

Anémies chez l'enfant de mère allo-immunisée: *risques et prise en charge du fœtus au nouveau-né*

Dr Anne Cortey

UF clinique

**Centre national de référence en hématologie
périnatale (CNRHP)**

Service de médecine fœtale

Pôle périnatalité GHU Est parisien

Hôpital Trousseau, Paris

Immunisation de la mère Anémie de l'enfant

- **Anémie:** un des symptômes de la **maladie hémolytique foétale et néonatale (MHFN)**
- **MHFN:** le plus souvent conséquence d'une **incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire (IFME)**
 - Synonyme de « maladie rhésus » dans la littérature,
 -  **autres causes à rechercher:** anomalies corpusculaires

IFME: résulte toujours d'une **immunisation maternelle** contre un (des) antigène(s) de groupe sanguin et a un **large spectre de manifestations périnatales**



Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires

Définition

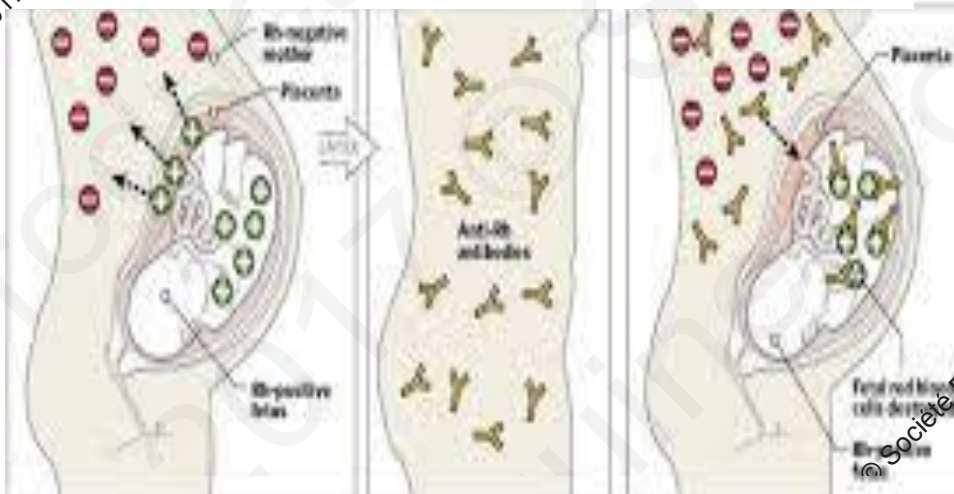
- **Fixation allo-anticorps maternels** sur des **antigènes de groupes sanguins d'origine paternelle** présents sur les **GR fœtaux**

• Biologiquement

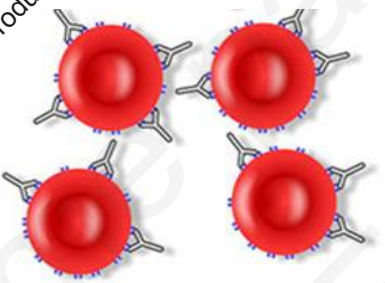
- **Test de coombs direct ou TDA** positif et
- **Elution** positive à l'anticorps maternel
- **Phénotype** incompatible

• Cliniquement : association variable

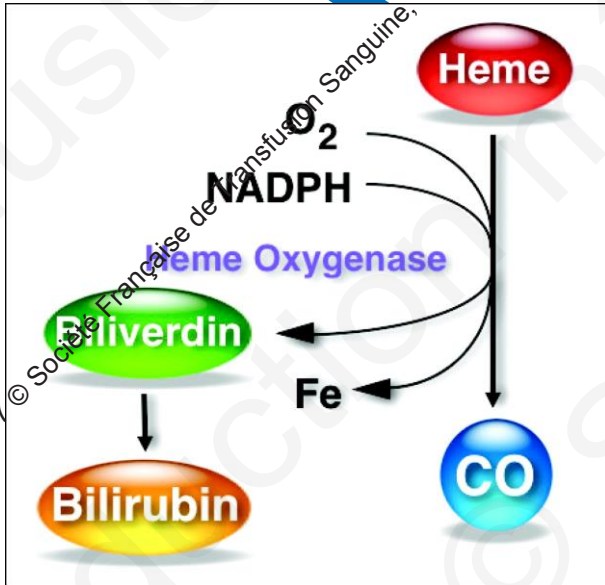
- **ictère**
- **anémie** fœtale et/ou néonatale
- **+++++**



IFME/MHFN: Deux mécanismes anémie possibles

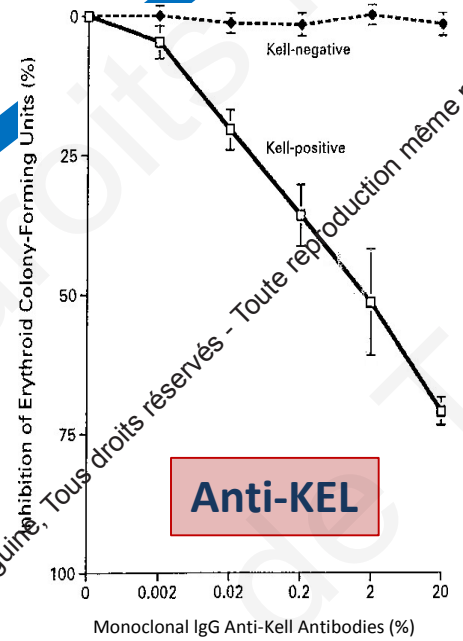


Hémolyse



Inhibition érythropoïèse

**Anémie
Foétale et
neonatale**



**Interférence de l'IFME avec
la physiologie de l'hématopoïèse foétale et néonatale
Donc anémie: symptôme commun à toutes les IFME**

