Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires

A. Cortey, A. Mailloux, S. Huguet-Jacquot, V. Castaigne-Meary, G. Macé, A. N'Guyen, M. Berry, F. Pernot, J.-C. Galiay, F. Lattes, B. Blanchard, B. Carbonne

Le diagnostic et la prise en charge des incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires (IFME) restent une importante activité des pédiatres de maternités et des professionnels de la naissance. Si les incompatibilités ABO représentent la plus grande cause des maladies hémolytiques néonatales actuellement, les autres incompatibilités fœtomaternelles, beaucoup plus rares, n'ont pas disparu. À côté des IFME de spécificité RH1 en voie de raréfaction, les incompatibilités RH3, RH4 et KEL1 prennent de l'importance. Le diagnostic de toute incompatibilité du système rhésus et KEL devrait être fait pendant la grossesse et non en urgence devant les complications anémiques fœtales ou hyperbilirubinémiques postnatales. Ceci est possible si le calendrier de surveillance des agglutinines irrégulières pendant la grossesse est respecté, le diagnostic évoqué sur tout ictère et/ou anémie néonatals précoce(s) ou prolongé(e)(s). Le diagnostic des incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires repose sur un dialogue multidisciplinaire organisé au sein de chaque établissement de santé entre les obstétriciens, les néonatologistes, les spécialistes de l'immunohématologie périnatale ainsi que le milieu transfusionnel. En effet, de nombreux progrès ont révolutionné ce domaine : en anténatal dans le diagnostic non invasif des incompatibilités (génotypage des groupes sanguins du fœtus sur sang maternel) et celui de leurs complications anémiques fœtales (vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale), mais aussi dans la prise en charge postnatale avec les innovations de la photothérapie, le développement de traitements adjuvants, enfin l'évolution des thérapeutiques transfusionnelles anténatales et postnatales.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Incompatibilités érythrocytaires ; Maladie hémolytique néonatale ; Anémie fœtale ; Photothérapie intensive ; Génotype de groupe sanguin fœtal ; Vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne ; Recherche d'agglutinines irrégulières et identification ; Test de Coombs direct ; Transfusion ; Hyperbilirubinémie sévère

Plan

- **Introduction** **1**
- **Physiopathologie et épidémiologie** **2**
  - Antigènes concernés 2
  - Mécanismes de développement d'une immunisation et conséquences 2
  - Épidémiologie 5
- **Conséquences de l'immunohémolyse : éléments du diagnostic** **5**
  - Diagnostic clinique 5
  - Diagnostic biologique 8
- **Prise en charge (et surveillance) des IFME pendant la grossesse** **11**
  - Schéma de surveillance d'une grossesse immunisée 11
  - Traitement de l'anémie fœtale : transfusions in utero (TIU) 12
- **Prise en charge et surveillance des IFME après la naissance** **13**
  - Règles générales 13
  - En salle de naissance 14
  - Premières heures 14
  - Après la première semaine 17
- **Prévention** **18**
  - Primaire 18
  - Secondaire : en cas de désir d'un nouvel enfant chez une femme immunisée 19
- **Conclusion** **20**

Introduction

Les incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires (IFME) sont définies par la fixation d'alloanticorps maternels sur le globule rouge du fœtus, anticorps transmis pendant la grossesse et qui ont pour cible les antigènes de groupes sanguins du fœtus, d'origine paternelle. Les complexes immuns ainsi formés provoquent une immunohémolyse tissulaire. Le syndrome hémolytique s'exprime de deux façons chez l'enfant : une anémie qui peut débuter in utero et se prolonge pendant plusieurs semaines après la naissance, et une hyperbilirubinémie (donc un ictère) précoce et rapidement croissante après la naissance.

Volume 7 > n°3 > juillet 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017(12)40368-4

Les IFME représentent un domaine de l'immunohématologie périnatale qui se manifeste toujours après la naissance, mais parfois aussi pendant la grossesse, mobilisant donc les expertises biologiques, obstétricales, pédiatriques et transfusionnelles. L'histoire de la « maladie rhésus » (terme réservé en théorie aux IFME de spécificité anti-RhD ou anti-RH1, mais par extension appliqué à d'autres spécificités) est très informative : initialement décrite en 1912 sous le nom d'« erythroblastosis foetalis » avec une riche symptomatologie (anasarque, ictère et anémie sévères), elle n'est reliée à une physiopathologie immunologique et au « facteur rhésus » que seulement 30 ans plus tard. La prise en charge de l'anémie fœtale se développe 50 ans après ces descriptions. Enfin, dans les années 1960, ce sont affinées des méthodes de diagnostic de cette IFME RH1, et développés des moyens d'apprécier le risque et le degré d'atteinte fœtale ainsi que la prévention. Cette dernière, basée sur l'injection d'immunoglobulines anti-D (IgRh), a permis par sa généralisation, la réduction drastique de l'expression fœtale et néonatale de la « maladie rhésus RH1 ». Ainsi, en 50 ans une pathologie périnatale létale devenait accessible au diagnostic, au traitement, et est presque entièrement prévenue.

Aujourd'hui pourtant, les incompatibilités de spécificité anti-RH1 n'ont pas complètement disparu, et si les IFME les plus fréquentes sont actuellement les incompatibilités ABO, celles de spécificité anti-KEL1, -RH4, -RH3 à manifestations anté- et postnatales sont de plus en plus souvent décrites, ce d'autant qu'elles ne sont pas accessibles à une immunoprophylaxie. Le retard de diagnostic de l'incompatibilité érythrocytaire peut encore être à l'origine d'une mort périnatale (anasarque fœtoplacentaire) ou d'un handicap grave chez l'enfant. Ces complications, aujourd'hui rares, témoignent de la sous-estimation des situations d'IFME par les cliniciens et les biologistes. Pourtant, les moyens de diagnostic (génotypage de groupe sanguin fœtal non invasif) et de surveillance (vélocimétrie Doppler du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne) ont progressé, de même que les techniques de prise en charge du fœtus (transfusion fœtale) mais aussi du nouveau-né (photothérapie intensive).

Au total, la prise en charge du désordre hématologique périnatal que représente l'IFME impose une approche multidisciplinaire par des spécialistes de cette période de développement : biologistes experts en immunohématologie périnatale et transfusion, gynécologues-obstétriciens référents dans le domaine anténatal et pédiatres néonatologistes avertis, approche enrichie des progrès récents diagnostiques et thérapeutiques.

■ Physiopathologie et épidémiologie

Antigènes concernés

Groupes sanguins impliqués

Parmi les 250 groupes sanguins répertoriés, environ 100 ont été impliqués dans les IFM [1, 2].

À côté des antigènes privés (présents seulement chez quelques familles) ou publics (absents chez moins de deux sujets sur 1 000), les antigènes le plus fréquemment « symptomatiques » sont ceux de fréquence moyenne (10 % à 90 %) au sein des systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et MNS.

Les antigènes des quatre systèmes (ABO, lewis, P, H) sont des antigènes « rapportés » : carbohydrates générés par des glycosyltransférases exprimés tard pendant la grossesse (avec antigènes P et lewis non retrouvés chez le fœtus) et aussi sur d'autres cellules que les hématies. En revanche, les autres antigènes cités sont des antigènes intégraux : produits directs des gènes des protéines membranaires. Ils sont spécifiques des hématies et exprimés pleinement dès la vie embryonnaire (RH1, RH4, RH3, KEL1, etc.) [1, 3].

Les anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin résultent pour la plupart d'une « hétéro-immunisation » anti-A ou anti-B, ou d'une allo-immunisation secondaire à l'exposition au marqueur antigénique « étranger », non présent sur ses propres globules rouges à l'occasion d'une transfusion ou d'une hémorragie fœtomaternelle (HFM) (anti-RH1, anti-RH4, anti-KEL1, etc.), souvent occulte. Certains (anti-MNS1, anti-RH3, anti-RH8, etc.) peuvent être d'origine naturelle.

De l'anticorps à l'immunohémolyse

Induction d'une IFM

Pour induire une IFM, les anticorps doivent :

- être de type IgG qui sont les seuls anticorps qui traversent le placenta ;
- avoir une concentration circulante chez la mère suffisamment élevée (cf. infra) ;
- avoir une affinité suffisante pour l'antigène ;
- être apte à activer, par leur région Fc, les récepteurs des macrophages.

Expression de la maladie hémolytique

L'expression de la maladie hémolytique chez l'enfant, donc du conflit antigène-anticorps de l'IFME, est conditionnée par :

- la quantité des anticorps dans la circulation maternelle, le flux du transfert fœtal des anticorps associés à l'expression antigénique cible sur les globules rouges fœtaux qui augmentent avec la progression de la gestation ;
- la spécificité antigénique (manifestations fœtales pour RH1, KEL1 et RH4, exceptionnelles avec RH3) mais aussi certaines caractéristiques des anticorps (sous-classe par exemple), et les interactions entre systèmes immunitaires maternel et fœtal.

Actuellement, aucun de ces éléments n'est accessible à des techniques d'exploration simples, prédictives et de routine.

Mécanismes de développement d'une immunisation et conséquences

Développement des anticorps

Circonstances déclenchantes

Le développement d'anticorps dirigés contre les groupes sanguins chez une femme résulte de deux circonstances principales.

La transfusion et la grossesse sont les principales conditions qui peuvent induire le développement d'anticorps et sont à rechercher à l'interrogatoire. Le développement d'anti-RH1 est possible, même en cas d'immunoprophylaxie à la grossesse précédente, sachant qu'il est souvent difficile rétrospectivement d'affirmer que le traitement a été optimal (délai après l'HFM et adaptation des doses). Toxicomanies ou greffes sont aussi des circonstances d'immunisation érythrocytaire mais restent exceptionnelles.

L'origine transfusionnelle d'une immunisation maternelle est en France très rare du fait de la réglementation transfusionnelle : respect de la phénocompatibilité des concentrés de globules rouges (CGR) sélectionnés en transfusion et choix de produit KEL : -1 pour tout sujet féminin [4, 5]. Ceci est néanmoins possible pour des femmes ayant des antécédents d'hémothérapies ou ayant séjourné à l'étranger où ces règles transfusionnelles sont d'application récente.

Au cours ou décours d'une grossesse

Les anticorps antiérythrocytaires peuvent se développer au cours ou au décours d'une grossesse par activation du système immunitaire maternel, après une première étape de sensibilisation par des hématies fœtales porteuses de caractéristiques paternelles parvenues dans la circulation maternelle.

Ce passage d'hématies correspond à des HFM qui sont spontanées et dans ce cas occultes en cours de grossesse, avec une fréquence de 45 % au troisième trimestre. Les HFM peuvent être provoquées (fausse-couche, interruption volontaire de grossesse, version, mort fœtale in utero, accouchement, etc.). Au moment de l'accouchement, chez une femme sur deux l'HFM est de volume supérieur à 1 ml de sang fœtal [6]. Certaines données plus récentes donnent des incidences d'HFM minimes encore plus élevées au cours de la grossesse, sachant que le volume de sang pouvant induire une immunisation n'est pas précisément défini [7].

Le risque de développer des anticorps dépend alors de l'importance de l'HFM et de l'immunogénicité de l'antigène, le plus immunogène des antigènes étant l'antigène RH1 [8]. À noter que l'hématopoïèse fœtale débute dès 3 semaines de gestation et que l'antigène RH1 a pu être identifié sur la surface des globules rouges dès 38 jours postconceptionnels [9]. La réponse initiale à un antigène étranger est relativement lente (plusieurs semaines). Une nouvelle exposition au même antigène va provoquer une réponse immunitaire rapide en quelques jours.

Devenir des anticorps déjà formés

Une fois formés, les anticorps antiérythrocytaires restent présents dans l'organisme maternel ad vitam aeternam. Au cours de toute nouvelle grossesse, les anticorps de type IgG traversent le placenta (après capture par les récepteurs Fc du syncitiotrophoblaste et transcytose) et vont se fixer sur les globules rouges fœtaux incompatibles porteurs de l'antigène correspondant hérité du père.

Même si cela ne correspond pas à la physiopathologie classique de la maladie rhésus, une immunisation peut se développer chez une authentique primigeste, ce qui renforce l'importance du respect du calendrier de recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) dans le diagnostic des IFME.

Conséquences des anticorps antiérythrocytaires maternels

Après la traversée du placenta, les anticorps se fixent sur les globules rouges fœtaux porteurs de l'antigène cible qu'ils recouvrent. La présence de l'anticorps fixé sur les hématies fœtales dès le terme de 6 semaines pour les anti-RH1 atteste de la précocité possible du transfert. Le taux fœtal d'IgG va s'accroître progressivement à partir du quatrième mois (10 % du taux maternel) pour atteindre voire dépasser ce taux maternel à terme [3].

Les complexes immuns formés se lient aux récepteurs FcϒRn des macrophages fœtaux dans la rate, entraînant leur activation. Une destruction des hématies s'ensuit par phagocytose ou lyse de contact.

L'importance de l'hémolyse croît avec la densité en complexes immuns, mais dépend aussi de la diversité de la région Fc des anticorps (définissant des sous-classes d'IgG) et de la réceptivité des macrophages fœtaux.

Une hémolyse modérée se manifeste exclusivement en période néonatale par une hyperbilirubinémie (bilirubine produit de dégradation de l'hème). Le processus a débuté avant la naissance, mais la bilirubine formée est éliminée par la mère via le placenta et l'anémie est compensée par une réticulocytose importante.

Une hémolyse sévère aboutit à une production accrue de globules rouges par le foie et la rate pour compenser la destruction des globules rouges par conflit antigène-anticorps. Cette production accrue inclut des perturbations de la circulation portale avec un œdème placentaire à l'origine de perturbations de la perfusion placentaire et du développement d'une ascite. Une hépatomégalie, un aspect de placenta épaissi, un hydramnios, peuvent être constatés. Enfin, si l'atteinte hépatique progresse, la réduction de production d'albumine va aboutir à une anasarque avec épanchements multiples [8].

L'immunohémolyse se complète parfois d'une inhibition de l'érythropoïèse, particulièrement lors de l'IFM KEL1 : la réticulocytose et l'érythroblastose sanguine étant peu marquées au regard d'une anémie parfois extrême, l'hyperbilirubinémie est modérée [10].

En pratique périnatale

Toute RAI positive signe une immunisation et impose une identification de l'anticorps responsable, ce qui permet d'identifier le risque pour la grossesse en cours [11–13].

Classement des anticorps

Les anticorps identifiés dans les IFME peuvent être classés selon leur risque d'induire une maladie hémolytique chez le fœtus et l'enfant [2, 3, 14].

Une vision synthétique des anticorps et du risque fœtal et néonatal d'anémie est exposée sur le Tableau 1.

Très souvent, l'anticorps ne présente aucun risque pour l'enfant et a simplement un risque transfusionnel maternel (anti-lewis, anti-P1, anti-lutheran, anti-FY2, anti-Jk2, auto-papaïne, etc.).

Pour ceux qui sont à risque d'impact hémolytique sur l'enfant, il convient de distinguer :

- ceux qui sont à risque de retentissement fœtal (anti-RH1, -RH4 et anti-KEL1) pour lesquels il y a urgence à quantifier ce risque et à adapter un suivi de grossesse spécialisé. Ils ont aussi un impact néonatal ;
- ceux qui ont un risque d'impact exclusivement néonatal limité à l'éventualité d'un ictère hémolytique postnatal : anti-RH3, anti-FY1, anti-MNS3, anti-RH8.

Anticorps plus rares

Une certaine prudence doit rester de mise avec les anticorps plus rares.

Pour certains anticorps (anti-KEL3, anti-JK1), ou des anticorps antiprivés ou antipublics (anti-Jra, anti-MNS5, anti-KEL2, etc.), la prudence doit s'imposer en matière de prédiction d'un risque néonatal et plus encore fœtal, en cas de titre élevé (supérieur au 1/32 en technique de test indirect à l'antiglobuline en tube). Il faut donc surveiller le titrage de ces anticorps pendant la grossesse et l'absence de leur retentissement fœtal, même s'ils ne sont pas connus ou n'ont pas été rapportés comme « dangereux » pour le fœtus dans la littérature [1, 2].

Pour certains comme les anti-MNS1, tout dépend de la quantité des anticorps circulants, mais aussi de leur type : IgM (sans risque) ou IgG (à risque potentiel).

Enfin, en cas d'anasarque ou de mort fœtale, tout anticorps doit être considéré comme une hypothèse étiologique de cet accident.

Cas particulier de l'anti-RH1 [15]

Tout anticorps anti-RH1 identifié chez une femme enceinte est à doser, y compris lorsqu'on suppose, à tort ou à raison, qu'il s'agit d'un anti-RH1 passif après une injection d'Ig anti-D (IgRh). Ceci permet d'éviter de méconnaître une immunisation en cours de développement « malgré » une immunoprophylaxie et dont l'évolution peut être fatale.

Pour des anti-RH1 dont le titre en technique indirecte à l'antiglobuline en tube est inférieur au 1/4, la technique de microtitrage est préconisée. Cette technique consiste à tester des dilutions du sérum ou plasma de la patiente ainsi que des dilutions d'un standard anti-RH1. La concentration trouvée en anti-RH1 est ensuite comparée à la concentration théorique calculée à partir de la date et de la dose d'IgRh injectée (Tableau 2).

Pour des titres supérieurs au 1/4, on a recours au dosage pondéral permettant un dosage précis de la concentration en µg/ml.

Point fort

- L'application du calendrier réglementaire français des examens immunohématologiques chez la femme enceinte permet de détecter les IFME hors ABO.
- Toute femme enceinte doit avoir une carte de groupe sanguin avec deux déterminations de phénotype RhKell.
- La RAI est systématique :
  - chez la femme de phénotype RhD négatif au moins à quatre reprises : avant 15 semaines, au cours du sixième mois, au début du huitième mois et à l'accouchement ;
  - chez la femme de phénotype RhD positif : avant 15 semaines, au début du huitième mois et à l'accouchement.
- Toute RAI positive chez une femme enceinte impose une identification de l'anticorps en cause ainsi qu'un titrage et un dosage pondéral permettant de quantifier l'anticorps.

Tableau 1.
Anticorps et risque fœtal et néonatal d'anémie.

