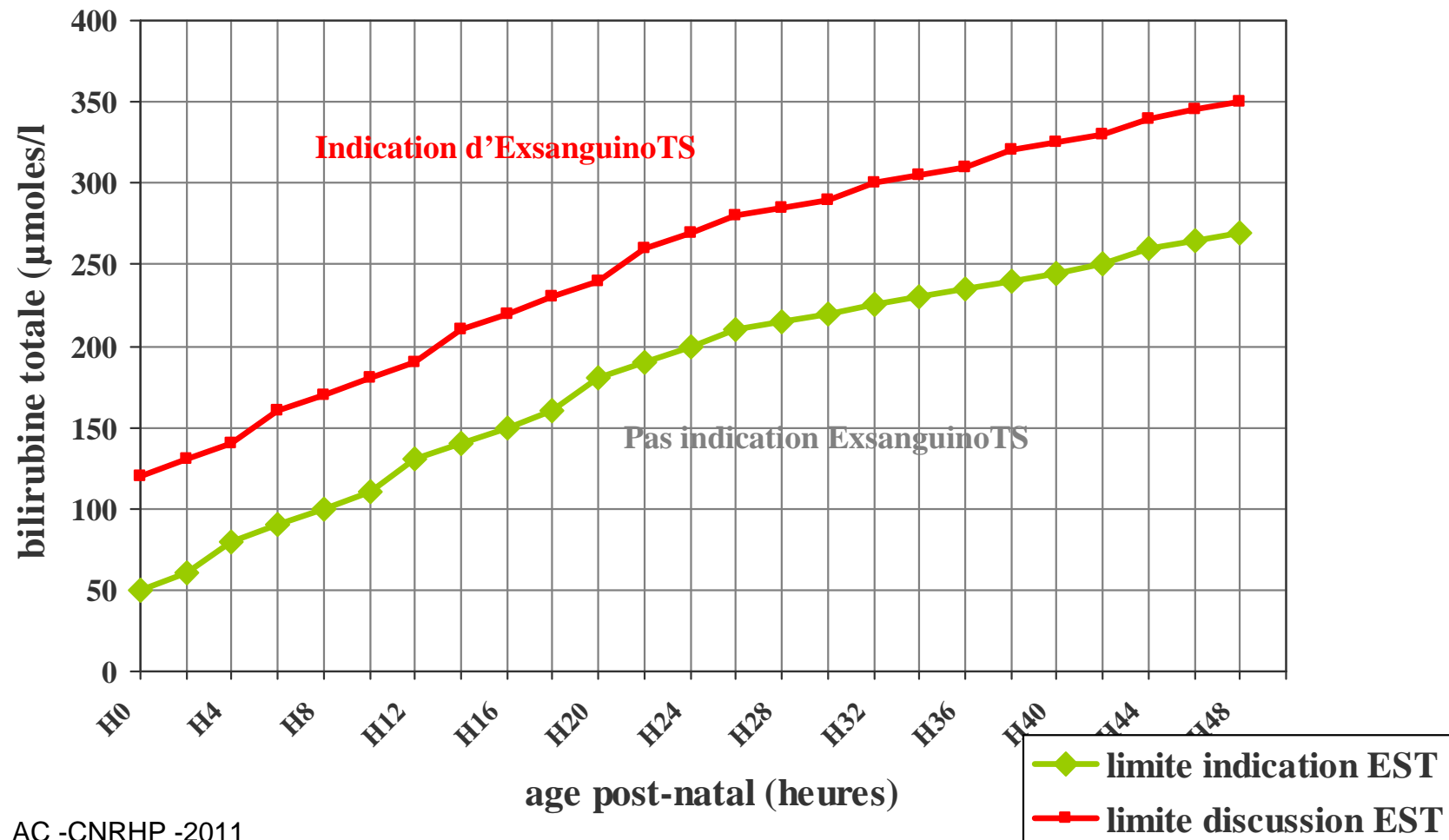
Evolution des exsanguinotransfusions néonatales au CHP puis CNRHP depuis 1960



Maladie Rhésus du nouveau-né (à terme)

