

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**INTERET DES
IMMUNOGLOBULINES DANS
L'ICTERE NEONATAL**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 08 avril 2011

PAR

Marie-Lucile BENOIT

Née le 25 juin 1980 à Bourges (Cher)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Anne LIENHARDT-ROUSSIE..... - Président
M. le Professeur Vincent GUIGONIS..... - Juge
M. le Professeur Lionel DE LUMLEY WOODYEAR..... - Juge
M. le Docteur Antoine BEDU..... - Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**INTERET DES
IMMUNOGLOBULINES DANS
L'ICTERE NEONATAL**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 08 avril 2011

PAR

Marie-Lucile BENOIT

Née le 25 juin 1980 à Bourges (Cher)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Anne LIENHARDT-ROUSSIE..... - Président
M. le Professeur Vincent GUIGONIS..... - Juge
M. le Professeur Lionel DE LUMLEY WOODYEAR..... - Juge
M. le Docteur Antoine BEDU..... - Juge

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PÉDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION	
RIGAUD Michel (Sur 31/08/2010)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES	
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et
PREVENTION	
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE
HOSPITALIERE	
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Nicolas	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MÉDECINE GÉNÉRALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été présents.

A Benoît,

Qui m'a soutenue pendant cette préparation,

Qui a comblé mes lacunes en informatique.

A mes enfants Lia et Samuel,

Avec tout mon amour.

A Noémie et Pierre,

Merci pour votre soutien.

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

A monsieur le Docteur BEDU,

Merci de m'avoir fait découvrir la néonatalogie,
De m'avoir encouragée dans ce travail de thèse.

A Madame le Professeur Anne Lienhardt-Roussie,
Qui a contribué à ma formation en pédiatrie générale.

A Monsieur le Professeur Vincent Guigonis,
Merci d'avoir pris du temps pour m'enseigner la pédiatrie.

A Monsieur le Professeur Lionel De Lumley-Woodyear,
Merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

A tous les pédiatres de l'HME,
Merci de m'avoir formée tout au long de ces années.

A Madame le Docteur Anne Cortey,
Merci de m'avoir aidée dans mon recueil de données,
Merci de votre implication.

A mes amis,

A Marielle et Mélanie, mes amies d'enfance,
Merci d'avoir été présentes pour moi tout au long des années.

A Cécile et Aurélien,
Merci de m'avoir accueillie lors de mes voyages à Limoges.

A Florence et Antony,
Merci pour nos repas le dimanche midi et nos matinées « café » à
Châtelleraut.

A Fanny,
Pour nos trop rares soirées bordelaises.

A Alexandra L, Alexandra M, Julie et toutes les autres internes,
Pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Sandy, Adeline,
Pour notre amitié depuis toutes ces années.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	6
INTRODUCTION	9
Rappels sur l'ictère du nouveau-né.....	10
1. Définition.....	10
2. Physiopathologie	10
2.1 Circonstances physiologiques.....	12
2.2 Circonstances pathologiques.....	12
3. Reconnaissance de l'ictère et évaluation de sa gravité	14
3.1 Examen clinique.....	14
3.2 Examens paracliniques	14
4. Toxicité de l'ictère	16
4.1 Toxicité Aigue	16
4.2 Toxicité chronique : ictère nucléaire	17
5. Incidence de l'ictère nucléaire	17
6. Etiologies des Ictères.....	18
6.1 Ictère à bilirubine libre	18
6.2 Cholestases Néonatales ou ictères à bilirubine conjuguée.....	21
Allo-immunisations foeto-maternelles érythrocytaires.....	24
1. Définition.....	24
2. Physiopathologie	24
2.1 Antigènes T-indépendants (système ABO).....	25
2.2 Antigènes T-indépendants (système Rh).....	26
2.3 Les autres systèmes.....	27
3. Epidémiologie	27
4. Circonstances de survenue de l'allo-immunisation, sa prévention et son dépistage en cours de grossesse	29
4.1 Circonstances de l'allo-immunisation	29
4.2 Prévention	29
4.3 Dépistage systématique pendant la grossesse	30

5.	Atteinte Foetale	32
5.1	Présentation	32
5.2	Dépistage de l'atteinte foetale	32
5.3	Traitement foetal	33
6.	Diagnostic de la MHNN par incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire	34
6.1	Clinique	34
6.2	Paraclinique	34
	Traitement de la MHNN	37
1.	La photothérapie	37
1.1	Mode d'action	37
1.2	Efficacité	39
1.3	Indications	40
1.4	Complications	42
2.	Exsanguino-transfusion	43
2.1	Mécanisme d'action	43
2.2	Efficacité	44
2.3	Indications	44
2.4	Complications des EST	46
3.	Traitements pharmacologiques	46
3.1	Phénobarbital	46
3.2	Clofibrate	47
3.3	Métalloporphyrines	47
3.4	Albumine	47
4.	Traitement de l'anémie associée	48
5.	Immunoglobulines : un traitement à l'étude	48
5.1	Composition des préparations d'IgIV	49
5.2	Mécanisme d'action des IgIV dans la MHNN	49
5.3	Indications	50
5.4	Efficacité	51
5.5	Effets secondaires	51
	Etude	53
1.	Matériel et Méthode	53
2.	Résultats	54
	Discussion	58

Proposition de Protocole.....	67
1. Indications de traitement.....	67
2. Modalités de réalisation des IgIV	67
3. Mesures associées.....	68
CONCLUSION	69
ANNEXES.....	70
BIBLIOGRAPHIE.....	77
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	81
TABLE DES TABLEAUX.....	82

INTRODUCTION

L'ictère en période néonatale est une pathologie extrêmement fréquente intéressant plus d'un nouveau-né (NN) sur deux. Cette affection est habituellement bénigne et de résolution spontanée. Cependant, en cas d'ictère intense, le NN peut être exposé à des complications neurologiques redoutables responsables de séquelles définitives. Une des causes principales d'ictère sévère du NN est actuellement la Maladie Hémolytique du nouveau-né (MHNN), ayant pour première étiologie les incompatibilités fœto-maternelles. Son traitement classique n'est pas sans danger pour le NN. De nouvelles thérapeutiques sont essayées dans la prise en charge de la MHNN, notamment la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Après un rappel sur la physiologie de l'ictère du NN et de ses principales étiologies, nous envisagerons plus particulièrement le problème des ictères hémolytiques par allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. Enfin, après un rappel sur la prise en charge classique de ces ictères hémolytiques, nous rapporterons ici notre expérience des IgIV dans le traitement de la MHNN par allo-immunisation fœto-maternelle au centre hospitalier universitaire (C.H.U.) de Limoges chez 17 NN qui seront comparés à des témoins n'ayant pas bénéficiés de cette thérapeutique.

RAPPELS SUR L'ICTERE DU NOUVEAU-NE

1. DEFINITION

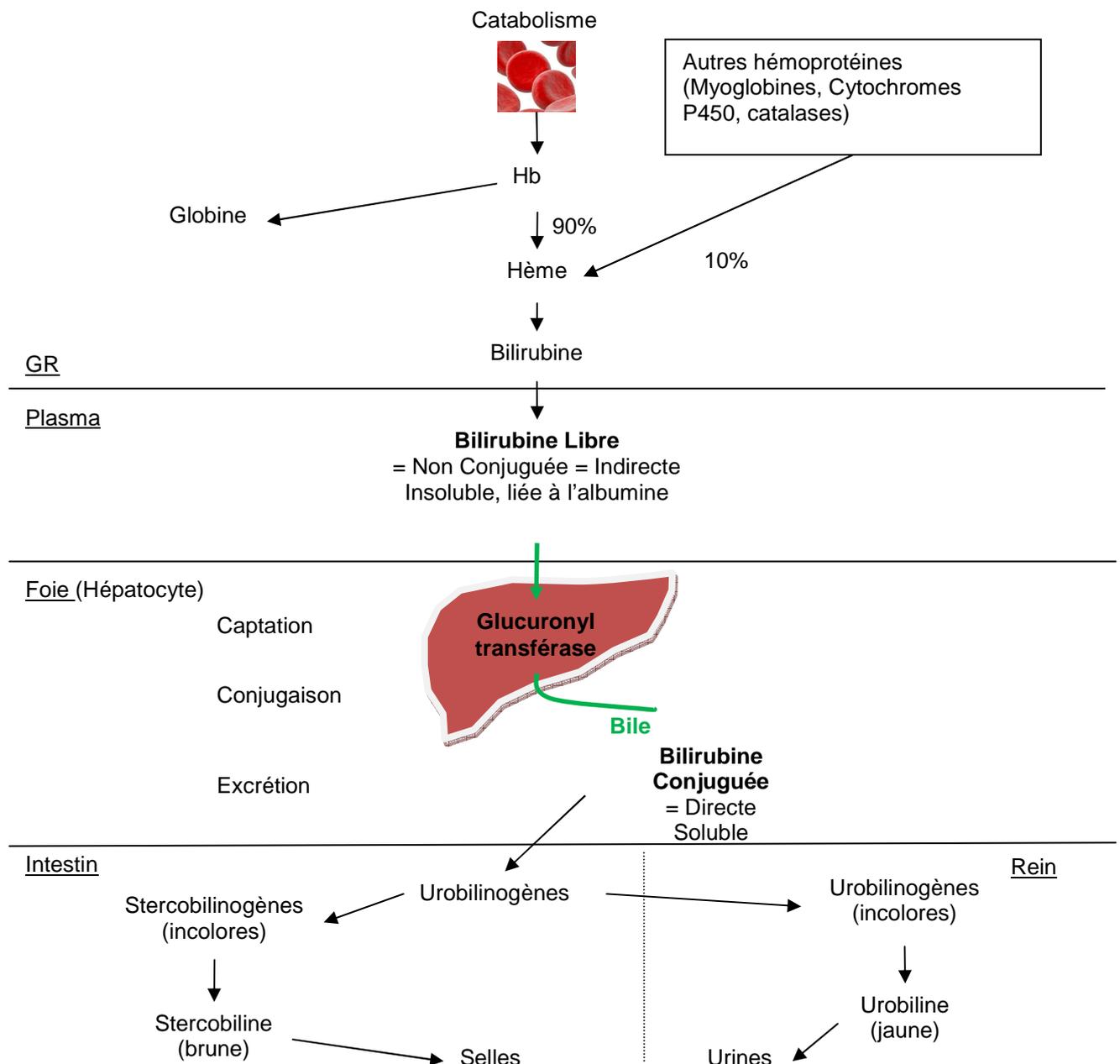
L'ictère correspond à une élévation de la bilirubine sérique. Il est très fréquent chez le NN. En effet un ictère néonatal est présent chez 65 à 70% des NN [1]. Cette fréquence élevée est due à un métabolisme particulier de la bilirubine à cet âge. La bilirubine est un pigment qui provient essentiellement de la dégradation de l'hémoglobine.

L'ictère peut-être soit à bilirubine libre (ou non conjuguée) soit à bilirubine conjuguée. La bilirubine libre est aussi appelée bilirubine indirecte, elle est liposoluble. La bilirubine conjuguée est hydrosoluble et connue sous le terme de bilirubine directe. Les ictères à bilirubine libre sont de loin les plus fréquents en période néonatale en raison du métabolisme particulier de la bilirubine à cet âge. Les ictères à bilirubine conjuguée posent quant à eux des problèmes diagnostiques et thérapeutiques différents. L'ictère à bilirubine libre présente une évolution le plus souvent bénigne. Cependant, dans quelques cas, le taux de bilirubine non conjuguée atteint des valeurs très élevées, pouvant entraîner des complications neurologiques graves [2].

2. PHYSIOPATHOLOGIE

La bilirubine est le produit de dégradation de l'hémoglobine. Cette dernière est transformée en bilirubine à l'issue de réactions enzymatiques mettant principalement en jeu l'hème oxygénase et la bilirubine réductase. La bilirubine est un pigment hydrophobe toxique dans sa forme non conjuguée (indirecte ou libre), qui circule dans le sang sous forme liée à l'albumine. C'est la fraction non conjuguée et non liée à l'albumine de la bilirubine qui est potentiellement neurotoxique. Sa toxicité est liée à sa capacité de traverser la barrière héméo-méningée (elle est liposoluble) avec fixation sur les noyaux gris centraux provoquant alors des lésions irréversibles. Au niveau hépatique, la bilirubine libre va être captée par

l'hépatocyte afin de réaliser l'étape de la glucurono-conjugaison (cf figure 1 ci-dessous). Les dérivés glucuronoconjugués de la bilirubine sont alors hydrophiles, non toxiques et sont éliminés dans la bile.



Hb : hémoglobine
GR : globule rouge

L'importance du taux de bilirubine va être fonction :

- De la production de bilirubine ;
- Des possibilités d'épuration hépatique.

2.1 Circonstances physiologiques

L'ictère est fréquent chez le NN en raison de circonstances physiologiques particulières propres à son métabolisme.

Il existe une production accrue de bilirubine par rapport à l'adulte, due à un taux élevé d'hémoglobine à la naissance et à une durée de vie des globules rouges plus courte, estimée à 80 jours au lieu de 120 chez l'adulte [1].

Une immaturité hépatique favorise l'hyperbilirubinémie par une diminution de la captation hépatocytaire de la bilirubine et par un déficit des systèmes de conjugaison notamment de la UDP-glycuronyltransférase.

L'absence de flore bactérienne (ou sa nature immature les premiers jours et semaines de vie) ne permet pas la transformation de la bilirubine conjuguée en urobilinogène, celle-ci est alors réabsorbée et déconjuguée [2]. De plus, une alimentation retardée responsable d'une stase digestive peut majorer ce phénomène avec une augmentation du cycle entéro-hépatique de la bilirubine.

Une inhibition de la glucurono-conjugaison lors de l'alimentation du NN par lait maternel majore l'ictère. Le lait maternel a en effet une activité lipoprotéine lipase excessive favorisant la libération d'acide gras qui vont alors inhiber la glucurono-conjugaison [2].

2.2 Circonstances pathologiques

D'autres situations pathologiques, très fréquentes chez le NN vont par ailleurs majorer l'ictère.

Un certain nombre de situations à risque d'ictère important est identifié. Ces situations peuvent être en rapport avec l'étiologie de l'ictère (hémolyse constitutionnelle ou par incompatibilité fœto-maternelle, infections...) ou avec des conditions particulières présentées par le NN (prématurité, perte de poids, hématomes...).