Alloanticorps et risque de maladie hémolytique					
	Spécificité (nomenclature traditionnelle)	**Spécificité (nomenclature numérique)**	**Maladie hémolytique néonatale**	**Risque d'anémie fœtale < 6 g/dl**	**Incidence des cas symptomatiques (pour 1 000 naissances)**
Alloanticorps courants	Anti-A	Anti-ABO1	Oui	Non	~ 2
	Anti-B	Anti-ABO2	Oui	Non	~ 1
	Anti-c	Anti-RH4	Oui	Oui (après 20 SA)	0,1
	Anti-C	Anti-RH2	Oui	Non	< 0,1
	Anti-Cw	Anti-RH8	Oui	Non	< 0,1
	Anti-D	Anti-RH1	Oui	Oui (après 15 SA)	0,8
	Anti-e	Anti-RH5	Oui	Exceptionnel	0,1
	Anti-E	Anti-RH3	Oui	Rare (3e trimestre)	0,1
	Anti-Fya	Anti-FY1	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-Fyb	Anti-FY2	Oui	Non	< 0,1
	Anti-G	Anti-RH12	Oui	Non	< 0,1
	Anti-H, HI (sujets A, B, AB)	-	Non	-	0
	Anti-Jka	Anti-JK1	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-Jkb	Anti-JK2	Oui	Non	< 0,1
	Anti-Kell	Anti-KEL1	Oui	Oui (après 15 SA)	0,05
	Anti-Kpa	Anti-KEL3	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-Lewis	Anti-LE1, LE2	Non	-	0
	Anti-Luthéran	Anti-LU1, LU2	Non	-	0
	Anti-M	Anti-MNS1	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-N	Anti-MNS2	Non	-	0
	Anti-P1		Non	-	0
	Anti-S	Anti-MNS3	Oui	Non	< 0,1
	Anti-s	Anti-MNS4	Oui	Non	< 0,1
Alloanticorps publics	Anti-U	Anti-MNS5	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-publics RH	Anti-RH17, 29, 46	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-publics Kell	Anti-KEL 2, 4, 5, 7	Oui	Exceptionnel	< 0,1
Autoanticorps	Auto-agglutinines		Non	-	0
	Autopapaïne		Non	-	0

SA : semaines d'aménorrhée.

Tableau 2.
Anti-RH1 passifs : concentrations sériques moyennes après administration d'immunoglobulines anti-D (IgRh).

Voie	**Délai après injection**	**Concentration après injection de**		
		100 µg	**200 µg**	**300 µg**
Intraveineuse	1 heure	30 ng/ml	60 ng/ml	90 ng/ml
	24 heures	20 ng/ml	40 ng/ml	60 ng/ml
	48 heures	15 ng/ml	30 ng/ml	45 ng/ml
Intraveineuse ou intramusculaire	1 semaine	12 ng/ml	24 ng/ml	36 ng/ml
	2 semaines	9,5 ng/ml	19 ng/ml	28,5 ng/ml
	3 semaines	7,5 ng/ml	15 ng/ml	22,5 ng/ml
	4 semaines	6 ng/ml	12 ng/ml	18 ng/ml
	5 semaines	4,7 ng/ml	9,4 ng/ml	14,1 ng/ml
	6 semaines	3,8 ng/ml	7,6 ng/ml	11,4 ng/ml
	7 semaines	3 ng/ml	6 ng/ml	9 ng/ml
	8 semaines	2,4 ng/ml	4,8 ng/ml	7,2 ng/ml
	9 semaines	1,9 ng/ml	3,8 ng/ml	5,7 ng/ml
	10 semaines	1,5 ng/ml	3 ng/ml	4,5 ng/ml
	11 semaines	1,2 ng/ml	2,4 ng/ml	3,6 ng/ml
	12 semaines	0,9 ng/ml	1,8 ng/ml	2,7 ng/ml
	13 semaines	0,75 ng/ml	1,5 ng/ml	2,25 ng/ml
	14 semaines	0,6 ng/ml	1,2 ng/ml	1,8 ng/ml
	15 semaines	0,45 ng/ml	0,9 ng/ml	1,35 ng/ml

Exemple : calcul de la concentration maximale attendue chez une patiente ayant reçu 300 µg d'IgRh 8 semaines avant, puis 200 µg d'IgRh 2 semaines avant le prélèvement sanguin : 7,2 + 19 = 26,2 ng/ml.

Épidémiologie

L'incidence clinique des IFME serait de 4 pour 1 000 naissances, ce qui est loin d'être rare.

IFME ABO

L'IFME la plus fréquente est l'IFME ABO.

Environ 5 % des nouveau-nés ont un test à l'antiglobuline positif relevant d'une IFME ABO et l'ictère hémolytique des IFME est dans plus de 50 % des cas lié à l'incompatibilité ABO. Néanmoins, le risque de manifestations cliniques à type d'ictère hémolytique avec hyperbilirubinémie sévère (dépassant 340 µmoles/l) en rapport avec une IFME ABO est faible, évalué à 0,5 à 2 pour 1 000 naissances. Le rang de grossesse ne semble pas influer sur la gravité de l'expression clinique des IFME ABO [8, 16].

Sauf exception, l'IFME ABO n'est pas génératrice d'anémie fœtale sévère, même si une anémie des premières 24 heures coïncide souvent avec la sévérité de l'ictère par IFME ABO. Néanmoins, une forme avec anasarque et anémie fœtale dans un contexte d'incompatibilité O/B a été décrite chez un couple originaire d'Afrique subsaharienne [8, 17].

IFME non ABO

IFME anti-RH1

Elles arrivent en seconde position de fréquence avec une incidence en France de 0,9 pour 1 000 naissances.

L'antigène RH1 n'est pas présent sur les globules rouges d'environ 15 % de la population caucasienne occidentale, contre 1 % de la population asiatique (Chine-Japon) et 35 % de la population basque [8].

Les IFME RH1 sont symptomatiques dans 50 % des cas, dont un quart de formes sévères à manifestations anténatales avec anémie fœtale s'exprimant pour la moitié avant 34 SA [18]. Ces chiffres soulignent la rareté de cette pathologie dans sa forme compliquée génératrice d'une méconnaissance du diagnostic par les professionnels de la naissance qui peut avoir des conséquences graves (mort fœtale, ictère nucléaire) souvent évitables.

La mise en place dans les années 1970 de l'immunoprophylaxie rhésus du post-partum et ciblée sur les situations à risque d'HFM a réduit l'incidence des IFME RH 1 de 80 %. Les causes des immunisations anti-RH1 résiduelles se répartissent entre les oublis ou mauvaises applications de la prévention pour deux tiers d'entre elles et les immunisations de première grossesse ou encore les « échecs de prévention » pour le tiers restant (données du Centre national de référence en hémobiologie périnatale [CNRHP]).

Autres IFME non ABO et non anti-RH1

Elles représentent 0,5 pour 1 000 naissances, avec la moitié liée à une IFM RH4 ou RH3.

Les IFM anti-KEL1 sont plus rares (l'antigène KEL1 est présent sur les globules rouges de seulement 9 % de la population caucasienne et 2 % de la population africaine). En revanche, les IFME anti-KEL1 non RH1 ont une gravité aussi importante que celle de l'incompatibilité RH1 avec des anémies fœtales très sévères et très précoces, qui plus est de développement imprévisible. Du fait aussi de leur moindre fréquence, elles sont souvent moins bien dépistées, ou découvertes a posteriori sur une anasarque ou une mort fœtale (expérience CNRHP).

Anémies fœtales sévères et IFME non ABO

En ce qui concerne les anémies fœtales sévères (nécessitant une transfusion fœtale ou à l'origine d'une anasarque) en rapport avec les IFME, les données rétrospectives (non publiées) les plus récentes du CNRHP (2003-2006) montrent que 85 % des cas sont liés à une IFME de spécificité anti-RH1, 13 % des cas anti-KEL1 et 2 % des cas anti-RH4. Ceci est aussi rapporté dans la littérature [19], avec une prévalence d'anticorps à impact fœtal autres que anti-RH1 rapporté de 0,15 % à 1,1 %, avec par ordre de fréquence décroissante l'anti-RH3, l'anti-KEL1 et très loin derrière l'anti-RH4. Une atteinte fœtale ou néonatale sévère survient chez 4 % des enfants dont le père est antigène positif pour les IFME KEL1, RH4 et RH3.

Une épidémiologie évolutive

L'amélioration de l'immunoprophylaxie anti-D, tant qualitative (doses calculées en fonction du volume d'HFM et prophylaxie de routine anténatale associée à la prophylaxie ciblée) que quantitative (meilleure information des patientes et des professionnels), a induit un recul des incompatibilités de spécificité RH1, comparativement à celles liées à d'autres anticorps (KEL, RH4, RH3). Ceci est particulièrement flagrant sur la comparaison de deux séries de grossesses immunisées en Amérique du Nord à 30 ans d'intervalle au cours desquelles la prophylaxie rhésus (ciblée et systématique au troisième trimestre) a été largement diffusée [2]. D'autres raisons sont aussi proposées : le plus petit nombre d'enfants par femmes et l'âge plus avancé au premier enfant et encore, pour la France en tout cas, la réglementation en matière transfusionnelle imposant la phénocompatibilité et le choix d'un produit KEL : -1 pour transfuser tout sujet féminin [4, 5].

■ Conséquences de l'immunohémolyse : éléments du diagnostic

Diagnostic clinique

La fréquence des IFME a nettement diminué et plus encore les manifestations cliniques chez l'enfant ont évolué. Il est actuellement extrêmement rare (mais pas impossible) de rencontrer des présentations cliniques du type anasarque fœtale ou néonatale longtemps classiques dans la maladie rhésus de spécificité RH1 et constituant de véritables urgences. Aujourd'hui, les IFME hors ABO sont et devraient toujours être dépistées pendant la grossesse pour si besoin être traitées in utero.

L'immunohémolyse, qui peut débuter en anténatal, reste le support physiopathologique de la symptomatologie des IFME : anémie et production accrue de bilirubine d'intensité variable selon celle du processus hémolytique [1, 3, 19].

Le diagnostic doit donc être évoqué devant des associations variées des signes décrits ci-dessous.

Chez le fœtus

Une IFME peut se manifester dès la vie fœtale par une anémie parfois sévère et doit toujours être évoquée sur une anasarque [19]. Ce dernier tableau peut même être une circonstance de découverte de l'IFME, ce qui devrait être exceptionnel si le calendrier réglementaire français des RAI de la grossesse était respecté et une RAI positive conduisait à une identification sans retard afin de déterminer si l'anticorps responsable est « à risque fœtal » [11–13].

Anémie fœtale des IFME

Elle se constitue progressivement selon une cinétique très variable d'un couple mère-enfant à un autre pour un même type d'anticorps, et ne se manifeste que pour certains anticorps de spécificité à risque d'impact fœtal.

Le mécanisme de l'anémie fœtale dans les IFME est une immunohémolyse, sauf dans les immunisations KEL1 pour lesquelles une inhibition de l'érythropoïèse est sans doute prédominante [10, 19, 20].

Ce sont essentiellement les anti-RH1, les anti-KEL1, et les anti-RH4 et -RH3, qui peuvent induire des anémies fœtales. Dans les IFME RH1, les manifestations anémiques peuvent être observées dès le second trimestre de grossesse. Les manifestations anténatales sont plus rares dans les immunisations RH4 et RH3, et dans ces cas rarement avant le troisième trimestre (cf. infra). Pour ce qui est des antigènes de groupe ABO, ils sont de développement ontogénique retardé pendant la grossesse, expliquant une expression de l'IFME exclusivement néonatale.

Physiologiquement, pendant la vie fœtale, le taux moyen d'hémoglobine croît de 9 g/dl (à 20 semaines d'aménorrhée) à 16 g/dl à terme [21]. Pour une valeur d'hémoglobine proche de 7 g/dl au deuxième trimestre et de 9 g/dl au cours du troisième trimestre, l'accroissement du débit cardiaque fœtal en réponse de l'organisme peut être objectivé par des signes indirects

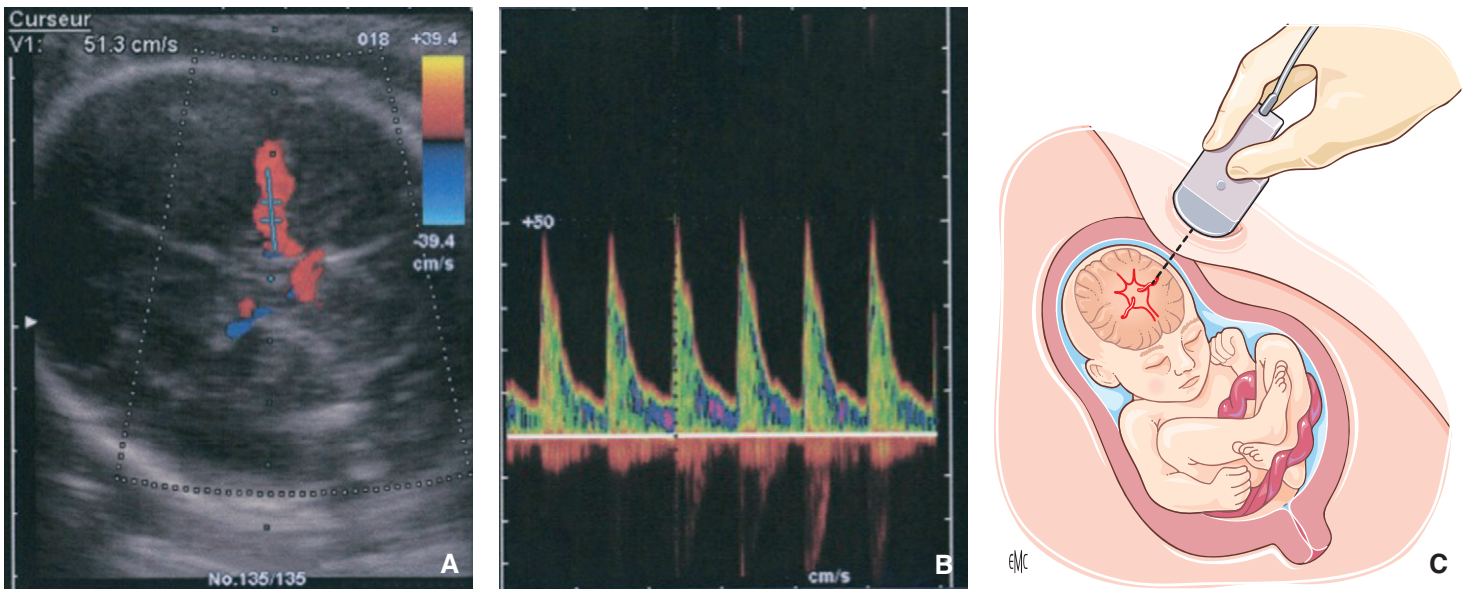

Figure 1. Mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne (A à C) (A, B : clichés du Dr Evelyne Cynober).

(cf. infra). Lorsque l'anémie dépasse les capacités de réaction du fœtus et devient mal tolérée apparaissent des épanchements liquidiens (pleuraux, péricardiques ou péritonéaux) constituant à un stade ultime un tableau d'anasarque. Ces épanchements, même au stade d'anasarque, peuvent régresser dans un premier temps mais devenir, en l'absence de correction de l'anémie, irréversibles par lésion tissulaire hypoxique.

L'anémie fœtale semble mieux tolérée par le fœtus au second trimestre, avec des signes d'anasarque exprimés seulement pour des taux d'hémoglobine entre 2 g/dl et 5 g/dl. En revanche, l'anémie dans les IFME peut s'aggraver en quelques jours (plus particulièrement dans les IFME RH1 ou KEL1) sans le moindre signe d'anasarque, en particulier avant 18 SA pour les immunisations KEL1 et dans le troisième trimestre pour les immunisations anti-RH1 (expérience CNRHP).

Diagnostic d'anémie fœtale

Vélocité Doppler de l'artère cérébrale moyenne. Le diagnostic de l'anémie fœtale repose aujourd'hui en premier lieu sur la mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM). Toute situation à risque d'anémie fœtale doit conduire à un suivi répété de cette mesure.

En 2000, une grande étude multicentrique a rapporté que cette mesure, sous réserve de conditions techniques respectées avait une sensibilité de 100 % pour la détection des anémies modérées et sévères, faisant de ce test non invasif l'examen de référence dans la population des IFME et a permis d'établir une courbe des valeurs normales du PSV-ACM en fonction de l'âge gestationnel [22].

L'augmentation de la vitesse du PSV-ACM par rapport à la norme pour l'âge en SA, liée principalement à la diminution de la viscosité sanguine, est très bien corrélée à la chute du taux d'hémoglobine fœtale. Une valeur de PSV-ACM dépassant 1,5 multiple de la médiane fait évoquer une anémie fœtale à 8 g/dl ou moins [22–24].

Sous réserve de conditions techniques optimales, la mesure du PSV-ACM permet ainsi de limiter le recours aux gestes invasifs (ponction de sang fœtal en particulier) et de retarder le moment de la première transfusion in utero (TIU) lorsqu'elle est nécessaire. Ainsi, dans l'expérience du CNRHP, à partir de 500 mesures réalisées à la maternité de l'Hôpital Saint-Antoine dans le cadre du suivi de 46 femmes enceintes avec IFME, la mesure de la PSV-ACM permet le diagnostic précis et précoce d'une anémie en l'absence de tout signe échographique d'épanchement. Plus précisément est retrouvée une corrélation hautement significative entre le taux d'hémoglobine fœtale et la valeur du PSV-ACM ($R^2 = 0{,}6545$; $p < 0{,}0001$), mais avec une valeur prédictive négative de 97,8 % [24] (Fig. 1).

Échographie morphologique. Le retentissement fœtal d'une immunisation ne peut être apprécié ou suivi de façon optimale par l'échographie standard qui ne permet pas (à la différence du PSV-ACM) d'anticiper la constitution d'une anémie. De plus, les signes échographiques décrits comme les plus précoces (augmentation de la quantité de liquide amniotique, hépatosplénomégalie) sont de spécificité et sensibilité variables suivant les équipes. Le diagnostic d'IFME est trop tardif s'il est exclusivement basé sur les signes échographiques à type d'épanchement liquidien péricardique ou péritonéal, voire d'anasarque [23, 24].

Les échographies obstétricales systématiques du deuxième ou du troisième trimestre restent pourtant une circonstance assez fréquente de découverte d'une anémie fœtale sur une anasarque.

Une anasarque fœtale fait évoquer une multitude de diagnostics. Elle impose une démarche rigoureuse ainsi qu'une prise en charge transfusionnelle spécialisée urgente, car majoritairement de mécanisme anémique : allo-immunisation ; infection maternofœtale virale ; HFM ; anomalie chromosomique ; cardiopathie fœtale ; malformation fœtale ; maladie métabolique fœtale On comprend que la mesure du PSV-ACM doit être systématique devant une anasarque car elle permet de confirmer (et plus rarement d'infirmer) le lien entre l'anasarque et un mécanisme anémique. En cas d'élévation du PSV-ACM, le bilan diagnostique s'oriente de manière privilégiée vers les causes d'anémie fœtale : IFME (RAI maternelles), infections virales (sérologies parvovirus B19 et cytomégalovirus [CMV]), HFM (test de Kleihauer). La ponction de sang fœtal confirme le diagnostic d'anémie et doit être organisée pour permettre une transfusion fœtale dans le même temps pour corriger, si besoin, l'anémie sans retard.