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

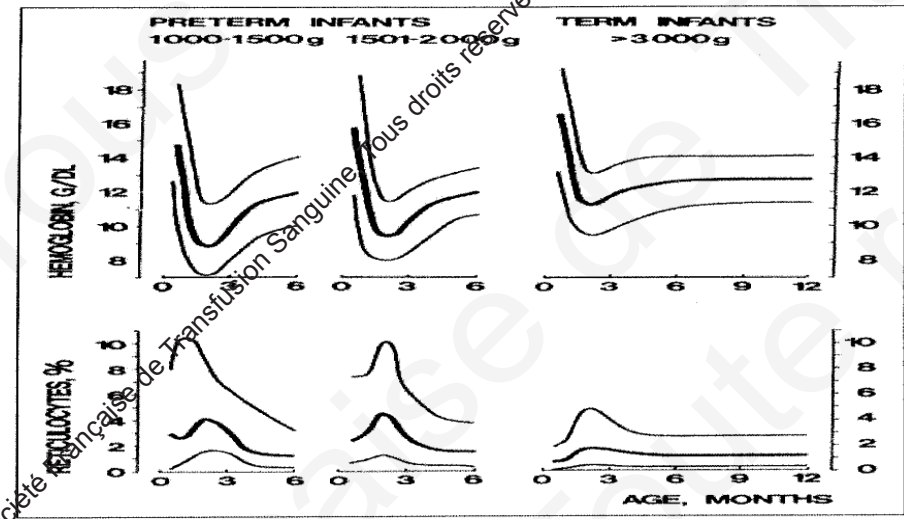
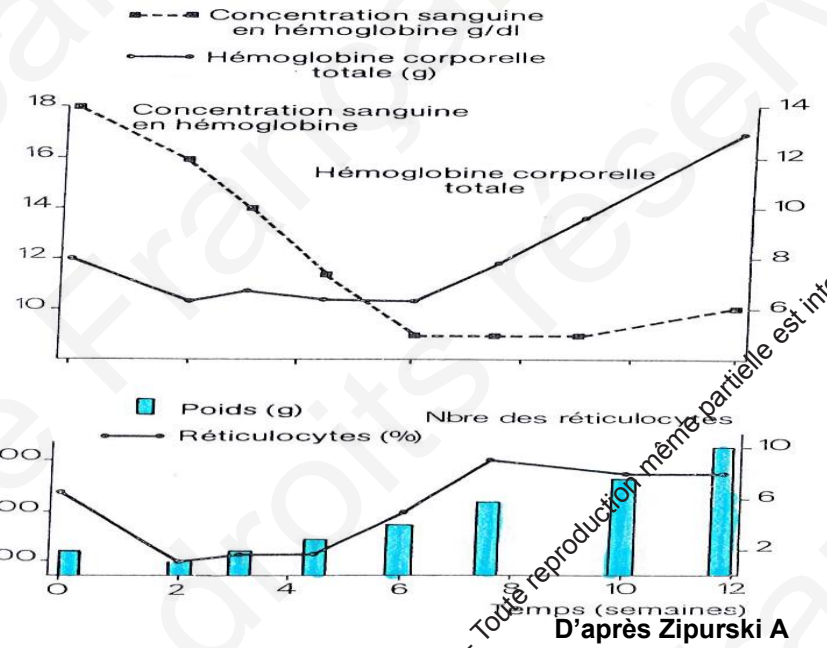
Hématopoèse fœtale

- Les sites de l'hématopoèse varient au cours de la gestation
- La production est majoritairement de l'Hb F (meilleur transporteur d'oxygène) jusqu'à 30 SA où Hb A commence à être produite
- Le taux d'hémoglobine progresse avec la gestation et atteint celui du terme autour de 34 SA:

Age gestationnel (semaines)	Hémoglobine fœtale (g/dl)	
	moyenne	- 2DS
18	11.3	9.3
19	11.5	9.5
20	11.7	9.7
21	11.9	9.9
22	12.1	10.1
23	12.3	10.3
24	12.5	10.5
25	12.7	10.7
26	12.8	10.8
27	13.0	11.0
28	13.2	11.2
29	13.4	11.4
30	13.6	11.6
31	13.8	11.8
32	14.0	12.0
33	14.2	12.2
34	14.4	12.4

Hématopoïèse post-natale

- **Après la naissance:**
 - Réticulocytose active qui va s'amender dès 10 jours de vie
 - ↓ Hb progressive pendant les deux premiers mois
 - EPO principal régulateur
 - Réticulocytose repart entre 4 et 6 semaines
 - Nadir physiologique de l'Hb à 8 semaines de vie post-natale:
- A la naissance anémie est définie par Hb < 14 g/dl



IFME/MHFN et spécificités antigènes et anticorps impliqués

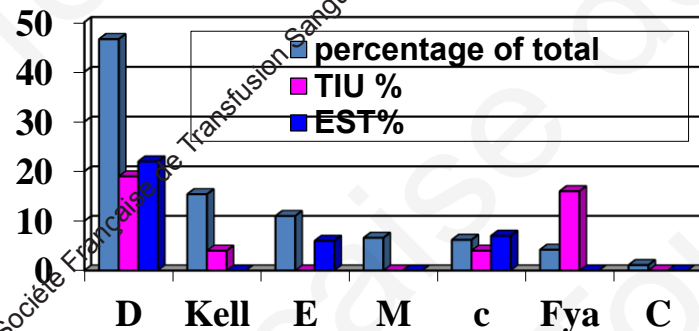
• IFME ABO: La plus fréquente

- 15 à 25% des couples mères/enfants sont **ABO incompatibles** mais **maladie clinique 1% des cas**
- le plus souvent post-natale et bruyante par ictère sévère précoce mais forme anémique pure dans **populations d'Afrique subsaharienne** (possibilité d'anémies profondes même anténatales)
Anti-A plus fréquent que anti-B