Plusieurs situations vont être la cause d'une hypoalbuminémie comme la prématurité. La bilirubine circulant dans le sang sous forme liée à l'albumine, toutes les situations modifiant l'albuminémie vont majorer le risque lié à l'ictère. L'albumine possède un site de liaison de forte affinité pour la bilirubine, et au moins un site de faible affinité a été identifié. En situation normale, la proportion de bilirubine plasmatique circulant sous

forme liée à l'albumine est voisine de 99 %. Un certain nombre de ligands peut réduire la réserve de fixation de la bilirubine sur l'albumine, soit par compétition sur le site à faible affinité, soit en modifiant la conformation de la protéine. C'est le cas de nombreux xénobiotiques, notamment les sulfamides, certaines pénicillines (oxacilline), certaines céphalosporines de troisième génération, l'acide fusidique, le furosémide et les salicylés [3]. Chez le NN, des études rapportent une modification de la capacité de fixation de la bilirubine par l'albumine in vitro lors d'un traitement par ibuprofène [4], ces résultats sont néanmoins controversés [5].

La prématurité est aussi la cause d'une plus grande immaturité hépatique majorant également l'ictère en réduisant l'épuration de la bilirubine. De plus le NN prématuré est plus sensible à la toxicité de la bilirubine de par une plus grande perméabilité de sa barrière hémato-méningée [2].

D'autres conditions vont augmenter la formation de bilirubine. C'est le cas des hémolyses immunologiques ou constitutionnelles. Un antécédent familial sera recherché systématiquement ainsi qu'une origine ethnique particulière, notamment en cas d'ictère survenant précocement dans les 24 premières heures de vie. Des hématomes cutanés et bosses séro-sanguines, céphalhématomes ainsi qu'une polyglobulie vont augmenter la dégradation de l'hème et favoriser l'ictère[2].

Enfin, le jeûne contribue à aggraver l'ictère chez le NN par augmentation de la production de bilirubine par stimulation de l'activité de l'hème oxygénase, augmentation de l'activité du cycle entéro-hépatique, et par conséquent de la réabsorption de la bilirubine en raison du ralentissement du transit intestinal [1].

En plus de ces facteurs majorant l'hyperbilirubinémie, des facteurs de sensibilité accrue à la toxicité de la bilirubine par fragilisation de la barrière hémato-méningée peuvent être associés comme la prématurité, une infection, une déshydratation, une anoxie ou une acidose [6].

3. RECONNAISSANCE DE L'ICTERE ET EVALUATION DE SA GRAVITE

3.1 Examen clinique

Le diagnostic d'ictère est souvent évident cliniquement. Cependant l'œil humain peut sous estimer son intensité. Chez les sujets à peau mate et chez les sujets à peau noire, l'appréciation est encore plus difficile [7]. L'ictère débute le plus souvent par la face et suit une progression crânio-caudale.

Un examen clinique rigoureux avec palpation du foie à la recherche d'une hépatomégalie, examen de la couleur des selles et des urines, est essentiel en cas d'ictère, essentiellement pour éliminer le diagnostic de cholestase. Des signes d'infection (purpuras...), d'hémolyse (pâleur), des signes d'atteinte neurologique doivent être recherchés afin d'orienter le diagnostic et d'évaluer la gravité.

Seule la mesure de la bilirubine lors de la constatation d'un ictère dans les situations à risque va permettre d'en apprécier la gravité.

3.2 Examens paracliniques

3.2.1 Diagnostic : dosage sanguin de la bilirubine

En cas d'ictère, un dosage sérique de bilirubine totale et conjuguée est nécessaire avant d'initier tout traitement. Le principe du dosage par diazotation reste la méthode de référence en Néonatalogie.

Cette technique mesure la capacité de la bilirubine à réagir in vitro avec un sel de diazonium. La réaction directe identifie la bilirubine directe ou bilirubine conjuguée. La réaction indirecte, après adjonction dans le milieu d'un activateur, permet de déterminer la bilirubine totale. Les taux de bilirubinémie sont ensuite déterminés par spectrophotométrie. La valeur de la bilirubine non conjuguée (indirecte) est calculée par soustraction de la bilirubine directe à la bilirubine totale [8].

Ce taux de bilirubine totale est normalement inférieur à 20 $\mu\text{mol/l}$ avec une bilirubine directe inférieure à 5 $\mu\text{mol/l}$ [9]. Les taux de bilirubine sont exprimés en $\mu\text{mol/l}$ ou en mg/dl (1 mg/dl correspond à 17,1 $\mu\text{mol/l}$).

Le taux de bilirubine conjuguée est fondamental pour le diagnostic : s'il est supérieur à 10% de la bilirubine totale, il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée posant un problème thérapeutique particulier [6]. Le bilan sera alors complété par les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, Gamma-GT).

En cas d'ictère à bilirubine libre, le bilan sera complété par la recherche d'une hémolyse, un test de Coombs et un groupe sanguin de l'enfant afin de confirmer une éventuelle incompatibilité foëto-maternelle.

La détermination du rapport molaire bilirubine sur albumine fournit une bonne évaluation du risque potentiel de neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée. Pour calculer ce rapport, il faut au préalable convertir l'albuminémie, dont le résultat est habituellement fourni en g/l, en $\mu\text{mol/l}$ (facteur de conversion 14,49). Chez le NN à terme, lorsque le rapport bilirubine/albumine est inférieur à 70 %, les risques de neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée sont faibles, voire négligeables. Cependant, tous les centres n'utilisent pas ce rapport en pratique courante. Quand la situation est grave, et que cela est techniquement possible (laboratoire de référence), les mesures de la bilirubine intra-érythrocytaire et de la bilirubine non liée sont des éléments importants qui doivent être pris en compte dans les décisions thérapeutiques [1]. Le taux de bilirubine non liée renseigne sur la fraction de la bilirubine libre, non liée à l'albumine et susceptible de traverser les membranes cellulaires dont la barrière hémoméningée. Un taux supérieur à 1 $\mu\text{g/dl}$ est considéré dangereux [10]. Le taux de bilirubine intra-érythrocytaire est utile lorsque le taux de bilirubine libre non liée est non dosable, essentiellement en cas de bilirubinémie conjuguée élevée. Son seuil dangereux est de 15 $\mu\text{mol/l}$ chez le NN à terme [10].

Enfin, en ce qui concerne le type de prélèvement, il n'y a pas de consensus, capillaire ou veineux ; certaines études montrent des dosages plus élevés en prélèvements capillaires, d'autres en prélèvements veineux [11].

3.2.2 Mesure transcutanée de la bilirubine

Le dépistage de l'ictère peut aussi être facilité par l'utilisation d'un bilirubinomètre transcutané. Elle permet d'obtenir une estimation du taux de bilirubine sanguin par la mesure de la réflexion cutanée d'un flash lumineux. La lumière retenue est proportionnelle au taux de bilirubine sanguin [12]. La mesure s'effectue en deux points : le front et le sternum,

la mesure la plus élevée est retenue. Le résultat obtenu permet une évaluation de la sévérité de l'ictère mais ne dispense pas d'un dosage sanguin, surtout pour des valeurs supérieures à 250 $\mu\text{mol/l}$ [11]. L'utilisation de ce type d'appareil permet un dépistage facile des NN à risque d'ictère sévère [13]. Les autres limites de la mesure transcutanée de la bilirubine sont d'une part la pigmentation de la peau avec une corrélation bilirubine transcutanée bilirubine sérique moindre chez les sujets noirs et d'autre part une impossibilité d'emploi durant et dans les heures suivant une photothérapie (résultats faussement abaissés) [8].

4. TOXICITE DE L'ICTERE

La bilirubine non conjuguée, si elle est élevée peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles chez le NN. Chez le NN à terme, un taux de bilirubine totale supérieur à 340 $\mu\text{mol/l}$ est le plus souvent cité comme toxique. L'ictère nucléaire fait référence à une pathologie caractérisée par une accumulation de bilirubine dans les noyaux gris centraux chez des enfants ayant présentés des signes d'encéphalopathie bilirubinémique aigüe ou chronique. Le terme d'ictère nucléaire et le terme d'encéphalopathie hyperbilirubinique sont employés de manière interchangeable. Le sous-comité travaillant sur l'hyperbilirubinémie de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) a suggéré dans ses recommandations d'utiliser le terme d'encéphalopathie aigüe bilirubinique [11]. Celui d'atteintes neurologiques induites par la bilirubine lors de manifestations aigües chez le NN potentiellement réversibles est également employé [14]. Le terme d'ictère nucléaire est utilisé pour définir les manifestations chroniques et permanentes liées à la neurotoxicité de la bilirubine [11].

4.1 Toxicité Aigue

L'encéphalopathie bilirubinique aigüe peut être subtile et donc être ignorée par les praticiens. La première phase comprend une mauvaise succion, une hypotonie, une léthargie, une stupeur chez un NN ictérique. Au cours de la deuxième phase, débutant au milieu de la première semaine de vie, apparaissent une hypertonie avec spasmes musculaires en extension, un opisthotonos, qui peuvent alterner avec des périodes d'hypotonie. Une fièvre et un cri aigu sont souvent associés. Une troisième phase hypertonique débute à la fin de la première semaine de vie [14].

La reconnaissance de ces signes précocement est essentielle pour une prise en charge rapide et adaptée. En effet, plus le traitement est débuté tôt, plus le NN a de chance de récupérer sur le plan neurologique [15].

4.2 Toxicité chronique : ictère nucléaire

L'ictère nucléaire dans son tableau classique, après l'âge d'un an, associe 4 manifestations cliniques principales :

- Atteinte pyramidale avec athétose, paralysie motrice centrale et spastique ;
- Surdité ou diminution de l'audition par neuropathie auditive ;
- Atteinte ophtalmologique avec atteinte des mouvements conjugués des yeux (paralysie de la verticalité vers le haut) ;
- Dysplasie de l'émail dentaire.

Ces atteintes correspondent à des pertes neuronales et une gliose des noyaux gris centraux, des noyaux sous-thalamiques, noyaux oculomoteurs et cochléaires en priorité, le cervelet et l'hippocampe pouvant également être touchés [16]. Ces atteintes sont généralement associées à l'absence totale ou partielle de potentiels évoqués auditifs et à un signal hyperintense des noyaux gris centraux sur l'Imagerie par Résonance Magnétique [16].

Certains enfants présentent un retard mental modéré et des troubles des fonctions cognitives, mais la plupart ont un quotient intellectuel normal. Cependant, leurs aptitudes ne sont pas visibles en raison des troubles de coordinations majeurs (syndrome choréo-athétosique, ataxie cérébelleuse) empêchant l'écriture, la communication verbale correcte et même l'utilisation d'un ordinateur. Les atteintes visuelles et auditives exacerbent cette situation. Une partie des enfants atteints présente des troubles moins marqués avec parfois seulement une atteinte auditive [17].

5. INCIDENCE DE L'ICTERE NUCLEAIRE

La plupart des études d'incidence reposent sur des registres de cas rapportés avec des définitions parfois différentes. En Grande Bretagne une incidence de 7,1/100 000 cas d'hyperbilirubinémie libre \geq à 510 $\mu\text{mol/l}$ est rapportée [18]. Au Danemark un taux de 45/100 000 est retrouvé pour

les NN présentant un taux de bilirubine totale \geq à 450 $\mu\text{mol/l}$ [19]. Dans ces deux études, le taux d'ictère nucléaire est proche de 1/100 000 NN [18, 19]. Au Canada, on retrouve une incidence d'encéphalopathie aigue de 1/49 000 et d'ictère nucléaire de 1/43 000. Aux Etats-Unis, 98 des 119 NN (82%) présentant un ictère nucléaire avaient une bilirubinémie totale \geq à 513 $\mu\text{mol/l}$ [20].

Des données du centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP) regroupant 283 cas (allo immunisations Rhésus et Kell exclues) permettent d'estimer l'incidence des bilirubinémies supérieures ou égales à 340 $\mu\text{mol/l}$ et supérieures ou égales à 425 $\mu\text{mol/l}$ à respectivement 37/100 000 et 8/100 000 en Ile de France.

6. ETIOLOGIES DES ICTERES

Il faut distinguer deux grands types d'ictères : ceux à bilirubine libre et ceux à bilirubine conjuguée.

6.1 Ictère à bilirubine libre

Ils sont infiniment plus fréquents que les ictères cholestastiques. Ils peuvent être précoces (avant 24 heures) ou prolongés (au-delà du 10ème jour de vie).

6.1.1 Ictère simple

C'est le plus fréquent puisqu'il touche 30 à 50% des enfants sains en maternité. Il apparaît en général vers le 2ème ou 3ème jour de vie, reste isolé, est d'intensité modérée. Il disparaît vers le 5ème ou 6ème jour de vie.

6.1.2 Ictère lié aux hémolyses néonatales

L'ictère est généralement précoce et intense. Une pâleur cutanée est souvent associée, témoin de l'anémie. Une hépato-splénomégalie est souvent retrouvée, d'importance variable. Le foie et la rate sont les deux organes de destruction des globules rouges et aussi le siège de l'érythroïèse réactionnelle chez le fœtus et le NN [2].

Deux grands groupes d'étiologies sont retrouvés : les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires et les hémolyses constitutionnelles.

6.1.2.1 Incompatibilités foeto-maternelles

Les incompatibilités foeto-maternelles seront détaillées dans le chapitre suivant, puisqu'elles font l'objet de notre étude.

6.1.2.2 Hémolyses constitutionnelles

6.1.2.2.1 Maladies de la membrane du globule rouge

Une histoire familiale d'hémolyse doit être recherchée. Le test de Coombs direct est négatif avec un frottis sanguin anormal. Parmi les anomalies de la membrane du globule rouge, la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard est la plus commune. L'ictère hémolytique est généralement au premier plan, mais parfois l'anémie peut-être sévère justifiant une transfusion. Le diagnostic est le plus souvent réalisé sur le frottis sanguin orienté par l'anamnèse familiale [21].