Une anasarque reste non exceptionnelle dans le contexte d'une IFME : RAI faussement négative en début de grossesse du fait d'une méthode de détection insuffisamment sensible, mauvaise interprétation de RAI (confusion des anti-RH1 d'immunisation avec des anti-RH1 résiduels de prophylaxie, cf. supra), suivi trop espacé ou encore inadapté d'une IFME diagnostiquée (pas de mesure de vélocité de l'artère cérébrale moyenne ou suivi trop espacé).

Rythme cardiaque fœtal. Les « classiques » anomalies du rythme cardiaque fœtal à type de rythme sinusoïdal sont très tardives, pathognomoniques d'une anémie évoluée dont la sévérité impose une correction sans délai, c'est-à-dire le plus souvent une extraction de l'enfant en urgence. L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal ne fait pas partie des examens de dépistage de l'anémie fœtale dans les IFME, pas plus que la diminution franche, voire la disparition, des mouvements actifs fœtaux. Ils sont en revanche des éléments objectivant la gravité d'une IFME et imposant une prise en charge urgente [2, 23].

Indice de Liley. La détermination de la bilirubinamnie (témoin indirect de l'intensité de l'hémolyse) par index optique

du liquide amniotique à 450 nm avait été proposée pour prédire un risque d'anémie fœtale (par comparaison entre les valeurs de bilirubinamnie obtenues et les normes connues pour l'âge gestationnel) [25]. Il s'agit d'une méthode invasive imposant une ponction de liquide amniotique, et donnant des informations très imprécises et toujours indirectes sur la profondeur de l'anémie. De plus, l'indice de Liley est pris en défaut dans les immunisations anti-KEL où l'anémie est plutôt liée au blocage de l'hématopoïèse qu'à l'hémolyse. Il est cité ici à titre historique, car en pratique actuelle de prise en charge des IFME son usage a disparu du fait du développement des mesures du PSV-ACM.

Chez le nouveau-né

> *Point fort*
>
> **Tableau clinique des IFME**
> Il est très polymorphe mais surtout évolutif avec l'âge postnatal :
> • un ictère des 24 premières heures de vie signe une hémolyse ;
> • l'ictère peut ne pas être visible à la naissance et franc à quelques heures de vie ;
> • l'anémie peut être au premier plan, ou absente dans les premiers jours et se révéler majeure à trois semaines de vie ;
> • la réticulocytose dépassant 10 % doit attirer l'attention sur un processus hémolytique.

Ictère

Le signe clinique de premier plan est l'ictère du fait de l'hyperbilirubinémie secondaire à l'immunohémolyse [3, 16, 18].

L'hyperbilirubinémie est par conséquent précoce (parfois dès la naissance et toujours dans les 72 premières heures de vie) et rapidement évolutive dans la mesure où les capacités d'élimination de la bilirubine libre formée par le nouveau-né sont relativement faibles pendant les 7 premiers jours de vie. L'élimination de la bilirubine se met en place à partir de la naissance seulement puisque, en anténatal, toute bilirubine formée est éliminée par l'organisme maternel. La bilirubine libérée par la lyse des globules rouges est liposoluble donc potentiellement neurotoxique, en cas d'accumulation chez l'enfant, ce qui fait la gravité des hyperbilirubinémies par hémolyse.

Évolutivité. L'ictère doit toujours être recherché dès la naissance, même s'il peut ne pas être flagrant dans les premières heures (équilibration progressive entre secteur vasculaire et sous-cutané). Dans ces cas, l'examen attentif du cordon permet de le dépister plus précocement qu'en cutané par la couleur jaune de la gelée du cordon et ce dès la salle de naissance. Dans ce cas de l'expérience du CNRHP, la bilirubinémie au cordon est au moins égale à 70 µmoles/l (Dr Berry, CNRHP).

La rapidité d'évolution de l'hyperbilirubinémie des IFME est parfois surprenante, avec des progressions de bilirubinémie de plus de 50 µmoles/l/h dans les IFME rhésus anticipées si RAI positives.

Elle motive la recommandation de mise sous photothérapie dès la première heure de vie dans ces IFME connues de la grossesse.

Dans les incompatibilités ABO chez le nouveau-né de mère originaire d'Afrique subsaharienne, qui sont les plus sévères, les RAI sont négatives et le dépistage visuel de l'ictère est facilement pris en défaut (peau foncée). Dans ces populations, l'hyperbilirubinémie peut dépasser 250 µmoles/l avant la vingt-quatrième, voire la douzième, heure. Il faut donc organiser, dans un contexte évocateur (mère de groupe O, antécédent d'ictère dans la fratrie, RAI positives, etc.) un dépistage de l'ictère instrumental régulier et précoce (dès les premières heures de vie, voire un dosage de bilirubine au cordon).

D'autre part, dans une hyperbilirubinémie très précoce, il ne faut pas hésiter à rechercher d'autres causes associées : déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), maladie de Gilbert [26].

À l'inverse, l'ictère peut être moins sévère et peu évolutif, voire absent :

- dans les immunisations KEL ou encore dans les immunisations anti-RH3 et anti-RH4 pouvant rassurer faussement, au regard du risque d'anémie secondaire (3 semaines de vie postnatale) par hémolyse masquée ;
- dans les IFME ABO du nouveau-né à terme dont l'hémolyse a été importante en anténatal et qui a un métabolisme de la bilirubine (conjugaison et élimination) très mature : le signe principal est alors l'anémie régénérative.

Hyperbilirubinémie et toxicité neurologique. Pour un taux de bilirubine libre dépassant 340 µmoles/l chez le bébé à terme, après 72 heures de vie, les mécanismes de protection du cerveau peuvent être dépassés, autorisant la fixation irréversible de la bilirubine sur les noyaux gris centraux à l'origine de séquelles motrices (syndrome extrapyramidal) et sensorielles (surdité centrale), voire de décès. Ces complications correspondent au terme d'« ictère nucléaire » [27, 28].

Le seuil de toxicité cérébrale de la bilirubine est certainement bien inférieur à 340 µmoles/l chez un enfant né prématurément ou ayant présenté des difficultés d'adaptation (acidose, infection, etc.) ou encore lorsque l'hyperbilirubinémie progresse dans les premières 48 heures de vie [29–31].

Il est important ici de signaler la difficulté à établir une valeur seuil de toxicité à partir du seul taux de bilirubine totale ou libre. En effet, si l'on sait que c'est la bilirubine libre (non conjuguée) qui, du fait de sa grande liposolubilité, peut traverser la barrière hématoencéphalique et se fixer sur les phospholipides membranaires (plus particulièrement dans le cerveau), le risque de séquelles neurologiques des enfants ictériques n'est pas bien corrélé avec les taux de bilirubine totale ni même de bilirubine libre dans les premières semaines de vie. Et ce même s'il est bien démontré in vitro des interactions de la bilirubine avec toutes les étapes du fonctionnement cellulaire neuronal ou glial [27, 28, 32].

En revanche, les taux de bilirubine libre (non conjuguée) non liée à l'albumine (BNL) ou de la bilirubine intraérythrocytaire (BIE) semblent des marqueurs prédictifs de la toxicité neurologique, mais ces dosages ne sont pas toujours disponibles en routine. Une autre façon d'approcher les capacités de défense de l'organisme face à la bilirubine serait le calcul du ratio bilirubine/albumine, mais ce dernier ne donne aucune information sur la capacité fonctionnelle de l'albumine à fixer la bilirubine et s'est avéré très décevant chez le nouveau-né. Les dosages de BNL ou de BIE ne sont pas disponibles en routine pour la plupart des néonatologistes hors Île-de-France où le CNRHP réalise ces dosages. Disposer de valeurs de BNL et/ou de BIE permet en pratique une approche plus fine du risque neurologique d'une hyperbilirubinémie de façon indirecte en objectivant le potentiel de liaison de l'albumine pour la bilirubine [31–33].

Anémie régénérative par hémolyse

Elle est souvent associée à l'hyperbilirubinémie (exacerbant l'évaluation visuelle de l'intensité de l'ictère), se manifestant par une pâleur. Cette anémie peut ne pas être présente d'emblée, apparaissant seulement dans la première semaine de vie postnatale [3, 16, 18].

Elle évolue de façon progressive ou par pics évolutifs successifs en 24 à 48 heures qui peuvent surprendre parfois plus particulièrement entre j2 et j3 ou en fin de première semaine.

Elle reste évolutive pendant la durée de présence des anticorps maternels circulants, et tant que l'érythropoïèse de l'enfant n'est pas autonome et compensatrice. Ce délai est plus long pour les immunisations rhésus (2 à 3 mois), surtout si elles ont bénéficié de transfusions fœtales (plus de 2 mois) que pour les incompatibilités ABO (1 mois). Il n'excède pourtant pas 3 mois et demi, et l'absence de réticulocytose avant cette échéance ne motive aucune exploration complémentaire car la moelle est riche mais sidérée [34, 35].

D'expérience du CNRHP, il faut être particulièrement prudent dans les incompatibilités KEL1, RH4 et RH3 qui en l'absence de

tableau hémolytique très actif cliniquement dans les premiers jours (ictère modéré) peuvent néanmoins générer des anémies profondes à 3 semaines de vie postnatale.

Hépatosplénomégalie

D'importance variable (parfois jusqu'en fosse iliaque), elle doit être recherchée car presque toujours présente pour compléter le tableau ; ces deux organes sont, en effet, les lieux de destruction des globules rouges, mais aussi de l'érythropoïèse réactionnelle chez le fœtus et le nouveau-né. L'hépatosplénomégalie témoigne donc de l'intensité du processus hémolytique en cours [3, 16, 18].

> **“ *Point fort***
>
> • Le processus hémolytique des IFME a débuté avant la naissance même pour les incompatibilités ABO s'exprimant par une anémie néonatale, un ictère précoce et sévère.
> • L'hémolyse se poursuit après la naissance :
> ○ elle est très active dans les 10 premiers jours de vie postnatale ;
> ○ elle disparaît dans le premier mois de vie dans les IFME ABO ;
> ○ elle est prolongée jusqu'à 3 mois dans les IFM RH1, RH3, RH4 et KEL.
> • La surveillance des enfants ayant présenté une maladie rhésus doit être prolongée puisque le risque d'anémie persiste jusqu'à reprise d'une hématopoïèse autonome dépassant l'hémolyse induite par les anticorps maternels. Chez les enfants transfusés dès le stade fœtal, la dépendance transfusionnelle est plus prolongée (en moyenne 3 mois) du fait d'une sidération médullaire.

Diagnostic biologique

Pendant la grossesse

Reconnaître une immunisation maternelle antiérythrocytaire

L'examen-clé du diagnostic d'immunisation maternelle est la RAI qui permet de révéler tout anticorps maternel développé hors système ABO.

Selon la réglementation française de suivi de la grossesse [3, 11–13], les RAI négatives au premier trimestre sont répétées :

- chez les femmes RH : -1 au sixième (avant l'injection d'IgRh), huitième et neuvième mois de grossesse car une immunisation anti-RH1 à retentissement sur l'enfant peut apparaître au cours des deuxième et troisième trimestres même sans facteur favorisant ;
- chez les femmes RH1 au huitième mois de grossesse car une immunisation à impact transfusionnel maternel ou fœtal peut apparaître en cours de grossesse.

Toute RAI positive impose l'identification de l'anticorps sans retard aussi bien chez la femme RH1 que RH : -1 [11–13] et ce quel que soit le terme de la grossesse. La spécificité de l'anticorps indique alors s'il y a un risque fœtal connu pour cet anticorps ou si cet anticorps n'a qu'un impact transfusionnel maternel.

Identifier sans délai l'anticorps pour déterminer si cet anticorps pourrait faire courir un risque d'anémie pour le fœtus

Ce risque est fonction de la spécificité de l'anticorps (Tableau 1).

Trois points peuvent s'ils ne sont pas respectés, de l'expérience du CNRHP, être à l'origine de retard au diagnostic de l'IFME chez une femme enceinte immunisée avec risque de séquelles voire de décès pour le fœtus :

- l'identification de l'anticorps doit être réalisée dès la découverte d'une RAI positive sans attendre un nouveau prélèvement le mois suivant car certains anticorps vont parler très tôt dans la grossesse (fin du premier trimestre) : anti-KEL1, anti-RH1 ;
- s'astreindre à confirmer au plus tôt la situation d'incompatibilité fœtomaternelle érythrocytaire chez une femme enceinte immunisée (RAI positives) ;
- tout anti-RH1 identifié chez une femme enceinte doit être quantifié (titrage et dosage pondéral) car c'est le seul moyen de différencier avec certitude un anti-RH1 résiduel d'une injection d'IgRh d'un anti-RH1 d'immunisation (cf. supra).

Évaluer la gravité de l'immunisation maternelle

Actuellement, la seule technique disponible en France pour évaluer la gravité de l'immunisation est celle de la « quantification de l'anticorps circulant ». Elle doit être demandée dès l'identification d'un anticorps pendant la grossesse [13].

Cette quantification peut se faire par le titrage grâce au test indirect à l'antiglobuline et par le dosage pondéral. Le dosage pondéral des anticorps donne une approche plus précise que le seul titrage dans l'évaluation du risque de retentissement fœtal (en particulier pour les anti-RH1 et anti-RH4) mais n'est pas possible pour l'anti-KEL1.

Pourtant, ni le dosage, ni le titrage ne sont corrélés de manière stricte avec l'existence d'une anémie. Néanmoins, à partir de données cumulées de suivi d'immunisation au CNRHP des valeurs seuils à risque accru d'anémie fœtale suivant l'âge gestationnel ont été établies [3, 15] :

- pour les IFME de spécificité anti-RH1, en deçà d'un taux de 250 unités CHP/ml (1 µg/ml) d'anti-RH1, le risque d'anémie fœtale est pratiquement nul ;
- pour les anti-KEL1, le dosage pondéral n'est pas disponible mais un titrage au 1/16 doit imposer une surveillance mensuelle en titrage et au 1/256 implique en urgence une surveillance des PSV-ACM à rythme hebdomadaire ;
- pour les anti-RH4, un dosage pondéral atteignant 1 000 unités CHP/ml doit faire craindre une maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) clinique grave en fin de grossesse et période néonatale [36].

Cette quantification de la gravité de l'immunisation d'une femme par le dosage de l'anticorps circulant doit être répétée au cours d'une grossesse, car en situation d'IFME le taux d'anticorps peut augmenter de façon importante et non prévisible. C'est le taux d'un anticorps à la découverte et l'évolution de ce taux sur des titrages (et des dosages pondéraux) à intervalle réguliers au cours de la grossesse qui vont conditionner les modalités de prise en charge obstétricale et le retentissement fœtal.

Confirmer ou infirmer sans délai la situation d'incompatibilité fœtomaternelle

Phénotype ou génotype du père. Le diagnostic d'incompatibilité ne peut être exclu sans crainte que si le père biologique ne possède pas l'antigène cible. Cela suppose donc de disposer d'un document immunohématologique valide (comportant le phénotype Rh-Kell) du père pour pouvoir lever tout suivi spécialisé de la grossesse [3, 15].

Pour toute RAI positive avec un anticorps à risque fœtal ou néonatal (après identification), le phénotype paternel est à réaliser sur prescription le plus rapidement possible après le diagnostic d'immunisation de la mère.

Cependant, l'absence de situation d'IFME ne peut être affirmée que si l'on dispose d'un groupe sanguin du père avec phénotype concerné confirmant l'homozygotie négative : RH(3,-4) pour anti-RH4, RH(-3,5) pour anti-RH3, etc.

En cas d'hétérozygotie phénotypique paternelle ou de phénotype paternel RH1, le fœtus est à considérer, pour l'organisation du suivi de grossesse, comme « présumé incompatible ». Seul le génotypage du groupe sanguin fœtal permet le diagnostic de certitude d'IFME.

Pour les anti-KEL1, la demande spécifique de phénotype KEL1-KEL2 (Kell-cellano) est indispensable chez le père. En effet, il peut être Kell positif (KEL1) et être hétérozygote KEL(1;2), ce qui donne une chance d'avoir un fœtus KEL1 négatif. Là encore, seul le génotype du groupe sanguin fœtal permet le diagnostic d'IFME, et il est maintenant disponible.

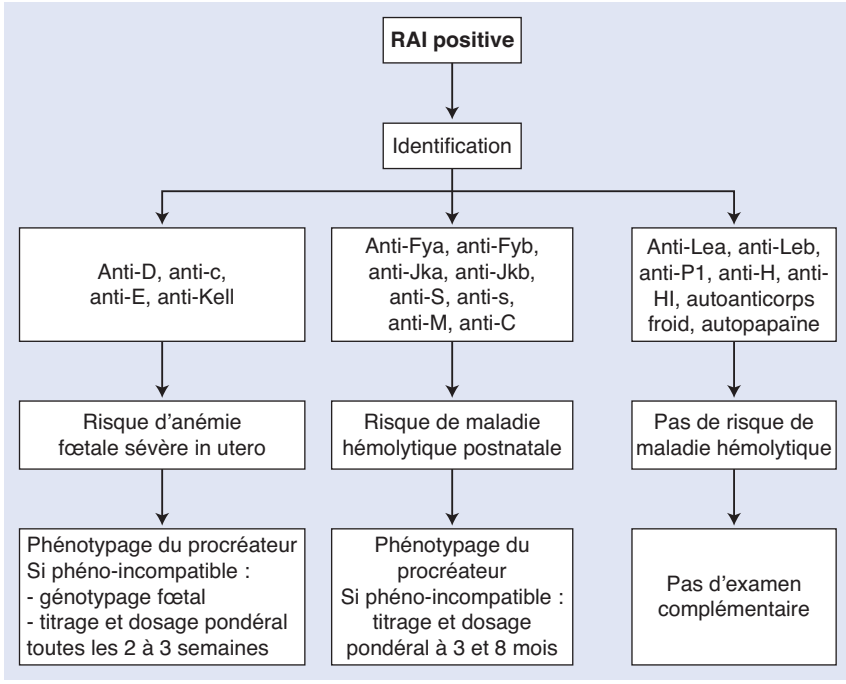

Figure 2. Arbre décisionnel. Diagnostic biologique d'une incompatibilité fœtomaternelle érythrocytaire (spécificité nomenclature traditionnelle) pendant la grossesse. RAI : recherche d'agglutinines irrégulières (d'après A. Mailloux).

Génotypage des groupes sanguins fœtaux. Deux modalités de détermination du groupe sanguin du fœtus sont disponibles actuellement. Elles permettent un diagnostic de certitude de fœtus avec groupe sanguin incompatible pour le groupe sanguin érythrocytaire concerné si le phénotype paternel est « non déterminé » ou « hétérozygote ».