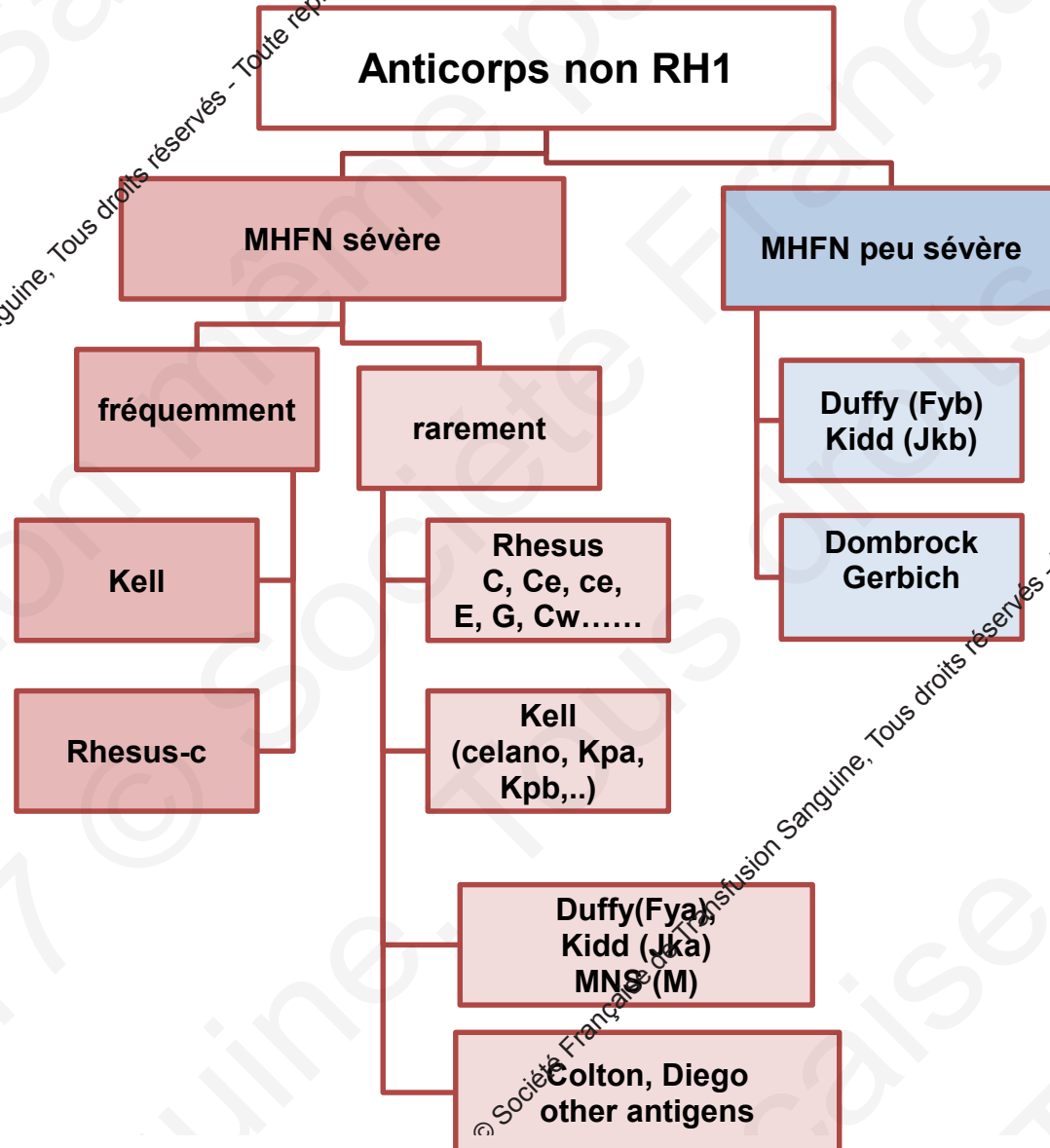
• IFME non ABO: plus de 50 antigènes « à risque »

- Surtout **Rhésus, KEL, Duffy, Kidd, MNS** (1/300 à 1/600 naissances vivantes)

Nordvall, transfusion, 2009
900 femmes
Danemark



RAI mère positives et risque MHFN?



RAI positives

Identifier Ac en cause

Titrage et dosage

Transmettre Clinicien ET EFS

Sans risque de maladie Hémolytique

(anti-Lea; anti-Leb, anti-P1, anti-H, anti-HI, auto-anticorps froids, auto-papaine)

À risque de maladie Hémolytique

FCETALE: [anti-D (RH1), anti-c (RH4), anti-Kell, anti-E (RH3)]
- OU NEONATALE: [anti-Fy, anti-Jk, anti-MNS, anti-C (RH2)]

Phénotyper procréateur

± génotype foetal

Suivi Ac à visée Transfusion mère

TITRE =16 or >
Kell: Titre = 8 or > ; RH: titre = 4 ou >
DOSAGE PONDERAL: RH1 > 250 UCHP/ml
RH4 et RH3 > 500 UCHP/ml

TITRE <16
Kell ; titre < 8
RH: titre < 4
DP < 250 UCHP/ml

Pas de suivi fetal ou neonatal spécifique

Titrage et dosage Répétés tous les 15j

PSV-ACM répétées 1 à 2x / semaine

Titrage et dosage Répétés tous les 15 j

Transfusion foetale 16-17 SA à 34 SA

Programmer Accouchement Coordination pédiatrique

Mme D. Rhésus D positif, 2^{ème} geste

Une grossesse 5 ans auparavant sans souci

- **7 SA: RAI positives; pas d'identification**
- **17 SA: RAI positives ⇒ CNRHP: anti-Kell identifié; titre 1/256**
⇒ **immunisation Kell sévère:**
 - ⇒ faire phénotype Kell/Celano du conjoint et amniocentèse pour génotypage Kell du fœtus
 - ⇒ Mise en place d'une surveillance échographique et doppler hebdomadaire
 - ⇒ Se rapprocher du CPDPN du réseau
- **21 SA: Génotypage fœtal Kell positif**
⇒ **Poursuivre surveillance échographique et doppler spécialisée hebdomadaire**
- **22 SA: anasarque ⇒ femme dirigée vers une maternité de référence en urgence:**
 - **Abord fœtal: Hb:1,5g/dl**
 - **Décès pendant l'acte transfusionnel fœtal**



