

Maladie hémolytique néonatale : Evolution de la présentation clinique et de la prise en charge

Dr Anne CORTEY

CNRHP Clinique

Pôle Périnatalité

Hôpital Armand Trousseau (AP-HP)

GHU Est Parisien

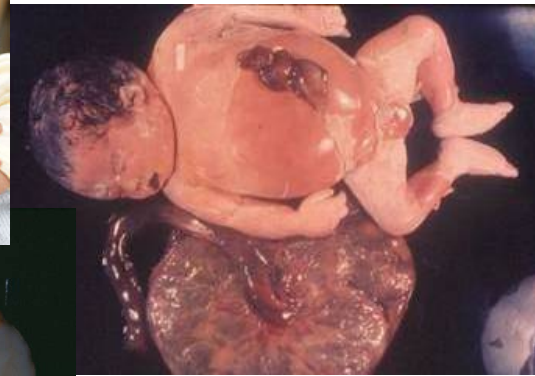
Maladie hémolytique néonatale

- La maladie hémolytique néonatale est **le plus souvent liée à une allo-immunisation maternelle.**
 - Même si synonyme de « maladie rhésus », d'autres causes ne doivent pas être oubliées.
- La prévalence a diminué nettement avec la prophylaxie rhésus et les progrès des techniques anténatales ont réduit la mortalité périnatale:
 - la survie est actuellement de l'ordre de 95 %;
- Les progrès faits sur l'ante-natal contrastent avec le **manque de protocoles consensuels pour la prise en charge post-natale.**

Maladies hémolytiques néonatales

Expression clinique

- **Large spectre clinique périnatal de l'hémolyse:**
 - **anémie et ictère**
 - Test de Coombs positif à anasarque avec décès in utero
- **Mortalité et morbidité varient**
 - spécificité de l'anticorps et sa concentration
 - variables immunologiques individuelles



Maladie hémolytique néonatale

quelques chiffres

- **IFME**: incidence clinique: **4/1000 naissances**
 - **la plus fréquente est l'IFME ABO**
 - 50% des ictères hémolytiques sont liés à IFME ABO
 - Souvent très précoce parfois antenatal
 - les formes graves sont rares: 0,5 à 2 pour 1000 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)**
 - **anti-KEL1**
- **Autres causes**
 - **Anomalies de membranes**: sphérocytose, elliptocytose, pyropoikilocytose
 - **Déficit enzymatiques** : G6PD, PK
 - **Alpha-thalasseemies majeures**

Maladie hémolytique néonatale

Circonstance de prise en charge

- **Naissance chez une femme avec RAI positives en début ou en cours de grossesse et suivi régulier**
 - Naissance programmée à 37 SA
 - Cas particulier de l'activation de l'immunisation en fin de grossesse
 - Immunisation ayant motivé des transfusions fœtales:
 - Souvent moins symptomatique et évite prématurité
 - ☀ Transmission IH et lien mère-enfant entre équipe ante et post-natale
- **Naissance chez une femme avec RAI positives découvertes au 8^{ème} mois ou à l'entrée en salle d'accouchement:**
 - Urgence d'identification et d'historique
- **Naissance chez une femme ayant des RAI négatives** mais de **groupe sanguin O avec antécédents** d'enfant + ictère traité avant H24 (photothérapie ou exsanguino-transfusion)
- **Anomalies du rythme cardiaque fœtal:** rythme sinusoidal

Maladie hémolytique néonatale

Présentations cliniques



- **Signes d'hémolyse précoces et d'évolution rapide:**
 - **Ictère:**
 - A bilirubine non conjuguée par $\uparrow\uparrow\uparrow$ de production de Bilirubine,
 - Seul signe clinique néonatal chez l'enfant de mère immunisée dans 50% des cas
 - Parfois avec une importante part de bilirubine conjuguée
 - **Anémie régénérative d'installation rapide**
 - **Hépatosplénomégalie**
- **Parfois**
 - Anasarque ou pré-anasarque
 - « blue-berry muffin syndrome »