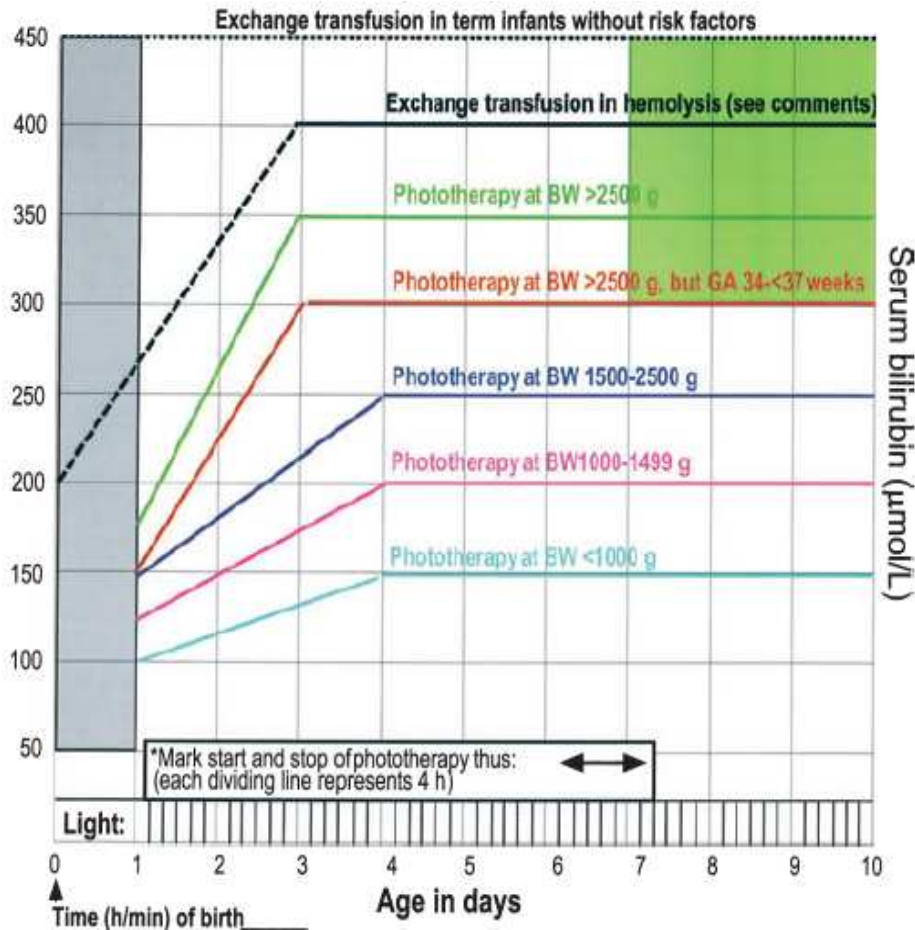
Indications d'exsanguinotransfusion (Diamond, 1995)

à pondérer avec PTI surtout en « précoce »