RAI positive et risque d'anémie fœtale des seuils selon les anticorps

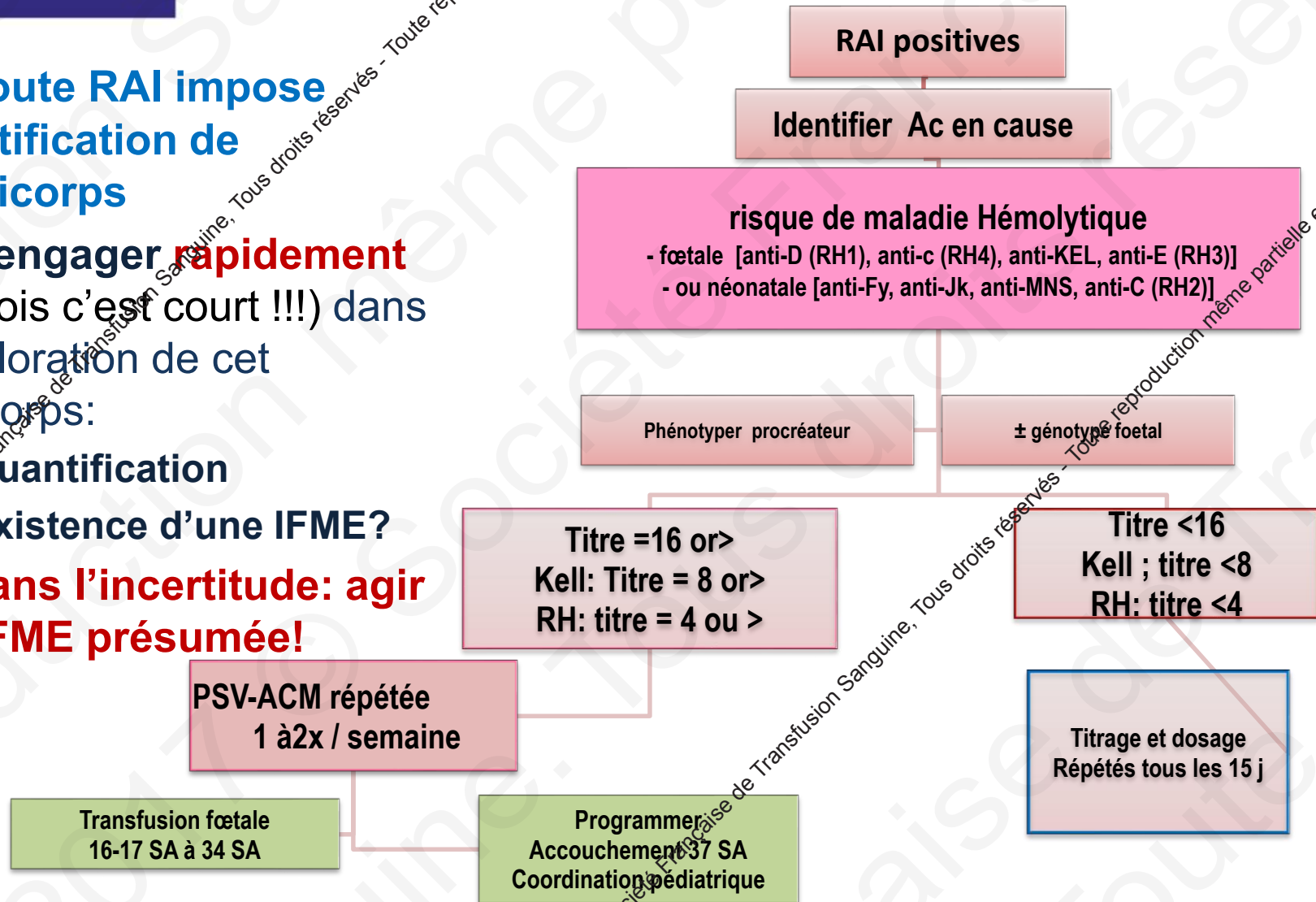
1. Toute RAI impose identification de l'anticorps

2. s'engager rapidement (9 mois c'est court !!!) dans l'exploration de cet anticorps:

- **Quantification**

Existence d'une IFME?

3. Dans l'incertitude: agir en IFME présumée!



Diagnostic d'anémie foetale

- **Echographie standard:**

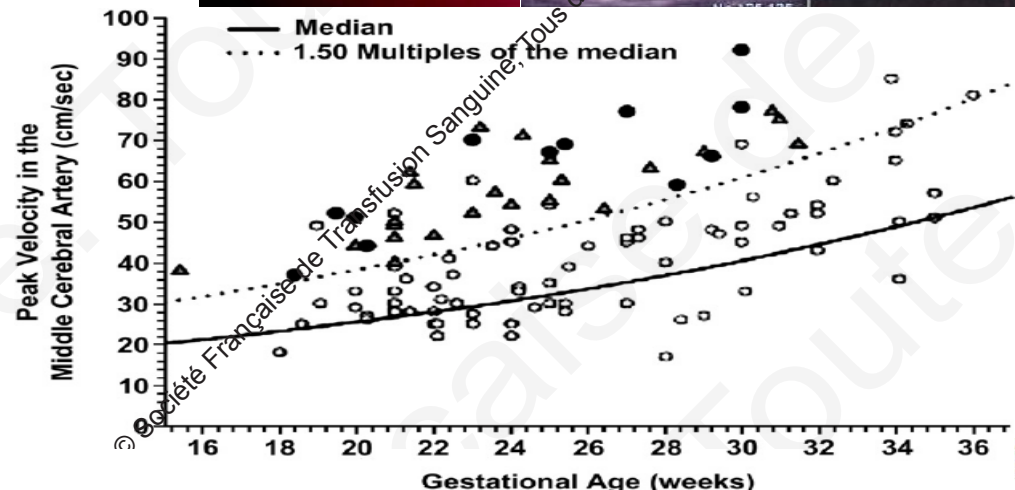
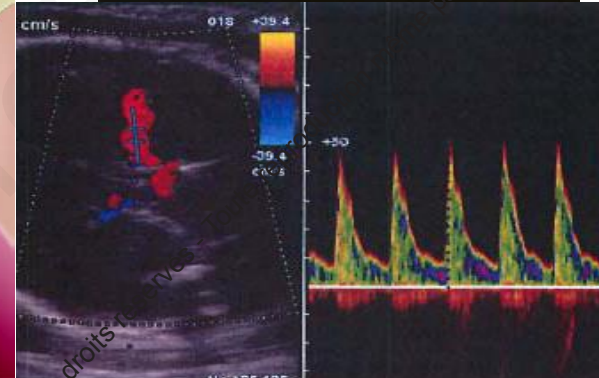
- Epanchements liquidiens foetaux, Anasarque, excès de liquide, placenta épais
- **Tardifs** (l'anémie dépasse les capacités d'adaptation du fœtus)