Maladie hémolytique néonatale

Présentations cliniques atypiques



- **Formes purement anémiques**
 - MHNN Kell
 - MHNN ABO (parfois)
 - Maladie hémolytique ayant bénéficié de transfusions fœtales (> 2)
- **Thrombopénie sévère associée**
 - Peut être liée à la sévérité de la MHNN
 - Toujours rechercher une incompatibilité plaquettaire associée
- **Formes avec cholestase majeure et précoce**
 - Souvent formes graves de la vie fœtale
 - Mécanismes mal élucidés
 - Toujours résolutive
 - **Décision thérapeutique difficile** (le risque d'ictère nucléaire existe) mais aidée par le dosage de bilirubine intraérythrocytaire

Maladie hémolytique néonatale

Attitude immédiate

- **Si possible avant la naissance anticiper les besoins transfusionnels**
 - Récupérer les RAI et l'identité de la mère
- **Assurer l'adaptation cardiorespiratoire** en évaluant la gravité de l'atteinte
- **« Doser » l'anémie, l'ictère au cordon** (gaz du sang)
- **Démarrer dès que possible la photothérapie intensive** (même si enfant pas très jaune cliniquement)
- **Toujours avant de transfuser et au plus tard à H6 de vie** prélever :
 - Bilirubine totale et conjuguée
 - NFS et réticulocytes
 - Une détermination de groupe et DAT au moins (☀ si transfusions fœtales !!!!)
 - Frottis de bonne qualité

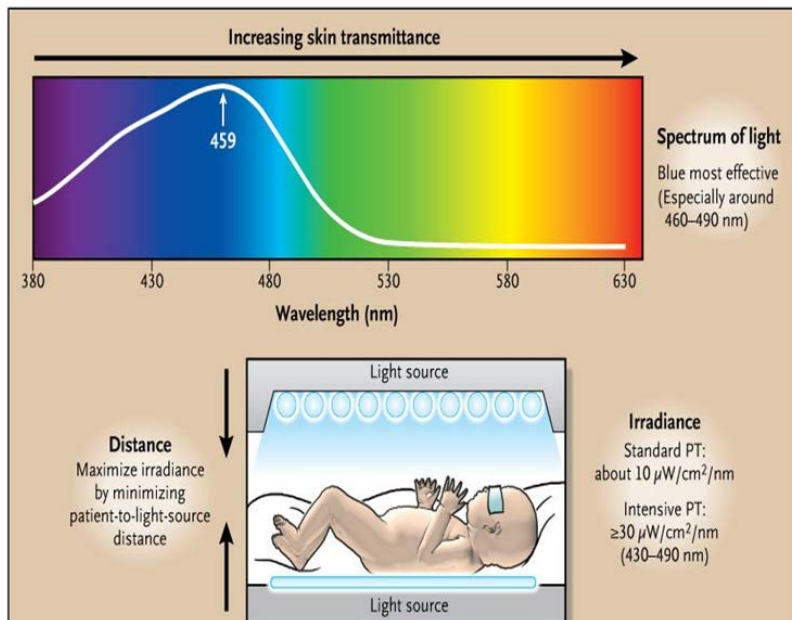
**Mme Lu. G3P2 de groupe A RhD pos,
RAI pos à 3 mois de grossesse**

- **35 SA consulte pour MAP**
 - Anomalies du **RCF de type « sinusoidal »**; Naissance par césarienne **d'Ethan pâle et cyanosé avec mauvaise adaptation à la vie extra-utérine ⇒ cardiopathie évoquée**
 - EFS (délocalisée) contacte salle de naissance pour **RAI mme Lu pos à anti-RH4**
 - **Mère: Hémorragie de la délivrance**
- **Ethan Mo. transféré par SAMU en cardiologie**
 - Premier bilan : **Hb 5g/dl motivant une transfusion en urgence vitale immédiate (O RhD neg)**
 - **Devant bilirubine à 110µmol/l, l'histoire est retracée** et dans le même temps l'EFS et les établissements de santé font le **lien mère (LU) et enfant (MO)**
- **Incident transfusionnel sans conséquence**