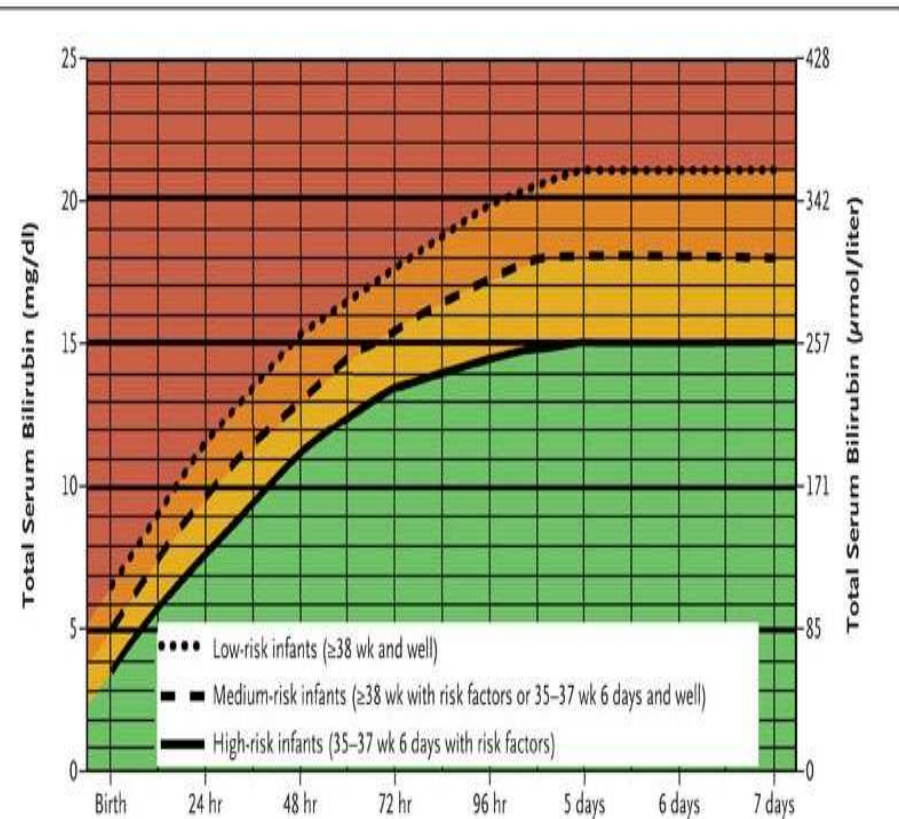


Courbes d'indication thérapeutique dans l'ictère

Norvège, 2011 Photothérapie efficace



AAP, 2004 Photothérapie intensive



Risk factors: alloimmunisation, G6PD, sepsis, asphyxia, acidosis, lethargy, T° instability, albumin < 3g/dl

Photothérapie

une « drogue » à base de photons

■ Efficacité

□ Spectre

420-490 nm)