- **Velocimétrie de l'artère cérébrale moyenne:** pic systolique; **PSV-ACM**

- pas de faux négatifs

D'après Mari G; N Engl J Med, 2000

- : pas anémie ou modérée
- : anasarque



Une RAI positive dès le premier trimestre

Mme B. 39 ans

G2 15 ans après G1

. T1: RAI pos à **anti-Kpa** (Kell3) ;
titre 1/2

⇒ **Pas de risque anémie foetale**

. 26 SA: **anasarque**

- anti-Kpa: 1/128

- PSV ACM ↑↑↑ ⇒ **TF N° 1**

- Hb: 3g/dl; 20 000 rétic/mm³

- Groupe foetus: Kell ininterprétable;

mais TDA foetal pos 3+ (igG et C3d)

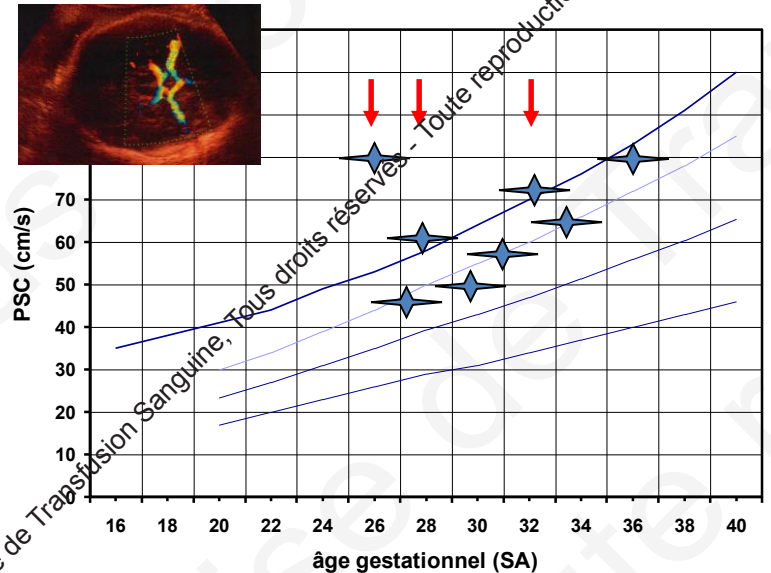
. 27 SA+: **TF N° 2**

. 32 SA: **TF N° 3**

. 36 SA: **naissance par césarienne;**

Pas de jaunisse; Hb 14g/dl.

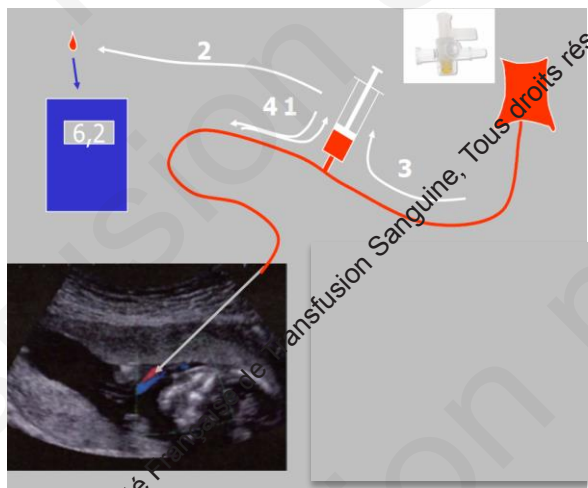
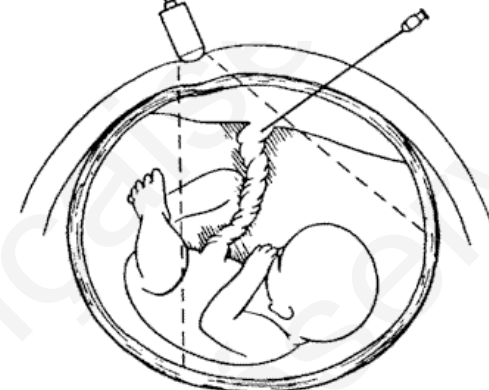
. **3 transfusions post-natales** J15; J40 et
2 mois 1/2



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

Correction anémie fœtale: Transfusions fœtales



Intravasculaire (IV)

- **Veine ombilicale à insertion choriale** donc limite est la taille des vaisseaux donc le terme
- Effet immédiat

• intrapéritonéale

- Résorption par le péritoine des GR transfusés
- Toujours faisable
- Efficacité compromise par épanchements;

Un CGR spécifique

- **groupe O ; Ag AB négatif,**
- **compatibilisé avec sérum maternel avec respect du phénotype étendu (Kidd, Duffy, MNS) maternel:** limiter immunisation maternelle de novo
- **Irradié**
- **De moins de 5 jours**
- **Hématocrite: 70-80%**

Transfusion foétale et après?