Maladie hémolytique néonatale - traitement

Hyperbilirubinémie – 1^{ère} ligne: Photothérapie

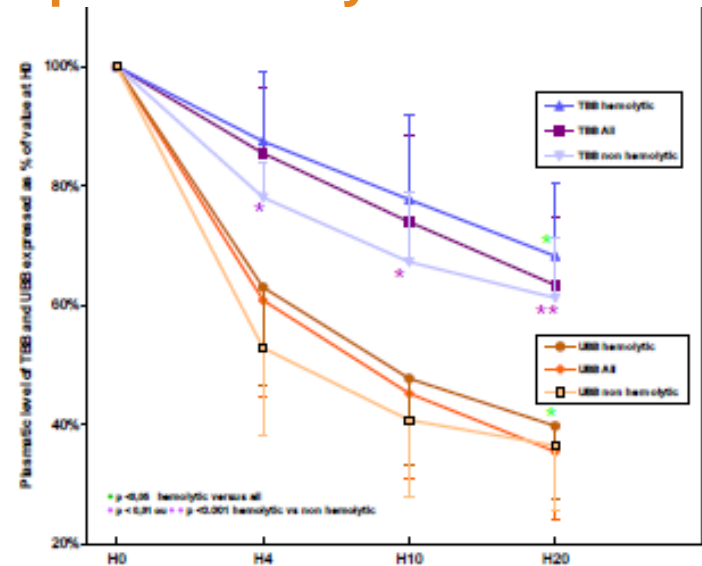
Une thérapeutique
à base de photons...



Skin area exposed
Maximize for intensive phototherapy with additional light source below infant



....Symptomatique qui ne traite pas l'hémolyse évolutive



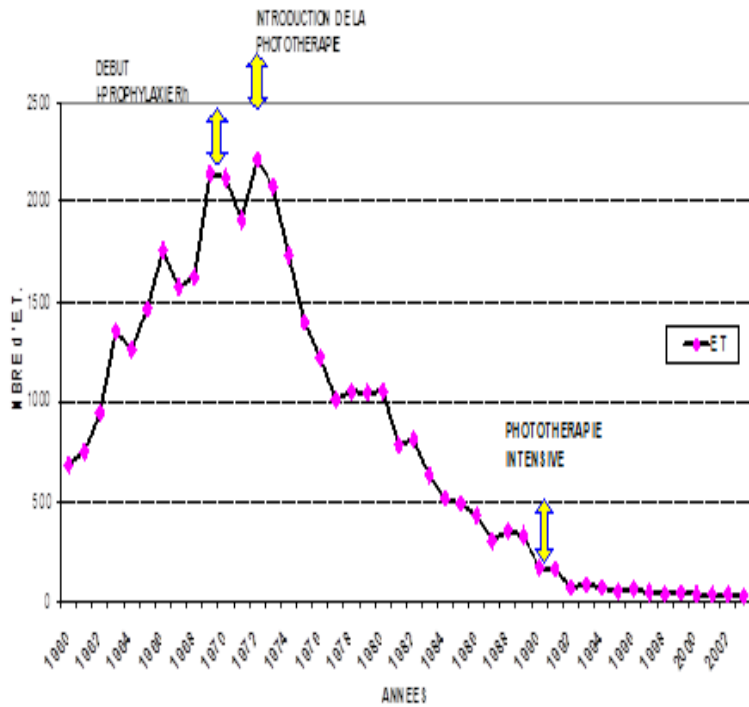
Ictère des MHNN
= **photothérapie intensive**