6.1.2.2.2 Déficits enzymatiques

Les anomalies enzymatiques du globule rouge représentent une pathologie fréquente avec notamment le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). Cette pathologie touche essentiellement les ethnies africaines et du bassin méditerranéen, avec jusqu'à 20% d'atteintes dans ces populations. Cette pathologie liée au chromosome X affecte préférentiellement les garçons mais peut aussi entraîner des ictères néonataux chez des filles hétérozygotes. Le diagnostic, en dehors de l'orientation de l'ethnie et du sexe, repose sur un test direct à l'antiglobuline négatif et la recherche d'un déficit qualitatif de la G6PD sur les cellules sanguines périphériques. Le déficit en pyruvate kinase est la seconde anomalie la plus fréquente [22]. Cette pathologie autosomique récessive sera dépistée par la mesure de l'activité pyruvate kinase des globules rouges [21].

6.1.2.2.3 Hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies peuvent être liées à un défaut de structure d'une chaîne de globine ou à un défaut de synthèse. On se trouve devant une situation unique, car on assiste à un changement rapide des chaînes de globines synthétisées durant les dernières semaines de la période fœtale. Les hémoglobinopathies, en dehors de l'alpha-thalassémie majeure ne s'expriment pas ou peu durant la période néonatale.

L'alpha-thalassémie majeure survient quand 3 gènes de l'alpha-globine sont mutés. Cela touche préférentiellement les populations originaires de l'Asie et du pourtour méditerranéen. Le diagnostic est suspecté sur l'origine ethnique, ainsi que la gravité de l'ictère hémolytique. L'anémie est généralement profonde, microcytaire, hypochrome. Le diagnostic de certitude est fait par l'électrophorèse de l'hémoglobine [21].

Les mutations de la chaîne β sont en général asymptomatiques à la naissance et ne s'exprimeront qu'après l'âge de 2 mois, car l'hémoglobine A constitue moins de 30 % de l'ensemble des hémoglobines à la naissance. C'est le cas notamment pour l'hémoglobine S, variant le plus fréquent responsable de la drépanocytose. Le diagnostic, en revanche, peut se faire dès la naissance sur un ictère prolongé mais restant peu intense [22].

6.1.3 Les Infections

L'ictère peut alors associer un double mécanisme d'hémolyse et d'hépatite. L'ictère est rarement isolé en cas d'infection materno-fœtale bactérienne. L'infection sera à rechercher en présence d'un ictère hémolytique, surtout si l'origine immunologique est écartée. Dans le cadre des embryofœtopathies (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpès) il est volontiers mixte à bilirubine libre et conjuguée et souvent prolongé [1].

6.1.4 Hypothyroïdie congénitale

Elle touche environ 1 enfant sur 4000 en France actuellement et cause des ictères prolongés. Elle est dépistée de manière systématique au 3ème jour de vie chez tous les NN. L'ictère y est rarement isolé (hypotonie, macroglossie, bradycardie, hypothermie, ralentissement du transit sont souvent associés) et disparaît rapidement après la mise en route du traitement hormonal substitutif.

6.1.5 Anomalies de la glucurono-conjugaison

6.1.5.1 Déficit transitoire de la captation, du transport, de la conjugaison de la bilirubine

C'est par exemple le cas de l'ictère au lait de mère. Ce dernier est fréquent chez les enfants allaités. Il apparaît vers le 5ème ou 6ème jour de vie, reste modéré et isolé, il persiste tant que dure l'allaitement et est

parfaitement bénin, ne nécessitant pas de traitement. Il est à distinguer des ictères sévères survenant au cours d'un allaitement maternel mal initié ou s'associent à l'inhibition physiologique de la glucurono-conjugaison par l'activité lipoprotéine lipase du lait de mère un transit lent favorisant le cycle entero hépatique de la bilirubine et une déshydratation [16, 20].

6.1.5.2 Déficiences constitutionnelles de la glucurono-conjugaison de la bilirubine

Ils regroupent la maladie de Gilbert et la maladie de Crigler-Najjar.

La maladie de Gilbert est très fréquente, totalement bénigne. Elle est liée à un déficit partiel de l'activité de la bilirubine glycuronosyltransférase. Elle n'entraîne pas d'ictère à elle seule, mais accélère le développement de l'ictère néonatal chez le NN à terme et favorise sa persistance au-delà des délais habituels, en augmentant le risque d'ictère intense chez le NN ayant une hémolyse constitutionnelle. Son incidence dans la population générale est estimée entre 5 et 8 % [1].

La maladie de Crigler-Najjar est rare et sa fréquence est estimée à 1 NN sur 1 million. Sa transmission est autosomique récessive. L'ictère néonatal est habituellement précoce et très intense, nécessitant souvent le recours à l'exsanguino-transfusion chez ces enfants. On en distingue deux types (I et II) selon que le traitement par phénobarbital est efficace ou non. Une photothérapie quasi continue est proposée chez ces enfants. Le seul traitement curatif à l'heure actuelle est la transplantation hépatique [1].

6.2 Cholestases Néonatales ou ictères à bilirubine conjuguée

Le diagnostic sera évoqué lorsque les selles sont décolorées, que les urines sont foncées et que l'examen clinique retrouve une hépatomégalie. Les cholestases néonatales sont relativement rares en période néonatale, mais doivent être systématiquement recherchées.

6.2.1 Cholestases extra-hépatiques

Le premier diagnostic à évoquer est l'atrésie biliaire. Elle touche environ 1 NN sur 10 000. Ces enfants sont en général nés à terme, de poids et de taille normaux. La cholestase apparaît dans les jours suivants la naissance. Les selles sont décolorées, les urines foncées, le foie est gros

et ferme. Ce diagnostic doit être évoqué systématiquement et un contact doit alors être pris très rapidement, avec des équipes spécialisées, médicales et chirurgicales. L'intervention de Kasai (hépto-porto-entérostomie) n'a de chance d'être véritablement efficace que si elle est effectuée avant la 6e semaine de vie [2].

D'autres anomalies des voies biliaires peuvent se révéler en période néonatale et être détectées lors d'échographies anténatales, par exemple les kystes du cholédoque, les lithiases biliaires, les sténoses congénitales de la convergence des canaux hépatiques.

Une cholestase peut également survenir au cours d'une infection urinaire à *Escherichia Coli*, à Epstein-Barr, à échovirus [1].

6.2.2 Cholestases intrahépatiques

6.2.2.1 Le syndrome d'Alagille ou paucité ductulaire syndromique

C'est un syndrome polymalformatif qui associe en plus de la cholestase, une dysmorphie faciale souvent peu marquée (menton fuyant, grand front), la persistance d'un embryotoxon postérieur lors de l'examen ophtalmologique à la lampe à fente, l'existence de vertèbres dorsales en « ailes de papillon », la présence d'une cardiopathie à type de sténose plus ou moins sévère des branches de l'artère pulmonaire. Au niveau hépatique, la cholestase est liée à des voies biliaires de nombre et de calibre insuffisants. Ce syndrome est transmis sur un mode autosomique dominant avec une expression variable [23].

6.2.2.2 Paucités ductulaires non syndromiques

Elles peuvent également entraîner une cholestase néonatale [2].

6.2.2.3 Les autres causes de cholestases intrahépatiques

Il faut évoquer un déficit en α 1-antitrypsine, une mucoviscidose, des maladies de surcharges, des anomalies de transport transmembranaire de la bilirubine [1].

Les étiologies des ictères sont reprises dans la figure page suivante.

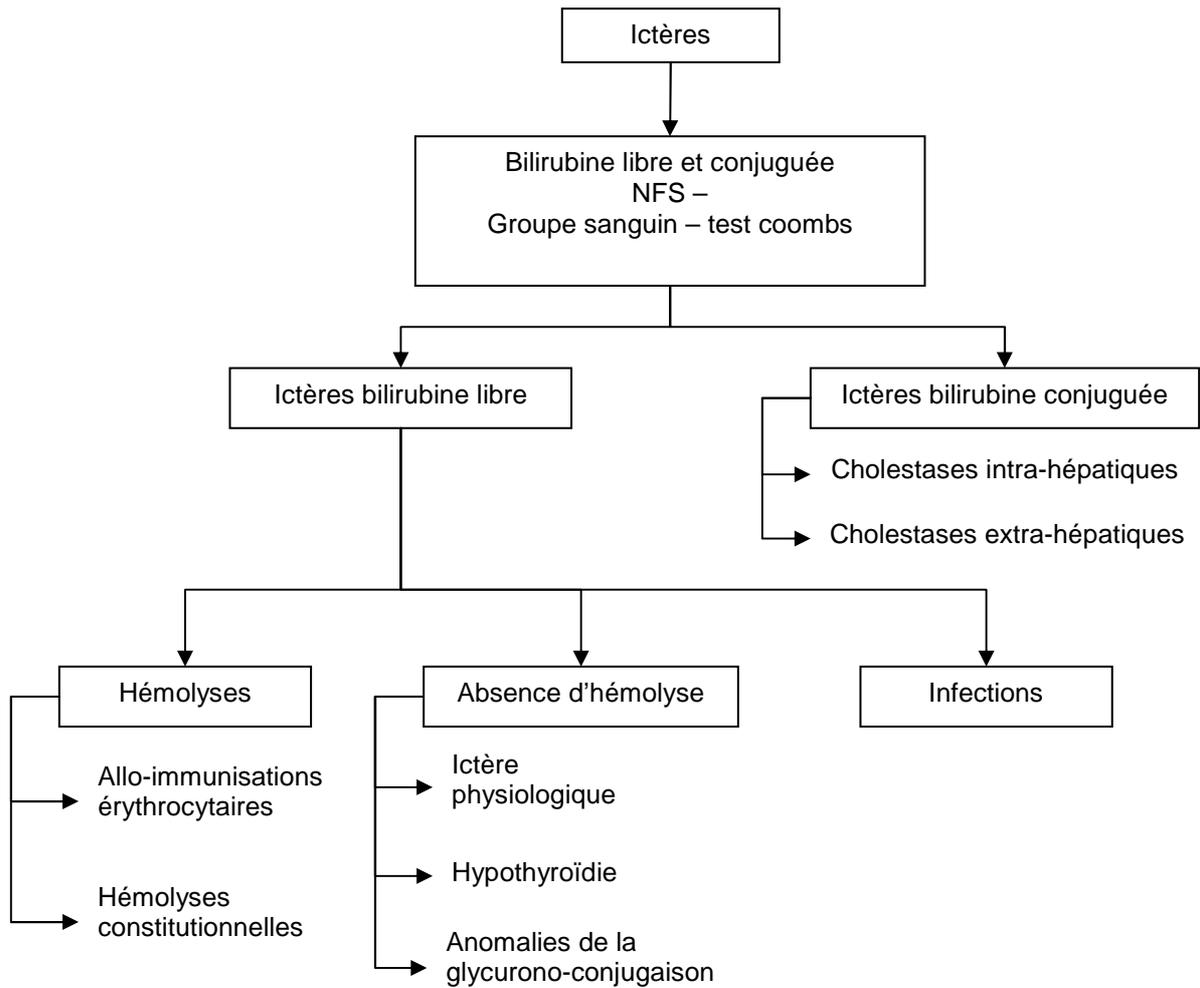


Figure 2 : Etiologies des ictères

ALLO-IMMUNISATIONS FOETO-MATERNELLES ERYTHROCYTAIRES

L'allo-immunisation érythrocytaire foëto-maternelle est la principale cause d'ictère sévère en France avec dans 36% des cas d'ictère sévère une incompatibilité ABO [24].

1. DEFINITION

L'allo-immunisation érythrocytaire se définit comme la présence sur le globule rouge foëtal d'alloanticorps maternels transmis de la mère à l'enfant. La cible antigénique étant les antigènes de groupes sanguins d'origine paternelle hérités par l'enfant. Les complexes immuns formés peuvent être responsables d'une hémolyse érythrocytaire dont les conséquences dépendent du type d'antigène concerné. Le syndrome hémolytique peut débuter in utero.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Il existe deux principaux systèmes à l'origine des groupes sanguins : le système ABO et le système rhésus (Rh).

Le système des groupes sanguins ABO est un système de reconnaissance des globules rouges étrangers à l'organisme grâce à la présence de structures antigéniques à la surface de ces cellules. Les antigènes ABO sont constitués de glycanes liés à des protéines (glycoprotéines) ou à des lipides membranaires (glycolipides). Il existe deux types de glycanes représentant le groupe A et le groupe B. Les sujets de groupe O n'ont pas de protéine exprimée en surface du globule rouge [25].

Le système Rh présente des antigènes de type protéiques très immunogènes. Il y a cinq antigènes classiques qui sont dans l'ordre d'immunogénicité : RH1(D), RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e). Ces antigènes dépendent de deux locus étroitement liés qui codent

respectivement, l'un pour l'antigène RH1, l'autre pour les deux systèmes alléliques RH2, 4 (Cc), RH3, 5 (Ee).

Le groupe Rh standard comporte deux phénotypes définis par la présence ou l'absence de RH1 : la présence de RH1 correspond à Rh positif (Rh+) ; son absence correspond à Rh négatif (Rh-).

Les antigènes RH2, 4 (Cc) d'une part et RH3, 5 (Ee) d'autre part sont alléliques.

Les gènes du système Rh sont en déséquilibre de liaison, les trois haplotypes les plus fréquents chez les caucasiens étant DCe (41 %), dce (39 %), DcE (13 %).

Il n'y a pas d'anticorps anti-Rh naturel, tous sont des anticorps irréguliers, secondaires à une grossesse ou à une transfusion incompatible [25].

Dans l'organisme, deux types de réactions immunologiques différentes sont à l'origine de ces allo-immunisations érythrocytaires. On distingue deux types d'antigènes, les antigènes T-indépendants capables d'induire une production d'anticorps en l'absence de lymphocytes T par stimulation directe des lymphocytes B, et les antigènes T-dépendants stimulant une réponse immunitaire faisant intervenir les lymphocytes T.

2.1 Antigènes T-indépendants (système ABO)

La réponse à ce type d'antigène aboutie le plus souvent à la production d'IgM, n'entraînant pas de production de lymphocytes B mémoires. C'est le cas notamment des antigènes polysaccharidiques ABO. Ces anticorps préexistent en dehors de toute stimulation fœto-maternelle ou transfusionnelle. Ils n'ont pas d'incidence fœtale, les IgM ne traversant pas le placenta. Ils sont appelés anticorps « naturels ».