• A court terme

- 1 à 5% de complications par procédure
- Après TF N° 1: chute de l'Hb de 0,4g par jour en moyenne
- Après TF N° 3: intervalle de 3 à 4 semaines possible



A moyen terme:

- Risque Immunisation maternelle acquise: 26%
- « Fausse » le bilan IH néonatal
- Augmentation du nombre de transfusions post-natales

• A long terme:

- taux de survie est très différent si contexte de prise en charge avec anasarque ou pas
- 90% to 95% des enfants ont un développement neuromoteur normal
- Quelles conséquences immunologiques pour les mères et les enfants?



Mme D. A RhD pos

- **G1: RAI pos anti-RH4 en fin de grossesse**
- **G2:** RAI pos anti-RH4
 - 10 SA; titre $\frac{1}{2}$
 - 26 SA: titre $\frac{1}{2}$
 - 32 SA: **mort fœtale *in utero* avec anasarque**
 - Anti-RH4; titre $\frac{1}{4}$ et DP: 8520 UCHP/ml
- **G3:** RAI pos anti-RH4 avec titre $\frac{1}{8}$ et DP: 3750 UCHP/ml
 - **Signes d'anémie à 20 SA**
 - transfusion fœtale avec décès post-transfusion (hématome cordon)

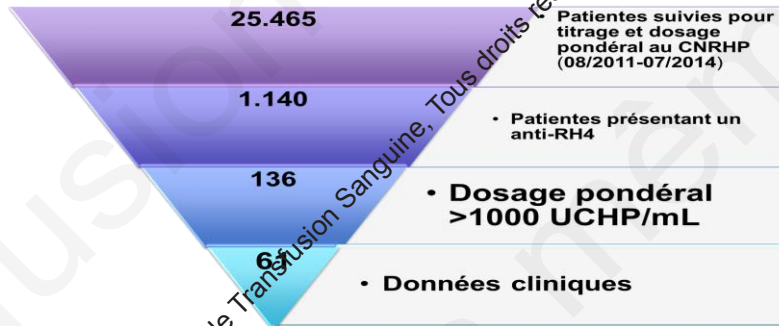
Anti-RH4

- **G4:** RAI pos anti-RH4 avec titre $\frac{1}{64}$ et DP: 2840 UCHP/ml
 - **IgIV 1g/kg hebdomadaire dès 9 SA** et poursuivies pendant toute la grossesse
 - décroissance dosage pondéral progressif jusque 34+4 SA à 910 UCHP/ml et titre $\frac{1}{32}$
 - Activation sous IgIV avec titre $\frac{1}{32}$ mais DP: 1320 UCHP/ml à 35+4 motivant **déclenchement à 37 SA**
 - **Bili: 70 μ mol/l 4 j de PTI**
 - **anémie 11,3g/dl et 350 000 retic**
 - **Une transfusion post-natale à J14**

Immunitisation Anti-RH4 et MHFN évaluation de la gravité

Allo-immunisation anti-RH4 et MHFN: expérience CNRHP sur 3 ans

A. Le Floch (1), C. Toly-ndour (1), S.Huguet-Jacquot (1), E. Maisonneuve (2), F. Pernot (2), B. Carbonne(2),
A. Cortey (2), A. Mailloux (1)



Besoin transfusionnel durant la période fœtale et néonatale	Données disponibles (N)	%	Nombres de transfusions (minimum - maximum)	Moyenne (± écart-type)
Transfusion in utero (TIU)	47	14,9 %	1 à 4	2 (±1)
Transfusion néonatale	41	53,7 %	1 à 3	1 (±1)
Exsanguino-transfusion (EST)	41	12,2% (près d'1/4 transfusion néonatale)		

+ 4 MFIU et 1 décès à la naissance

- 70% des patientes suivies ont présenté une **activation au cours de la grossesse**
 - **dépistage plus précoce** par dosage pondéral que titrage
- Le **titrage des anti-RH4** par une technique de coombs indirect est:
 - **Peu corrélé** à la concentration déterminée par le **dosage pondéral**
 - **Peu prédictif** de l'atteinte fœtale et néonatale
 - **DP:500 ou 1000 UCHP/ml**
- **57% des femmes (n=35) n'avaient pas été suivies de façon adéquate:**
 - 6/35: **RAI nég** en début de grossesse = **pos en technique enzymatique**
 - 25/35: **première RAI au dernier trimestre**

Éléments clefs de surveillance et prise en charge:

- Identification et quantification
- Coordination et communication efficace

RAI positives

Identifier Ac en cause

Titrage et dosage

Transmettre Clinicien ET EFS

Sans risque de maladie Hémolytique

(anti-Lea; anti-Leb, anti-P1, anti-H, anti-HI, auto-anticorps froids, auto-papaine)

**À risque de maladie Hémolytique FŒTALE: [anti-D (RH1), anti-c (RH4), anti-Kell , anti-E (RH3)]
- OU NEONATALE: [anti-Fy, anti-Jk, anti-MNS, anti-C (RH2)]**

