

# INCOMPATIBILITÉS FOETO-MATERNELLES ÉRYTHROCYTAIRES: LE NOUVEAU-NÉ

Dr ANNE CORTEY

Centre National de Référence en Hémobiologie  
Périnatale (CNRHP)

UF Clinique; Service de Médecine Fœtale  
Hôpital TROUSSEAU



▶ **Les incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires sont les plus fréquentes des maladies hémolytiques du nouveau-né (MHFN)**

- ▶ **Même si MHFN = « Maladie Rhésus » ..... Ne pas oublier les autres causes d'hémolyse:** anomalies de membrane et des enzymes du globule rouge

▶ **IFME caractérisées biologiquement**

- ▶ test de coombs direct positif et
- ▶ élution positive à l'anticorps maternel
- ▶ Phénotype incompatible

▶ **Cliniquement :varié et variable**

- ▶ ictère précoce et à rebond et
- ▶ anémie d'emblée régénérative ou progressive
- ▶ Hépatosplénomégalie

▶ **Incidence clinique non négligeable : 4 à 5 pour mille naissances vivantes**



## ▶ Anti-A et/ou anti-B: les plus fréquents

- ▶ Formes graves existent
- ▶ Forme antenatale possible
- ▶ Plus fréquent dans la population Afrique sub-saharienne

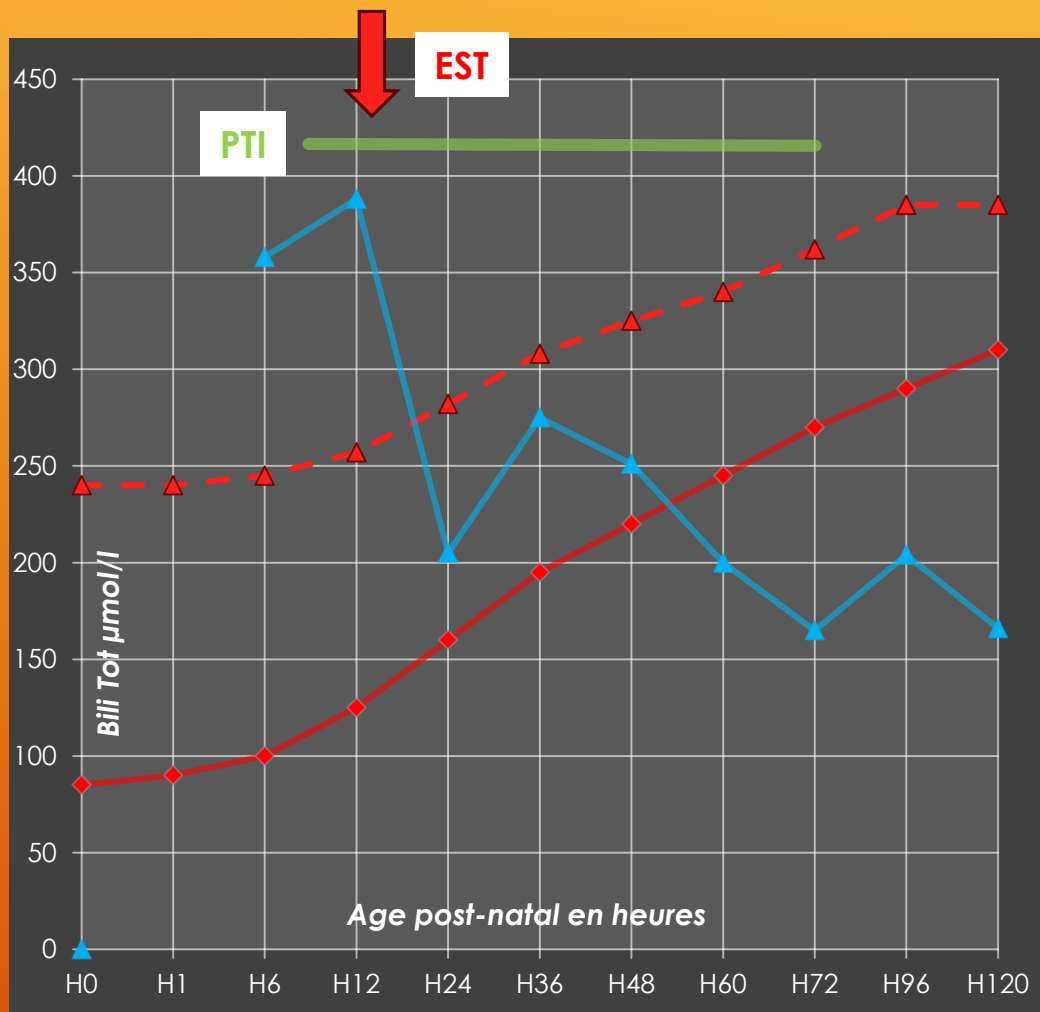
## ▶ 🌞 RAI négatives !

- ▶ antécédents ictère dans la fratrie du nouveau-né
- ▶ Dépistage instrumental précoce de l'ictère (bilirubinomètre transcutané)
- ▶ information des parents sur récurrence possible
- ▶ **Rôle du pédiatre++++**