Génotypage invasif sur biopsie de trophoblaste ou liquide amniotique. Technique validée depuis de nombreuses années pour le RHD, le RH4, le RH3 et le KEL1, elle a actuellement pour indication les immunisations sévères anti-KEL1 ou anti-RH4 (titre égal ou supérieur à 1/16 ou 1/8 pour le KEL1) avec géniteur hétérozygote [37].

Bien sûr, cette modalité invasive comporte un risque de fausse couche inhérent à la procédure de prélèvement d'échantillon fœtal additionné de celui d'activation de l'immunisation ; même si ce dernier est en pratique assez modéré. Pourtant, à ce jour, et tant que les méthodes non invasives de génotypage fœtal de groupe sanguin sont en développement pour les autres groupes sanguins que le RH1, le rapport bénéfice/risque de ces déterminations invasives reste en leur faveur et il doit être proposé le plus tôt possible dans la grossesse.

Génotypage de groupe sanguin fœtal non invasif. L'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal est présent, sous forme de fragments, dans le plasma maternel en quantité progressivement croissante avec l'âge gestationnel. Cet ADN fœtal, après extraction et amplification, permet un diagnostic direct non invasif du génotype de certains groupes sanguins du fœtus. Cet examen est réalisable uniquement dans les laboratoires autorisés à la pratique du diagnostic génétique prénatal sous la responsabilité de praticiens agréés [38, 39].

Actuellement, les procédures d'amplification utilisées en routine pour le génotypage RHD fœtal au CNRHP ont une sensibilité de 100 %, une spécificité de 97 %, une valeur prédictive positive de 99 % et une valeur prédictive négative de 100 % dans la population des femmes RHD négatif d'origine caucasienne et ce dès 12 SA. En effet, chez ces femmes c'est une délétion du gène RHD qui est à l'origine du phénotype RH : -1. En revanche, chez les femmes africaines RH : -1., le gène RH est silencieux dans 60 % des cas, nécessitant une procédure d'amplification d'exons différents pour que ce test soit informatif [40].

Actuellement sont aussi validés le génotypage fœtal non invasif KEL1 (réalisable à partir de 13 SA) [41] et en cours de validation celui du gène RH4.

Malgré ses performances, le génotypage fœtal non invasif souffre de l'absence de traceur d'ADN fœtal et il est donc recommandé de toujours vérifier un résultat négatif par un second prélèvement à 15 jours d'intervalle. En cas de négativité du génotypage fœtal, confirmée sur deux prélèvements espacés, le risque d'anémie fœtale est absent, quelle que soit la sévérité de l'allo-immunisation. La grossesse peut être surveillée de manière habituelle et ne nécessite pas de prise en charge spécialisée (ni biologique, ni obstétricale).

Une situation d'IFME confirmée impose une surveillance de la grossesse spécialisée et contraignante du fait du risque d'anémie fœtale avec ce type d'anticorps, dès le second trimestre, accessible maintenant à une prise en charge réglée (cf. infra). C'est ainsi la seule façon d'éviter les dangers que représentent les IFME découvertes au stade décompensé d'anasarque par anémie fœtale.

Point fort

- Tout anticorps antiérythrocytaire identifié pendant la grossesse doit faire suspecter une situation d'IFME.
- Pour confirmer une situation d'IFME, il faut réaliser dès 12-13 SA si disponible un génotypage de groupe sanguin fœtal (par amniocentèse ou sur plasma maternel) et/ou un phénotype érythrocytaire paternel.
- Toute situation d'IFME confirmée doit bénéficier d'un suivi organisé spécifique de la grossesse.
- La surveillance d'une IFME repose sur :
  - le dosage de la concentration d'anticorps, au minimum mensuel : titrage ± dosage ;
  - la vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne pour les IFME à anti-RH1, anti-KEL, anti-RH4, anti-RH3, qui peuvent induire une anémie dès la période fœtale justifiant un dépistage de l'anémie par PSV-ACM selon la concentration d'anticorps.
- La surveillance spécialisée des IFME permet de dépister et traiter une anémie fœtale avant le stade d'anasarque. À partir de 20 SA (18 SA pour les équipes les plus entraînées), toute anémie fœtale peut bénéficier d'un traitement in utero (transfusion fœtale) par cordocentèse et ce jusqu'à 34 SA.

Le diagnostic biologique d'une IFME pendant la grossesse est résumé sur la Figure 2.

Après la naissance, chez le nouveau-né

Positivité du test direct à l'antiglobuline (ou test de Coombs direct) chez le nouveau-né

C'est ce test qui, associé aux données immunohématologiques mère-enfant et à la clinique, affirme la situation d'IFME [3, 16, 17].

Le test direct à l'antiglobuline met en évidence les anticorps non agglutinants fixés sur les globules rouges. Ce test peut être réalisé au cordon, et permet ainsi en quelques minutes d'identifier l'origine d'une anémie ou d'un ictère.

Tout test direct à l'antiglobuline positif chez un nouveau-né impose une vérification de RAI chez la mère et l'identification de l'anticorps en cause chez l'enfant par analyse d'élution.

Classiquement, le test direct à l'antiglobuline de type IgG est retrouvé chez les nouveau-nés atteints de maladie hémolytique rhésus (RH1, RH3, RH4, etc.) ou ABO, et le test de Coombs direct est de type « complément ou IgG + complément » chez certains nouveau-nés dans les IFME anti-KEL1, Duffy et Kidd.

La cause la plus fréquente de test direct à l'antiglobuline positif chez le nouveau-né est de loin l'incompatibilité ABO, puisque 60 % des enfants de groupe sanguin A ou B nés de mère O naissent avec un test direct à l'antiglobuline positif. Pourtant, seulement 5 % des nouveau-nés A ou B de mère O expriment cliniquement une MHNN.

Dans le contexte des IFME ABO, le test direct à l'antiglobuline a une sensibilité très variable suivant les laboratoires et une mauvaise valeur prédictive d'un ictère pathologique, sauf en cas de forte positivité (4 croix). En cas d'ictère sévère dans un contexte d'incompatibilité ABO avec test direct à l'antiglobuline négatif, il convient de demander une élution pour recherche d'anti-A ou d'anti-B dans le sérum du nouveau-né.

En situation de MHNN clinique sans éléments biologiques signant l'incompatibilité (test direct à l'antiglobuline négatif et élution négative), il faut toujours s'attacher à rechercher une autre cause d'hémolyse corpusculaire : déficit en G6PD, pyruvate kinase, sphérocytose, etc. [16, 34, 42].

Cas particulier

Le test direct à l'antiglobuline est retrouvé positif chez 10 % à 15 % des nouveau-nés de mères ayant reçu une immunoprophylaxie par anti-D dans le troisième trimestre. Ces anti-RH1 n'ont aucun impact hémolytique chez le fœtus ni le nouveau-né. En cas de contexte de potentielle incompatibilité ABO ajoutée, il convient de surveiller les signes de MHNN ABO (anti-A ou anti-B retrouvés à l'élution chez l'enfant), sachant que les anti-RH1 passifs transmis semblent sensibiliser la positivité du test direct à l'antiglobuline mais pas les manifestations cliniques de la MHNN ABO [43, 44].

Groupe sanguin du nouveau-né

Sa détermination permet de dépister des situations d'IFM ABO et de confirmer les autres IFME suspectées ou dépistées en cours de grossesse sur les RAI. Il comprend la détermination du phénotype sans oublier des extensions de celui-ci en cas d'anticorps maternels de spécificité hors Rh Kell. Il est toujours associé à un test direct à l'antiglobuline chez le nouveau-né.

Lorsque la naissance a lieu après une prise en charge transfusionnelle fœtale, le groupe déterminé à la naissance est en double population, ou après deux actes fœtaux correspond à celui des CGR transfusés et ce pendant de nombreuses semaines. Ce phénomène doit être pris en compte afin de ne pas susciter des conclusions erronées à réception d'un groupe sanguin qui est celui des CGR transfusés pendant la grossesse. Ceci met en valeur l'importance de la détermination (même unique) du groupe phénotypé du fœtus avec test direct à l'antiglobuline sur un prélèvement de sang fœtal avant premier acte transfusionnel in utero. Ceci sera le seul document immunohématologique de l'enfant pendant les premiers mois de vie.

Numération et formule sanguine du nouveau-né

Taux d'hémoglobine. Une anémie doit être recherchée d'emblée lorsqu'une IFME est évoquée. Un dosage d'hémoglobine peut être réalisé au cordon, même si le taux d'hémoglobine est souvent inférieur à la réalité (dosage quelques heures plus tard sur sang périphérique). Cette détermination au cordon permet simplement d'orienter la prise en charge immédiate en salle de naissance et dans les premières heures. À noter qu'une alternative est la détermination extemporanée en capillaire d'un taux d'hémoglobine du nouveau-né en utilisant l'Hémocue® qui offre une grande fiabilité.

À la naissance, l'hémoglobine aurait des valeurs égales ou inférieures à 14,5 g/dl dans la moitié des incompatibilités. Des anémies par IFME à 8-9 g/dl peuvent être bien tolérées et ne pas gêner l'adaptation quand elles résultent d'une hémolyse progressive et chronique.

Dans les incompatibilités ABO avec test direct à l'antiglobuline positif, l'anémie n'est pas toujours présente, contrastant avec une hyperbilirubinémie précoce et sévère. Ceci est probablement dû à la faible représentation des sites antigéniques A ou B sur les globules rouges permettant le maintien dans la circulation des globules rouges recouverts d'anticorps [21, 42]. Néanmoins des incompatibilités ABO avec anémie sévère néonatale (6 à 8 g/dl) parfois sans hyperbilirubinémie sont observées (un tiers des cas) plus particulièrement chez les petits garçons originaires d'Afrique subsaharienne.

L'anémie des IFME est d'origine hémolytique donc régénérative, avec des taux de réticulocytes de 30 % à 40 % chez les enfants n'ayant pas été transfusé in utero. La présence de nombreuses cellules rouges nucléées (érythroblastose dépassant 100 000/mm^3) peut induire au comptage cellulaire automatisé un diagnostic de fausse hyperleucocytose qui doit être rectifié par comptage à la cellule [16].

Thrombopénie. Il existe plusieurs observations tendant à montrer la corrélation entre la sévérité de la maladie hémolytique des IFME et la présence d'une thrombopénie. Ceci doit être pris en compte du fait du haut risque hémorragique de ces enfants. Néanmoins, cette thrombopénie s'observe plus souvent sur les numérations fœtales et en particulier chez les enfants présentant une anasarque [45, 46]. Une association avec une allo-immunisation plaquettaire est néanmoins possible et doit être recherchée en cas de doute.

Apports du frottis sanguin. L'examen du frottis sanguin par un hématologiste devrait être demandé chez tous les nouveau-nés présentant un ictère sévère, ou précoce, ou prolongé. Il est en effet particulièrement informatif dans l'orientation diagnostique en cas d'hémolyse non immunologique : pycnocytose, sphérocytose, etc. [34, 42].

Par ailleurs, en cas d'hémolyse immunologique et en l'absence de thérapeutique transfusionnelle fœtale :

- dans les incompatibilités rhésus on observe une anisocytose marquée avec des macrocytes nombreux et une discrète poïkilocytose ;
- dans les incompatibilités ABO, un aspect de sphérocytose est plus fréquent, pouvant faire évoquer à tort une pathologie de la membrane du globule rouge.

Dosage de bilirubine plasmatique

L'hyperbilirubinémie des maladies hémolytiques néonatales par IFME est à bilirubine libre, liposoluble produite par hémolyse excessive dépassant les capacités déjà réduites de métabolisme hépatique et d'excrétion du nouveau-né (cf. supra) [29].

Dans certains cas d'incompatibilités ABO ou rhésus, un certain degré de cholestase peut être associé [47, 48]. La cholestase se manifeste par un dosage de bilirubine directe (conjuguée) dépassant 25 µmoles/l. Dans la majorité des cas, ce phénomène est résolutif en 8 à 10 jours ; sinon, il impose la recherche d'une atrésie des voies biliaires associée et ce, sans retard.

L'incidence et la pathogénie de la cholestase et du *bronze baby syndrome* chez les nouveau-nés avec IFME sont mal connues, même si elles ont été décrites à plusieurs reprises en particulier avec les incompatibilités rhésus et ABO. Cette cholestase est toujours réversible avec le temps. Une surcharge hépatique en fer a été incriminée chez les nouveau-nés transfusés in utero à plusieurs reprises ou exsanguinés. L'accumulation de porphyrine du cuivre dans les tissus pourrait être à l'origine de la réduction de la concentration circulante en albumine et d'une moindre liaison de la bilirubine, augmentant ainsi le risque d'ictère nucléaire chez ces enfants. Un certain degré de souffrance hépatique par hypoxie tissulaire chronique a aussi été proposé.

Pour mémoire, les indications de photothérapie de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) 2004 et dans celles du NICE 2010 précisent que les indications doivent être posées sur le taux de bilirubine totale sans soustraction de la bilirubine conjuguée sauf si celle-ci dépasse 50 % du taux de bilirubine totale.

Chez environ un tiers des nouveau-nés à terme avec MHNN secondaire à une incompatibilité ABO, il n'existe pas d'ictère mais une anémie profonde isolée avec test direct à l'antiglobuline positif, même si dans la majorité des cas d'IFME ABO l'ictère est au premier plan.

Dans une IFME suspectée, le dosage de bilirubine devrait être effectué sur le sang du cordon et ainsi servir de référence pour juger de l'évolution à réception des dosages répétés. Si ce dosage n'a pas été réalisé, il semble indispensable dans les situations d'IFME confirmées ou même suspectées d'avoir un dosage de bilirubine en périphérie dès la première heure de vie ; il est couplé à la réalisation d'une numération formule, d'un test direct à l'antiglobuline et à la détermination de groupe sanguin.

Sur le premier prélèvement, on demande un dosage de bilirubine totale et conjuguée, permettant d'en déduire le taux de bilirubine libre. Le dosage de la BNL ou BIE est d'un apport intéressant pour le choix de la thérapeutique si l'hyperbilirubinémie est très sévère (dépassant 150 μmoles/avant la vingt-quatrième heure, et 300 μmoles entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure) ou chez les nouveau-nés fragiles (prématurité, infection, hypoxie ou acidose, etc.) [30, 32, 33]. Il faut regretter que ces dosages (BIE et BNL) restent non disponibles dans nombre d'établissements (cf. supra).

Si le taux de bilirubine libre au cordon atteint ou dépasse 60 μmoles/l, un traitement doit être débuté sans délai avec une efficacité rigoureusement contrôlée (dosage de bilirubine toutes les 6 heures dans les premières 24 heures). Il s'agit de s'assurer que la progression de l'hyperbilirubinémie est limitée par la thérapeutique choisie.

La surveillance de l'évolution de l'hyperbilirubinémie chez tout nouveau-né suspect d'IFME doit être précoce (dès la salle de naissance) et rapprochée (toutes les 6 heures dans les incompatibilités) dans les 3 premiers jours et enfin prolongée pendant les 7 premiers jours de vie car l'hémolyse se poursuit. Cette surveillance doit être objective pour permettre un suivi évolutif donc basé sur des dosages sanguins de bilirubine. L'usage de la bilirubinométrie transcutanée peut être proposé avant la mise en place d'un traitement par photothérapie si l'enfant ne présente pas d'ictère à la naissance ; en revanche, une fois la photothérapie débutée, la bilirubinométrie transcutanée ne peut plus être utilisée pour surveiller l'ictère car la corrélation bilirubinométrie transcutanée et plasmatique est perturbée par l'interaction peau-lumière. Enfin, en cas de traitement de l'ictère, il convient dans les premières 48 heures de l'évolution des IFME de surveiller toutes les 6 à 8 heures la réponse à la thérapeutique sur un dosage sanguin de bilirubine.

■ Prise en charge (et surveillance) des IFME pendant la grossesse

Schéma de surveillance d'une grossesse immunisée

Du dépistage à la surveillance

Rappel

L'application du calendrier réglementaire des RAI dans le suivi de toute grossesse permet de dépister la présence d'un anticorps maternel dirigé contre les groupes sanguins autres que A et B.

Si la RAI en cours de grossesse se révèle positive, l'anticorps en cause doit être identifié. Si cet anticorps peut avoir un impact sur l'enfant (en anténatal ou postnatal), il convient, chez la femme enceinte, d'obtenir un titrage et un dosage pondéral dans un laboratoire de référence [11–13].

Parallèlement, il est important de déterminer sans délai le caractère homo- ou hétérozygote du père de l'enfant.

La situation d'IFME doit être établie le plus tôt possible après le diagnostic d'immunisation en recourant si besoin à un génotypage fœtal de groupe sanguin (invasif ou non).

Surveillance [1, 3, 15]

En fonction de toutes les données biologiques, si le fœtus est déterminé incompatible ou supposé tel en l'attente d'une confirmation, un suivi double est à mettre en place.

Suivi biologique spécialisé. Le titrage et le dosage pondéral des anticorps sont répétés à un rythme au minimum une fois par mois. Ces taux peuvent être d'emblée inquiétants (dépassant le 1/256), ou être initialement rassurants et le rester, ou encore croître en cours de grossesse, en particulier dans le troisième trimestre. La cinétique du taux d'anticorps est imprévisible et propre à chaque couple mère-enfant.

Le taux des anticorps peut parfois s'élever brutalement, sans facteur déclenchant identifié, particulièrement pour les immunisations anti-RH1, d'où la nécessité de les titrer à intervalles réguliers (au maximum toutes les 4 semaines) selon le taux initial et l'âge gestationnel.

Suivi obstétrical et échographique avec vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne. Si la quantification de l'anticorps place la grossesse dans une situation à risque d'anémie fœtale, un suivi échographique Doppler spécialisé (PSV-ACM) est alors à organiser avec un rythme habituellement hebdomadaire (risque d'activation imprévisible). Il est associé au-delà de 32 SA à une surveillance du rythme cardiaque fœtal.

Il est important que le couple soit de plus référé au centre de diagnostic prénatal régional qui aura à organiser les éventuels actes transfusionnels avec les centres de compétence et le CNRHP, mais aussi à programmer la naissance dans un environnement obstétricopédiatrique et transfusionnel adapté.

C'est au prix d'une surveillance rapprochée et spécialisée que ces grossesses à risque aboutissent à la naissance à terme d'un enfant en bonne santé.