Des anticorps anti-A ou anti-B irréguliers peuvent apparaître à l'occasion de l'immunisation par de petites quantités de sang incompatible (grossesse) mais surtout par certaines substances riches en antigènes A ou B (lors de vaccination ou d'infection virale). Ces anticorps peuvent donc être présents dès la première grossesse en dehors de tout contexte transfusionnel. Ces anticorps sont alors acquis et sont des IgG qui traversent le placenta. Ils n'entraînent jamais d'atteinte fœtale sévère, ne nécessitant pas de surveillance particulière pendant la grossesse mais peuvent entraîner une maladie hémolytique du NN [26]. L'atteinte est néonatale en raison d'une expression tardive des antigènes au cours de la

grossesse. La MHNN survient le plus souvent chez une mère de groupe O avec un enfant de groupe A ou B. De rares cas de mère de groupe A avec des anticorps anti-groupe B ont été rapportés [21].

2.2 Antigènes T-indépendants (système Rh)

Ce sont des antigènes de type protéique, comme le système Rh. L'initiation de la réponse immunitaire dépend alors de la reconnaissance de l'antigène par un lymphocyte T. Cela conduit à une réponse humorale T-dépendante, nécessitant la présentation de l'antigène aux Lymphocytes T CD4 par les Lymphocytes B. Le contexte dans lequel l'antigène sera présenté aux lymphocytes T va déterminer la survenue ou non d'une immunisation, par activation d'une réponse immunitaire ou induction de phénomènes de tolérance. Ces anticorps produits lors d'une immunisation sont capables de traverser le placenta et donc d'induire une hémolyse fœtale. Ces anticorps sont dits « immuns ».

La réponse primaire est faible et tardive, elle est due au passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle qui sont reconnues comme étrangères. Les anticorps ainsi formés ne seront détectés dans la circulation maternelle que plusieurs mois après l'accouchement de cet enfant incompatible [27].

La réponse secondaire est, elle, rapide et massive. Elle est déclenchée par le passage d'hématies fœtales non compatibles lors d'un second contact avec l'antigène (grossesse ultérieure). La mère produit alors une grande quantité d'anticorps de type IgG qui sont capables de traverser le placenta. Ces anticorps vont alors se fixer sur les globules rouges du fœtus et former des complexes immuns qui se lient aux récepteurs Fc des macrophages fœtaux spléniques qu'ils activent. Une destruction des hématies s'en suit par phagocytose ou lyse de contact [28]. L'hémolyse croît avec la densité en complexes immuns et dépend aussi de la diversité de la région Fc des anticorps (définissant des sous-classes d'IgG) et de la réceptivité des macrophages fœtaux. L'immuno-hémolyse peut être renforcée par une hypoplasie érythroïde, particulièrement lors de l'immunisation fœto-maternelle Kell où l'anémie sera parfois extrême.

L'allo-immunisation anti-D n'est pas constante même en cas de grossesse d'un fœtus RH1 chez une mère RH1 négative. En effet, on estime à 30% le pourcentage d'allo-immunisation en cas de contact avec l'antigène D chez une mère RH1 négative, en dehors de toute prévention. Une incompatibilité ABO associée protège de l'allo-immunisation anti-D. La

survenue d'une allo-immunisation anti-D est 10 fois plus faible chez les mères dont le fœtus est également ABO incompatible. Cette différence est expliquée par une destruction des hématies incompatibles dans le système ABO dès leur arrivée dans la circulation maternelle, ce qui empêcherait la présentation de l'antigène D.

Les immunisations anti-c (RH4), anti-E (RH3) peuvent entraîner des maladies hémolytiques fœtales et néonatales graves. L'anti-C peut également être responsable d'une maladie hémolytique [25].

2.3 Les autres systèmes

Certains systèmes fonctionnent sur le même principe que le système Rh. C'est le cas des systèmes Kell, JK, FY, DO. Les antigènes du système Kell sont très immunogènes (KEL 1 surtout) et les anticorps sont des IgG qui sont responsables de MHNN. L'anémie fœtale en résultant peut être sévère et semble être liée plus à l'inhibition de l'érythropoïèse qu'à une destruction immune périphérique des hématies de l'enfant. Le système Colton est parfois impliqué dans des MHNN sévères par l'anti-Co3 qui est un anticorps rare qui reconnaît un antigène de grande fréquence. Le système MNs entraîne également des MHNN.

Les anticorps antiprivés reconnaissent des antigènes de très faible fréquence (moins de 1% et présents seulement dans quelques familles) mais l'atteinte fœtale peut-être sévère.

Les anticorps antipublics sont présents chez des sujets dépourvus d'un antigène de très grande fréquence (absent chez moins de 2 sujets sur 1000) et qui est également très immunogène. Ces anticorps peuvent entraîner des atteintes fœtales très sévères et parfois très précoces.

Les risques en fonctions des allo-anticorps sont détaillés dans le Tableau 4: Allo-anticorps et risque de maladie hémolytique page 76.

3. EPIDEMIOLOGIE

Plus de 400 antigènes de groupes sanguins sont à ce jour identifiés et plus de 40 sont impliqués dans des phénomènes hémolytiques [29]. L'immunisation la plus fréquente s'observe dans le système ABO. L'allo-immunisation anti-D arrive en seconde place mais peut-être sévère avec

une atteinte fœtale, alors que l'allo-immunisation dans le système ABO ne s'exprime qu'après la naissance.

L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire concerne 12 % des grossesses mais moins de 1% des NN présenteront une hémolyse significative [30]. Les cas de maladies hémolytiques périnatales étaient estimés à 700 par an en France en 2008 avec 400 formes modérées et 300 cas sévères [28]. La fréquence de la maladie hémolytique périnatale est donc de 1‰ en France en 2008, ce qui est corrélé aux données internationales [28].

Le Rh RH1 négatif est retrouvé chez 15% environ de la population caucasienne. De nettes variations existent avec presque 35% de Rh D négatif dans la population basque, alors que la population asiatique affiche un taux de 0,3% [31]. Statistiquement, 10 à 12 % des couples sont constitués par une mère Rh D négative et un père Rh D positif, ce qui entraîne un grand nombre de MHNN en l'absence de mesures prophylactiques. Heureusement la fréquence des allo-immunisations anti-D est nettement diminuée à l'heure actuelle grâce à la généralisation de la prévention. De plus la diminution du nombre de gestations par femme contribue à la réduction de cette affection [28]. L'incidence de allo-immunisation anti-D, qui était de 6 à 10‰ naissances avant la généralisation de la prévention, a chuté à 0,9‰ naissances dans la région Ile-de-France en 1995 [29]. Elle est symptomatique dans 50% des cas dont 1/4 de formes sévères avec manifestations anténatales. Les conséquences de cette allo-immunisation anti-D sont graves avec une mortalité périnatale évaluée à 1/16 000 naissances en 2002 en France [29].

Si l'allo-immunisation anti-D est en régression depuis la prévention, les autres allo-immunisations sont en augmentation relative, elles représentent 0,5‰ naissances avec la moitié liées à une incompatibilité fœto-maternelle RH4 ou RH3. La fréquence des allo-immunisations fœto-maternelles, toutes étiologies confondues, était de l'ordre de 4‰ naissances en 2008 en France [28].

4. CIRCONSTANCES DE SURVENUE DE L'ALLO- IMMUNISATION, SA PREVENTION ET SON DEPISTAGE EN COURS DE GROSSESSE

4.1 Circonstances de l'allo-immunisation

L'immunisation nécessite un contact entre un antigène de groupe sanguin et une mère qui ne le possède pas.

4.1.1 La transfusion sanguine

C'est un mode d'immunisation exceptionnel par la transfusion de sang incompatible. En plus des règles transfusionnelles générales de compatibilité, il est obligatoire de transfuser les filles et femmes jusqu'à 45 ans en sang phénocompatible pour les principaux sous groupes que sont les antigènes Rh, Kell [32].

4.1.2 Le passage d'hématies fœtales transplacentaire

C'est le mode d'immunisation le plus fréquent, par passage d'hématies fœtales au travers du placenta. Ce passage est d'autant plus fréquent que l'on avance dans la grossesse, avec un maximum de risques au moment de l'accouchement.

Une hémorragie fœto-maternelle survient dès le premier trimestre de la grossesse chez environ 4% des femmes enceintes. Cette fréquence s'élève progressivement à 12 puis 45% au cours des deuxième et troisième trimestre, jusqu'à 60% au moment de l'accouchement [29]. Le volume de l'hémorragie fœto-maternelle est en général faible mais 0,3% des accouchées ont une hémorragie fœto-maternelle supérieure à 10 ml.

4.2 Prévention

La prévention de l'allo-immunisation RHD doit être mise en place systématiquement chez toute femme RH1 négative non encore immunisée. La prévention repose en France sur l'injection d'immunoglobuline anti-D en cas de situation à risque et de manière systématique à 28 semaines aménorrhées (SA) afin de prévenir les hémorragies fœto-maternelles du troisième trimestre. Il est nécessaire de vérifier l'absence d'immunisation préalable avant d'injecter une dose de

200 µg d'immunoglobulines anti-RH1 en cas de situation à risque d'hémorragie fœto-maternelle (fausse couche spontanée, interruption médicale de grossesse, métrorragies, traumatisme abdominal, tout événement susceptible d'induire une hémorragie fœto-maternelle) et une dose de 300µg à 28 SA. La dose administrée à 28 SA sera plus élevée en raison d'une hémorragie fœto-maternelle plus importante en fin de grossesse et donc nécessitant une dose plus importante d'immunoglobulines en prévention de l'immunisation. Une ou plusieurs doses supplémentaires seront injectées ultérieurement en fonction des résultats du test de Kleihauer (recherche d'hématies fœtales dans le sang maternel) qui doit être systématique dès le 4ème mois lors d'une situation à risque d'immunisation [33].

Depuis le début des années 1970, la prévention a été introduite en France et l'incidence de l'allo-immunisation fœto-maternelle a été divisée par 10. L'allo-immunisation Rh D reste présente pour 1 naissance sur 1000 enfants nés vivants, avec dans deux tiers des cas une immunisation due à une prévention inadaptée. Le tiers restant d'immunisation est du à des hémorragies fœto-maternelles silencieuses au cours de la grossesse et échappant donc à toute prévention [34].

4.3 Dépistage systématique pendant la grossesse

En France, la détermination du typage érythrocytaire ABO-Rh-KELL avant la fin du troisième mois de grossesse est obligatoire ainsi qu'au début du troisième trimestre. Le dépistage de l'allo-immunisation dépend du statut immunologique de la mère et est réalisé par une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI, voir chapitre ci-dessous sur le test à l'antiglobuline) programmée en fonction du statut érythrocytaire et des antécédents de la mère. Une détermination du groupe sanguin du père peut être nécessaire pour évaluer le risque d'allo-immunisation. La RAI est réalisée sur un échantillon de sang prélevé sur anticoagulant par le test direct à l'antiglobuline. Elle se déroule en deux temps distincts, le dépistage des anticorps en premier puis leur identification et leur titrage en cas de dépistage positif.

Femme Enceinte	Date des RAI
Femme RH1 primigeste sans antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^{ème} mois Au cours du 8 ^{ème} ou 9 ^{ème} mois
Femme RH1 primigeste avec antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^{ème} mois Au cours du 6 ^{ème} mois Au cours du 8 ^{ème} mois Au cours du 9 ^{ème} mois
Femme RH-1	Avant la fin du 3 ^{ème} mois Au cours du 6 ^{ème} mois Au cours du 8 ^{ème} mois Au cours du 9 ^{ème} mois Avant l'injection d'immunoglobuline Dans les 8 semaines suivant l'accouchement
Chez toutes les femmes allo-immunisées	En cas de besoin transfusionnel RAI régulièrement (selon immunisation) avec titrage et dosage pondéral (pour les anti-RH)

Tableau emprunté à Mannessier L. [33]

Tableau 1 : Dépistage de l'allo-immunisation pendant la grossesse.

En cas d'allo-immunisation Rh D, un génotypage fœtal sur sang maternel est alors possible. La connaissance du génotype RHD fœtal dès la fin du premier trimestre permettrait d'éviter des injections d'immunoglobulines inutiles aux mères Rh D négatif dont le fœtus est lui aussi Rh D négatif. Le génotype fœtal est déterminé à partir de l'ADN fœtal libre présent dans le sang maternel, dès 10 à 12 SA. Cette technique est essentielle dans la prise en charge des grossesses avec une mère porteuse d'une immunisation anti-D, afin d'évaluer le risque de cette immunisation connue sur la nouvelle grossesse. Il faut cependant noter que cette technique n'est pas réalisée dans tous les laboratoires en France actuellement [35].

La surveillance de manière rapprochée de la grossesse est essentielle, toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à 20 SA. Au-delà, un contrôle plus rapide

est envisagé selon le type d'immunisation et les données de surveillance fœtale [33].

5. ATTEINTE FŒTALE

5.1 Présentation

La principale manifestation de l'hémolyse chez le fœtus est l'anémie. Elle peut se manifester dès le second trimestre de grossesse et est plus particulièrement due aux immunisations Rh et Kell. L'anémie fœtale apparaît progressivement et présente une cinétique variable selon les fœtus. Physiologiquement, le taux d'hémoglobine fœtal varie de 9g/dl au 2ème trimestre à 16g/dl à terme. En dessous de 7g/dl au second trimestre et de 9g/dl lors du 3ème trimestre, les capacités d'adaptation fœtale sont dépassées et des épanchements liquidiens apparaissent (ascite, épanchements pleuraux, péricardiques)[29]. A un stade ultime, une insuffisance cardiaque apparaît pouvant aboutir à un tableau d'anasarque. L'anémie fœtale peut s'aggraver rapidement en quelques jours, de manière imprévisible [26].

La bilirubine fœtale est épurée par la mère durant la grossesse. Son excrétion se fait dans le liquide amniotique. Elle apparaît normalement dans le liquide amniotique vers 12 SA, atteint sa valeur maximale entre 16 et 30 SA puis disparaît vers 36 SA. Dans les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires, la bilirubinémie persiste à un taux élevé au voisinage du terme.

5.2 Dépistage de l'atteinte fœtale

5.2.1 Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal est un élément important de la surveillance. Le rythme cardiaque fœtal devient peu oscillant, puis sinusoidal en cas d'anémie sévère [36].