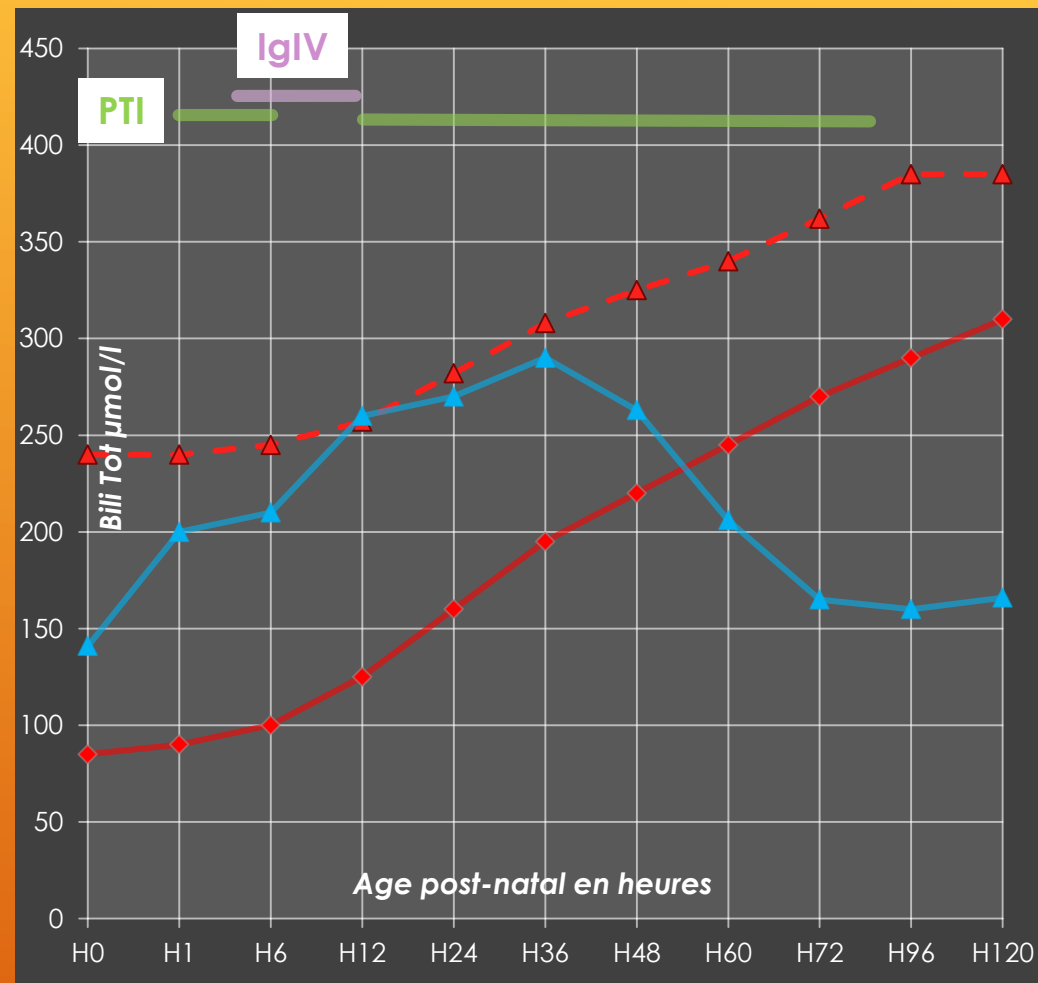


# QUELS ANTICORPS? (1)

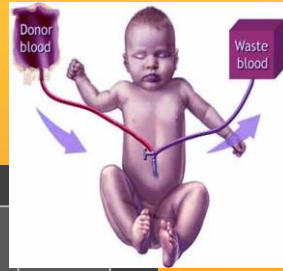
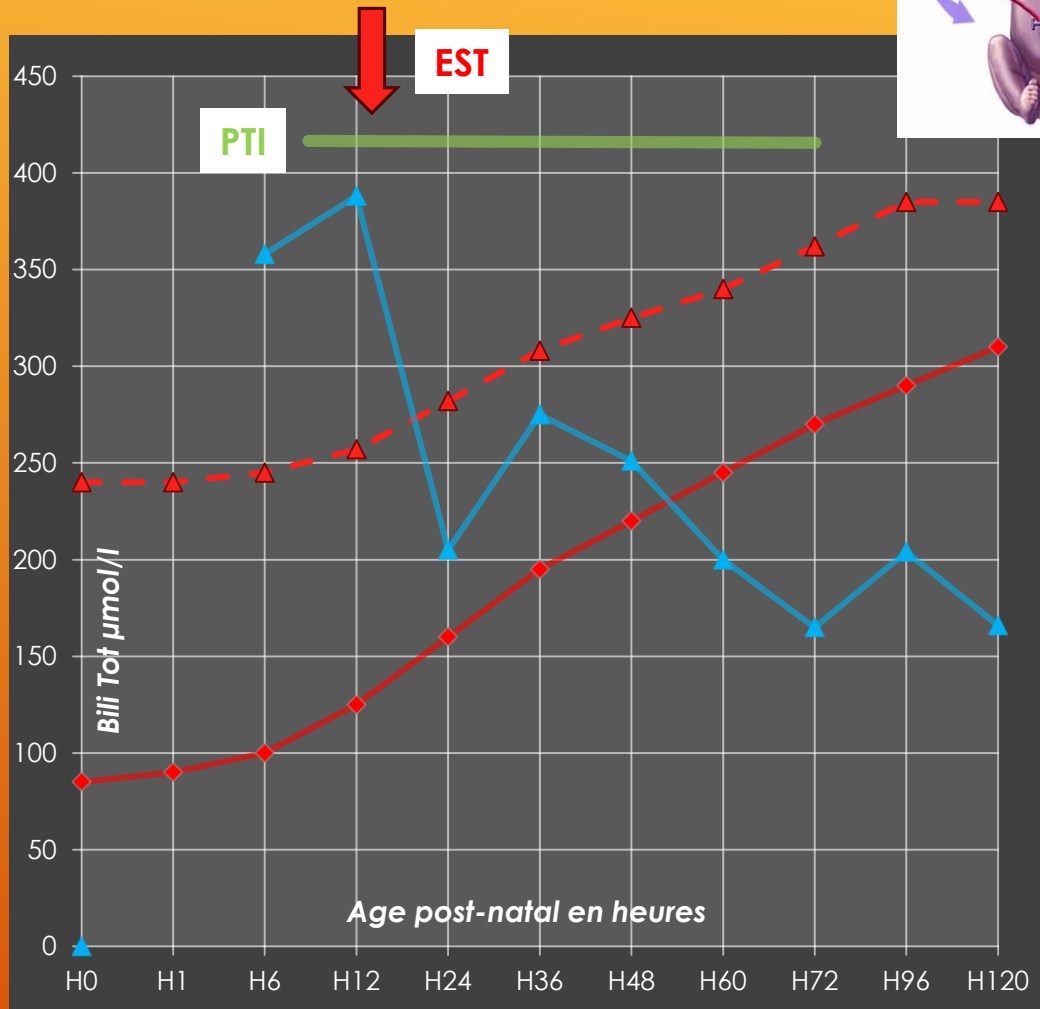
## 2ème enfant



## 3ème enfant



**NAISSANCE FEMME GROUPE O AVEC RAI NÉGATIVE**



- ▶ **Objectif: prévenir ou corriger une hyperbilirubinémie évolutive à risque neurologique** associée le plus souvent à une **anémie**