Point fort

Anticipation de la prise en charge néonatale des IFME

- Mère avec RAI positive et anticorps identifié comme à risque fœtal :
  - évaluation pédiatrique dès la naissance ;
  - bilan biologique au cordon à h0 : groupe sanguin et test direct à l'antiglobuline, numération formule sanguine et réticulocytes, bilirubine ;
  - CGR compatible disponible ;
  - photothérapie intensive prescrite dès h1 de vie.
- Mère de groupe O :
  - dépistage précoce de l'ictère par bilirubinomètre transcutané, au mieux dès sortie de salle de naissance, en particulier si la peau est foncée ;
  - photothérapie intensive prescrite dès le diagnostic de l'ictère.

Fin de grossesse

Dans tous les cas, y compris dans les formes n'ayant pas nécessité de transfusion in utero, il n'existe aucun bénéfice à prolonger la grossesse au-delà de 37 SA, ce qui permet d'éviter au maximum les difficultés d'adaptation en rapport avec la prématurité.

En effet, le transfert placentaire des anticorps augmente de manière importante au cours de la grossesse et aboutit à terme à des concentrations beaucoup plus élevées dans la circulation fœtale que dans la circulation maternelle.

Même en l'absence d'anémie in utero, le processus hémolytique se majore de manière constante en période néonatale et nécessite une prise en charge pédiatrique spécialisée immédiate,

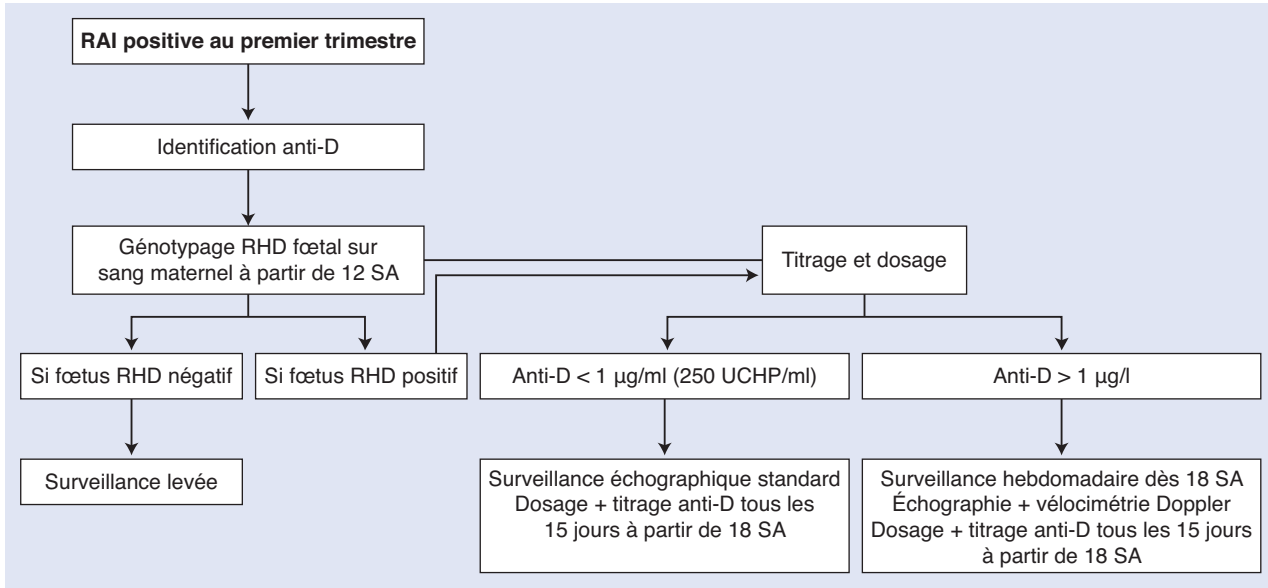

Figure 3. Arbre décisionnel. Grossesse avec allo-immunisation anti-RH1 (anti-D). RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; SA : semaines d'aménorrhée (d'après A. Mailloux).

comportant dans tous les cas au moins une photothérapie intensive dès les premières heures de vie. Il doit faire discuter d'une transfusion, voire d'une exsanguinotransfusion selon les taux d'hémoglobine, de bilirubine libre en postnatal immédiat et de leur évolution au cours des premières heures.

Chez les fœtus ne présentant pas de signe d'anémie sévère d'après l'échographie-Doppler, les modalités d'accouchement sont celles d'un fœtus « à risque », même s'il n'y a pas de contre-indication a priori à l'accouchement par les voies naturelles ni au déclenchement du travail ou à la maturation du col utérin sous surveillance continue du rythme cardiaque fœtal, les décisions d'extraction fœtale ne devant pas être retardées en cas de survenue d'anomalies du rythme.

Un résumé de surveillance (exemple de l'immunisation anti-RH1) est illustré sur la Figure 3.

Traitement de l'anémie fœtale : transfusions in utero (TIU)

Les premières transfusions fœtales ont été réalisées par voie intrapéritonéale fœtale avant l'avènement de l'échographie (sous repérage radiologique du fœtus avec injection de produit de contraste) et étaient très aléatoires. Puis, les premières transfusions fœtales intravasculaires furent réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970, et sous échographie dans les années 1980. Cette simplification de l'abord sanguin fœtal a permis de révolutionner le pronostic des fœtus anémiques, plus particulièrement celui des IFME [2, 49].

Transfusion fœtale intravasculaire

La transfusion fœtale par abord du cordon sous guidage échographique est la technique de référence actuelle. Elle est techniquement faisable de manière habituelle à partir de 20 SA. À des termes plus précoces, elle devient techniquement délicate et fait parfois envisager une transfusion par voie intrapéritonéale fœtale. À l'inverse, à des termes plus avancés, la décision de provoquer la naissance peut être une alternative à la transfusion intravasculaire, même si de l'expérience du CNRHP un acte transfusionnel fœtal est tenté (si les conditions sont favorables) jusqu'à 34 SA, permettant d'éviter que la prématurité s'ajoute à l'anémie au moment de l'adaptation à la vie extra-utérine.

Modalités de la TIU

La TIU est réalisée dans des conditions strictes d'asepsie chirurgicale. Lorsque l'âge gestationnel permet d'envisager une extraction fœtale, la réalisation du geste au bloc opératoire dans un environnement pédiatrique expérimenté permet ainsi le recours immédiat à une césarienne en cas de complication per-opératoire du geste transfusionnel.

Les étapes préalables au geste technique sont fondamentales et font appel à la collaboration avec les équipes biologiques et transfusionnelles.

Le sang doit être soigneusement sélectionné afin d'assurer la compatibilité avec le sang maternel et le sang fœtal. Il est donc nécessairement de groupe O sans hémolysine et Kell négatif choisi en respectant le phénotype sanguin maternel.

Le CGR (déleucocyté selon la législation) doit être qualifié CMV négatif, irradié (prévention de la réaction greffon contre hôte), et frais (si possible moins de 5 jours et au maximum prélevé de 8 jours). Il est préparé pour avoir un hématocrite dépassant 70 % afin de limiter au minimum le volume à transfuser et la surcharge volémique avec correction de l'anémie.

Déroulement de la transfusion fœtale. Le geste lui-même débute après abord fœtal par l'obstétricien sous échographie au niveau de la veine ombilicale, de préférence à l'insertion ou proche de l'insertion choriale.

Le premier temps consiste en une ponction de sang fœtal et l'obtention du taux d'hémoglobine fœtale par un analyseur extemporané type Hemocue®. L'anémie ayant été confirmée, le geste de transfusion peut démarrer immédiatement après curarisation du fœtus. Sur le premier prélèvement sont réalisés a postériori une numération formule sanguine avec détermination des réticulocytes, ainsi qu'une détermination de groupe sanguin avec phénotype Rh-Kell et test direct à l'antiglobuline sur le prélèvement de sang fœtal avant le premier acte transfusionnel. Le volume de chaque échange ne doit pas dépasser 5 ml/kg, et se fait en va-et-vient grâce à un robinet à quatre voies.

La quantité totale de sang à transfuser peut être estimée à l'aide d'abaques ou de formules faisant intervenir l'âge gestationnel, le poids fœtal estimé, le taux d'hémoglobine initial, le taux d'hémoglobine recherché et l'hématocrite du sang contenu dans la poche du culot globulaire. En pratique, au CNRHP le taux d'hémoglobine fœtale est contrôlé en extemporané de manière répétée au cours de la TIU à l'aide d'un Hemocue® afin de guider le geste, et le taux d'hémoglobine final est fixé en fonction du taux d'hémoglobine en début d'acte (l'objectif étant relativement plus bas que le taux initial est bas) et de la tolérance fœtale [50].

Risques liés à la TIU

Malgré les progrès liés aux techniques d'abord du cordon et à la qualité de l'imagerie échographique, la transfusion fœtale reste un geste invasif non dénué de risques.

Une des difficultés est de distinguer les complications liées à l'acte transfusionnel de celles liées à la gravité de la pathologie sous-jacente.

Ainsi, pour un même taux d'hémoglobine fœtale, l'existence d'une anasarque est associée à un pronostic plus péjoratif qu'une anémie isolée, dépistée précocement sur la seule élévation du PSV-ACM dans le cadre du suivi longitudinal d'une allo-immunisation par exemple. Dans les séries importantes de TIU, le taux de pertes fœtales peut être estimé à environ 3 % par procédure [51]. Dans l'expérience de l'équipe obstétricale de la maternité de l'Hôpital Saint-Antoine, le taux de pertes fœtales liées au geste de TIU était très similaire, de 2,8 % par procédure [24]. Ce risque doit être rapporté au nombre de TIU nécessaires tout au long de la grossesse. Lorsque la survenue de l'anémie est très précoce, quatre ou cinq transfusions peuvent être nécessaires au cours d'une seule grossesse, amenant le risque de complication fatale à près de 15 %.

Les complications sévères, voire la mort fœtale, peuvent être provoquées par une thrombose, une dissection ou un hématome des vaisseaux du cordon, une hémorragie au point de ponction, une HFM ou encore un hématome rétroplacentaire. Plus rarement, le geste peut être responsable d'un accouchement prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes. Le risque de complication grave doit être systématiquement envisagé en cas de mauvaise tolérance fœtale de l'acte, notamment lorsque la TIU est réalisée à un âge gestationnel de viabilité de l'enfant et faire alors discuter une extraction.

Dans l'éventualité de complications survenant au cours ou au décours de l'intervention, les mesures préventives des complications de la prématurité doivent être mises en œuvre dès la programmation d'un acte transfusionnel fœtal : cure de corticoïdes, réalisation de la TIU dans un centre périnatal de type 3 avant 32 SA et réalisation du geste au bloc opératoire afin de permettre une césarienne en urgence le cas échéant.

Âge gestationnel « avancé » : TIU ou extraction fœtale ?

L'anémie fœtale est une des rares pathologies curables, permettant de maintenir le fœtus in utero et de gagner en âge gestationnel au lieu d'envisager une extraction prématurée comme dans de nombreuses autres pathologies fœtales. Néanmoins, passé le stade de grande prématurité, l'évaluation bénéfices/risques doit être soigneusement pesée. Klumper et al. [52] ont comparé le pronostic transfusions in utero réalisées avant et après 32 SA. Le taux de pertes fœtales avant 32 SA était de 3,2 % par intervention, alors qu'au-delà de cet âge gestationnel il n'était « plus » que de 1,0 %. Le pronostic global était meilleur chez les fœtus ayant reçu des TIU au-delà de 32 SA que chez ceux n'ayant été transfusés qu'avant ce terme. Ce meilleur pronostic s'explique sans doute en partie par le terme de naissance plus avancé des fœtus ayant bénéficié de TIU « tardives ». Il existe également un biais lié au fait que les fœtus ayant été transfusés avant 32 SA avaient probablement des formes beaucoup plus sévères que les autres. Néanmoins, cette étude montre qu'en cas d'anémie fœtale traitée avec succès avant 32 SA, la meilleure prise en charge n'est certainement pas d'envisager une extraction prématurée systématique des fœtus anémiques par IFME.

Âge gestationnel très précoce : transfusion intrapéritonéale

À des termes inférieurs à 20 SA, la réalisation d'une transfusion fœtale intravasculaire est délicate et comporte des risques accrus de complications fœtales. Certains cas isolés font état de succès de TIU par voie péritonéale fœtale à des termes très précoces. Plusieurs équipes ont eu recours à cette voie et ont fait état de succès à des termes de 14 à 18 SA [53, 54]. Malheureusement, cet abord n'est pas possible en cas d'épanchement intrapéritonéal, et perd de son efficacité avec la répétition. L'abord intrapéritonéal ne permet pas de mesurer le taux d'hémoglobine fœtale, ni avant ni après la transfusion, et le succès ne peut donc être apprécié que sur des signes indirects et parfois subjectifs. Toutes les transfusions intrapéritonéales efficaces décrites ont été suivies de transfusions intravasculaires dès que l'âge gestationnel le permettait.

Pronostic à long terme de l'anémie fœtale

Le pronostic d'une IFME avec anémie fœtale profonde est généralement considéré comme bon lorsque la tolérance fœtale a été bonne lors du geste transfusionnel et que l'on observe la régression des symptômes d'anasarque. Les séries prospectives de suivi des enfants nés après TIU rapportent un développement cérébral normal dans 90 % à 98 % des cas en l'absence d'anasarque contre 70 % à 75 % en cas d'anasarque présent à la première transfusion [55, 56].

■ Prise en charge et surveillance des IFME après la naissance

Règles générales

Choix du terme de grossesse et du lieu de naissance

Dans tous les cas d'IFME diagnostiquées in utero, y compris dans les formes n'ayant pas nécessité d'acte transfusionnel fœtal, il n'existe aucun bénéfice à prolonger la grossesse au-delà de 37 SA (cf. supra). La MHNN peut et doit être anticipée (RAI maternelles positives avec anticorps identifié à retentissement néonatal, antécédents de MHNN sévère dans la fratrie, suspicion d'anémie à l'entrée en salle de naissance, etc.). Ainsi, la naissance doit avoir lieu dans un environnement néonatal expérimenté en prise de charge des IFME et transfusionnelle. Des produits sanguins labiles doivent être facilement disponibles.

En cas de découverte postnatale d'une anémie et/ou d'un ictère, dès qu'une origine hémolytique est évoquée (cf. supra), les capacités locales de prise en charge doivent être évaluées au regard du bénéfice d'un éventuel transfert précoce vers une structure de soin plus adaptée. En dehors de la prise en charge thérapeutique qui doit être démarrée sans tarder (rapidité de l'évolution), il convient de mener parallèlement et d'emblée une démarche diagnostique étiologique du tableau observé.

Toute MHNN symptomatique doit imposer une lecture des résultats des RAI maternelles les plus récentes voire une réalisation de nouvelles RAI.

Il est toujours très important d'assurer des prélèvements à visée étiologique chez le nouveau-né avant toute thérapeutique transfusionnelle, qui annule toute potentielle démarche diagnostique ultérieure.

Cas particuliers des IFME ayant bénéficié d'un traitement in utero

Les enfants nés dans un contexte d'IFME ayant bénéficié d'une prise en charge transfusionnelle in utero (dépassant deux actes transfusionnels) vont habituellement présenter une maladie hémolytique néonatale immédiate plus atténuée sur le plan de l'ictère (disparition des globules rouges recouverts d'anticorps). En revanche, ils vont avoir une dépendance transfusionnelle prolongée avec anémie itérative sans réticulocytose, pendant plusieurs semaines voire mois (n'excédant pas 3 mois habituellement) par sidération médullaire ; ce risque est proportionnel au nombre de transfusions fœtales La prise en charge initiale est donc plus souple mais le suivi doit être prolongé [34, 35, 57].

S'ils sont réalisés à la naissance, le groupe sanguin et le test direct à l'antiglobuline peuvent donner des résultats surprenants si les antécédents transfusionnels fœtaux ne sont pas précisés et connus. Les résultats devront être conclus avec prudence.

Point fort

- Une IFME doit être suspectée chez tout nouveau-né :
  - dont la mère a des RAI positives ;
  - qui présente une anémie périnatale ou néonatale précoce ou évolutive, anémie régénérative sauf pour les anti-KEL ;
  - avec un ictère précoce, rapidement progressif ou d'évolution prolongée (à rebonds ou résistant à la photothérapie).
- L'IFME est confirmée à la naissance par le test direct à l'antiglobuline (ou test de Coombs direct) positif et l'élution identifiant des anticorps irréguliers.
- Dans les IFME de spécificité ABO, le test direct à l'antiglobuline peut être négatif, mais l'élution est positive à anti-A ou anti-B.

En salle de naissance

Diagnostic d'incompatibilité fœtomaternelle érythrocytaire préexistant

Si le diagnostic d'IFME préexiste à la naissance, la prise en charge adaptée a été anticipée et démarre dès les premières minutes de vie.

L'examen clinique soigneux permet de juger de la qualité de l'adaptation, mais aussi si l'enfant présente ou pas des signes d'hémolyse : coloration jaune (plus visible à la vitropression et en cas d'anémie), pâleur pas toujours en conformité avec le dosage d'hémoglobine), hépatosplénomégalie.

Trois examens biologiques permettent de compléter l'évaluation de l'enfant sur un minimum de prélèvement : dosage de bilirubine sur prélèvement de sang de cordon ; sur ce dernier prélèvement peut aussi être réalisé un test direct à l'antiglobuline qui confirme l'incompatibilité ; enfin, une mesure extemporanée de l'hémoglobine par Hémocue® (équipement généralisé dans les équipes d'anesthésie) permet d'évaluer la profondeur d'une anémie et son existence (même si ce dosage est peu précis).

Constatations cliniques évocatrices

Sans anticipation prénatale de l'IFME, une telle pathologie doit être évoquée devant certaines constatations cliniques :

- toute anémie néonatale constatée à la naissance ou suspectée sur des anomalies de rythme, particulièrement le rythme sinusoïdal pathognomonique d'anémie fœtale, menant à une extraction de l'enfant, sans délai ;
- un ictère plus évident si associé à une pâleur anémique, même s'il est rarement flagrant dans les premières heures, sauf en cas d'examen attentif du cordon (cf. supra). L'hémolyse des incompatibilités a débuté dès la vie intra-utérine et se poursuit à une vitesse propre à chaque sujet mais l'intensité de celle-ci peut être anticipée par les données anténatales de gravité de l'IFME de spécificité rhésus (titrage et dosage des anticorps et évolution dans les dernières semaines, vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale). Pour les incompatibilités ABO, particulièrement chez les nouveau-nés à peau foncée chez lesquels le dépistage visuel de l'ictère est impossible, l'usage du bilirubinomètre transcutané dès l'arrivée de l'enfant en suites de couche puis répété toutes les 6 à 8 heures est recommandé pour identifier précocement un ictère hémolytique et optimiser sa prise en charge.