Maladie hémolytique néonatale - traitement

Hyperbilirubinémie – 1^{ère} ligne: Photothérapie intensive

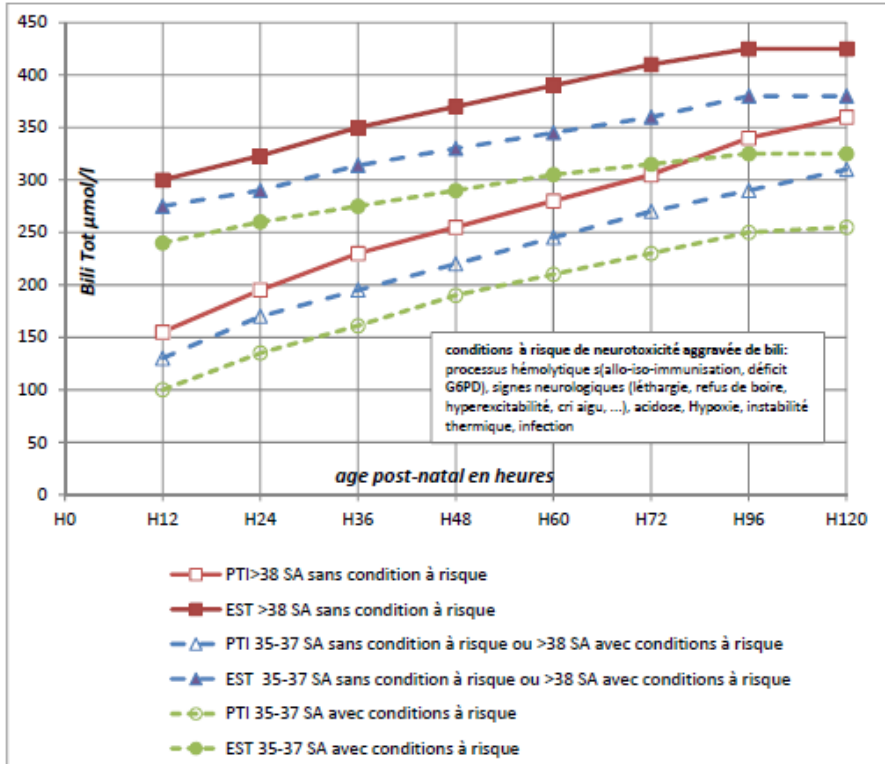
Une efficacité redoutable

Evolution des exsanguinotransfusions néonatales au CHP puis CNRHP depuis 1960



Des indications consensuelles?

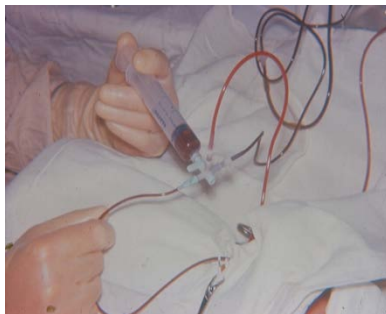
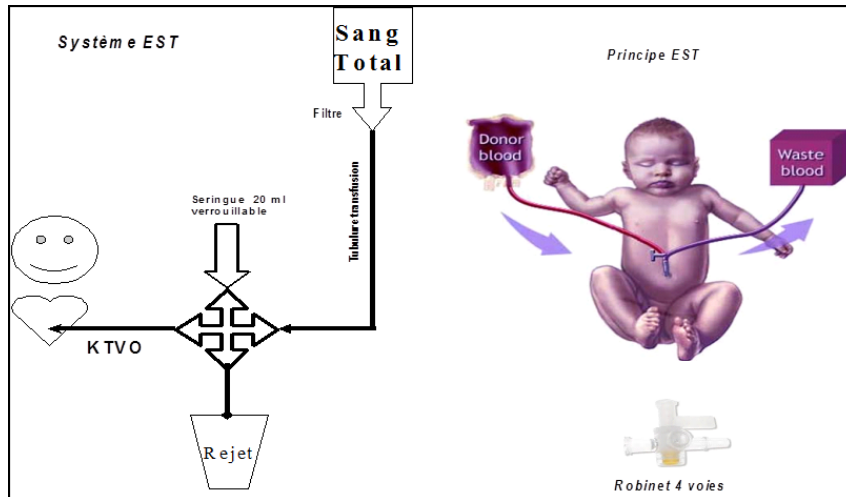
Si phototherapie non intensive poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine 50µmol/l plus basses que celles indiquées sur ces courbes



Les ictères de la MHNN imposent une PTI précoce prolongée au moins jusqu'à 72h post-natales et surveillée par des dosages de bili/6-12h

Maladie hémolytique néonatale - traitement

Hyperbilirubinémie – recours: Exsanguino-transfusion



- **Efficace mais:**

- **Délai obtention** du sang total et des PSL
- **Morbidité 24%** et mortalité 0,3%
- Manque d'expérience croissante du fait progrès PT
- Pas d'impact sur le pronostic neuro à long terme si restriction indication: si Indication précoce 69% MHNN ont une EST versus 20% si indication tardive (échec de PTI) (Lopriore, 2010)
- **Moins d'anémie tardive?** (effet sur les anticorps)