- ▶ Une indication formelle : hyperbili+ signes neuro
- ▶ Actuellement peu d'indication sur « vrai rhésus » ; par contre IFME ABO de diagnostic retardé (2015:5/9) et déficit en G6PD

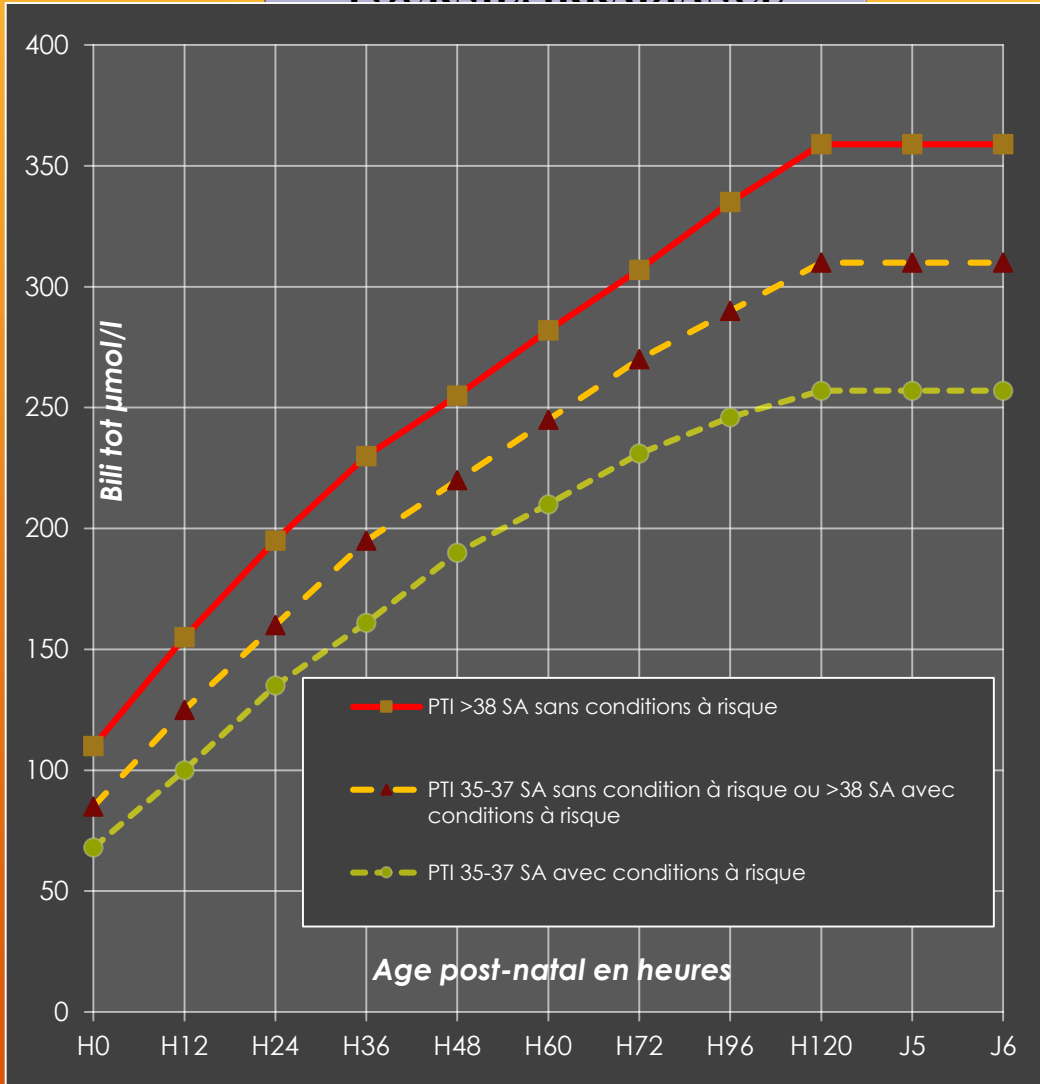
- ▶ **Transfusion d'échange volume à volume de 160 à 200 ml/kg en sang total reconstitué (CGR+PFC) sur voie centrale de gros calibre**

- ▶ **Efficace mais:**

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

# EXSANGUINO-TRANSFUSION

**INTENSITE LUMINEUSE  
FOURNIE: IRRADIANCE**



**EFFICACITE:**  
réponse à la photothérapie

**Ictère précoce à traiter**  
(bili tot + courbe AG+conditions à risque)

**Photothérapie intensive continue**  
?? exsanguino-transfusion avec réseau référence??

**Contrôle H4-H6** sans interrompre PTI  
sauf pour alimentation optimisée

**Bili totale en  
augmentation**  
> indications

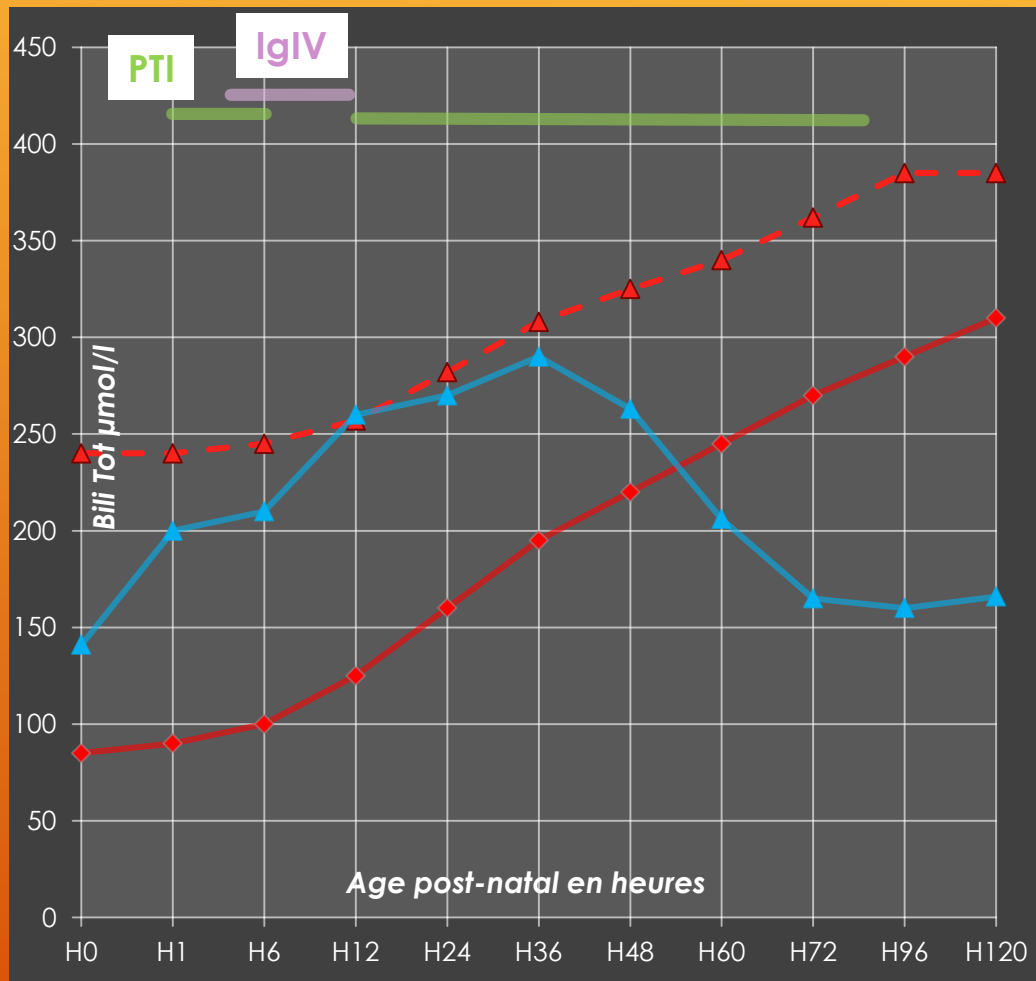
**Bili totale en  
décroissance**  
> indications