Dans ce contexte, outre l'examen clinique et les trois données biologiques citées (cf. supra), il convient de demander un contrôle de RAI maternelles si celles-ci datent de plus de 8 jours et une recherche d'HFM (test de Kleihauer par exemple) pour assurer un diagnostic différentiel d'origine de l'anémie.

Anémie confirmée

Une indication transfusionnelle peut être posée dès la salle de naissance si l'anémie est confirmée.

Une anémie profonde et mal tolérée est toujours possible, supposant donc une disponibilité de CGR adapté en extemporané.

Dans l'urgence et selon les bonnes pratiques transfusionnelles, on sélectionne un CGR de groupe O, en respectant les RAI de la mère. Si la mère est de groupe RH1 et qu'une immunisation anti RH-4 ne peut être exclue, il convient de ne pas utiliser de CGR de groupe RH : -1 (rhésus D négatif) dont le phénotype est probablement RH4 positif.

L'évaluation de l'anémie peut être effectuée très facilement grâce à l'utilisation de l'Hémocue® (dont disposent toujours les anesthésistes d'une maternité).

La correction à apporter pour rétablir un équilibre hémodynamique est une correction partielle du taux d'hémoglobine qui peut être effectuée en transfusion simple. Le recours à la technique d'exsanguinotransfusion partielle en CGR pur (et non en sang total reconstitué) doit être discutée seulement sur terrain fragile ou pour des anasarques sévères, car ce geste d'échange est à l'origine d'une thrombopénie qui peut aggraver des troubles de l'hémostase et ne corrige pas l'hyperbilirubinémie. Dans les anémies graves des IFME avec ictère sévère, il est recommandé de recourir à la transfusion simple pour une correction partielle de la dette en hémoglobine et de relayer ce geste par une exsanguinotransfusion en sang total lorsque le sang total reconstitué est disponible.

Premières heures

Prise en charge de l'ictère

Photothérapie

Son mécanisme d'action repose sur le fait que l'énergie lumineuse dispensée à la peau par les dispositifs de photothérapie est absorbée par la bilirubine (libre liposoluble) localisée dans les tissus cutané et sous-cutané (de façon maximale dans le spectre bleu allant de 430 à 490 nm). L'énergie lumineuse transforme la bilirubine libre en photodérivés dont l'élimination se fait indépendamment de la conjugaison hépatique.

L'efficacité des dispositifs dépend de plusieurs facteurs résumés sur la Figure 4 d'après Maisels et McDonagh [58] :

- l'irradiance, intensité lumineuse dispensée à la peau qui est variable avec la qualité et le design de la source lumineuse mais aussi avec la distance source/plan de traitement ;
- la surface cutanée exposée ;
- la pigmentation de la peau ;
- la bilirubinémie à l'initiation de la thérapeutique ;
- la durée de traitement.

Retenons néanmoins de ce résumé que la photothérapie est un traitement uniquement symptomatique de l'hyperbilirubinémie.

S'il n'y a pas de réelle preuve d'un intérêt de la photothérapie prophylactique dans les situations d'incompatibilités érythrocytaires [34, 59], l'extraordinaire rapidité d'évolution de l'hyperbilirubinémie dans les incompatibilités RH1, RH4 et ABO (pouvant atteindre 200 à 300 µmoles/l dès la douzième heure de vie) justifie la mise en place d'une photothérapie dans un délai le plus court possible après la naissance. Cette conduite à tenir permet d'éviter de se laisser dépasser par une hyperbilirubinémie évolutive échappant à la surveillance.

Le rappel du mécanisme d'action de la photothérapie permet de comprendre pourquoi dans les IFME caractérisées par une majoration de la production de bilirubine, cette thérapeutique doit être appliquée en continu (séances de 3 à 4 heures s'enchaînant avec une interruption courte pour l'alimentation et le change, soit 30 minutes dans les formes sévères) et instaurée le plus précocement possible après la naissance, sans attendre que l'ictère soit visuellement franc.

En complément, les abaques d'indications de photothérapie disponibles dans la récente littérature [60, 61] précisent bien que les situations d'incompatibilités sont des facteurs de gravité imposant

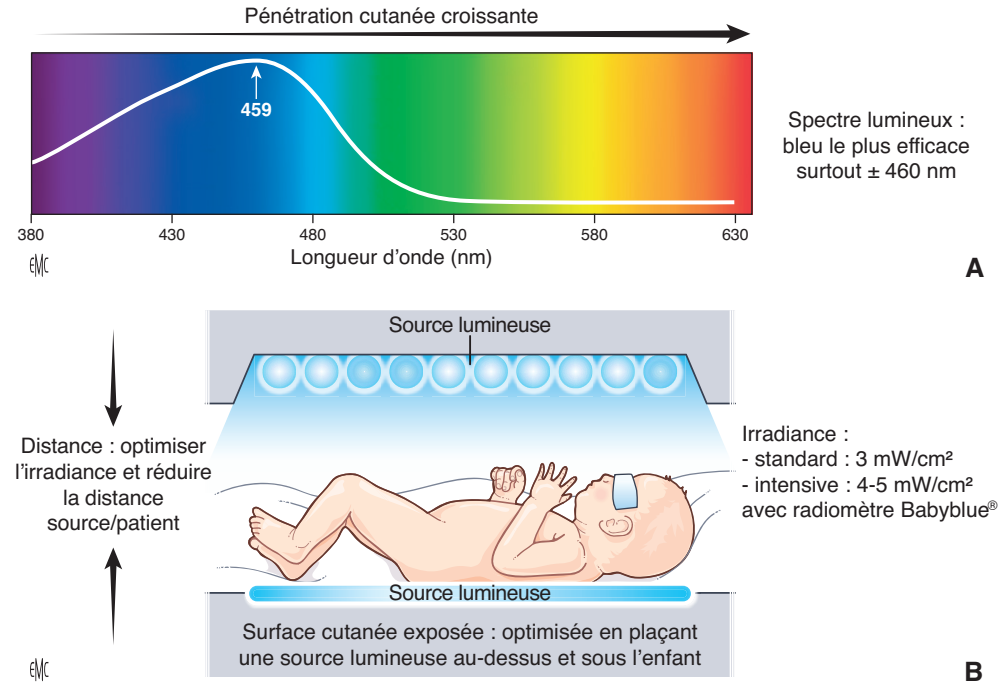

Figure 4. Facteurs influençant l'efficacité de la photothérapie de l'hyperbilirubinémie néonatale (d'après Maisels et McDonagh [58])(A, B).

Point fort

Photothérapie

- La photothérapie est un traitement symptomatique de l'hyperbilirubinémie.
- Son efficacité dépend de l'intensité de l'énergie lumineuse dispensée à la peau, de la surface exposée et de la durée d'exposition.
- Dans les ictères par hémolyse donc dans les IFME, la photothérapie intensive est le gold standard. Elle doit être appliquée de façon précoce et continue. Une interruption de la photothérapie n'est possible que si le dosage de bilirubine non conjuguée est 50 µmol/l en dessous du seuil d'indication.
- La vitesse et l'intensité de l'hémolyse des IFME imposent une surveillance de l'efficacité de la photothérapie par dosage de bilirubine toutes les 6 à 8 heures pendant les 3 premiers jours d'évolution et 12 heures après tout modification de la photothérapie.

une indication plus précoce et plus large de la photothérapie, et le choix préférentiel de photothérapie intensive.

La photothérapie intensive de type berceau 360® ou BiliCrystal duo®, voire rampes LED à haute énergie exposant les deux faces de l'enfant (nombreux développements en cours) pour respecter la définition de l'AAP 2004 (photothérapie à haute énergie dispensée, irradiance plus de 30 µW/cm²/nm, soit dépassant 4 mW/cm² avec un radiomètre Babyblue®, appliquée sur le maximum de surface possible), est la modalité de photothérapie qui s'impose dans les IFME puisque c'est celle qui offre le maximum d'efficacité dans la lutte contre l'hyperbilirubinémie [58].

Prendre en charge un ictère hémolytique en utilisant des dispositifs de photothérapie conventionnelle suppose que celle-ci soit « optimisée » dans l'irradiance administrée en « rapprochant » les lampes de l'enfant, d'utiliser des surfaces réfléchissantes. Mais il faut reconnaître que le risque d'échappement de l'hyperbilirubinémie à la thérapeutique est important car la vitesse d'hémolyse peut être considérable et que ces optimisations ne doivent être proposées que si l'enfant pour des raisons médicales (détresse respiratoire par exemple) ne peut accéder au berceau 360® ou au BiliCrystal duo®. Dans ces cas, l'évolution de la bilirubinémie doit être surveillée toutes les 6 heures et une exsanguinotransfusion préparée en cas d'indication déduite d'une évolution non optimale sous photothérapie [60, 61].

La surveillance rapprochée de l'efficacité de la photothérapie est indispensable car dans les IFME l'évolutivité de l'hémolyse est individuellement imprévisible, un bilan sanguin toutes les 6 heures est à prévoir pendant les 72 premières heures ; cet intervalle court est modulé selon l'évolution. L'interruption de la photothérapie ne doit se faire qu'après les 72 premières heures si le taux de bilirubine s'est stabilisé sous photothérapie à 150 µmoles/l ou moins depuis 24 heures.

L'usage d'un bilirubinomètre transcutané pour cette surveillance précoce après photothérapie n'est pas recommandé (cf. supra). Il faut être très prudent dans les décisions d'arrêt de photothérapie dans les 72 premières heures car un second pic d'hyperbilirubinémie (peut-être lié au relargage d'anticorps dans la circulation à partir des tissus) se manifeste presque toujours entre 2 et 3,5 jours postnatals (analyse rétrospective des maladies hémolytiques rhésus néonatales sur 5 ans au CNRHP, non publiée).

Enfin, dans les 10 premiers jours postnatals, toute interruption de la photothérapie peut être suivie d'un rebond d'hyperbilirubinémie (défini comme une augmentation du taux de bilirubine de plus de 30 µmoles/l dans les 24 heures suivant l'interruption) qui doit donc être surveillé [62].

Discuter une exsanguinotransfusion

L'exsanguinotransfusion a été longtemps la thérapeutique de recours dans la MHNN quand prédominaient les présentations cliniques sévères (ictère et anémie), et les découvertes néonatales.

L'exsanguinotransfusion correspond à un échange de deux masses sanguines par du sang total reconstitué : mélange à hématocrite entre 45 % et 55 % de CGR de groupe O sans agglutinines, le plus frais possible (idéalement de moins de 5 jours), KEL négatif, CMV négatif, irradié, avec du plasma de groupe AB. Cette exsanguinotransfusion se fait sur une voie centrale de bon calibre, le plus souvent cathéter veineux ombilical (Ch 5 minimum chez le nouveau-né à terme) par échanges successifs de 5 à 10 ml avec une vitesse de 2 à 5 ml/kg et par minute. Il permet de corriger

une anémie profonde ou mal tolérée sans aggraver une défaillance hémodynamique, mais surtout de soustraire l'excès de bilirubine plasmatique, voire en théorie une partie des anticorps circulants ; ces deux derniers éléments ne sont démontrés que pour un échange lent des deux masses sanguines sur environ 1 h 30 à 2 heures [63].

Des critères d'indications d'exsanguinotransfusion spécifiques aux maladies rhésus existent [64], prônant un recours précoce à cette technique sur l'évolution selon l'âge postnatal en heure du taux de bilirubine. Les améliorations diagnostiques et thérapeutiques dans les MHNN ont permis de réduire considérablement le nombre d'exsanguinotransfusions néonatales réalisées au point que la jeune génération pédiatrique n'a pas de pratique de ce geste. Enfin, actuellement l'approvisionnement en produits sanguins et la reconstitution de sang total est aussi un facteur limitant de l'exsanguinotransfusion, grevant les indications d'un délai de 6 à 12 heures qui doit être mis à profit pour réaliser un « test thérapeutique » de la photothérapie intensive. Si le bilan à 4 ou 6 heures est positif (chute significative du taux de bilirubine, en dessous des valeurs d'indications d'exsanguinotransfusion), on peut annuler l'indication d'exsanguinotransfusion sans grever le pronostic à long terme [65]. Ainsi, au travers de la littérature on peut constater que dans les seules maladies rhésus le taux d'exsanguinotransfusions varie de 20 % à 70 % avec une morbidité de cette technique pouvant atteindre 24 % et une mortalité non nulle [34, 35, 66].

Dans la mesure où la morbidité de cette technique peut atteindre 24 %, que la mortalité n'est pas nulle et qu'enfin la préparation des produits sanguins nécessaires prendre plusieurs heures, l'indication d'une exsanguinotransfusion doit être discutée.

En dehors des MHNN rhésus non traitées découvertes à la naissance et des MHNN ABO très sévères résistantes à la photothérapie intensive, l'indication d'exsanguinotransfusion ne doit pas être systématique et chaque situation clinique doit être évaluée individuellement au regard des capacités de défense de l'enfant vis-à-vis de l'hyperbilirubinémie (âges gestationnel et postnatal, état nutritionnel et d'hydratation) et de l'évolutivité de l'hyperbilirubinémie. La plupart des situations sont maitrisées avec l'association photothérapie intensive continue et transfusion simple de CGR.

Pour mémoire, la présence de signes neurologiques associés à l'hyperbilirubinémie quelle qu'en soit l'origine reste une indication absolue d'exsanguinotransfusion [60].

Les seuils de bilirubinémie qui servent d'indications doivent être un choix d'équipe. Le travail de l'Académie américaine de pédiatrie en 2004 est largement diffusé et maniable, en définissant pour les plus de 35 SA les indications en fonction de l'âge gestationnel et de facteurs aggravants cliniques. Les IFME font partie des facteurs aggravants de toxicité neurologique du fait de la rapidité de l'évolution de l'hyperbilirubinémie et font anticiper les indications thérapeutiques. Pour ce groupe d'experts, un recours précoce et systématique à l'exsanguinotransfusion n'est pas conseillé, même dans les ictères par IFME [60]. D'autres recommandations existent (Royaume-Uni et Norvège) dans lesquelles l'IFME reste la seule indication néonatale des exsanguinotransfusions et avec des seuils d'indication plus « faciles » du fait de la clairance théorique des anticorps circulants attribuée à ce geste [61, 65].

Certaines équipes ont étudié l'impact sur le nombre d'exsanguinotransfusions dans les maladies rhésus de cette prise en charge moins systématique. Il apparaît que 88 % des exsanguinotransfusions étaient réalisées dans les 12 premières heures de vie, et que la réalisation concernait 69 % avant et 20 % des maladies rhésus après le changement de politique. Il n'y a pas par ailleurs d'influence observée des actes transfusionnels in utero sur le nombre d'indications [66].

Discuter d'autres thérapeutiques associées de l'hyperbilirubinémie

Alimentation et hydratation. En faisant référence au rappel du métabolisme de la bilirubine, la mise en place d'un transit efficace fait partie des conditions pour que l'élimination de la bilirubine soit optimale et le cycle entérohépatique le plus limité possible. Aussi il est très important d'assurer des tétées régulières, les plus efficaces possible (induction de la glycuronyl transférase) et précoces pour tous ces enfants. Il est ainsi démontré que pour les enfants nourris au sein et déshydratés, une supplémentation d'apport lacté (et non simplement hydrique) va améliorer l'efficacité de la photothérapie, limiter la dette énergétique et renforcer la mise en place de l'allaitement maternel [58]. Il ne faut pas oublier que la photothérapie équipée de tubes fluorescents (qui dégagent de la chaleur à la différence des LED qui sont de la lumière froide) augmente les pertes hydriques insensibles et doit s'accompagner d'une majoration des apports hydriques, surtout chez les enfants les plus fragiles (prématuré, petit poids de naissance) [67].

Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IGIV). Même si le mécanisme d'action exact des IGIV n'est pas déterminé (augmentation du catabolisme des IgG, blocage des récepteurs macrophagiques aux IgG) un blocage de l'hémolyse a été démontré avec ce traitement par l'équipe de Kaplan, effet néanmoins limité à la précocité d'administration dans l'évolution du processus hémolytique [68].

Plusieurs publications d'utilisation clinique des IGIV montrent, sur des petits effectifs, la réduction des indications d'exsanguinotransfusion dans les incompatibilités rhésus, mais aussi de la durée d'hospitalisation et de photothérapie [69–72].

S'appuyant sur ces résultats, les experts de l'Académie américaine de pédiatrie ont proposé dans leurs recommandations 2004 l'usage des IGIV à la dose de 0,5 à 1 g/kg, en cas de progression de l'hyperbilirubinémie dans les ictères hémolytiques malgré une photothérapie intensive bien conduite ou si le taux de bilirubine est à 35-50 μmoles/l du seuil d'exsanguinotransfusion [60]. En revanche, les recommandations du Royaume-Uni de 2010 ne préconisent pas l'usage des IGIV dans ce contexte d'IFME [61], ce traitement peut être discuté pour les experts. Il faut reconnaître que pour les incompatibilités ABO, peu de données existent et que les critères d'indication d'exsanguinotransfusion des études sont peu cohérents [68, 71–73].

De plus, les deux récentes méta-analyses de l'usage des IGIV dans les processus hémolytiques néonataux concluent à la nécessité de conduire des études randomisées avant de diffuser l'usage des IGIV dans toutes les situations d'IFME. En effet, les modalités de photothérapie intensive continue ont fait augmenter l'efficacité de cette thérapeutique de façon drastique réduisant le nombre d'indications d'exsanguinotransfusion. Les doses indiquées varient de 0,5 à 1,5 g/kg en perfusion unique ou fractionnée, à 12-24 heures d'intervalle [71, 72]. Il s'agit enfin de médicaments dérivés du plasma, de produits coûteux, et des effets secondaires à type d'entérocolites parfois sévères ont été rapportés récemment par une équipe après analyse rétrospective [74]. Actuellement, cet effet secondaire est très discuté et peut être lié aux modalités d'administration et au produit choisi. De plus, une étude récente randomisée dans la maladie rhésus [75] met en doute l'efficacité des IGIV qui avait pourtant été reconnue dans ce type d'incompatibilité.

Aussi, l'indication des IGIV devrait être limitée à des formes graves d'incompatibilités (cf. supra) et sans doute à celles qui ne peuvent bénéficier dans les premières heures de vie d'une photothérapie intensive voire d'une exsanguinotransfusion. Pour les incompatibilités ABO, il convient d'être encore plus réservé car le nombre de patients dans les études disponibles est très faible et la gravité de l'hémolyse est moins facilement prévisible que dans les maladies rhésus.

Phénobarbital. Des études récentes ne semblent pas en faveur d'un effet additionnel du phénobarbital, inducteur enzymatique, par rapport à l'usage de la photothérapie intensive [76]. En revanche, Trevett et al. avec une analyse rétrospective de l'administration maternelle anténatale de phénobarbital montrent une réduction de l'incidence des exsanguinotransfusions de 52 % à 9 % dans les maladies rhésus néonatales [77]. De nouvelles études seraient nécessaires pour discuter ces indications au regard des dispositifs de photothérapie intensive récents et particulièrement performants.