Maladie hémolytique néonatale

Hyperbilirubinémie – Exsanguino-transfusion

- Sur les trois dernières années:
 - réalisées par le CNRHP: en 2012: 9; 2013:11; 2014: 6
 - Critère d'indication principal: Hyperbilirubinémie avec anémie ou hyperbili échappant à la PT

| Etiologie de la maladie hémolytique néonatale | | Nombre (/ 26) | Age à l'indication | contexte |
|---|---------------------------------|---------------|--|--|
| Incompatibilités foeto-maternelle érythrocytaires | Rhésus D (RH1) ou D+C (RH1+RH2) | 12 | ≤ H12-24 sauf 1 à J3 (IFME non identifiée) | - 8 sur activations récentes - 90% enfants prématurés extraits <37 SA sur anomalies de RCF - 2 IFME méconnue (RAI) |
| | Rhésus petit-c (RH4) | 2 | ≤ H12-24 | |
| | Anti-E (RH3) | 1 | ≤ H12-24 | |
| | ABO | 5 | H24-H48 | |
| Autres MHNN | G6PD | 5 | J3-J7 | |
| | Inconnue | 1 | 7 jours | |

Maladie hémolytique néonatale Hyperbilirubinémie - IGIV

Action sur le mécanisme de l'hyperbilirubinémie

- Blocage de l'hémolyse démontré (mécanisme précis pas connu)
- Réduit le recours à l'exsanguino-transfusion et la durée de photothérapie de façon significative
 - dans les IFME ABO (méta analyse Cortey, 2014)
 - MHNN rhésus? Contradictoire mais expérience CNRHP (ci-joint: anti-RH4)
- Mais
 - Effet-dose (1g/kg)
 - Répondeurs et non répondeurs
 - Effets secondaires rapportés à confirmer
- Donc réservé aux formes sévères résistantes à la photothérapie intensive bien conduite – 1g/kg

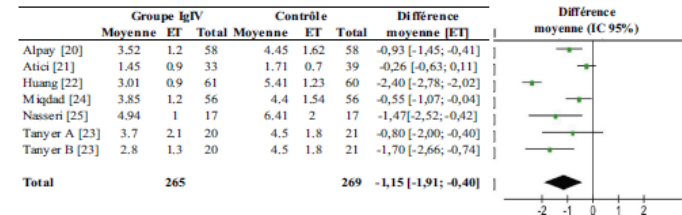


Figure 2. Durée de la PT pour chaque essai et globalement. PT: photothérapie; IgV: immunoglobulines intraveineuses; ET: écart-type; IC: intervalle de confiance.

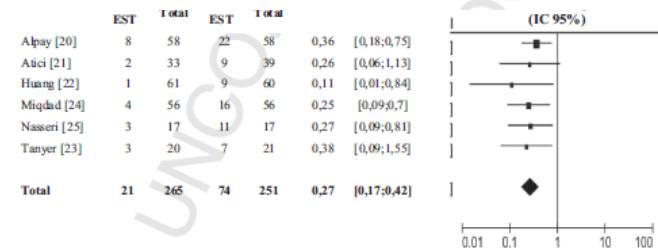
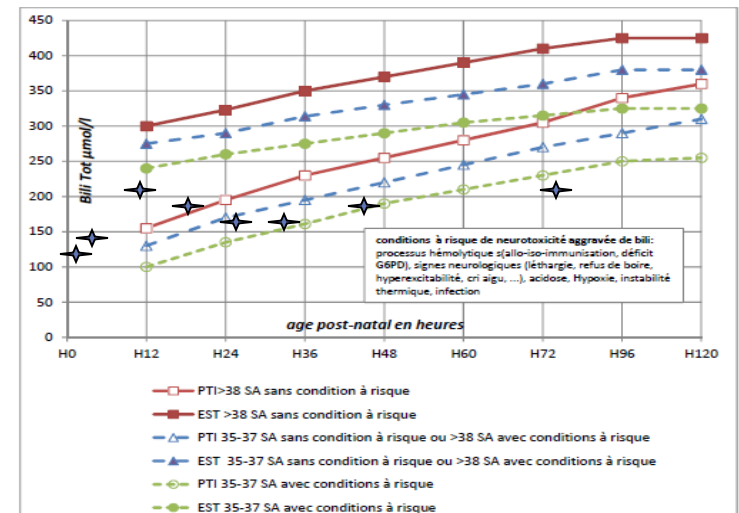


Figure 1. Risque relatif du recours à l'EST. Pour l'essai de Tanyer et al. [23], dans cette figure, les deux groupes de dose ont été agrégés. La surface des carrés reflète le poids de l'étude dans l'analyse statistique. IgV: immunoglobulines intraveineuses; EST: exsanguino-transfusion; IC: intervalle de confiance; RR: risque. Si photothérapie non intensive poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine 50µmol/l plus basses que celles indiquées sur ces courbes