5.2.2 Echographique

Le diagnostic d'anémie par échographie obstétricale classique est souvent très tardif, lors de l'apparition d'épanchements liquidiens voire d'anasarque. Les échographies obstétricales du second et 3ème trimestre

restent pourtant une circonstance assez fréquente de découverte d'anémie fœtale.

Depuis 2000, la mesure par doppler du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne du fœtus est utilisée dans le dépistage de l'anémie fœtale. Ce moyen non invasif permet de surveiller régulièrement les grossesses à risque. La vitesse de circulation dans l'artère cérébrale moyenne est liée à la viscosité sanguine, donc à l'hémoglobine fœtale. Une sensibilité de 100% et un taux de faux positif de 12% sont retrouvés dans l'étude de Mari en 2000 [37] pour une mesure dépassant 1,5 multiple de la médiane (MoM) pour un terme donné. La valeur prédictive positive est supérieure à 95% pour une anémie supérieure ou égale à 8 g/dl [38].

5.2.3 Biologique

L'indice de Liley ou la détermination de la bilirubinémie (reflet indirect de l'hémolyse fœtale) par index optique du liquide amniotique à 450 nm, était très utilisé auparavant pour évaluer le risque d'anémie par comparaison entre les valeurs obtenues et les normes selon l'âge gestationnel. Cette méthode, invasive par la ponction de liquide amniotique, renseigne de manière imprécise sur l'anémie fœtale et ne permet pas d'estimation de l'anémie lors d'immunisation fœto-maternelle Kell. Cette méthode n'est plus utilisée depuis l'apparition de la vélocimétrie doppler.

L'hémoglobine fœtale peut être dosée directement par ponction de sang fœtal mais cette technique invasive n'est utilisée qu'en cas d'anémie dépistée au préalable par la vélocimétrie doppler et nécessitant un geste curatif [26].

5.3 Traitement fœtal

5.3.1 Transfusion intra-utérine

En cas d'anémie, le traitement repose sur sa correction par la réalisation d'une transfusion intra-utérine. L'anémie se reconstitue dans les 15 jours à 3 semaines suivant la transfusion en général [26].

5.3.2 Extraction prématurée

Lors d'un terme supérieur à 34 SA, l'extraction prématurée est souvent utilisée dans la prise en charge de l'anémie fœtale. Dans tous les cas, y

compris dans les formes n'ayant pas nécessité de transfusion intra-utérine, il n'y a aucun bénéfice à prolonger la grossesse au-delà de 37 SA [28].

6. DIAGNOSTIC DE LA MHNN PAR INCOMPATIBILITE FŒTO-MATERNELLE ERYTHROCYTAIRE

6.1 Clinique

La présentation clinique est celle d'un ictère hémolytique associant une pâleur, une hépatosplénomégalie le plus souvent et un ictère cutanéomuqueux franc.

6.2 Paraclinique

6.2.1 Groupe sanguin du NN et Rh

Sa détermination chez le NN permet d'identifier les situations à risque d'incompatibilité Rh et ABO en association avec les autres éléments du bilan néonatal. Il est par ailleurs impératif de le réaliser avant la réalisation d'une transfusion ou une exsanguino-transfusion (EST).

6.2.2 Numération Formule Sanguine du NN

Une anémie doit être recherchée d'emblée devant la présence de signes cliniques de MHNN. Le taux d'hémoglobine au cordon permet d'orienter la prise en charge de l'enfant. L'anémie est évolutive pendant les premiers mois de vie et donc l'hémoglobine de ces NN doit être surveillée jusqu'à disparition des signes d'hémolyse.

L'anémie est régénérative avec une réticulocytose de 30 à 40% chez les NN n'ayant pas été transfusés au préalable. Sont souvent observés une anisocytose, une sphérocytose et une érythroblastose franche dépassant 100 000/mm³.

6.2.3 Positivité du test à l'antiglobuline chez le NN

Ce test est positif en cas d'allo-immunisation (Cf Figure 7 : schéma du test de Coombs page 75).

6.2.3.1 Le test direct à l'antiglobuline

Le test direct à l'antiglobuline (ou réaction de Coombs directe), qui permet de mettre en évidence la présence d'anticorps fixés sur les érythrocytes.

Dans le cas de la MHNN les érythrocytes sont recouverts par des anticorps humains qui sont insuffisants pour provoquer à eux seuls l'agglutination. Ces érythrocytes sont appelés globules rouges sensibilisés. Ces globules rouges doivent être "lavés", c'est-à-dire débarrassés du plasma les entourant, et remis en suspension dans une solution saline ne contenant plus d'anticorps non fixés qui neutraliseraient l'antiglobuline. L'ajout de l'antiglobuline à ces globules rouges sensibilisés et "lavés" provoque alors l'agglutination. La réaction est alors positive. Ce test sert également à vérifier s'il y a eu fixation in vivo (dans l'organisme) du complément, ce qui cause l'hémolyse du globule rouge, ou à déterminer les classes (ou sous-classes si besoin) des molécules d'immunoglobulines fixées sur les globules rouges étudiés.

Ce test doit souvent être complété par une technique d'élution, parfois plus sensible, qui permet également de mettre en évidence un anticorps fixé sur les hématies. En particulier pour la mise en évidence d'une incompatibilité fœto-maternelle ABO, ou d'une incompatibilité transfusionnelle récente.

Dans 10 à 15 % des cas de mères RH1 négatives ayant reçu une immunoprophylaxie par anti-D au cours du 3ème trimestre, le test direct à l'antiglobuline est retrouvé positif. Ces anticorps anti-RH1 passifs n'ont aucune conséquence pour le fœtus ni le NN.

6.2.3.2 Test indirect à l'antiglobuline

Le test indirect à l'antiglobuline (ou réaction de Coombs indirecte) est un test qui permet de mettre en évidence un anticorps irrégulier non agglutinant dans un sérum ou un antigène de groupe sanguin sur des érythrocytes.

Dans le premier cas il s'agit d'une recherche d'agglutinine irrégulière. La mise en présence d'un sérum inconnu et d'érythrocytes portant des

antigènes connus permet la fixation des anticorps recherchés sur ces érythrocytes et de les sensibiliser. Dans un second temps, l'action de l'antiglobuline permettra la mise en évidence de cette éventuelle sensibilisation. Si la réaction est positive, c'est que des anticorps ont été fixés sur ces érythrocytes, et étaient donc présents dans le sérum objet de la recherche d'agglutinine irrégulière.

Dans le second cas, la mise en présence d'un anticorps connu, il s'agit alors d'un sérum test, avec des érythrocytes inconnus permet la mise en évidence de l'antigène correspondant sur ces érythrocytes. Il s'agit de la détermination d'un phénotype de groupe sanguin.

TRAITEMENT DE LA MHNN

Il est double avec le traitement de l'ictère et de l'anémie associée. Le traitement de l'ictère représente l'essentiel de la prise en charge. Plusieurs traitements classiques de l'ictère à bilirubine libre du NN sont utilisés : la photothérapie est le premier d'entre eux, les traitements pharmacologiques et en dernier recours l'exsanguino-transfusion. Une prise en charge de l'anémie peut être associée.

1. LA PHOTOTHERAPIE

La photothérapie est née d'une découverte fortuite par une infirmière constatant une diminution des ictères chez des NN exposés à la lumière du jour. Cette action est rapportée pour la première fois dans la littérature en 1958 par Cremer.

1.1 Mode d'action

Le mécanisme d'action consiste, sous l'action d'un rayonnement lumineux, en une photo-isomérisation de la bilirubine non conjuguée en trois isomères facilement éliminables. Ce procédé irréversible, transforme la bilirubine en un isomère structural appelé lumirubine qui sera excrété dans la bile et les urines. La lumirubine est hydrosoluble et possède un pic d'absorption de 453 nm. La photothérapie agit sur la bilirubine indirecte présente sous l'épiderme à une profondeur de 2 mm [39].

La longueur d'onde la plus efficace pour la dégradation de la bilirubine au niveau cutané est comprise entre 400 et 520 nm avec un pic à 460 nm (avec une variation de plus ou moins 10 nm). La lumière la plus efficace actuellement est une lumière bleue [40].

Les équipements de photothérapie peuvent être classés selon leur niveau d'irradiance. L'irradiance représente la quantité d'énergie lumineuse délivrée par surface. Elle s'exprime en $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Une photothérapie conventionnelle présente généralement des niveaux d'irradiance de l'ordre de 8 à 10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. La photothérapie est considérée intensive pour

des niveaux d'irradiance supérieurs à $30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ [11] ou d'éclairement énergétique supérieurs à $3\text{ mW}/\text{cm}^2$.

Il existe plusieurs types de lampes utilisées pour la photothérapie :

- Le tube fluorescent :

Avec ce système, environ 80% de l'énergie électrique est dégagée en chaleur, cela ayant des conséquences sur la nécessité de surveiller la température du patient et la déperdition hydrique. Actuellement ces dispositifs sont équipés d'un ventilateur pour éviter un trop grand transfert de chaleur vers le patient.

- Les lampes halogènes :

Le rendement énergétique est très faible puisqu'environ 90% de l'énergie est dissipée sous forme de chaleur. Le principal inconvénient de cette technologie est la production de rayonnement ultraviolet nécessitant une interposition de filtre en verre ou en matière plastique devant la lampe. Des lampes aux halogènes métalliques existent, elles ont les mêmes inconvénients [39].

- Les systèmes à fibres optiques :

Ils sont disponibles depuis la fin des années 1980 aux Etats Unis (non commercialisés en Europe). Ce système est constitué d'un générateur de lumière conduite à une natte de fibres optiques (2400 fibres) placée au contact du NN. Le générateur est équipé d'une lampe halogène. La lumière est filtrée par des réflecteurs et des filtres dichroïques éliminant ainsi les rayonnements ultraviolets et les infrarouges. L'éclairement énergétique est délivré sur trois niveaux : 15, 25 et $35\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. La natte de fibres optiques est en contact direct avec la peau du NN, ce qui permet à la mère de garder l'enfant auprès d'elle ou dans les bras et ne nécessite pas de mise en place de protection oculaire [41].

- Les Diodes électro-luminescentes (LEDs) :

Elles sont constituées de couches de matériaux semi-conducteurs, qui n'opposent aucune résistance au courant et n'entraînent donc pas de perte d'énergie. Cette technique présente plusieurs avantages. Le pic de longueur d'onde des LEDs peut être sélectionné (ce qui permet de choisir le pic de photoaltération de la bilirubine), et cette technique présente une déperdition énergétique faible [42]. Il est possible à l'avenir que ce type de lampe remplace les tubes actuels.

1.2 Efficacité

La rapidité d'élimination de la bilirubine non conjuguée au cours de la photothérapie dépend de trois grands processus :

- La rapidité d'altération de la bilirubine par la photothérapie ;
- Du transport des photocomposés hydrosolubles de la peau vers la circulation sanguine ;
- De l'excrétion de ces composés par le foie et par le rein [40].

Cette élimination de la bilirubine dépendra de plusieurs paramètres techniques :

- Des qualités spectrales de la lumière délivrée (longueur d'onde) ;
- De l'intensité de la lumière ;
- De la surface corporelle exposée ;
- De l'épaisseur et de la pigmentation de la peau ;
- Du taux de bilirubine ;
- De la durée d'exposition ;
- De la cause de l'hyperbilirubinémie ;
- De la distance entre l'enfant et la source lumineuse (une distance de 20 à 30 cm entre la source lumineuse et l'enfant est recommandée).

Plus le taux initial de bilirubine totale sérique sera élevé, plus la diminution sera rapide sous traitement par photothérapie. La cause de l'ictère intervient également dans l'efficacité de la photothérapie, en effet les ictères hémolytiques répondent moins bien au traitement par photothérapie [11].

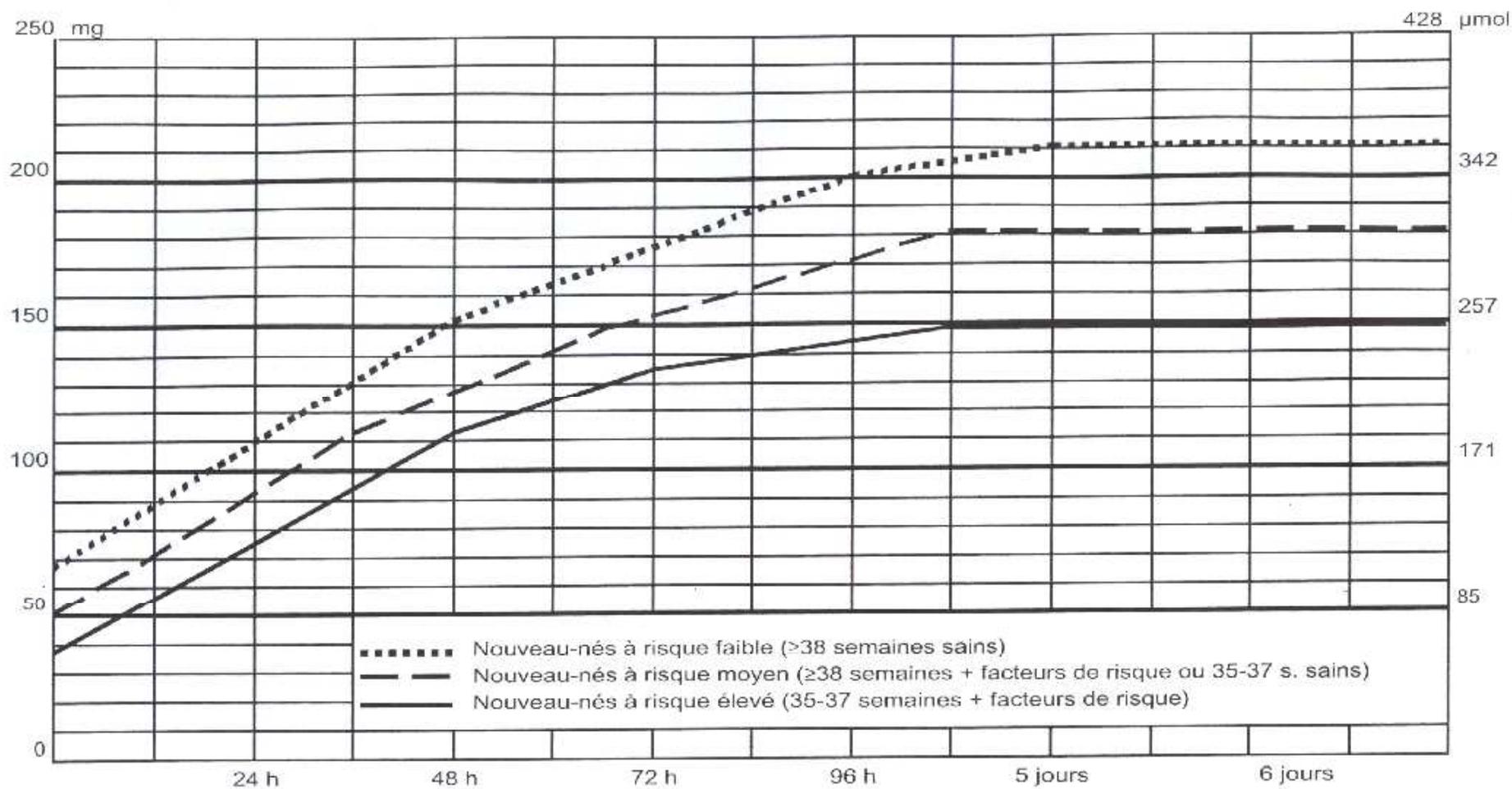
Lors d'un traitement par photothérapie intensive, en moyenne, pour des NN de plus de 35 SA ayant une bilirubinémie totale supérieure à 513 μ mol/L ou 30 mg/dL, on obtient une réduction de 30 à 40% par rapport au taux initial de bilirubine totale sérique en 24 heures de traitement. La diminution la plus rapide intervient dans les 4 à 6 premières heures de traitement. Avec une photothérapie standard, on peut espérer une diminution de 6 à 20% du taux initial de bilirubine totale sérique au bout de 24 heures de traitement[11].