Exsanguino-transfusion?  
IgIV?  
Autres thérapeutiques?

Maintenir PTI continue  
Programmer contrôle  
à + 6 ou +12h

**PHOTOTHÉRAPIE: ACTIVE ÉLIMINATION BILIRUBINE**

# ICTÈRE PRÉCOCE (<24H) = ICTÈRE PATHOLOGIQUE = HEMOLYSE



- ▶ **Photothérapie intensive toujours et en continu**
  - ▶ **Albumine??**: protection en sus....
- ▶ **Discuter exsanguino-transfusion de façon PRATIQUE (lieu, opérateur, PSL)**
- ▶ **Prévoir surveillance efficacité donc dosage sanguin de bilirubine h4-h6**
  - ▶ On ne connaît pas la vitesse individuelle de l'hémolyse
- ▶ **Bilan étiologique d'emblée:**
  - ▶ groupe , test de coombs direct, G6PD, ....et ce **même si Hb OK**
- ▶ **A chaque contrôle de bili réévaluer EST+ traitement adjuvant**

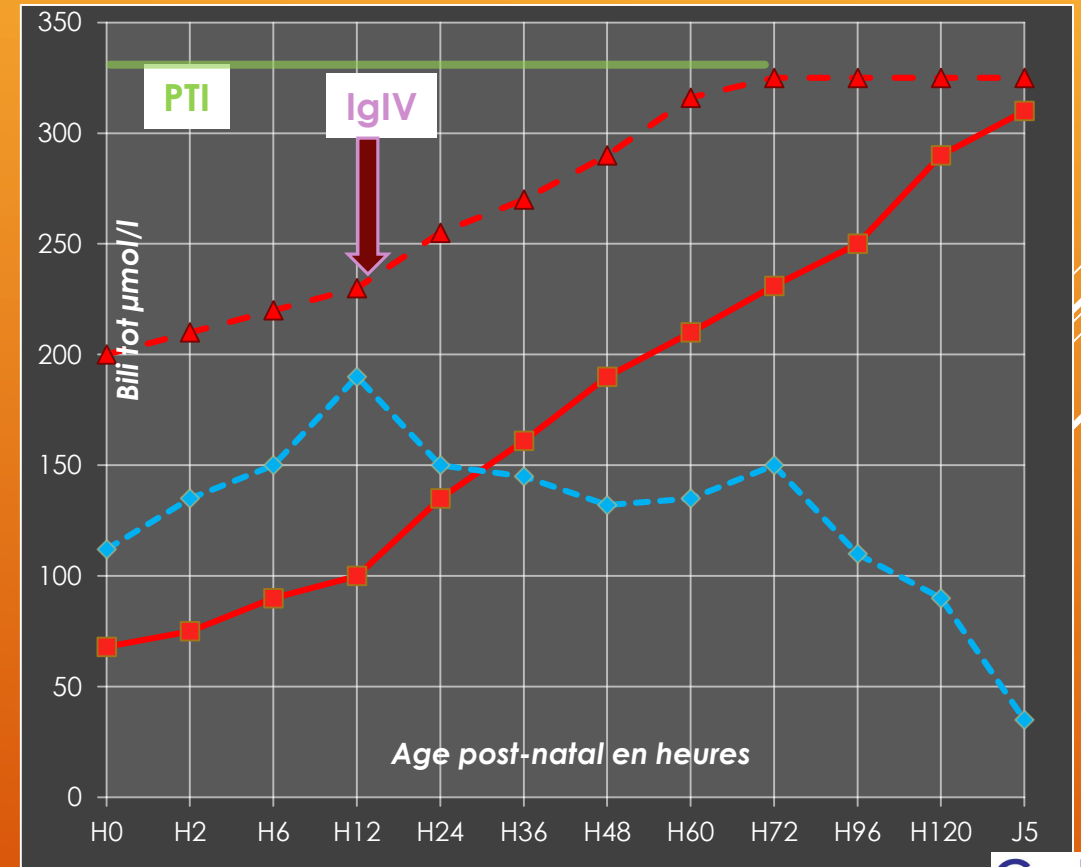
# IFME et IgIV

- ▶ Blocage de l'hémolyse immunologique démontré (CO expiré);
- ▶ Réduit le recours à l'exsanguinotransfusion et la durée de photothérapie de façon significative
  - ▶ dans les IFME ABO (méta analyse Cortey, 2014)
  - ▶ MHNN rhésus? Contradictoire
- ▶ Effet-dose (1g/kg)
- ▶ Répondeurs et non répondeurs
- ▶ Effets secondaires ?
  - ▶ Colites hémorragiques
  - ▶ Plus de transfusion tardive
- ▶ Donc **réservé aux formes sévères** résistantes à la photothérapie intensive bien conduite – 1g/kg à renouveler