Métalloporphyrines. Elles agissent en inhibant l'hème oxygénase car elles sont des analogues de l'hème (naturels ou synthétiques) et inhibent ainsi la production de bilirubine.

L'administration se fait par voie parentérale en une seule dose non renouvelable. Des effets de photosensibilisation ont été décrits après administration de métaloporphyrines. Si leur efficacité a été bien démontrée dans les hémolyses corpusculaires [78], une récente méta-analyse conclue à la nécessité d'essais cliniques plus nombreux et randomisés avant de recommander leur usage dans les IFME et autres hyperbilirubinémies non conjuguées [79].

Albumine. Seule la BNL (*free bilirubin* dans la littérature anglo-saxonne) peut traverser la barrière hématoencéphalique sans limite. Le dosage de la BNL est le paramètre le mieux corrélé avec le devenir neurologique des enfants hyperbilirubinémiques et pour nombre d'experts une hypoalbuminémie (< 30 g/l) est un facteur aggravant de toxicité à considérer dans l'analyse du taux de bilirubine plasmatique en vue d'indiquer une thérapeutique : photothérapie et exsanguinotransfusion [30, 80]. En théorie, l'administration d'albumine peut permettre de réduire la fraction non liée de bilirubine non conjuguée, le temps que la photothérapie fasse décroître suffisamment la bilirubinémie ou que l'exsanguinotransfusion puisse être débutée. Par ailleurs, l'albumine administrée par voie intraveineuse va mobiliser la bilirubine des tissus vers le secteur vasculaire, permettant une élimination plus rapide, et augmentant l'efficacité de la photothérapie ou de l'exsanguinotransfusion. Néanmoins, le recours à des perfusions d'albumine de routine devant une hyperbilirubinémie sévère n'est pas validé par la littérature [60, 61, 81]. De plus, il est démontré qu'une photothérapie efficace permet une réduction de la concentration circulante des dérivés toxiques de la bilirubine avant celle de la bilirubine totale [80]. Au CNRHP, nous disposons du dosage de routine de la BNL [33], bilirubine libre non liée, c'est-à-dire la bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine (*free bilirubine* des Anglo-saxons). Le dosage de cette fraction de la bilirubine plasmatique en cas d'ictère néonatal permet d'objectiver des situations où les « défenses » du nouveau-né sont « déficitaires » face à une hyperbilirubinémie évolutive : albumine de l'enfant en quantité ou qualité insuffisante pour faire face à la bilirubine produite (hémolyse intense ou précoce des IFME, prématurité, déshydratation). Ainsi, lorsque la BNL atteint ou dépasse 1 µg/dl, chez l'enfant à terme, de l'expérience du CNRHP, l'administration d'albumine à 1,5 g/kg (en perfusion sur 4 heures) va permettre une décroissance de la concentration de BNL de 40 % environ à 6 heures du début de perfusion. La décroissance de la BNL est à interpréter comme une intervention efficace de l'albumine pour fixer la bilirubine en excès, en particulier chez les enfants en difficulté métabolique face à ce pigment (prématurés, hypotrophes, acidose, drogues compétitives associées, etc.) [80, 82]. Aussi l'albumine devrait-elle faire partie de l'arsenal thérapeutique.

Prise en charge de l'anémie

L'anémie peut être présente et profonde (< 9 g/dl) à la naissance et est le principal signe néonatal des immunisations KEL1. Ceci impose le fait que même si une évaluation du PSV-ACM dans les heures précédant la naissance a écarté une anémie profonde, un CGR phénocompatible doit être prêt pour la naissance dans tous les cas où le taux d'anticorps fait craindre une anémie fœtale en fin de grossesse.

Il s'agit d'une anémie hémolytique et évolutive donc qui nécessite une surveillance échelonnée (toutes les 48 à 72 heures) la première semaine pendant l'hospitalisation initiale si la tolérance permet de différer une correction d'emblée.

Les indications transfusionnelles en période initiale sont conformes à celles des recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [83] et dépendent bien sûr de la tolérance clinique de l'enfant. En pratique, le seuil de 8 g/dl dans les 15 premiers jours de vie est un bon indicateur et ce même si la réticulocytose est importante, car elle va s'épuiser. En pratique c'est plutôt la corrélation entre la vitesse de chute de l'hémoglobine sur les premiers jours avec celle de l'évolution de l'ictère (et ses rebonds) qui, pondérée par la tolérance clinique, va faire les indications transfusionnelles [83–85].

Le CGR choisi est un CGR irradié, en particulier si l'enfant a reçu des TIU ou s'il est prématuré (consensus à moins de 32 SA), ou s'il y a transfusion massive (dépassant une masse sanguine) ou exsanguinotransfusion. Il devrait être « réduit de volume » pour obtenir un hématocrite dépassant 70 % en cas de risque majeur de surcharge volémique ou de transfusion massive. La qualification « CMV négatif » est recommandée chez les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 32 SA et dont la mère n'est pas immunisée contre le CMV, ce qui est souvent difficile à déterminer. L'actuelle déleucocytation systématique des produits sanguins labiles semble offrir une sécurité vis-à-vis du CMV rassurante même si différente de celle conférée par la qualification « CMV négatif » [83–85]. On respectera les RAI maternelles de moins de trois jours à l'accouchement. Il est recommandé d'utiliser un CGR compatibilisé, avec le sérum de la mère (si anticipation avant la naissance) ou mieux avec le sérum de l'enfant. Enfin, en période néonatale immédiate, le choix d'un CGR de groupe O sans hémolysine permet d'éviter une hémolyse en cas d'IFME ABO.

Dans tous les cas, la dose à transfuser est fonction de l'objectif d'hémoglobine fixé et de l'hématocrite du CGR transfusé et non d'un simple calcul en ml/kg afin d'avoir un bon rendement transfusionnel ; ceci pour ne pas multiplier les actes transfusionnels chez un enfant promis à un risque d'anémie prolongée du fait de l'IFME. En cas de volume à transfuser important, il convient d'allonger le temps de perfusion du CGR qui ne doit néanmoins pas excéder 6 heures après la réception dans l'unité d'hospitalisation, dans le respect des bonnes pratiques transfusionnelles [83].

“ *Point fort*

Prise en charge néonatale des IFME

- Elle repose sur deux thérapeutiques principales :
  - la photothérapie intensive débutée précocement et prolongée ;
  - les actes transfusionnels à type essentiellement de transfusions simples. L'indication d'exsanguinotransfusion est devenue exceptionnelle, réservée aux IFME découvertes sur un ictère sévère ou une anasarque.
- Des thérapeutiques adjuvantes peuvent être discutées : IGIV, albumine, érythropoïétine.

Après la première semaine

L'hémolyse se poursuit car les anticorps maternels sont présents pendant plusieurs semaines à plusieurs mois dans l'organisme de l'enfant.

Hyperbilirubinémie

L'ictère peut rester sévère de façon prolongée soit au-delà de la première semaine (âge auquel l'ictère néonatal par retard de conjugaison régresse). Un autre profil évolutif de l'ictère doit attirer l'attention vers une IFME : la survenue de récurrences de l'ictère à l'arrêt du traitement par photothérapie (rebonds parfois intenses d'hyperbilirubinémie). Il convient donc d'avoir une démarche rigoureuse face à tout ictère récidivant ou prolongé afin de préciser une étiologie qui aura parfois des conséquences tant chez le nouveau-né que pour sa famille. Il faut aussi surveiller à chaque rebond d'hyperbilirubinémie l'aggravation ou la survenue d'une anémie.

Anémie

L'anémie des IFME est une anémie évolutive car l'hémolyse persiste tant que les anticorps maternels sont présents chez l'enfant (soit environ 3 à 4 mois dans les maladies rhésus). L'hémolyse aggrave l'anémie initiale à une vitesse variable d'un enfant à l'autre sur les premières semaines et est souvent

récurrente après transfusion. En revanche, le pic d'érythropoïèse réactionnel initial (objectivé par une réticulocytose marquée dépassant souvent 10 % et 350 000/mm^3 très souvent présente) s'épuise dans les premières semaines postnatales imposant le recours aux transfusions correctrices. La mise en place entre 3 et 6 semaines postnatales d'une érythropoïèse autonome (objectivée par la réticulocytose) va permettre de compenser l'hémolyse chronique de façon très variable suivant les individus. L'anémie tardive (3 semaines à 1 mois) est classique puisqu'elle touche 71 % à 83 % des maladies rhésus. Elle impose une surveillance prolongée de l'hémogramme pendant plusieurs mois, avec un intervalle qui doit dépendre de la tolérance clinique de l'anémie [16, 35, 86].

Quelques situations particulières

Les enfants qui ont été transfusés in utero nécessitent plus de transfusions sur les 6 premiers mois de vie que ceux présentant une IFME non traités in utero (77 % versus 26 %). Il existe bien sûr une différence de sévérité de la maladie hémolytique dans ces deux groupes, mais aussi très probablement une inhibition de l'érythropoïèse et une hypoactivité médullaire secondaire aux apports de CGR répétés comme en témoigne la pauvreté en réticulocytes des formules chez ces enfants (cf. supra) [35, 86].

L'anémie des IFME ABO est peu évolutive en postnatal, mais peut être mal tolérée si elle s'est constituée en fin de grossesse et peut gêner l'adaptation à la vie extra-utérine, imposant alors une transfusion [17, 87]. Néanmoins la clairance des anti-A et anti-B est rapide puisque elle se fait dans le premier mois de vie postnatale [88].

L'anémie peut être surprenante dans les immunisations anti-RH4 et anti-RH3 qui n'ont souvent pas présenté d'ictère sévère initialement : découverte à 3 semaines d'un taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl (données CNRHP).

Prise en charge

L'anémie des IFME est résolutive dans les 3 mois postnatals, mais suppose donc un suivi de numération initialement hebdomadaire et ensuite à un intervalle fixé selon l'évolution observée, la tolérance clinique, la croissance de l'enfant. La surveillance ne peut s'interrompre tant que la réticulocytose mesurée n'objective pas une érythropoïèse efficiente et autonome.

Les enfants souffrant de maladie hémolytique par IFME et plus encore ceux qui ont été transfusés in utero ont des stocks en fer considérables. Les dosages de ferritine réalisés systématiquement à la naissance pour ces enfants (maladie rhésus et autres IFME) nés à la maternité de l'Hôpital Saint-Antoine sont toujours au-dessus de 400 UI/ml voire 1 000 UI/ml et restent élevés pendant plusieurs mois, surtout en cas de transfusion. Une supplémentation martiale chez ces enfants n'est pas recommandée et est même contre-indiquée, d'autant que des cas d'hémochromatose ont été décrits. Si une prescription de fer est envisagée, il est raisonnable de valider l'indication sur un dosage préalable de ferritinémie [66, 89].

Selon certaines études et des méta, il n'existe pas d'intérêt démontré de l'érythropoïétine dans la prévention des anémies tardives des IFME [90, 91]. Au CNRHP, nous n'en avons pas d'expérience, car un dosage systématique sur une cinquantaine de nouveau-nés avec maladie rhésus n'avait pas mis en évidence de déficit quantitatif de l'érythropoïétine : mais il s'agissait d'enfants nés après 35 SA et sans antécédents de transfusion anténatale (données non publiées).

Néanmoins, l'indication de l'érythropoïétine dans les IFME reste débattue avec des études à faible effectif (souvent hétérogènes), laissant la place à des pratiques différentes selon les équipes. Il semble licite de proposer une attitude au cas par cas au vu de certains résultats en faveur d'une efficacité [91–93].

L'administration d'acide folique (25 à 100 µg/j) en revanche est généralisée et pourrait contribuer à réduire le recours aux transfusions pour un minimum de contraintes [94].

■ Prévention

Primaire

MHNN secondaires aux incompatibilités de spécificité RH1

Actuellement, seules les MHNN secondaires aux incompatibilités de spécificité RH1 peuvent bénéficier d'une prévention par le biais de l'immunoprophylaxie par IgRh (anti-RH1).

Les modalités d'application de la prophylaxie sont bien définies dans les recommandations professionnelles de 2006 [95].

L'immunoprophylaxie rhésus repose sur deux volets : l'identification des femmes RH : -1 en âge de procréer et leur information, l'injection chez une femme enceinte d'un fœtus RH1 de doses adaptées d'IgRh d'origine plasmatique (produit dérivé de plasma humain) pour prévenir l'immunisation possible en cas de situation à risque d'HFM.

On distingue deux types d'indication de l'immunoprophylaxie par IgRh :

- les indications ciblées, qui ont longtemps été les seules indications en France ; ce de façon quasi-exclusive par comparaison avec la plupart des pays d'Europe et d'Amérique du Nord. Elles sont elles-mêmes subdivisées en situations à fort risque d'HFM et celles à faible risque ; à noter que l'accouchement (à terme ou fausse couche ou IMG…) est à considérer comme une situation à risque élevé d'HFM.
- l'indication dite « systématique » visant à prévenir les HFM occultes dont on sait qu'elles concernent jusqu'à 45 % des femmes enceintes au troisième trimestre. Cette indication a fait l'objet d'une actualisation des recommandations professionnelles concernant l'immunoprophylaxie par IgRh chez les femmes enceintes RH : -1 (groupe d'experts issus du Collège national des gynécologues et obstétriciens français [CNGOF], de la SFMP [Société française de la médecine périnatale] et du CNRHP) parues en 2006. Actuellement (à 4 ans de la publication des recommandations), l'application de cette prophylaxie systématique concernerait 60 % des femmes seulement en France (enquête CNRHP) [96].

Seule la prophylaxie ciblée nécessite un calcul et une adaptation de la dose d'IgRh à l'importance de l'HFM par la classique technique de Kleihauer ou d'autres techniques (cytométrie de flux. La base de calcul est la suivante : pour avoir une efficacité de 100 %, nécessité d'un apport d'IgRh supérieur ou égal à 20 µg/ml de globules rouges (GR) fœtaux RH1. Le calcul de dose s'effectue de la façon suivante : 200 µg d'IgRh sont suffisants pour couvrir une HFM allant jusqu'à 24 hématies fœtales pour 10 000 hématies adultes (6,5 ml de globules rouges fœtaux). Ensuite, il convient de rajouter 200 µg pour couvrir tout volume d'HFM supplémentaire de 40 hématies fœtales pour 10 000 hématies adultes.

Le Tableau 3 constitue un récapitulatif des modalités d'applications de la prophylaxie rhésus en accord avec les recommandations professionnelles faites en 2006 de façon conjointe par le CNGOF, la SFMP et le CNRHP.

La prophylaxie par IgRh est une proposition de traitement nécessitant une information de la femme concernant son groupe RH : -1 et les risques qui y sont liés. Par ailleurs, une information concernant le produit est obligatoire avant chaque injection en respect de la circulaire concernant les médicaments dérivés du sang et la traçabilité de ceux-ci. Toute injection d'IgRh fait l'objet d'une traçabilité double : par le pharmacien qui délivre le produit et sur le dossier patiente.

MHNN de spécificité hors RH1

À noter que la prévention des maladies hémolytiques par anti-KEL1, anti-RH4, anti-RH3 repose exclusivement sur la sélection des produits à transfuser chez toute femme dont l'état médical le justifie (incluant les nouveau-nés de sexe féminin) dans le respect du phénotype Rh-Kell [83]. Ceci permettra la disparition des maladies hémolytiques néonatales lors des premières grossesses.

Tableau 3.
Femmes rhésus D négatif : prévention de l'allo-immunisation anti-RhD (juin 2006).

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à l'accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
Prévention ciblée : - FC spontanée, IVG, GEU, IMG - Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal - Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	Prévention ciblée : - HFM ↗ : FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdominopelvien, cordocentèse - HFM ↘ : amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif	Prévention systématique	Prévention ciblée : abstention si 300 µg (28 SA) sauf si HFM ↗ (version, MIU, traumatisme abdominopelvien, ponction cordon ou organe fœtal)	Si nouveau-né RhD positif : injection d'IgRh Abstention possible si : - < 3 semaines après IgRh - *et* Kleihauer négatif - *et* anti-D > 6 ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM ↗	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM ↗	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200 i.v. dans les 72 heures	Rhophylac® 200 i.v. dans les 72 heures	Rhophylac® 300 i.m. ou i.v.	Rhophylac® 200 i.v. dans les 72 heures	Rhophylac® 200 i.v. dans les 72 heures
Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation				
Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité (dossier patiente et pharmacie ; deux étiquettes dans la boîte)				
Calendrier des RAI : premier trimestre (avec groupe sanguin si non fait) ; 6e mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ; 8e mois seulement si Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ; quatre dernières semaines : sécurité transfusionnelle				

HFM ↗↘ : risque élevé/risque faible d'hémorragie fœtomaternelle ; SA : semaines d'aménorrhée ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; FC : fausse couche ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; GEU : grossesse extra-utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; MIU : mort in utero ; i.m. : voie intramusculaire ; i.v. : voie intraveineuse.

Perspectives

Améliorer la compliance à l'immunoprophylaxie rhésus D

Dans tous les pays où se pratique l'immunoprophylaxie RhD, il existe des « ratés » de prévention. Les causes en sont assez bien identifiées : pas d'adaptation des doses d'IgRh au volume d'HFM, oubli de prévention (en particulier quand une femme RH : -1 est hospitalisée en urgence dans une unité qui n'est pas une maternité et donc moins sensibilisée à la prophylaxie ou ne consulte pas après un traumatisme). Il est donc important d'améliorer encore l'information des femmes enceintes (dès le début et tout au long de la grossesse) et les personnels soignants même hors maternité [97, 98].

La diffusion actuelle, en France de la prophylaxie « systématique » du troisième trimestre est encore incomplète. Et ce même si elle a fait l'objet de recommandations professionnelles en 2006 [96]. En effet, si le conjoint est de phénotype RH1, il peut être de génotype homo- ou hétérozygote RH1. On sait qu'une femme RH : -1 a 30 % à 40 % de chances d'être porteuse d'un fœtus RH : -1. La connaissance du génotype RHD fœtal permettrait de rationaliser la pratique de l'immunoprophylaxie. On peut comprendre la réticence de certains praticiens à prescrire une prophylaxie « systématique » sans connaître le groupe rhésus D fœtal, ce d'autant que les IgRh sont un dérivé de plasma humain. Une étude multicentrique médicoéconomique coordonnée par le CNRHP est en cours en France pour déterminer à la fois la faisabilité, le rapport coût-bénéfice d'une pratique systématique du génotypage RHD fœtal non invasif chez toutes les femmes enceinte RH : -1 dès 12 SA dans le but de cibler la prophylaxie aux seules grossesses avec fœtus RHD (étude GENIFERH).