Les systèmes à fibres optiques sont souvent utilisés en association à la photothérapie conventionnelle, au vu d'une efficacité faible s'ils sont utilisés seuls [40].

1.3 Indications

Le traitement par photothérapie est utilisé de manière courante dans toutes maternités et services de néonatalogie. Des courbes et abaques de traitement existent depuis longtemps et sont régulièrement actualisés. Les dernières recommandations datent de 2004 par l'AAP. Elles préconisent un traitement par photothérapie intensive pour les enfants de 35 SA ou plus, sous forme de courbes prenant en compte la bilirubine totale sérique en fonction de l'âge de l'enfant en heure. D'autres facteurs de risque (maladie hémolytique, déficit en G6PD, anoxie, léthargie, température corporelle instable, sepsis, acidose, albuminémie basse <30g/L si mesurée) sont également pris en compte [11].

Voir la courbe d'indication de la photothérapie intensive page suivante.



Facteurs de risque : incompatibilités sanguines foeto-maternelles, déficit en G6PD, troubles de vigilance, hypoxie, instabilité thermique, infection, acidose, signes neurologiques. Courbes d'après les recommandations de l'AAP [11].

Figure 3 : Indications de la photothérapie intensive.

Actuellement, il n'existe aucun consensus sur la durée de la photothérapie, son caractère continu ou non. Habituellement, la durée de photothérapie se base sur la cinétique d'évolution des taux de bilirubine. Parfois est discuté le caractère continu ou non en cas d'ictère modéré.

Cependant, en cas d'incompatibilité foëto-maternelle, l'utilisation de photothérapie intensive en tunnel de manière continue est la règle avec des dosages répétés de bilirubine en cours de traitement. Le moment de l'arrêt de la photothérapie n'est pas codifié et est laissé à l'appréciation de chaque équipe mais un dosage de bilirubine 24 heures après l'arrêt est préférable en raison d'un risque de rebond à l'arrêt du traitement.

1.4 Complications

Le traitement par photothérapie peut entraîner des complications.

Une hyperthermie et déshydratation peut survenir. Le risque est variable selon le type de source lumineuse, l'âge gestationnel du NN et de son alimentation. Une surveillance régulière de la température est nécessaire. Une alimentation efficace est indispensable, vérifiée notamment lors d'un allaitement maternel.

Une protection oculaire sous forme de lunettes doit être utilisée afin de prévenir la survenue d'une kératite ou d'éventuelles lésions rétiniennes [43].

Un monitoring cardio-respiratoire est obligatoire lors des séances de photothérapie pour le risque de mort subite. Les principaux mécanismes évoqués lors de la survenue de ces accidents de morts subites néonatales sont l'hyperthermie ainsi que l'apnée obstructive par déplacement des protections oculaires [44].

Le risque mutagène est possible. On observe une augmentation des lésions de l'ADN des lymphocytes en rapport avec une augmentation de la durée d'exposition à la photothérapie [45], cependant aucune conséquence chez les NN n'a été décrite depuis l'utilisation de la photothérapie [40].

Une protection gonadique par une couche est recommandée, bien que le risque reste hypothétique [41].

Un isolement sensoriel du NN [42] est décrit. Le NN, par absence de stimulation, peut présenter des anomalies dans la mise en place des connexions nerveuses (visuelles notamment) [46].

Des problèmes cutanés chez les enfants traités par natte de fibres optiques ont été rapportés [39]

Le baby bronze syndrome est très rare et ne concerne que les enfants présentant un ictère à bilirubine conjuguée. Il est dû à la présence dans le sang de polymères provenant de la photo-oxydation et donne une coloration cutanée brune chez le NN persistant plusieurs mois et impose l'arrêt de la photothérapie [43].

2. EXSANGUINO-TRANSFUSION

Le traitement de référence en cas d'échec de la photothérapie reste L'EST actuellement.

2.1 Mécanisme d'action

Son but est de soustraire des globules rouges recouverts d'anticorps immuns et de soustraire les anticorps immuns, d'épurer la bilirubine libre et de corriger l'anémie. Cette technique remplace le sang du malade par un sang provenant d'un ou plusieurs donneurs, par soustractions et injections successives de petits volumes de sang dans la veine ombilicale.

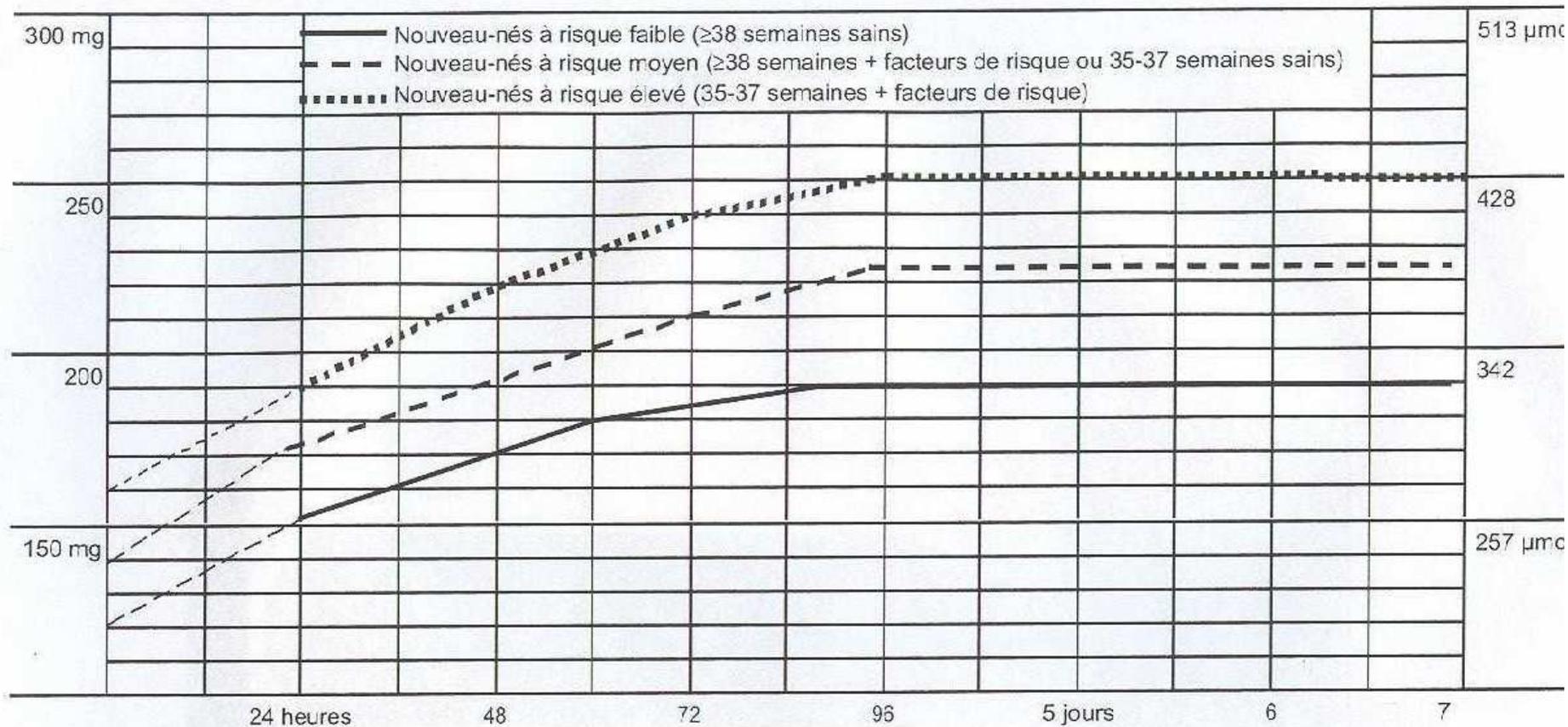
Les modalités de réalisation sont bien définies : le sang total ou reconstitué à partir de CGR conservés moins de 3 à 5 jours et de plasma frais congelé peut être utilisé. Il est recommandé (circulaire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2002 [47]) de recourir à des concentrés globules rouges de groupe sanguin et phénotype compatibles avec les groupes sanguins du NN et de sa mère, phénotypés Rh-KELL, CMV négatifs, déleucocytés et irradiés. Le plasma frais utilisé est solidarisé (provenant du même donneur) ou à défaut, sécurisé, de groupe AB. Le volume d'échange doit être égal à 2 à 2,5 fois le volume sanguin total de l'enfant. La volémie du NN étant habituellement considérée de 80 ml/kg. On effectue des cycles successifs avec des échanges de 3 à 5 ml/kg ; ces échanges doivent être effectués lentement. Au cours de sa réalisation, il est nécessaire d'injecter du gluconate de calcium régulièrement afin d'éviter l'hypocalcémie. La première soustraction permet la réalisation d'examens biologiques. L'exsanguino-transfusion se termine toujours par une injection de sang [48].

2.2 Efficacité

Cette technique permettrait de faire baisser le taux de bilirubine totale de 50% rapidement lors d'un échange de deux masses sanguines [49].

2.3 Indications

Ce traitement est de moins en moins utilisé devant les progrès de la photothérapie en particulier avec les dispositifs avec lampes intensives de type tunnel. Le recours à l'EST est indiqué lorsque le taux de bilirubine est très élevé, dépassant les seuils de traitements. En pratique, L'AAP a réactualisé des courbes de traitement en 2004. Ces courbes définissent un seuil de traitement par EST. En fonction du contexte clinique et de l'âge de l'enfant comprenant les principaux facteurs de risques de gravité de l'ictère (âge gestationnel faible, l'âge post-natal de l'enfant, déficit en G6PD, incompatibilités fœto-maternelles, troubles de vigilance, acidose, signes d'atteinte neurologique) trois principaux seuils sont définis [11]. Voir la courbe d'indication de l'EST page suivante.



Facteurs de risque : incompatibilités sanguines foeto-maternelles , déficit en G6PD, troubles de vigilance, hypoxie, instabilité thermique, infection, acidose, signes neurologiques. Courbes d'après l'AAP [11].

Figure 4 : indications des exsanguino-transfusions

2.4 Complications des EST

Les risques de cette procédure sont difficiles à quantifier. Aux USA, la mort occasionnée par l'EST est estimée à 3 cas sur 1000 [11]. La morbidité est évaluée entre 15% [50] et 74% [51] lors de la réalisation d'une EST. Les séquelles permanentes ou prolongées sont retrouvées dans 6 à 8 % des cas selon la population étudiée (enfants sains ou enfants avec instabilité hémodynamique préexistante ou morbidité préexistante au geste).

L'expérience du praticien et de l'équipe influence cette morbidité [11]. Ce geste présente également les risques liés à l'utilisation de produits sanguins, les risques infectieux viraux étant actuellement faibles pour un donneur unique. L'utilisation de produits sanguins labiles lors de l'EST expose le NN à un risque infectieux viral résiduel qui est certes très faible mais non nul. Il est en France actuellement estimé à 1/10 millions de transfusions pour l'hépatite C et à 1/600 000 transfusions pour l'hépatite B et 1/2,5 millions de transfusions pour le VIH [48]. Les principales complications attendues lors de la réalisation d'une EST sont une hypocalcémie, une thrombopénie, des infections, une acidose métabolique, des anomalies de cathéter, des convulsions, des bradycardies, des apnées, des hyperkaliémies, des cas d'entérocolites ulcéro-nécrosantes. Ces complications nécessitent un traitement spécifique dans 50% des cas [51].

3. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Phénobarbital

Le phénobarbital est un inducteur enzymatique (inducteur de la bilirubine glycosyltransférase). Son utilisation a été proposée dans les années 1970 mais son action thérapeutique limitée a conduit à son abandon progressif. Le phénobarbital a par ailleurs un effet indésirable potentiel de sédation et, éventuellement, de dépression respiratoire chez le NN, surtout prématuré [52].

3.2 Clofibrate

Actuellement, aucun médicament n'est indiqué pour faire baisser le taux de bilirubine. Le clofibrate a été utilisé dans cette indication pendant quelques années. Son action, en temps qu'inducteur enzymatique de la glycurono-conjugaison, diminuait le taux de bilirubine libre. Il n'est plus fabriqué et n'est donc plus utilisé [52].