RAI pos anti-RH4, titre 1/8

et DP: 1000UCHP/ml

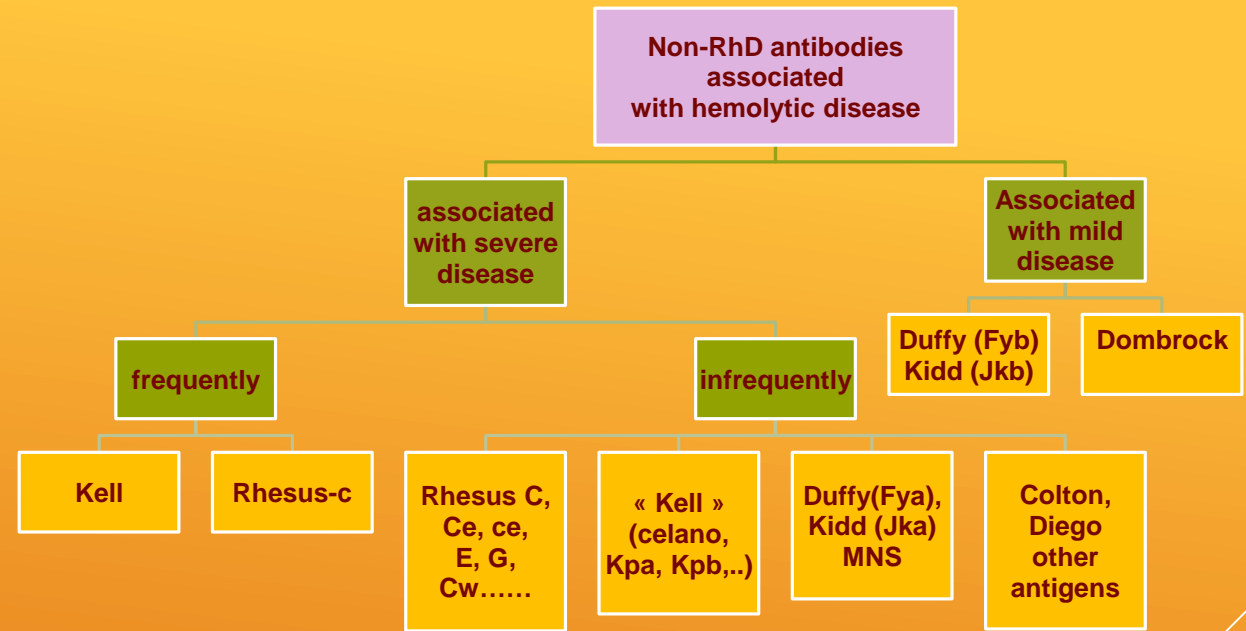
37 SA; Coombs direct 3+ (IgG); ictère Hb 16g/dl naissance; 14g/dl à J6





## ▶ Autres anticorps ≠ anti-A et anti-B:

- ▶ RAI maternelles positives
- ▶ Plus de 50 anticorps peuvent entrainer une MHFN!!!
  - ▶ Toute RAI impose identification de l'anticorps
  - ▶ Si anticorps+grossesse: trois questions
    - ▶ transfusion mère?
    - ▶ IFME? (génotypage foetal, phénotype paternel)
    - ▶ Si IFME suspectée: Impact foetal?
- ▶ **Maladie post-natale ou néonatale: toujours....**



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

# QUELS ANTICORPS? (2)

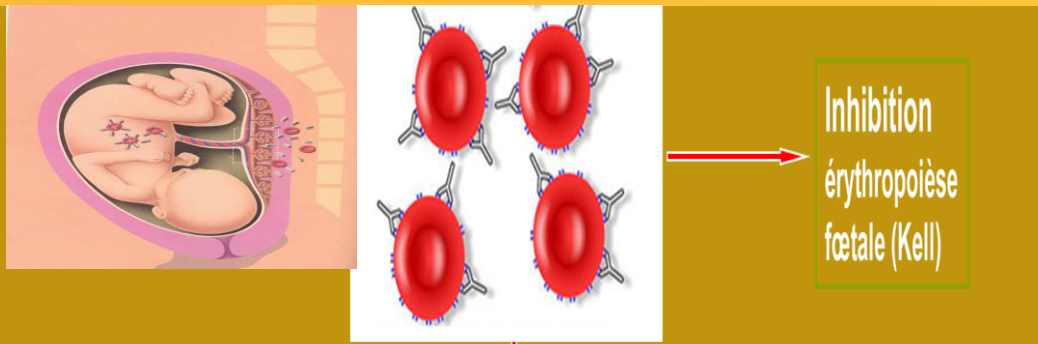
# IFME: Conséquences multifactorielles

- ▶ **Large spectre de manifestations périnatales** du simple test de coombs direct (TDA) positif à la mort fœtale *in utero* ou ictère nucléaire
- ▶ **Dépend de la spécificité, de la quantité des anticorps, et de multiples variables immunologiques, .....**



## ▶ Imprévisibilité relative

- ▶ **Vigilance**
- ▶ **Anticipation par coordination entre biologistes spécialisés, obstétriciens, pédiatres et établissement français du sang.**



Inhibition  
érythropoïèse  
fœtale (Kell)