□ Energie

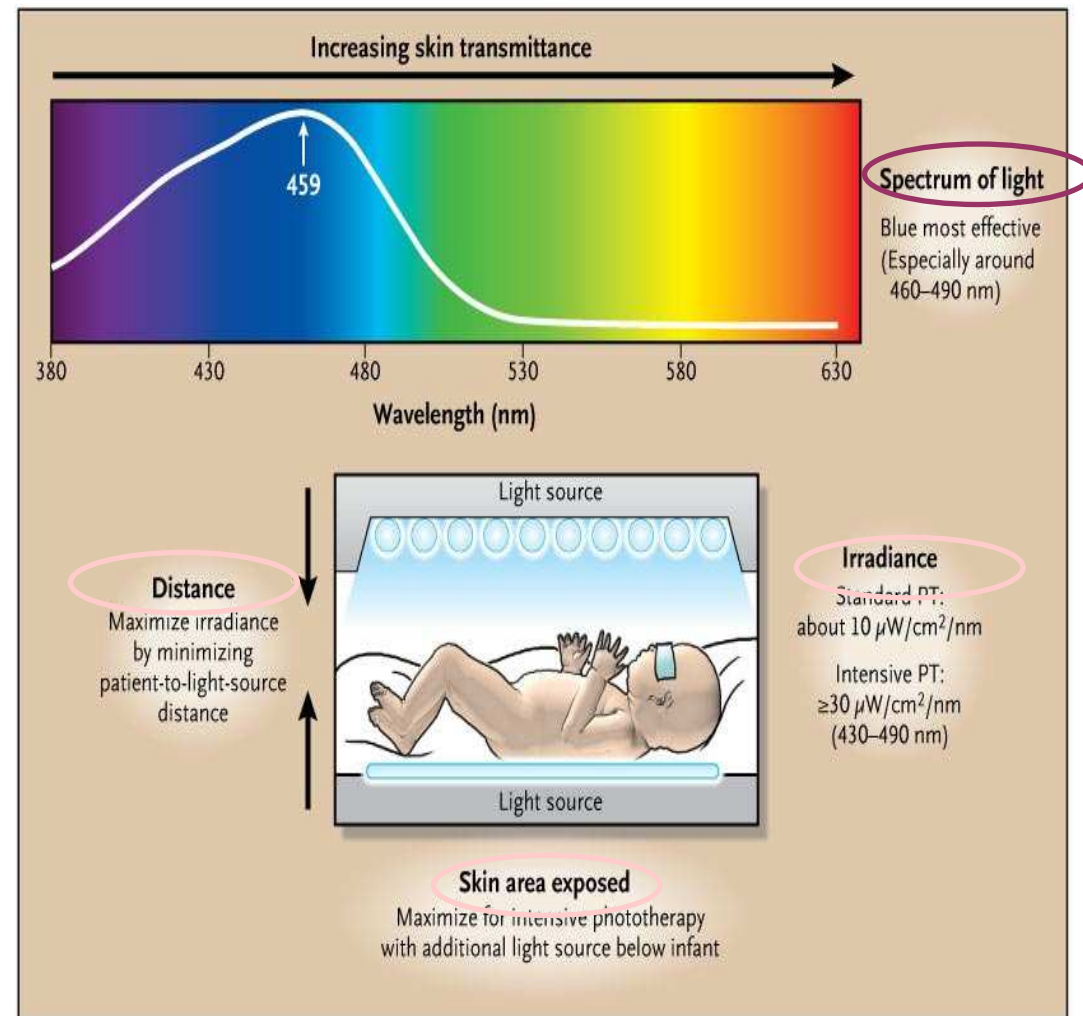
lumineuse

dispensée à la

peau: **irradiance**

- Design
- Distance entre source et enfant

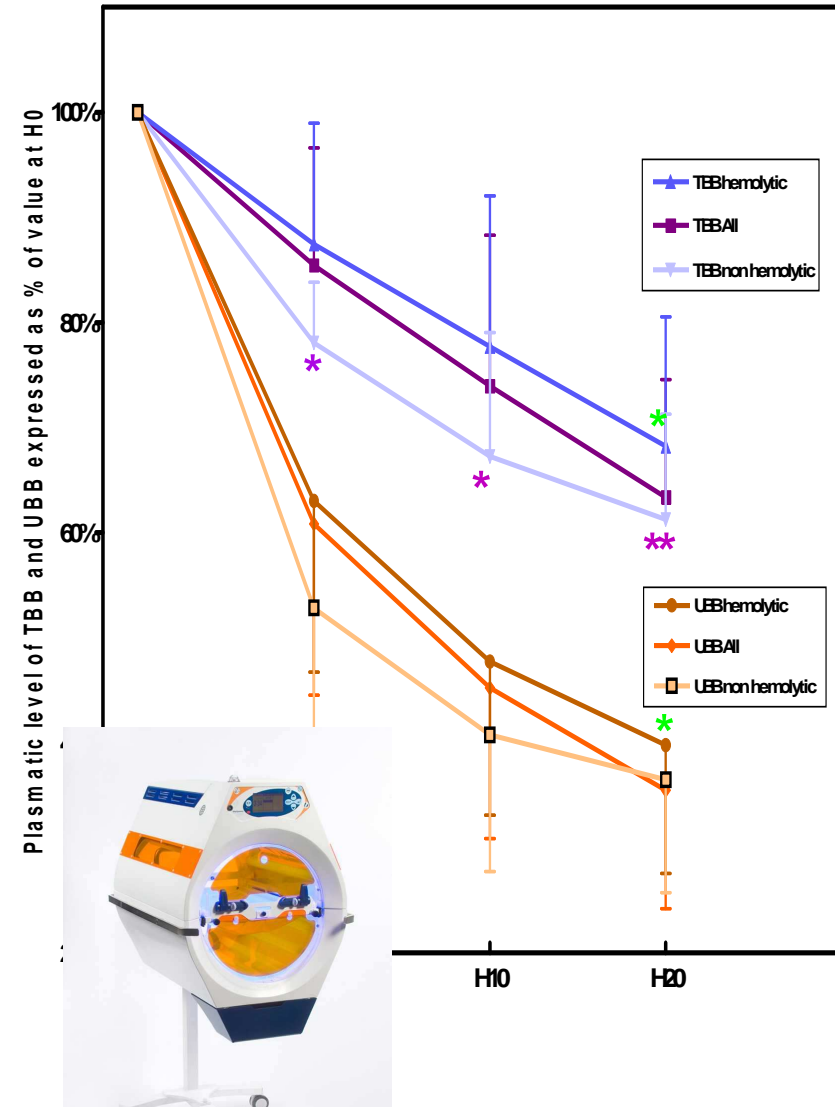
□ Surface cutanée exposée



Vitesse prévisible de décroissance de la bilirubine sous photothérapie

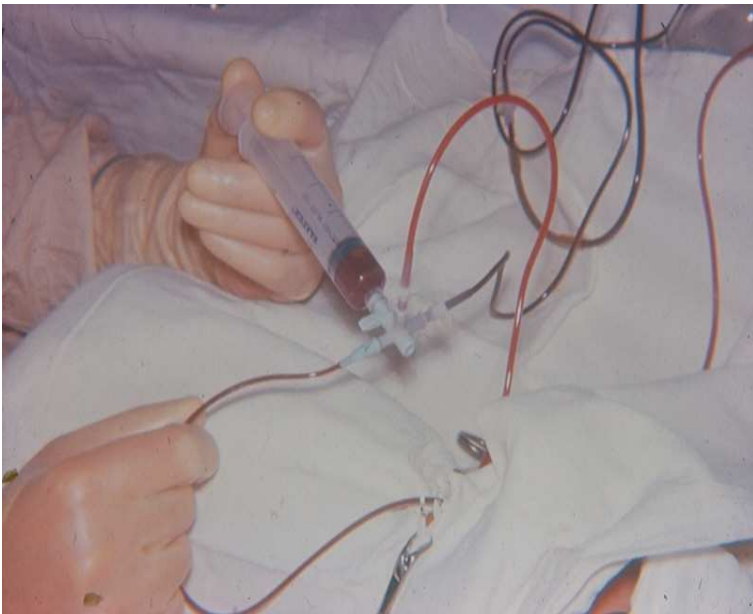
■ De façon approximative

- **Phototh. conventionnelle:**
 - ↘↘ bili de 25% en 24h
- **Phototh. Intensive:**
 - ↘↘ bili de 50% en 24h contre ↘↘ 42% avec systèmes bricolés