3.3 Métalloporphyrines

Le traitement par métalloporphyrines exerce une action inhibitrice sur l'enzyme clé de la dégradation de l'hème. La similitude de structure entre la mésoporphyrine et l'hème conduit à une liaison irréversible bloquant le cycle de catalyse de l'hème [53, 54]. Ce traitement est non utilisé en raison d'une insuffisance de renseignements sur les effets secondaires à long terme, il est actuellement interdit en France et aux USA. Certaines études suggèrent un effet photosensibilisant des métalloporphyrines [55] à court terme. Une étude sur 517 NN ayant reçu ce traitement ne retrouve pas d'effet secondaire à 3 et 18 mois. Une efficacité des métalloporphyrines sur la réduction du pic plasmatique de bilirubine est retrouvée [21]. D'autres études sont nécessaires avant une utilisation en pratique courante.

3.4 Albumine

L'albumine n'a aucune action sur le taux de bilirubine sanguine mais est susceptible de réduire le risque d'ictère nucléaire en cas d'ictère intense. En effet la bilirubine est transportée dans le plasma liée à l'albumine. La portion non liée à l'albumine est potentiellement neurotoxique en passant la barrière hémato-méningée. On conçoit qu'une hypoalbuminémie ou l'utilisation de médicaments entrants en compétition avec la bilirubine majorent la part de bilirubine non liée [3].

L'albumine est donc souvent utilisée en perfusion lente pour augmenter l'albuminémie des NN et ainsi essayer d'augmenter la liaison bilirubine-albumine. L'albumine est aussi utilisée avant la réalisation d'une EST dans le but d'attirer la bilirubine non liée dans le secteur plasmatique par son pouvoir oncotique et ainsi permettre son élimination par l'EST [56].

En néonatalogie, seule la forme albumine à 20% est employée. La posologie est variable, de 1 à 2 g/kg, diluée de moitié avec du Glucosé à 5%, à administrer en perfusion lente de 2 heures.

L'albumine est utilisée en cas d'hyperbilirubinémie sévère, persistant malgré le traitement par photothérapie intensive. Une diminution rapide et précoce de la bilirubine non conjuguée et non liée est retrouvée [48].

Une étude sur l'utilisation de l'albumine à la dose de 1 g/kg chez des NN hyperbilirubinémiques, une heure avant la réalisation d'une EST, montre une diminution significative du taux de bilirubine totale sérique à 6 et 24 heures post-EST. Une réduction de la durée de photothérapie est également constatée chez ces NN ayant reçu une perfusion d'albumine avant leur EST [56].

4. TRAITEMENT DE L'ANEMIE ASSOCIEE

Une anémie parfois sévère peut être associée à l'ictère ou être le seul témoin de l'hémolyse. Les seuils transfusionnels sont différents de ceux habituels et tiennent compte de différents facteurs : le taux d'hémoglobine et l'hématocrite selon l'âge gestationnel, l'existence de signes de régénération médullaire, de la rapidité d'installation de l'anémie, des signes de mauvaise tolérance, des pathologies ou facteurs de risque associés (détresse respiratoire, prématurité...).

Les seuils transfusionnels définis par l'Agence nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) et l'AFSSAPS sont [47] décrits ci-dessous.

Il n'y a pas d'indication transfusionnelle si le taux d'hémoglobine est > 12g/dl initialement puis > 10 g/dl pendant les deux premières semaines de vie. En dehors de pathologies aiguës, le seuil est fixé à 7-8 g/dl ou hématocrite à 22-24% si la réticulocytose est < 100 000/mm³. Il y a une indication à transfuser si il y a une perte brutale de 10% du volume circulant.

Le volume à transfuser sera calculé chez ces enfants présentant une hémolyse chronique, pour espacer au maximum les transfusions.

5. IMMUNOGLOBULINES : UN TRAITEMENT A L'ETUDE

Au début des années quatre-vingt, les immunoglobulines polyvalentes (IgIV) ont été mises sur le marché et ont été utilisées dans le traitement

des déficits immunitaires humoraux. Depuis, l'efficacité des IgIV a été démontrée dans de nombreuses pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires. Les IgIV sont utilisées par certaines équipes dans les ictères hémolytiques par incompatibilité fœto-maternelle à des doses variables. Chez le NN avec thrombopénies (NN de mère avec un purpura thrombopénique idiopathique ou avec une allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire), les IgIV sont recommandées [57].

5.1 Composition des préparations d'IgIV

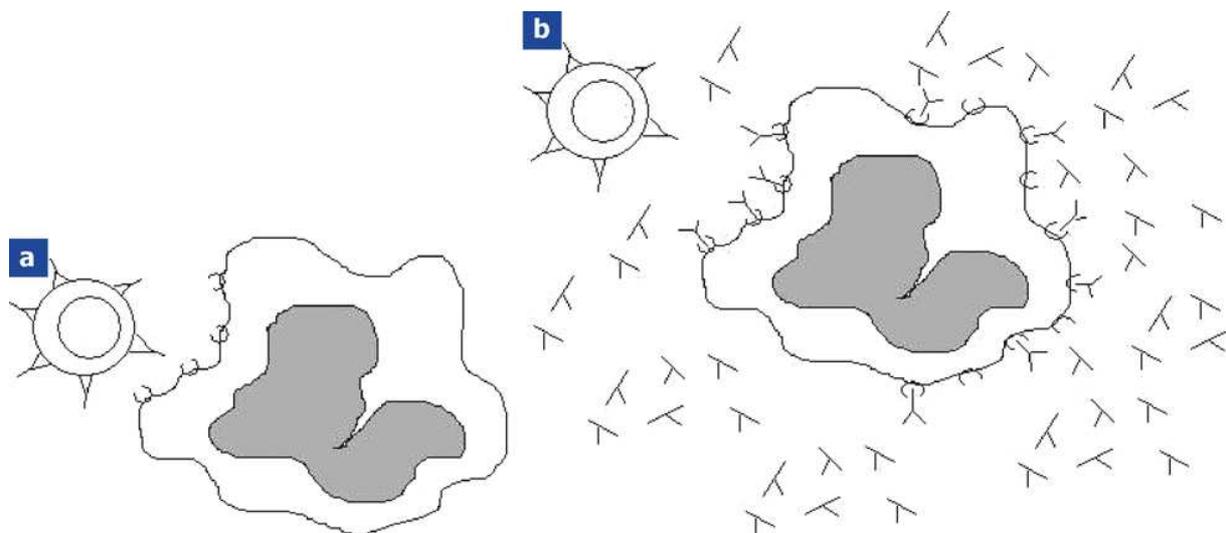
Les IgIV sont constituées d'Immunoglobulines G (IgG) polyvalentes issues de donneurs de sang. L'Organisation Mondiale de la Santé a défini des normes de qualité concernant les préparations d'IgIV. Elles doivent être préparées à partir du sang d'au moins 1 000 donneurs (en pratique, entre 3 000 et 10 000), contenir au moins 90 % d'IgG et la plus petite quantité possible d'IgA, contenir toutes les sous classes d'IgG en proportion similaire à celle du plasma. Il s'agit quasi exclusivement d'IgG intactes, d'une demi-vie de 3 à 4 semaines. Les IgG qui composent les préparations d'IgIV ont un large spectre de réactivité qui est dirigé contre des antigènes extérieurs notamment viraux et bactériens, des auto-antigènes (auto-anticorps naturels) et des allo-antigènes. Pour que l'effet immunomodulateur des IgIV soit optimal, les IgG constituant les préparations doivent être intactes et fonctionnelles.

Parmi les spécialités existantes, il faut noter que 7 types d'IgIV sont disponibles au marché hospitalier. Le prescripteur ne choisit pas son type d'IgIV, ni sa marque. En néonatalogie, les formes à reconstituer sont les plus courantes avec principalement les TEGELINE®, produites par le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies qui sont utilisées dans le purpura thrombopénique idiopathique. Les TEGELINE® sont présentées sous la forme de poudre et de solvant pour solution de perfusion dosées à 50mg/ml. Plusieurs dosages sont disponibles : 0,5 ; 2,5 ; 5 et 10 grammes. Leur coût est de 104,25 euros par flacon de 2,5g (le plus utilisé en néonatalogie)[58].

5.2 Mécanisme d'action des IgIV dans la MHNN

Le mécanisme d'action des IgIV est encore imparfaitement connu dans la MHNN. L'hypothèse d'un effet des IgIV dans l'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle découle d'un raisonnement analogique entre thrombopénie et anémie néonatales par allo-immunisation. Le

mécanisme immunologique induisant les thrombopénies néonatales par allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire correspond à la destruction des plaquettes du NN, cibles des anticorps anti-plaquettes maternels. Cette destruction est secondaire au passage en fin de grossesse de plaquettes fœtales dans la circulation maternelle induisant en cas d'incompatibilité fœto-maternelle, la sécrétion maternelle d'anticorps. Ces anticorps font à leur tour l'objet d'un passage transplacentaire et détruisent les plaquettes fœtales et néonatales. Pour l'allo-immunisation érythrocytaire, une hypothèse est que les anticorps anti-Rh ou anti-ABO sensibilisent les globules rouges du NN. Ces globules rouges vont alors être détruits par une action cytotoxique médiée par les récepteurs Fc des macrophages du système réticulo-endothélial. L'hémolyse et l'augmentation du taux de bilirubine surviennent quand la fraction Fc des anticorps à la surface des globules rouges entre en contact avec le récepteur Fc des cellules du système réticulo-endothélial. Les IgIV occuperaient le site des récepteurs Fc des cellules du système réticulo-endothélial et entreraient ainsi en compétition avec les globules rouges sensibilisés par les anticorps, et préviendraient ainsi l'hémolyse [59, 60].



a : phagocytose d'une hématie sensibilisée par des anticorps anti-Rh ou anti-A ou B ;
b : en présence d'une grande quantité d'immunoglobulines les récepteurs Fc du macrophage sont saturés, limitant la phagocytose des hématies sensibilisées.

Schéma emprunté à Monpoux et al. [60]

Figure 5 : Hypothèse de mécanisme d'action des immunoglobulines

5.3 Indications

Des recommandations américaines parue en 2004 précisent que les IgIV peuvent être utilisées dans les ictères hémolytiques par incompatibilité. L'administration d'IgIV à la dose de 0,5 à 1 g/kg sur 2 heures doit être

envisagée si le taux de bilirubine totale plasmatique augmente malgré la photothérapie intensive ou si ce taux approche les zones de recommandations d'EST de 2 à 3 mg/dl (34 à 51 µmol/l)[11].

5.4 Efficacité

L'efficacité des IgIV dans les allo-immunisations plaquettaires est prouvée [57]. Un traitement anténatal par IgIV chez des mères (à une dose allant de 0,4 à 2 g/kg) de fœtus atteint de thrombopénie allo-immune montre une augmentation des plaquettes fœtales dans 60% des cas [61]. Cette efficacité des IgIV n'est présente que 18 heures après l'injection [62] et permet une augmentation du taux de plaquettes 24 à 48 heures après la perfusion [63].

5.5 Effets secondaires

Plusieurs effets secondaires sont retrouvés lors de l'utilisation d'IgIV chez l'adulte ou l'enfant : réactions systémiques (fièvre, douleurs, hypotensions, frissons) [64] liées à la perfusion d'IgIV le plus souvent. Ces effets secondaires survenant lors de l'administration des IgIV sont rares chez le NN. Une simple réduction du débit de perfusion est le plus souvent suffisante pour les faire cesser [65]. Ces complications surviennent dans 2 à 6 % des perfusions chez l'enfant [66].

D'autres effets secondaires plus graves comme un choc anaphylactique sont décrits lors de l'emploi d'IgIV par sensibilisation aux IgA. Les IgIV sont contre-indiquées chez les patients présentant une hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, particulièrement dans de très rares cas de déficit en IgA où les patients sont porteurs d'anticorps anti-IgA [66].

Une insuffisance rénale liée le plus souvent au saccharose employé comme stabilisant est décrite dans 7% des cas, sur des populations adultes traités par IgIV pour des pathologies auto-immunes. Le mécanisme mis en cause le plus souvent est la pénétration de molécules de saccharose dans les cellules tubulaires, entraînant la formation de phagolysosomes susceptibles de libérer des enzymes cytotoxiques. L'insuffisance rénale pourrait aussi être provoquée par l'augmentation de la viscosité sanguine par la perfusion d'IgIV [66]. Les thromboses liées à ce mécanisme surviennent dans 3% des perfusions d'IgIV chez l'adulte [66].

Une méningite aseptique avec un syndrome méningé franc est rapportée chez 4,7% des perfusions d'IgIV chez des adultes présentant une pathologie neurologique pour laquelle ils ont reçu des IgIV, selon l'étude de Sekul et al. [67] en 1994. L'altération de la barrière hémato-méningée chez les patients atteints de pathologies neurologiques, permettrait le passage des IgIV dans le liquide céphalorachidien [66].

Des entérocolites ulcéro-nécrosantes sont décrites chez des NN dans de rares cas [68], cependant une étude sur 5000 prématurés (plus sensibles à l'entérocolite ulcéro-nécrosante) recevant des IgIV ne retrouve pas cette complication [69].

A noter que le risque infectieux reste théorique à ce jour, aucune transmission d'agent pathogène (virus, prions) n'ayant été décrit [70]. Le risque viral semble nul compte tenu du traitement viro-atténuateur, le risque résiduel de transmission de prion n'a pas été décrit dans la littérature.

ETUDE

1. MATERIEL ET METHODE

Nous avons menés une étude rétrospective descriptive sur l'utilisation des IgIV dans le traitement de la MHNN par incompatibilité érythrocytaire fœto-maternelle. Les patients ont été pris en charge au C.H.U. de Limoges où ce traitement est proposé depuis 2003 et au Centre National de Référence en Hémodiologie Périnatale (CNRHP) de l'Hôpital Saint Antoine à Paris où ce traitement est proposé depuis 2010. Tous les NN d'âge gestationnel (AG) supérieur à 37 SA ayant reçu des IgIV de janvier 2003 à décembre 2010 pour allo-immunisation érythrocytaire avec test de Coombs positifs ont été étudiés. Quinze enfants ont été pris en charge au C.H.U. de Limoges et 2 au CNRHP. Ils constituent le groupe IgIV+. Six NN présentaient une allo-immunisation Rh et 11 une allo-immunisation ABO.