Hémolyse

Anémie

Hyperbilirubinémie

Fœtus

- Insuffisance cardiaque
- Anasarque foeto-placentaire
- Mort fœtale *in utero*

- Hyperbilirubinémie
- Elimination bili en excès par la mère

Nouveau-né

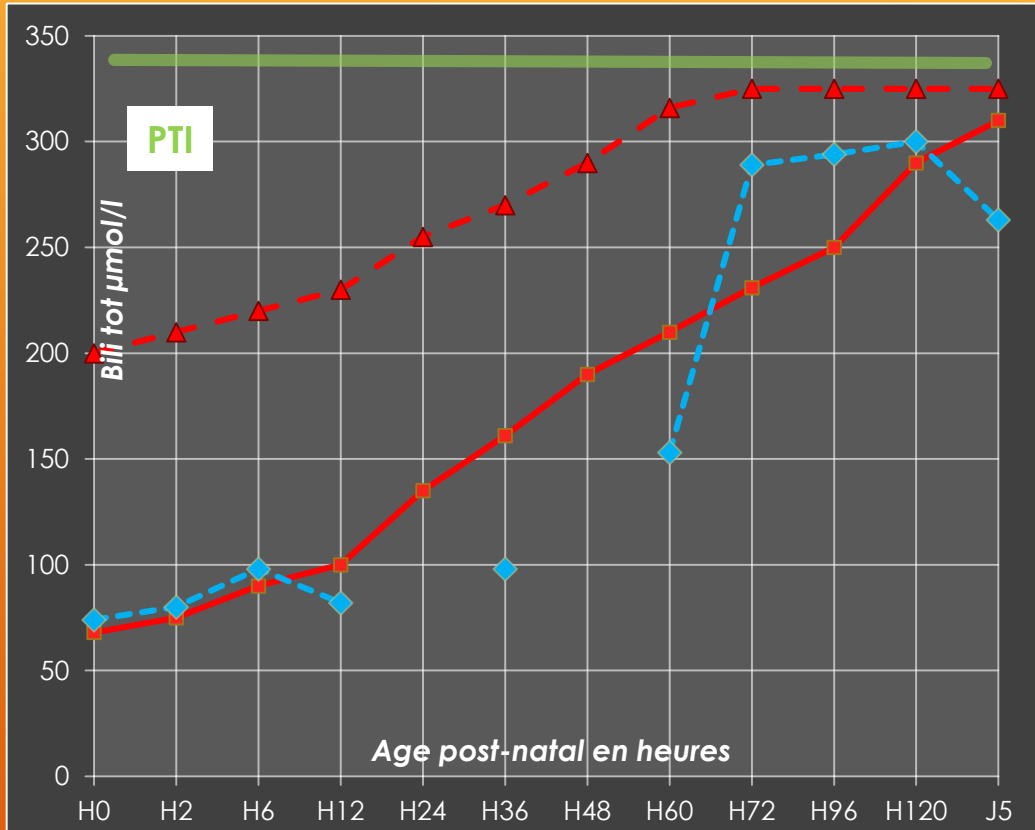
- Anémie évolutive par hémolyse active de la naissance à 3 mois

- Hyperbilirubinémie précoce évolutive
- Risque de toxicité neurologique (ictère nucléaire)

# MÉCANISMES ET CONSÉQUENCES

Mme R.

Anti-RH1+RH2 sévère DP 3770 UCHP/ml soit 15µg/ml à 32 SA avec activation de 32 à 36 SA >30µg/ml ⇒ naissance 36+5 SA



- ▶ Ictère (cordon jaune)
- ▶ Test de coombs direct pos 4+ (IgG)
- ▶ Evolution Hb :

Age	N	3	5	11	17	30	40	45	52	60
Hb	13	12	5,4/ 15	9,8/ 14	15,2	12	10	8,6	8	8,6
Retic	350	250	20	4	10	8,9	8,5	12	40	190
plaq	320	361	300	320	323	300	314	360	400	550

- ▶ NB: ferritine 560µg/l

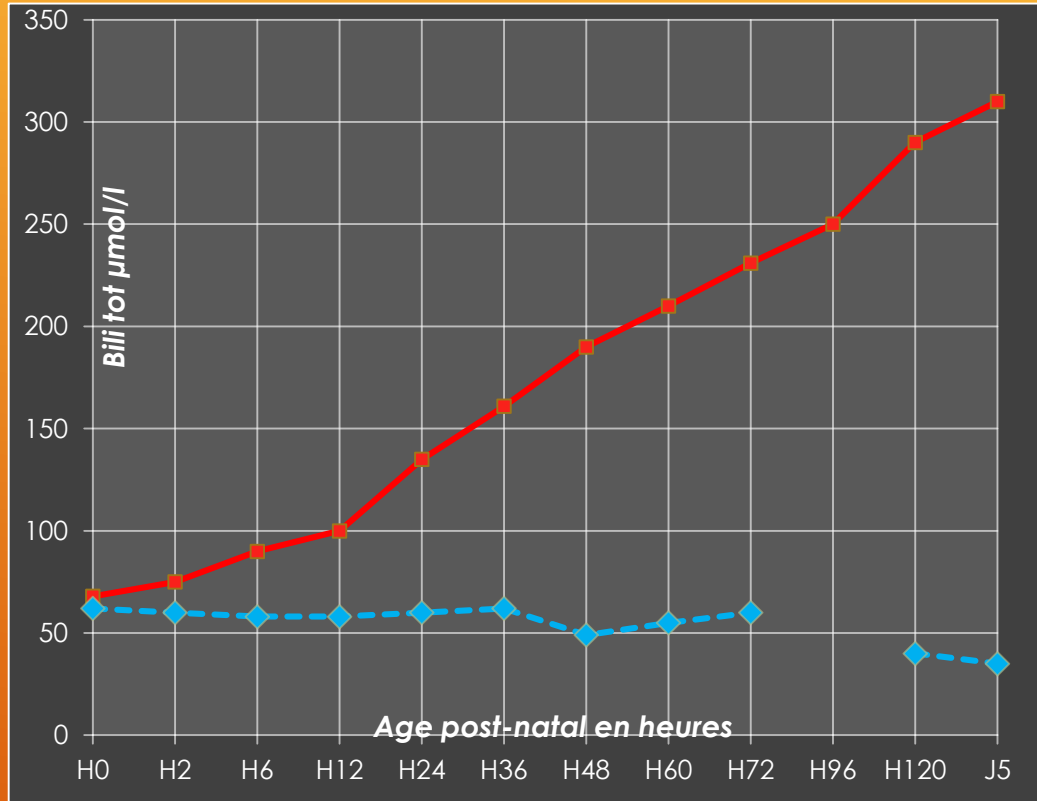
## NAISSANCE RAI POSITIVE ET SUIVI

- ▶ Immunisation à anticorps identifié avec IFME certaine
  - ▶ quantification régulière de l'anticorps et surveillance anémie fœtale (PSV-ACM+echo+ RCF)
  - ▶ Naissance programmée dès 37 SA (si besoin) et en coordination obstétrico-pédiatrique et biologie et transfusion

Mme M.