Maladie hémolytique néonatale

Hyperbilirubinémie – Autres thérapeutiques

- **Albumine:**

- Appel de la bilirubine dans le flux circulatoire
- Renforce les moyens de défense face à l'hyperbilirubinémie (Albuminémie <30G/l est une condition à risque de neuro-toxicité aggravée (cf courbe d'indication))
- **Pratique du CNRHP validée** par des dosages de **Bilirubine intra-erythrocytaire et de bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine.**
 - **Chez le rat** en hyperbili chronique ou aigue l'albumine associée à la PT ou EST va diminuer la bilirubine totale mais surtout la bilirubine intra-cérébrale

- **Phénobarbital:**

- En antenatal à la mère diminue la bilirubinémie au cordon et la progression post-natale

- **Métalloporphyrines:**

- **Inhibiteur de l'héme-oxygénase**
- Très efficace mais doit démontrer son innocuité
- Une **forme orale est en cours d'essai**

- **Hydratation:**

- **Si prématuré et photothérapie intensive avec lampes fluorescentes** veiller aux pertes hydriques
- **Si enfant dénutri ou deshydraté compléter avec du lait artificiel et pas d'eau sucrée**

Maladie hémolytique néonatale

Anémie

- **Existe dès la naissance ou apparaît entre une et trois semaines après la naissance**
 - Parfois le seul signe dans les immunisations Kell ou dans les formes avec transfusions fœtales
 - Parfois **surprenante** à 15j- 3 semaines quand la MHNN a été peu symptomatique initialement: **anti-E (RH3)**
- **Toujours évolutive à une vitesse inconnue mais impose un contrôle de NFS et de tolérance clinique hebdomadaire jusque 1 mois ½ et tous les 10-15 jours jusque 3 mois ou à reprise d'une hématopoëise autonome**
 - En cas de **transfusion fœtale (>3)** il y a un risque de « sidération médullaire » avec une **anémie arégénérative avec neutropénie prolongée**
- **Indications transfusionnelles sont mal codifiées** mais le volume à transfuser doit être calculé sur une hémoglobine cible de 14g/dl

Maladie hémolytique néonatale

Anémie et thérapeutiques

- **Erythropoeitine**

- Pas d'efficacité démontrée
- Pas de raison univoque pour développement de l'anémie tardive
- Thérapeutique parentérale, douloureuse, couteuse
- Nécessité d'études et de discuter au cas par cas (sang rare, prématuré...)

- **Supplémentation martiale: à proscrire**

- Etude CNRHP clinique (Dr JC Galiay) sur une centaine de nouveau-nés de mère immunisées
 - A la naissance: ferritine varie entre 885,7 et 1105 µg/l si une ou plus de 2 transfusions fœtales contre 450,7 µg/l si pas de transfusions fœtale
 - Entre 4 et 6 mois la ferritine revient dans les « normes » ou est basse.

- **Acide folique:** oui mais plutôt pourquoi pas?

Maladie hémolytique néonatale

Fin de suivi

- **À quatre mois de la dernière transfusion: consultation synthèse et catharsis**
 - S'assurer que l'immunisation a été comprise et intégrée pour l'avenir: information couple
 - Titrage et dosage de l'anticorps en cause + contrôle RAI maternelle
 - S'assurer que les RAI de l'enfant sont négatives
 - Souvent se négativent seulement après 6 mois
 - **Sérologies post-transfusionnelles**
 - **Conseils en vue d'une prochaine grossesse**

Maladie hémolytique néonatale

En conclusion

- La maladie hémolytique mobilise les pédiatres du **diagnostic précoce à la fin de l'ictère mais bien au-delà du fait de l'anémie chronique.**
- L'incompatibilité ABO reste la plus importante des maladies hémolytiques néonatales.
- Les progrès de la photothérapie ont permis un net recul des exsanguino-transfusions mais d'autres thérapeutiques se développent sans être consensuelles.
- La prise en charge optimale des **maladies hémolytiques néonatales par incompatibilités** impose une **coordination et une communication étroite** entre pédiatres, obstétriciens, biologistes spécialisés en immunohématologie et établissements de transfusion sanguine.

Merci