Exsanguinotransfusion

Indications doivent être pondérées: ictère résistant à la photothérapie et/ou associé à anémie



Procédure lourde (mortalité 0,3% et morbidité 24%) **visant à échanger 1,5 à 2 masses sanguines sur KT central**

Reconstitution de sang total
Avec du plasma frais congelé et un concentré globulaire de groupe O:

- de moins de 5 jours
- compatibilisé,
- irradié,
- CMV neg,
- à Hématocrite élevé,



Hyperbilirubinémie des incompatibilités: Thérapeutiques alternatives ou associées?

■ **Phénobarbital:**

□ **En post-natal :**

- pas d'intérêt supplémentaire /photo intensive

□ **En antenatal administration maternelle:**

- Dans les maladies rhésus en rétrospectif: 9% ET vs 52% ETNN

■ **Métalloporphyrines: Inhibiteur de l'hème oxygénase**

□ **Mais peu d'essais contrôlés en dehors G6PD**

■ **Hydratation mais surtout Alimentation régulière**

- **Mécanismes:** Lutte contre les pertes insensibles augmentées, facilite élimination urinaire de la bili métabolisée, limite le cycle entéro-hépatique

- Favoriser l'allaitement maternel « efficace »



Hyperbilirubinémie des incompatibilités: Thérapeutiques alternatives ou associées?

■ Immunoglobulines intraveineuses:

- **0,5-1g/kg**
- des anti-Rh...
- Résultat d'essais cliniques très variés
- AAP:OK si échec de photothérapie pour éviter une EST dans les maladies rhésus
- Mais: ↑ nbre TS tardives si ↓ PT et ET, faible effectif et hétérogènes

■ Albumine:

- **1,5g/kg sur 4H**
- Mécanismes: mobilise la bili tissulaire
- Pour:
 - passer un cap en attente ET (AAP)
 - Pour certains enfants plus à risque: hypotrophes, prématurés...



IFME: prise en charge de l'anémie

- **La correction de l'anémie repose sur la transfusion de concentré de globules rouges**
 - **CGR de groupe O, Kell neg, compatibilisé (avec le sang de la mère ou du nouveau-né), CMV neg, à hématicrite élevé, de moins de 5 jours**
 - **Donc grande spécificité des CGR utilisés**
 - **Attention CGR O ne veut pas dire CGR O RH-1**
- **Les limites transfusionnelles** pour ces anémies par hémolyse chronique sont mal définies mais le **chiffre de 8g/dl d'Hb si la tolérance est bonne** est « consensuel » pour la période néonatale
- **Le volume à transfuser doit être calculé pour optimiser le rendement transfusionnel** pour ces anémies par hémolyse chronique

IFME ⇒ Anémie hémolytique chronique

- **Le risque anémique persiste jusqu'à 3 mois,**
 - **surveillance hebdomadaire**
- **l'anémie peut être sournoise**
 - **Anémie tardive** des immunisations avec ictère très modéré
- **Chez les enfants transfusés in utero:**
 - **l'anémie est modérée à la naissance**
 - **l'érythropoïèse est durablement déprimée** avec dépendance transfusionnelle
- **Que proposer?**
 - **Transfusion itératives**
 - **Erythropoïétine:**
 - **Aucune preuve?**
 - **Fer: non**
 - **Risque de surcharge en fer**
 - **Ferritine élevée si dosage au cordon chez les rhésus**
 - **Acide folique: oui...**



Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires Et demain?

- **Moins d'incompatibilités RH1**
- **SI incompatibilités:**
 - Favoriser le **dialogue clinico-biologique** dès le début du **suivi de la grossesse pour** organiser un suivi optimal
 - **Coordonner les efforts obstétrico-pédiatriques** pour la prise en charge immédiate des IFME **dès la salle de naissance**
 - **Optimiser le dépistage de l'ictère et la photothérapie**
 - Développer des **traitements adjuvants de l'ictère et de l'anémie** à partir de **protocoles de recherche**