Anti-RH1 sévère DP1170 UCHP/ml soit 10 $\mu$ g/ml à 32 SA

Deux transfusions foétales à 33 SA et 34+ 4 SA



- ▶ 🌞 Test de coombs direct négatif à la naissance
- ▶ Pas d'ictère
- ▶ Evolution Hb sur anémie modérée arégénérative

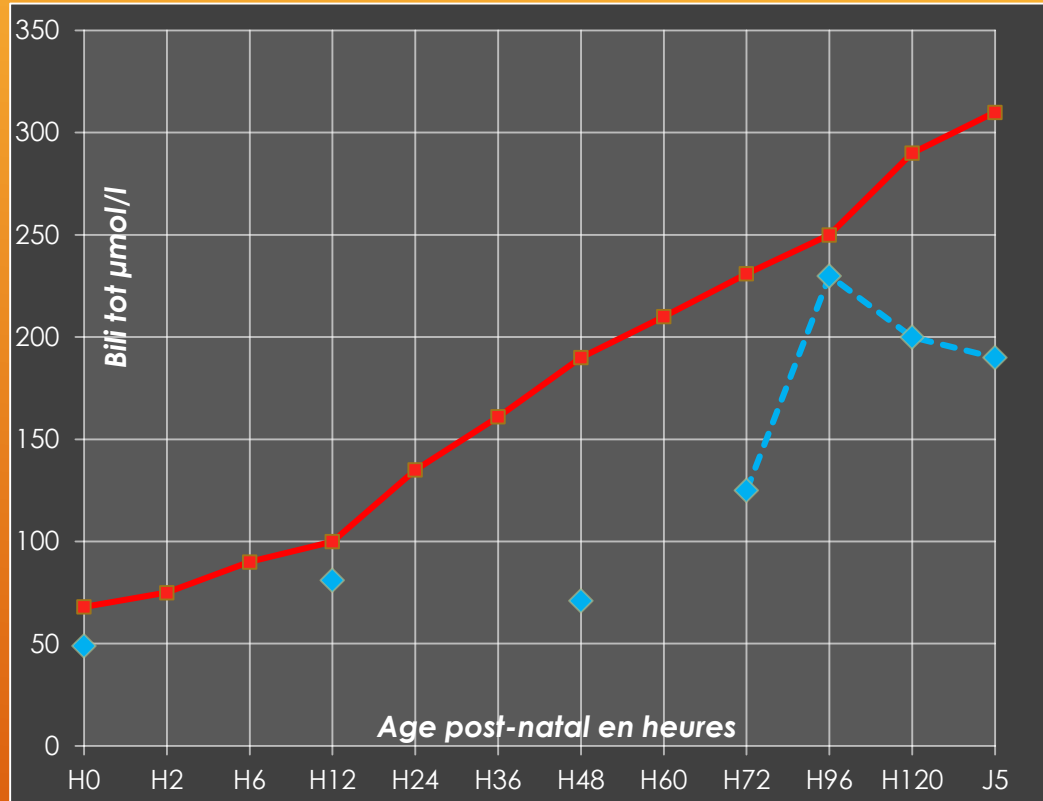
age	N	5	10	17	20	30	45	60	75	90
Hb	13	10	9	8/1 5	12	11	9	7/1 4	9	8,6
retic	5,6	5,5	5,2	4	9,6	5,8	4,1	5,2	3,9	110
plaq	275	285	319	320	323	312	432	319	520	610

## NAISSANCE SUR RAI POSITIVE ET TRANSFUSION FOETALE

- ▶ Immunisation à anticorps identifié avec IFME certaine
  - ▶ quantification régulière de l'anticorps et surveillance anémie foetale (PSV-ACM+echo+ RCF)
  - ▶ Naissance programmée dès 37 SA et en coordination obstétrico-pédiatrique et biologie et transfusion

Mme A.

Anti-RH4 DP: 515 UCHP/ml ; titre 1/4 mais découverte à 32 SA



- ▶ Test de coombs direct positif 2+ (IgG) à la naissance
- ▶ Pas d'ictère
- ▶ Evolution Hb : à partir anémie modérée

age	N	5	12	25	30	45	60	75	90
Hb	13	10	7,3/15	9,9	7,9/14,8	13,5	11,8	10,7	10
retic	90	104	70	23	43	27	32	65	130
plaq	425	385	658	209	410	440	362	513	520

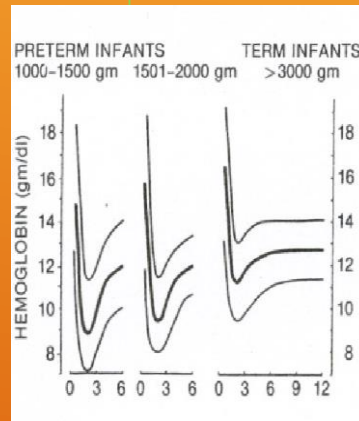
▶ NB: ferritine 510µg/l

## NAISSANCE SUR RAI POSITIVE ANTI-RH4 À 28 SA

- ▶ Immunisation à anticorps identifié avec IFME certaine
  - ▶ quantification régulière de l'anticorps et surveillance anémie fœtale (PSV-ACM+echo+ RCF)
  - ▶ Naissance programmée dès 37 SA (et en coordination obstétrico-pédiatrique et biologie et transfusion)

# Règles générales

- ▶ **Bilan préalable:**
  - ▶ Données IH complètes
  - ▶ Exploration étiologique+++++
- ▶ **Information des parents: orale et écrite**
- ▶ **Calcul de dose:** volume à transfuser en ml =  
$$\frac{([\text{hématocrite souhaité} - \text{hématocrite actuel}] \times \text{poids enfant en Kg} \times 90)}{\text{hématocrite du CGR}}$$
- ▶ **Contrôle de concordances**
  - ▶ À réception produit
  - ▶ Au moment de la transfusion
    - ▶ *Bracelet*
    - ▶ *Contrôle ultime*
- ▶ **Traçabilité+++**
  - ▶ Toute une vie devant l'enfant (foetus)
  - ▶ Dossier transfusionnel (+ Carnet de santé)
- ▶ **Bilan post-transfusionnel: +++**



# En situation d'indication transfusionnelle

- ▶ **Disposer du lien mère-enfant: identito-vigilance++++**
- ▶ **En urgence: pas toujours du O RHD neg**
  - ▶ Nouveau-né non groupé  $\Rightarrow$  sang RhD négatif Kell négatif sauf si RAI maternelle pos et mère RhD pos
  - ▶ Nouveau-né Rh D positif, test de Coombs direct négatif  $\Rightarrow$  sang RhD positif R1R1 Kell négatif
- ▶ **Si Programmée:**
  - ▶ **Risque anémique existe jusque 2 mois voire 3 mois**
    - ▶ Sur l'évolution physiologique de l'érythropoïèse se greffe une hémolyse chronique +/- blocage médullaire
  - ▶ **La supplémentation en fer est inutile voire dangereuse**
  - ▶ **Hb cible post-transfusionnelle: 14g/dl**
  - ▶ **EPO???**
  - ▶ **clampage tardif +++**