Phénotyper procréateur

± génotype foetal

Suivi Ac à visée Transfusion mère

**TITRE =16 or >
Kell: Titre = 8 or > ; RH: titre = 4 ou >
DOSAGE PONDERAL: RH1>250 UCHP/ml
RH4 et RH3 >500 UCHP/ml**

**TITRE <16
Kell ; titre <8
RH: titre <4
DP< 250 UCHP/ml**

Pas de suivi fetal ou neonatal spécifique

Titrage et dosage Répétés tous les 15j

PSV-ACM répétée 1 à 2x / semaine

Titrage et dosage Répétés tous les 15 j

Transfusion foetale 16-17 SA à 34 SA

**Programmer Accouchement 37 SA
Coordination pédiatrique**

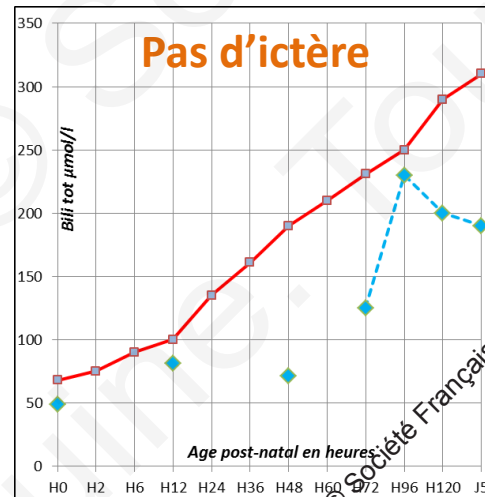
MHFN et anémie néonatale



- **Enfant non transfusé *in utero***
 - Existe dès la naissance ou apparaît entre une et trois semaines après la naissance
 - ☹ Parfois le seul signe de MHFN (Kell ; RH3, RH4,.....)
 - **Toujours évolutive** à une vitesse inconnue mais impose un **contrôle de NFS et de tolérance clinique** hebdomadaire jusque 1 mois ½ et tous les 10-15 jours **jusque 3 mois ou à reprise d'une hématopoèse autonome**

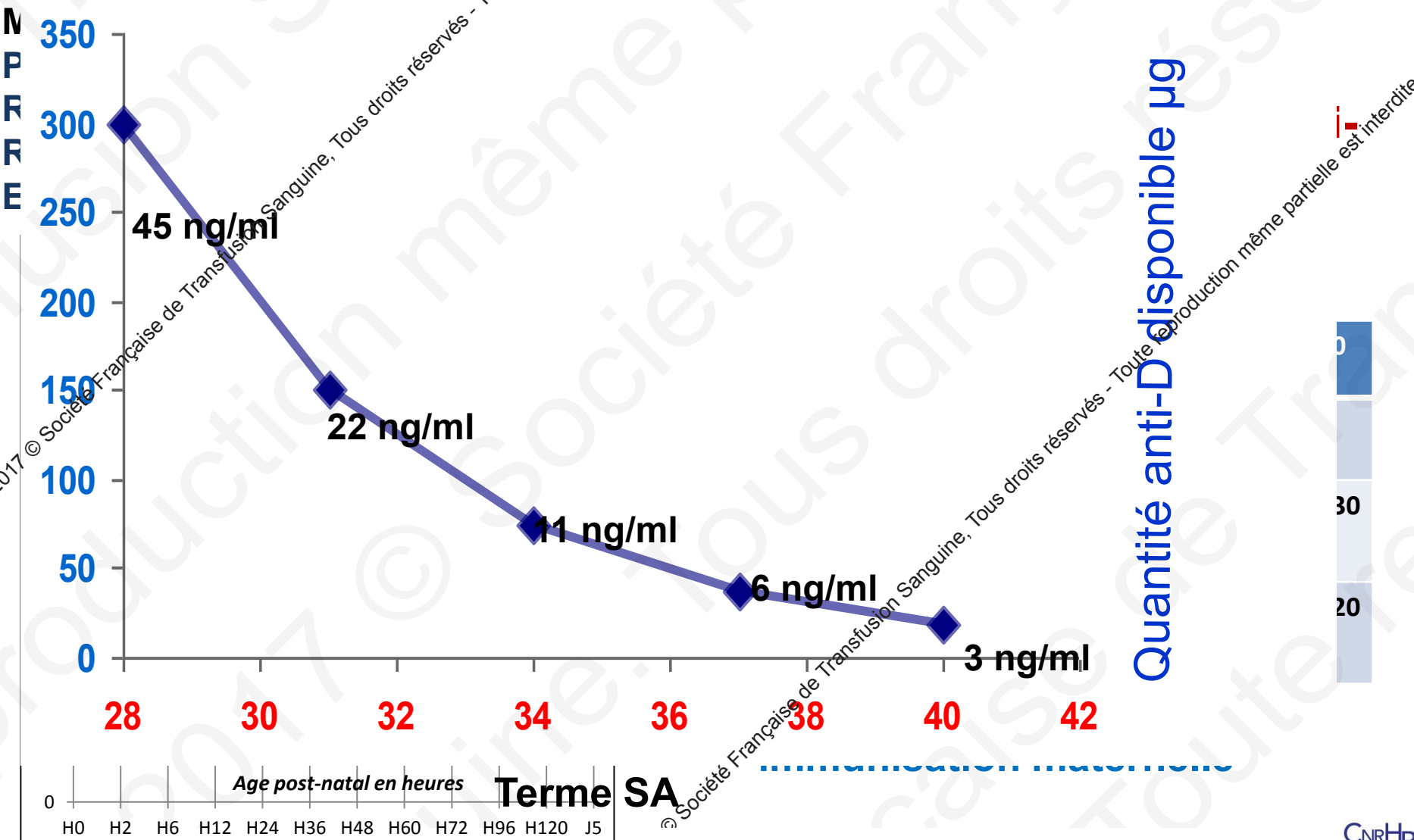
**Mme A. Anti-RH3 ;
titre ¼ ; DP: 815
UCHP/ml ;
Découverte à 32 SA**

- **TDA positif 3+ (igG)
à la naissance**



age	N	5	10	25	30	45	60	75	90
Hb	13	20	7,3/15	9,9	7,9/14,8	13,5	11,8	10,7	10
reti	90	104	70	23	43	27	32	65	130
pla q	425	385	658	209	410	440	362	513	520