Développement des anticorps monoclonaux IgG anti-D

Si les IgRh polyclonales sont utilisées avec succès depuis plus de 30 ans pour prévenir l'allo-immunisation anti-D, leur préparation pose le problème de l'approvisionnement en plasmas hyperimmuns anti-D qui n'est plus assurée en Europe et celui éthique de l'immunisation de sujets volontaires sains. Si la préparation des anticorps monoclonaux recombinants permettrait de résoudre ces deux problèmes, les essais cliniques des quatre spécialités déjà produites sont moins prometteurs à ce jour en matière d'efficacité que les IgG polyclonales. La recherche se poursuit et des essais cliniques sont à l'ordre du jour [99].

Secondaire : en cas de désir d'un nouvel enfant chez une femme immunisée

Les pédiatres et obstétriciens sont souvent confrontés à la question de la possibilité d'une nouvelle grossesse. Il est bien connu que chaque nouvelle grossesse incompatible aggrave le niveau d'immunisation maternelle et que le tableau fœtal ou néonatal est chaque fois (en dehors des incompatibilités ABO) plus grave. Néanmoins, compte tenu des progrès dans le diagnostic (génotypage fœtal), et la prise en charge anticipée et spécialisée périnatale (transfusion fœtale, photothérapie intensive) du couple mère-enfant avec IFME, il paraît difficile aujourd'hui de récuser purement et simplement une nouvelle grossesse si elle est désirée.

Pour les IFME dans le système ABO

Il faut reconnaître que rien ne peut être fait pendant la grossesse. En revanche, il convient de bien informer les parents que le dépistage de l'ictère chez le prochain nouveau-né à venir doit être très précoce, c'est-à-dire au cordon ou à H1 de vie comme dans les IFME rhésus et répété ce d'autant que l'enfant a une peau foncée. De plus, il est indispensable que la naissance se fasse dans un établissement de soin permettant une prise en charge spécialisée sans retard : photothérapie intensive, résultats biologiques (groupe Rh-Kell, test direct à l'antiglobuline et dosage de bilirubine) obtenus dans les 6 heures suivant la prescription.

Pour les IFME dans les systèmes hors ABO

Il faut programmer un rendez-vous avec le couple pour évoquer cette éventualité et aborder franchement la lourdeur du suivi à envisager pour avoir les meilleures chances d'une issue favorable (biologique, échographique et Doppler, lieu de naissance spécialisé). Il n'est pas rare qu'à cette occasion il faille reprendre les mécanismes d'immunisation, voire toute l'histoire de la grossesse précédente et du suivi néonatal, pour que le couple réalise l'enjeu.

Deux éléments vont permettre de mieux conseiller le couple :

- la cinétique des titrages (et éventuellement dosages pondéraux pour les anti-RH1, -RH3 et -RH4 particulièrement) des anticorps au cours de la grossesse précédente et l'historique de la maladie hémolytique du dernier enfant. Celle-ci peut être complétée par la quantification de l'anticorps en postnatal entre 1 mois et 6 semaines après l'accouchement qui représente le pic du taux d'anticorps après le dernier évènement sensibilisant ; puis 6 mois plus tard afin d'évaluer la cinétique de décroissance des taux d'anticorps (non valable pour les anti-KEL1). Celle-ci en théorie se poursuit au fil des mois selon un rythme propre à chaque femme avec une baisse souvent très nette en moyenne à 2 ans. Il est raisonnable de ne pas débuter une nouvelle grossesse avant ce délai ;
- la détermination du caractère homo- ou hétérozygote du père pour le déterminant de groupe sanguin concerné par les anticorps de la mère ; et ce, même si actuellement il n'est pas proposé pour les IFME de diagnostic préimplantatoire, la

connaissance de ce caractère sert en pratique à mieux informer certains couples qui souhaitent avoir connaissance de leurs chances d'avoir une grossesse compatible.

■ Conclusion

Les IFME sont une pathologie fréquente du domaine périnatal dont le diagnostic est basé sur des examens biologiques facilement accessibles : groupe sanguin, Rh-Kell de la mère et de l'enfant, RAI maternelles avec identification, test direct à l'antiglobuline chez l'enfant. Les résultats de ces examens doivent être obtenus sans délai devant tout tableau d'ictère et/ou anémie néonatale précoce ou prolongée, mais aussi lors de la prise en charge d'une anasarque. La prise en charge peut être aujourd'hui anticipée et toujours spécialisée, le couple mère-enfant dans ce domaine des IFME doit bénéficier des progrès importants réalisés ces dernières années (génotypage non invasif du groupe sanguin fœtal, vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne, transfusion fœtale, photothérapie intensive). À côté des IFME rhésus qui ont longtemps occupé le premier plan, aujourd'hui le pédiatre est essentiellement confronté aux incompatibilités ABO ainsi qu'aux IFME dans les groupes RH4, RH3 et KEL1 qui peuvent parfois être très sévères.

Enfin, les progrès du suivi des grossesses et de la prise en charge périnatale permettent de faire évoluer les indications thérapeutiques chez les enfants porteurs d'une maladie hémolytique, avec un recul franc des exsanguinotransfusions pour un pronostic de plus en plus favorable, mais aussi d'envisager plusieurs grossesses chez une femme immunisée.

Remerciements : Nous dédions cet article :

au Docteur Yves Brossard pour sa dynamique implication dans le domaine des incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires ; ses connaissances qu'il a su nous enseigner nous guident aujourd'hui ;

au Docteur Marc Larsen pour sa quotidienne participation à la prise en charge des « maladies rhésus » pendant plus de trente ans.

■ Références

[1] Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol* 2005;**42**:169–78.
[2] Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonat Med* 2008;**13**:207–14.
[3] Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. *Incompatibilités fœtomaternelles*. Paris: John Libey Eurotext; 2000. p. 290-301.
[4] Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L1223-3 du Code de la santé publique (www.legifrance.gouv.fr).
[5] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives*. Août 2002. (www.srlf.org).
[6] Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Ante-partum administration of preventive treatment of RhD immunization in Rhesus negative women; parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1987;**16**:101–11.
[7] Choavarantana R, Uer-Arewong S, Makanantakoscol S. Fetomaternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 1997;**80**:96–110.
[8] Bowman JM. Maternal alloimmunization and fetal hemolytic disease. In: Medicine of the fetus and mother. Philadelphia: JB Lippincott; 1992.
[9] Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old-fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1967;**99**:130–3.
[10] Vaughan Jl, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;**338**:798–803.
[11] Arrêté du 19 avril 1985 (JO du 30 mai 1985) relatif aux examens médicaux pré- et post-natals.
[12] Décret n°92-143 du 14 février 1992 (JO du 18 février 1992) relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré- et post-natals.
[13] Arrêté du 26 avril 2002 (JO du 4 mai 2002) modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.
[14] Koelewijn JM, Vrijkotte CE, Van der Schott CE, Bonsel GJ, De Haas M. Effect of screening for red cell antibodies other than anti-D to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008;**48**:941–52.
[15] Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. Diagnostic et suivi prénatals des allo-immunisations érythrocytaires. *Feuillets Biol* 2002;**43**:11–7.
[16] Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 200;**92**:F83–8.
[17] Ziprin JH, Payne E, Hamidi L, Roberts I, Regan F. ABO incompatibility due to immunoglobulin G anti-B antibodies presenting with severe fetal anaemia. *Transfus Med* 2005;**15**:57–60.
[18] Bowman JM. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;**21**:39–44.
[19] Moise Jr KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;**112**:164–76.
[20] Cortey A, Berry M, Larsen M, Mailloux A, Carbonne B. Allo-immunisation érythrocytaires découvertes en cours de grossesse en Ile de France : expérience 2008 du CNRHP. Communication orale : 39es journées de la Société Française de Médecine Périnatale, Angers, 2009.
[21] Brown MS. Fetal and neonatal erythropoiesis. In: Stockman JA, Pochedly C, editors. *Developmental and neonatal hematology*. New York: Raven Press; 1988. p. 49.
[22] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;**342**:9–14.
[23] Oepkes D, Seaward G, Vandenbresshe F, Windrim R, Kingdom J, Bajene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;**355**:156–64.
[24] Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E, Tesnière V, Soulié JC, Larsen M, et al. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des allo-immunisations sévères. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;**37**:163–9.
[25] Liley AW. Liquor amnii: analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;**82**:1359–70.
[26] Kaplan M. Genetic interactions in the pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia: Gilbert's syndrome and glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency. *J Perinatol* 2001;**21**(suppl1):S30–4 [discussion S35-39].
[27] Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005;**25**:54–9.
[28] Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromol Med* 2006;**8**:513–29.
[29] Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;**344**:581–90.
[30] Ahlfors CE. Predicting bilirubin toxicity in jaundiced newborns. *Curr Opin Pediatr* 2010;**22**:129–33.
[31] Oh W, Stevenson DK, Tyson JE, Morris BH, Ahlfors CE, Bender GI, et al. Influence of clinical status on the association between plasma total and unbound bilirubin and death or adverse neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatr* 2010;**99**:673–8.
[32] Ahlfors CE, Amin SB, Parker AE. Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse population. *J Perinatol* 2009;**29**:305–9.
[33] Mailloux A, Crayon B, Cortey A, Larsen M, Brossard Y. *Unbound bilirubin determination in newborns; development of an automated assay on the DxC 800 of Beckman-Coulter*. Washington: American Association of Clinical Chemistry; 2008.
[34] Roberts IAG. The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum Dev* 2008;**84**:512–23.
[35] De Boer IP, Zeestraten M, Lopriore E, Van kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**198**:54.e1–4.
[36] Mailloux A, Larsen M, Furic F, Carbonne B, Cortey A. Alloimmunisation anti-RH4 : intérêt du dosage pondéral dans le suivi des femmes enceintes. Bilan 2009 au CNRHP. Communication-poster. XXIVe congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine, Strasbourg, 2009.
[37] Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y, Warwick RM, Cherif-Zahar B, Fish NM, et al. Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. *N Engl J Med* 1993;**329**:607–10.

[38] Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004;**8**:23–31.

[39] Carbonne B, Cortey A, Rouillac-Le Sciellour C, Brossard Y. Génotypage RhD fœtal non-invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif ? *Gynecol Obstet Fertil* 2008;**36**:200–3.

[40] Da Silva N, Rouillac-Le Sciellour C, Menut M, Colin Y, Le van Kim C, Cartron J, et al. On invasive fetal RhD genotyping on plasma DNA from RhD negative women carriing silent RhD Psi gene. *Transfusion* 2009;**43**(suppl3):132A.

[41] Da Silva N, Rouillac-Le Sciellour C, Huguet-Jacquot S, Cortey A, Brossard Y, Carbonne B, et al. Mise en place du génotypage Kell fœtal non invasif au CNRHP ? *Transfus Clin Biol* 2009;**18**:S072.

[42] Oski FA. The erythrocyte and its disorders. In: Nathan A, Oski FA, editors. *Hematology in infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 18-43.

[43] Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J, Merlob P. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal hemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;**84**:F60–2.

[44] Cortey A, Larsen M, Brossard Y. Test de Coombs direct positif chez le nouveau-né de mère RhD négatif après immunoprophylaxie antiD du troisième trimestre. Communication orale. Congrès de la Société française de Pédiatrie, Lille, 2007.

[45] Saade GR, Moise Jr KJ, Copel JA, Belfort MA, Carpenter Jr RJ. Fetal platelet counts correlate with the severity of the anemia in red-cell immunization. *Obstet Gynecol* 1993;**82**:987–91.

[46] Van den Akker ES, De Haan TR, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH, Oepkes D. Severe fetal thrombocytopenia in rhesus D alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**199**:387.e1-387.e4.

[47] Ebbessen F. Low reserve albumin for binding of bilirubin in neonates with deficiency of bilirubin excretion and bronze baby syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1982;**71**:415–20.

[48] Bertini G, Dani C, Fonda C, Rubaltelli FF. Bronze baby syndrome and the risk of kernicterus. *Acta Paediatr* 2005;**94**:968–71.

[49] Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;**146**:985–7.

[50] Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992;**79**:390–3.

[51] Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:171–7.

[52] Klumper FJ, Van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;**92**:91–6.

[53] Canlorbe G, Mace G, Cortey A, Cynober E, Castaigne V, Larsen M, et al. Management of very early anemia due to red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2011;**118**:1323–9.

[54] Howe DT, Michailidis GD. Intraperitoneal transfusion in severe early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:880–4.

[55] Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive for fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:668–73.

[56] Verduin EP, Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, Van Klink JM, Schonewille H, Van Kamp IL, et al. Long-term follow up after intra-uterine transfusions; the lotus study. *BMC Pregn Childb* 2010;**10**:77.

[57] Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red cell alloimmunization with intrauterine transfusion in the Netherland 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;**89**:F101–7.

[58] Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;**358**:920–8.

[59] Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs test. *J Perinatol* 2005;**25**:590–4.

[60] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;**114**:297–316.

[61] Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline development group. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2010;**340**:c2409.

[62] Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, Algur N, Bromiker R, Schimmel MS, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebond: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 2006;**91**:31–4.

[63] Murki S, Kulmar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol* 2011;**35**:175–84.

[64] Diamond LK. Historic perspective on exchange transfusion. *Vox Sang* 1983;**45**:333–5.

[65] Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenknaz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusion and its effects on exchange related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007;**120**:27–32.

[66] Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: post-natal management associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonat Med* 2008;**13**:265–71.

[67] Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol* 2001;**18**:393–6.

[68] Hammerman K, Kaplan M, Vreman HJ. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996;**70**:69–74.

[69] Alpay F, Sarci S, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gökçay E. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Pediatr* 1999;**88**:216–9.

[70] Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1995;**23**:264–71.

[71] Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD00331.

[72] Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in heomolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;**88**:F6–10.

[73] Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO haemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;**16**:163–6.

[74] Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr* 2009;**98**:1214–7.

[75] Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Roth ME, Lindenburg MT, Te Pos AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus haemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;**127**:680–6.

[76] Greenough A. Rhesus disease: post-natal management and outcome. *Eur J Pediatr* 1999;**158**:689–93.

[77] Trevett Jr TN, Dorman K, Lamvu G, Moise Jr KJ. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:478–82.

[78] Hansen TW. Recent advances in the pharmacotherapy for hyperbilirubinemia in the neonate. *Expert Opin Pharmacother* 2003;**4**:1939–48.

[79] Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004207.

[80] Alhfors CE, Parker AE. Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborn with jaundice. *Pediatrics* 2010;**126**:e639–43.

[81] Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Pediatr* 2011;**100**:499–505.

[82] Bratlid D. How bilirubin gets into the brain? *Clin Perinatol* 1990;**17**:449–65.

[83] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Transfusion de globules rouges homologues : produits indications, alternatives. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002. http://www.afssaps.fr/infod-de-securite/recommandations-de-bonne-pratique/transfusion-de-globules-rouges-homologues-recommandations-de-bonnes-pratiques.

[84] Plaisant F. Evolution des pratiques transfusionnelles en néonatologie ; recommandations actuelles. *Transfus Clin Biol* 2011;**18**:262–8.

[85] Arnuad F, Simeoni U. Transfusion de produits sanguins labiles en période néonatale. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-054-D-10, 2006.

[86] Al-Alaiyan S, Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1999;**27**:112–5.

[87] Waldron P, De Alarcon O. ABO hemolytic disease of the newborn: a unique constellation of findings in siblings and review of protective mechanisms in the fetal-maternal system. *Am J Perinatol* 1999;**16**:391–8.

[88] Shaikh S, Sloan SR. Clearance of maternal isohemagglutinines from infant circulation. *Transfusion* 2011;**51**:938–42.
[89] Yilmaz S, Duman N, Ozer E, Kanas N, Ozen H, Demircioglu F, et al. A case of rhesus hemolytic disease with hemophagocytosis and severe iron overload due to multiple transfusion. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;**28**:290–2.
[90] Pessler F, Hart D. Hyporegenerative anemia associated with Rh haemolytic disease: treatment failure of recombinant erythropoietin. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;**24**:689–92.
[91] Ovali F, Samanci N, Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin (a pilot study). *Pediatr Res* 1996;**39**:831–4.
[92] Alvarez Dominguez E, Pérez Fernandez JM, Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X. Erythropoietin treatment for late anemia after hemolytic disease of the newborn. *Ann Pediatr* 2010;**73**:334–9.
[93] Kayemba-Kay's S, Kristin P, Yahouanc-Lapalle H, Oriot D. Anémie néonatale par incompatibilité rhésus traitée par érythropoïétine. *Arch Pediatr* 2004;**11**:862–70.
[94] Koenig JM, Aston RD, De Vore GR, Christensen RD. Late hyporegenerative anemia in Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1989;**115**:315–8.
[95] Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. Texte des recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;**35**(suppl1):131–5.
[96] Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhesus-D fœtomaternelle : aspects pratiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;**35**(suppl1):123–30.
[97] Mackenzie IZ, Findlay J, Thompson K, Roseman F. Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on sensitisations observations over 14 years. *BJOG* 2006;**113**: 839–43.
[98] Koelewijn JM, de Haas M, Vtijkotte TGM, Van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risks factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009;**116**:1307–14.
[99] Cortey A, Brossard Y, Beliard R, Bourel D. Prévention de l'allo-immunisation anti-D : perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;**35**(suppl1):119–22.

A. Cortey, Praticien hospitalier, pédiatre, responsable de l'Unité clinique du Centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP) (anne.cortey@trs.aphp.fr).
Hôpital Armand-Trousseau (AP-HP), 26, avenue Arnold Netter, 75012 Paris, France.

A. Mailloux, Praticien hospitalier, biologiste, responsable de l'Unité fonctionnelle de biologie du CNRHP.
S. Huguet-Jacquot, Praticien hospitalier, biologiste.
Unité fonctionnelle de biologie du CNRHP, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

V. Castaigne-Meary, Praticien hospitalier, gynécologue-obstétricien.
G. Macé, Praticien hospitalier, gynécologue-obstétricien.
A. N'Guyen, Praticien hospitalier, gynécologue-obstétricien.
Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

M. Berry, Praticien hospitalier contractuel.
F. Pernot, Praticien hospitalier contractuel.
J.-C. Galiay, Praticien hospitalier contractuel.
F. Lattes, Praticien hospitalier contractuel.
Unité clinique du CNRHP, Hôpital Armand-Trousseau (AP-HP), 26, avenue Arnold Netter, 75012 Paris, France.

B. Blanchard, Praticien hospitalier, pédiatre.
B. Carbonne, Praticien universitaire, praticien hospitalier, gynécologue-obstétricien, coordinateur du CNRHP.
Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie 2012;7(3):1-22 [Article 4-002-R-25].

Disponibles sur www.em-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos/ Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations | Cas clinique