## IFME ET TRANSFUSION

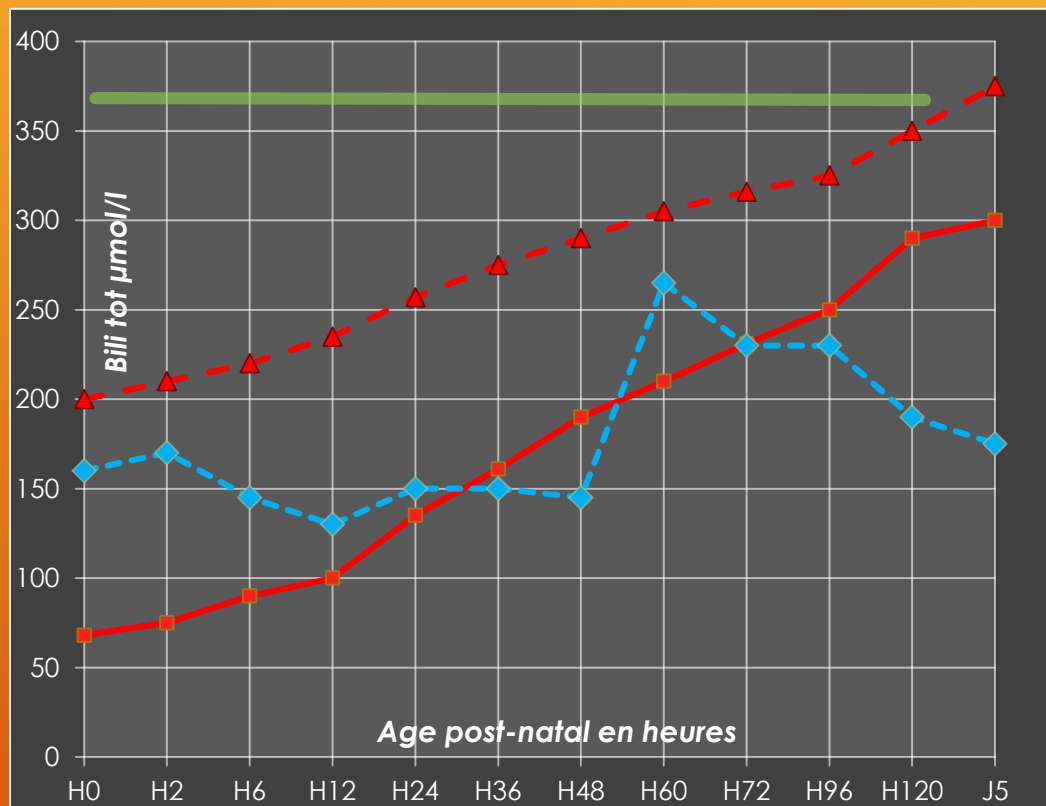
**PRÉREQUIS : LE CHOIX DU « SANG » POUR UN NOUVEAU-NÉ DOIT RESPECTER LE GROUPE DE L'ENFANT (RECEVEUR) POUR ÉVITER SI POSSIBLE D'APPORTER UN ANTIGÈNE RH KELL ABSENT ET LES RAI MATERNELLES (<72H ACCOUCHEMENT)**

Mme K.

Première grossesse ; rhophylac® 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre a deux reprises puis à 28 SA

Anti-RH1 sur RAI de 28 SA et suivantes: « anti-D passifs »

Extraction 35 SA pour ARCF



- ▶ Test de coombs direct positif 3+ (IgG) à la naissance ; élution pos anti-RH1
- ▶ Ictère + anémie + détresse respiratoire et préanasarque
- ▶ Evolution Hb : à partir anémie profonde

age	N	5	7	10	15	20	30	50	80
Hb	6/11	10	6,3/15	13	10	7,5/15	12	7/14	8
retic	350	104	70	23	15	10	6	5	130
plaq	90	100	110	209	200	210	362	400	520

- ▶ IFME rhésus D avec allo-immunisation maternelle

NAISSANCE SUR RAI POSITIVE À ANTI-RH1 « PASSIFS »

# Quand y penser?

- ▶ **Naissance chez une femme avec RAI positives en début ou en cours de grossesse et suivi régulier**
  - ▶ **Anticipation possible de prise en charge SI coordination obstétrico-pédiatrique et biologique et transfusionnelle**
    - ▶ **Maladie post-natale toujours**
    - ▶ Cas particulier de **l'activation de l'immunisation** en fin de grossesse
    - ▶ **Immunisation ayant motivé des transfusions foetales:**
      - ▶ 🏠 Transmission IH et lien mère-enfant entre équipe ante et post-natale
- ▶ **Naissance chez une femme avec RAI positives découvertes au 8<sup>ème</sup> mois ou à l'entrée en salle d'accouchement:**
  - ▶ **Urgence d'identification et d'historique**
- ▶ **Naissance chez une femme ayant des RAI négatives mais de groupe sanguin O avec antécédents**
- ▶ **Anomalies du rythme cardiaque foetal: rythme sinusoidal = anémie**

# Que faire ?

- ▶ **Attitude immédiate**
  - ▶ Assurer **adaptation cardio-respiratoire** en évaluant **l'atteinte hémolytique**: couleur, cordon, hépatosplénomégalie
  - ▶ **Au cordon: bilan urgent:** Bili totale et conjuguée, NFS + retic+ coombs direct
  - ▶ **Adapter thérapeutique avant H1 après info des parents**
    - ▶ **Photothérapie intensive**
    - ▶ **Transfusion et/ou exsanguino-transfusion**
    - ▶ **et/ou IgIV – pédiatre**
  - ▶ **Réadapter à chaque bilan: h6-h12**
  - ▶ **« Pas de transfusion sans diagnostic »**
- ▶ **Suivi clinico-biologique organisé, autorisant régularité ET réactivité**
- ▶ **Consultation de fin de suivi « catharsis »**
  - ▶ **IFME? guérison**
  - ▶ **Nouvelle grossesse?**

**IFME - PÉDIATRE**