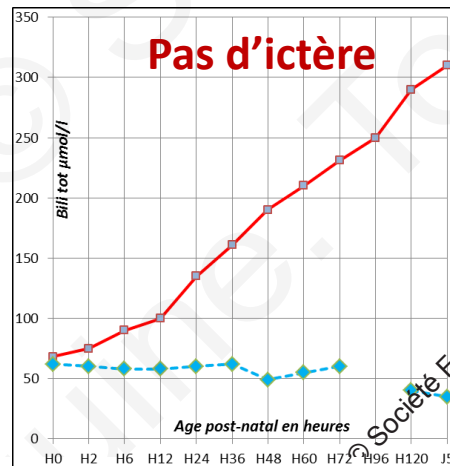
Surprise chez une femme RH:-1!! première grossesse; Prophylaxie rhésus bien réalisée



Maladie hémolytique néonatale Anémie

- **Enfant transfusé *in utero***
 - Anémie parfois le seul signe néonatal de MHFN
 - Données immuno-hématologique du nouveau-né trompeuses
 - Importance de la traçabilité des actes transfusionnels
 - **risque de sidération médullaire avec anémie arégénérative et neutropénie prolongée** (Iopriore, 2009)
- Impose un **contrôle de NFS jusqu'à 3 mois ou à reprise d'une hématopoïèse autonome,**

- **Anti-RH1 sévère DP1170 UCHP/ml soit 10µg/ml à 32 SA**
- **Deux transfusions fœtales à 33 SA et 34+ 4 SA**
- **☀️ TDA négatif à la naissance**



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	27 5	28 5	319	320	323	312	432	319	520	610

Anémie post-natale des IFME traitement

Transfusion: oui

- Indications : restaurer capacité de transport d'oxygène adaptée donc un chiffre, la clinique et la cinétique
- Cible post-transfusion haute: 14g!!

. **Fer: pas utile** dans les hémolyses voir dangereux. Si prescription: s'appuyer sur **ferritine**

. **Spéciafoldine: oui**

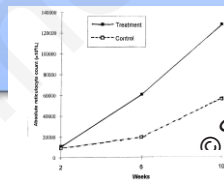
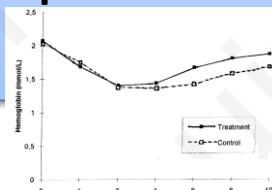
Correction anémie néonatale par IFME

EPO: à discuter au cas par cas (prématurité, groupe sanguin rare...)

- Cause de l'anémie tardive?
- Thérapeutique parentérale couteuse et douloureuse

. **Clampage tardif du cordon:** why not?

. **Exsanguino-transfusion:** ne doit plus être systématique dans la maladie rhésus



Une anémie néonatale nécessitant une transfusion d'urgence

- Suzanne nait à 38 SA par césarienne en urgence (ARCF)
- Elle est pâle et discrètement ictérique. Elle a un souffle cardiaque et une hépatomégalie. Elle a une bonne adaptation à la vie extra-utérine
- Le pédiatre appelé évoque d'abord une cardiopathie mais:
 - L'hémocue réalisé retrouve une **Hb à 5,4g/dl et le reflet ictérique fait évoquer une maladie hémolytique**
 - La **Maman de groupe A RhD pos avec des RAI positives un an auparavant** dans les suites d'une fausse couche
- Une **transfusion est démarrée en urgence avec le CGR du dépôt O RhD négatif**
- À H4 de vie bilirubine x4 et anémie à 8g/dl
- **Exsanguino-transfusion en urgence**

⇒ **IFME sur immunisation maternelle à anti-RH4** (dosage pondéral 6000UCHP/ml et titre $\frac{1}{4}$ chez la mère)

Transfusion des anémies par IFME

organiser

- Disposer du lien mère-enfant: identité et vigilance++++
- Historique transfusionnel
- Données IH complètes mère et enfant
- Exploration étiologique si besoin
- Information des parents: orale et écrite

Choix du produit

- 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)
- **CGR compatible**
- **pas toujours du O RHD négatif**
- Irradié jusqu'à 6 mois si ATCD de transfusion fœtale

Prescrire et inscrire

- **Calcul de dose:** volume à transfuser en ml = $\frac{([\text{hématocrite souhaité} - \text{hématocrite actuel}] \times \text{poids enfant en Kg} \times 90)}{\text{hématocrite du CGR}}$
- **Tracabilité+++**
 - Toute une vie devant l'enfant (foetus)
 - Dossier transfusionnel + Carnet de santé
- **Bilan post-transfusionnel: +++**

Anti-MNS1

- Mme D.
- **G1:** anti-M, titre?
 - naissance à terme pas d'ictère ni anémie
- **G2:** anti-M (IgG), titre 1/128 stable pendant la grossesse.
 - ARCF à terme, **anémie isolée 5g/dl non régénérative** avec TDA négatif ;phéno M pos
 - **1 transfusion à J0**
- **G3:** anti-M (IgG) titre 1/128
 - **anémie fœtale dès 28 SA** avec 2 TF à 29 SA et 32 SA (non régénérative)
 - TDA neg et phéno M pos
 - 1 transfusion post-natale à J15

- **Robin né à terme** d'une maman avec anti-M titre 1/2 et coombs direct faiblement positif (IgG et C3d) et elution négative; phéno M pos. Pas d'anémie pas d'ictère
- J45 de vie anémie à 5,4g/dl arégénérative
- Une transfusion

Anti-MNS1

- **Tableaux très divers**
- **Discordance clinico-biologique**
- **Grande prudence: suivi attentif en ante et post-natal**
- **Documenter ces histoires**

En conclusion

Anémie chez l'enfant de mère immunisée

- La maladie hémolytique fœtale et néonatale par IFME présente toujours un risque d'anémie
- Quel que en soit le mécanisme **le conflit antigène - anticorps interfère avec la physiologie de l'hématopoïese fœtale et néonatale donc l'anémie est évolutive sur plusieurs semaines à mois**
- Sa prise en charge optimale impose une **coordination d'expertises et une communication étroite** entre pédiatres, obstétriciens, biologistes spécialisés en immuno-hématologie et établissements de transfusion sanguine.....**pendant plusieurs mois voire années.**

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Merci



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

© Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.