Ces enfants ont reçu au moins une dose d'Immunoglobulines intraveineuses en perfusion lente de 2 heures minimum. Les IgIV étaient des Tegelines®. Chaque enfant a reçu en moyenne une dose d'IgIV de 0,84g/kg avec 1,18 dose par enfant. Les enfants ont reçu leur première dose avant 24 heures de vie pour la majorité d'entre eux (2 avant 12 heures de vie et 8 avant 24 heures de vie). Trois NN ont reçu la première dose entre 24 et 36 heures de vie et 4 NN après 36 heures de vie avec au maximum dans un cas un traitement débuté à 96 heures de vie. Trois enfants ont reçu une deuxième dose, 12 à 24 heures après la première. Parmi les incompatibilités ABO, 54% ont reçu leur première dose d'IgIV avant 24 heures de vie et 66% des allo-immunisations Rh ont reçu leur première dose avant 24 heures de vie. La dose d'IgIV reçue par les NN variait de 0,5 à 1 g/kg/dose.

Afin d'étudier l'effet de ce traitement un groupe témoin de NN présentant une MHNN par incompatibilité érythrocytaire fœto-maternelle mais n'ayant pas reçu d'IgIV a été constitué et apparié. Les critères d'appariements ont été une étiologie de MHNN identique et un taux de bilirubine totale sérique initial le plus proche possible des cas. Ces 17 NN ont été pris en

charge au CNRHP entre mars 2009 et janvier 2011. Les dossiers ont été étudiés selon la date de prise en charge (du plus récent au plus ancien) et tous les dossiers pouvant être appariés selon nos critères ont été retenus. Nous avons cessés les recherches une fois les 17 dossiers trouvés (même nombre de témoins que le nombre de cas). Ces enfants constituent le groupe IgIV-.

En plus des critères d'appariement constitués par le taux de bilirubine et le type d'incompatibilité fœto-maternelle, les principaux critères étudiés sur ces dossiers ont été les suivants : âge gestationnel, poids à la naissance, durée de la photothérapie, nombre d'EST, nombre de transfusions et les éventuels traitements associés.

Les critères de réalisation d'une EST lors de la prise en charge des patients étaient basées sur les recommandations de l'AAP en 2004 [11] pour la majorité des NN. Pour les enfants pris en charge antérieurement à cette date, les courbes de référence utilisées étaient celles de Cockington [41] en annexe page 74.

2. RESULTATS

Tous les enfants inclus dans l'étude sont nés à un terme supérieur à 37 SA. Le poids moyen des enfants dans le groupe IgIV+ est de 3492 g avec un écart-type de 513g. Celui du groupe IgIV- est de 3070g avec un écart-type de 455g.

Dans les deux groupes, 11 enfants avaient une incompatibilité ABO et 6 avaient une allo-immunisation Rh. En ce qui concerne les alloimmunisations Rh dans le groupe IgIV+, on notait 4 immunisations anti-D, une immunisation anti-E et c, et une immunisation anti-C et G. Dans le groupe IgIV-, 5 enfants avaient des anticorps anti-D dont 2 associées à des anti-C et 1 à un anti-C et un anti-E ; le dernier enfant présentait des anticorps anti-C et E.

Le taux moyen de bilirubine totale sérique maximale dans le groupe IgIV+ était de 291 ± 79 $\mu\text{mol/l}$ et de 304 ± 105 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe IgIV-. En ce qui concerne le sous groupe des les enfants avec une incompatibilité ABO, le taux moyen de bilirubine totale sérique maximale était de 318 ± 67 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe IgIV+ et de 331 ± 116 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe IgIV-. Le pic de bilirubine totale survenait à 40 heures de vie en moyenne

dans le groupe IgIV+ et à 25 heures de vie dans le groupe IgIV-. Dans le sous groupe des alloimmunisations Rh les taux étaient respectivement à $290 \pm 74 \mu\text{mol/l}$ et $256 \pm 68 \mu\text{mol/l}$. Le pic de bilirubine totale survenait respectivement à 38 et 28 heures de vie en moyenne dans le groupe IgIV+ et IgIV-.

Une photothérapie intensive (type tunnel) était associée de manière systématique en traitement de l'ictère, de façon continue, excepté chez 2 enfants du groupe IgIV+ qui ont bénéficiés de photothérapie conventionnelle. Ces 2 NN ont été pris en charge au C.H.U. de Limoges en 2003 alors que la photothérapie intensive n'était pas disponible dans le service.

Le nombre de jours de traitement par photothérapie intensive était de $2,56 \pm 1,33$ jours par enfant dans le groupe IgIV+ et de $2,52 \pm 1,56$ jours dans le groupe IgIV-. Pour les enfants présentant une incompatibilité ABO, la moyenne des jours de photothérapie intensive était de $2,27 \pm 0,9$ dans le groupe IgIV+ et de $2,04 \pm 0,9$ dans le groupe IgIV-. Pour les enfants avec une allo-immunisation Rh, dans le groupe IgIV+, le nombre de jours moyen de photothérapie était de $3,09 \pm 1,88$ et de $3,41 \pm 2,15$ dans le groupe IgIV-.

Aucune EST n'a été réalisée dans le groupe IgIV+. Il y a eu 7 EST chez 7 enfants dans le groupe IgIV- ce qui fait un taux d'EST de 39%. Quatre EST ont été réalisées chez 4 enfants avec une incompatibilité ABO et 3 chez 3 enfants avec une allo-immunisation Rh. Le taux d'EST parmi les incompatibilités ABO du groupe IgIV- est de 36 %. Celui des incompatibilités Rh est de 50 %.

Quatre transfusions de CGR ont été réalisées dans le groupe IgIV+ chez 2 enfants porteurs d'une allo-immunisation Rh. Deux transfusions ont été réalisées chez un NN présentant une allo-immunisation anti-C et G. La première transfusion chez ce NN a eu lieu à 5 jours de vie et la seconde à 23 jours de vie. Le deuxième NN transfusé présentait une allo-immunisation anti-E et c. Les transfusions ont été réalisées respectivement à 10 et 27 jours de vie. Le taux de transfusion est de 12% dans le groupe IgIV+ avec un taux de 0% dans le sous-groupe des incompatibilités ABO et de 33% dans le sous-groupe des allo-immunisations Rh.

Cinq transfusions chez 4 enfants avec une allo-immunisation Rh ont été réalisées dans le groupe IgIV-. Deux NN présentant une allo-immunisation

anti-D ont été transfusés de manière précoce à 5 jours de vie avec nécessité d'une seconde transfusion à 10 jours de vie pour l'un d'entre eux. Un autre NN avec une allo-immunisation anti-D et C a été transfusé à 19 jours de vie. Le dernier présentait une allo-immunisation anti-D, C et E. Il a été transfusé à 30 jours de vie. Pour le groupe IgIV-, le taux de transfusion est de 22% avec 0% dans le sous-groupe des incompatibilités ABO et 57% dans le sous-groupe des allo-immunisation Rh.

Un traitement par albumine a été associé chez 10 enfants du groupe IgIV+ avec une dose moyenne de 1,37g/kg en 1 ou 2 fois. Chez 5 enfants du groupe IgIV-, l'albumine a été associée à une dose de 1,5g/kg/dose en 1 perfusion pour 4 d'entre eux et en 2 perfusions pour un NN.

Aucun effet secondaire pouvant être rapporté lors de l'utilisation des IgIV chez le NN (entérocolite ulcéro-nécrosante, méningite aseptique ou signes systémiques généraux) n'a été observé parmi nos 17 cas.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

	Nombre d'enfants par étiologie de MHNN	Poids à la naissance en g	Nombre de jours de photothérapie intensive	Nombre d'EST	Nombre de transfusions	Taux de bilirubine maximal en $\mu\text{mol/l}$	Perfusions d'albumine	Perfusions d'IgIV en g/kg	Effets indésirables des IgIV
Groupe IgIV +	ABO = 11	M=3686 EC= 480	M=2,27 EC=0,9	0	0	M=318 EC=67	8 doses chez 6 enfants	M=0,75 EC=0,36	Aucun à court terme
	Rh = 6	M=3135 EC= 385	M=3,09 EC=1,88	0	4 chez 2 enfants	M=290 EC=74	4 doses chez 4 enfants	M=1 EC=0,36 avec 8 doses chez 6 enfants	Aucun à court terme
	Total = 17	M=3492 EC=513	M=2,56 EC=1,33	0	4	M=291 EC=79	12 doses chez 10 enfants	M=0,84 avec en M 1,18 doses par enfant	Aucun à court terme
Groupe IgIV -	ABO = 11	M=3254 EC=429	M=2,04 EC=0,93	4 EST chez 4 enfants	0	M=331 EC=116	4 doses chez 3 enfants	0	
	Rh = 6	M=2740 EC=361	M=3,41 EC=2,15	3 EST chez 3 enfants	5 chez 4 enfants	M=256 EC=68	1 dose	0	
	Total = 17	M=3073 EC=469	M=2,52 EC=1,56	7 EST	5	M=304 EC=105	5 doses chez 4 enfants	0	

Tableau 2 : Résultats

M : moyenne

EC : écart-type

EST : exsanguino-transfusion

DISCUSSION

Les principales études sont résumées dans le Tableau 3 en annexe page 73.

L'intérêt des IgIV est suggéré dans la littérature depuis les années 80. De nombreux cas isolés de NN traités par IgIV pour une MHNN ont été rapportés. Depuis 1992 où Sato et al. [71] ont étudié l'effet des IgIV dans la MHNN, plusieurs études randomisées ont été publiées [72-78]. Elles ont ensuite donné lieu à 2 méta-analyses [59, 79]. Malgré l'intérêt des équipes pour ce traitement, les études ont un effectif faible en raison de la rareté de la pathologie. Seules 3 études ont un effectif supérieur à 100 NN [74, 76, 80]. Le reste des études publiées à ce jour présentent quelques dizaines de cas étudiés. Dans les différentes études publiées, les critères de jugement sont assez similaires à ceux de notre étude (taux d'EST, temps de photothérapie, tolérance des traitements, taux de transfusion).

Une diminution nette du taux d'EST chez les enfants traités par IgIV par rapport à ceux traités sans IgIV [72, 74-77, 80-82] est retrouvée. Dans la littérature, la réduction du taux d'EST varie entre 5% [74] et 47% [77] toutes étiologies confondues. Dans l'étude randomisée d'Alpay et al. [74] en 1999 sur 58 NN traités par IgIV, comparés à 58 NN traités par photothérapie seule, une réduction de 5 % ($p < 0,001$) du taux d'EST dans le groupe recevant des IgIV est notée. Dans l'étude randomisée de Miqdad et al. [76] en 2004 incluant 56 cas et 56 témoins, une diminution de 21% du taux d'EST ($p < 0,001$) dans le groupe traité par IgIV est retrouvée. D'autres études randomisées [75, 81] confirment ces résultats. En effet, Tanyer et al. [75] en 2001 retrouvent une réduction de 38% ($p < 0,05$) des EST entre un groupe de 21 enfants ne recevant pas d'IgIV et un groupe de 20 NN recevant 1,5 g/kg d'IgIV. Rubo et al. [81] en 1992 rapportent un taux d'EST de 68% dans le groupe sans IgIV alors que le groupe traité par IgIV a 12% d'EST ($p < 0,005$). Notre étude retrouve aussi cette diminution des EST dans le groupe traité par IgIV avec un taux

d'EST de 41% dans le groupe IgIV- contre 0% dans le groupe IgIV+. Les deux méta-analyses [59, 79] rapportent également cette diminution du recours à l'EST en cas d'utilisation des IgIV chez le NN atteint de MHNN. Celle de Gottstein et al. [59] retrouve un nombre de 2,7 enfants à traiter pour éviter une EST, ce qui est faible. La méta-analyse publiée dans la Cochrane en 2002 [79] confirme cette diminution du recours à l'EST avec les mêmes valeurs que celle de Gottstein de 2,7 NN à traiter pour éviter une EST.

Une efficacité moindre des IgIV semble être observée en cas d'allo-immunisation ABO. En effet, dans l'étude randomisée sur 34 NN de Nasser et al. [77] en 2006, la réduction du taux d'EST n'est retrouvée que chez les enfants présentant une incompatibilité Rh mais pas chez les enfants ayant une incompatibilité ABO. Dans cette étude, il est rapporté une différence significative du taux d'EST de 47% ($p < 0,001$) dans la population des allo-immunisations Rh mais une diminution non significative de 22% ($p = 0,36$) dans la population des incompatibilités ABO. En revanche, dans l'étude de Miqdad et al. [76] en 2004 qui n'incluait que des NN avec incompatibilité ABO une réduction de 28% à 7% des EST est retrouvée. Notre étude retrouve une diminution de 36 % des EST dans le groupe IgIV+ pour les NN avec une incompatibilité ABO.

Dans la sous-population des NN avec une allo-immunisation Rh, la diminution des EST dans les groupes traités par IgIV varie selon les auteurs entre 83% pour Nasser et al.[77] et 47% ($p < 0,01$) pour Aggarwal et al.[82]. L'étude réalisée par Rubo et al. [81] en 1992 sur 32 NN avec une allo-immunisation Rh confirme cette réduction avec 69% ($p < 0,005$) d'EST dans le groupe non traité par IgIV contre 12% d'EST dans le groupe ayant reçu des IgIV. Il en est de même pour Dagoglu et al. [72] en 1995 qui ont réalisé une étude randomisée sur 41 NN et retrouvent 69% d'EST ($p < 0,001$) en moins dans le groupe traité par IgIV. Dans notre étude, une réduction de 83% des EST dans le groupe IgIV+ est retrouvée pour les NN présentant une incompatibilité Rh.

Cette différence selon la sous-population de NN (incompatibilité Rh ou ABO) est difficile à mettre en évidence. Les populations étudiées sont différentes selon les études : certaines ont une population de NN présentant une incompatibilité ABO [76, 83], d'autres ont une population de NN ayant une incompatibilité Rh [72, 73, 78, 81, 82, 84]. Certaines associent des incompatibilités ABO et Rh dans leurs effectifs [71, 74, 75, 77, 80] mais ne différencient pas leurs résultats selon la population, sauf

l'étude de Nasser et al. [77]. Notre étude associe des incompatibilités Rh et ABO, mais n'est pas randomisée. Les deux groupes (cas et témoins) ne sont pas strictement identiques ce qui peut influencer sur les résultats.

Les taux de bilirubine auxquels sont réalisés les EST sont relativement bas dans certaines études (de 290 à 340 $\mu\text{mol/l}$) au regard de ceux utilisés en pratique courante en néonatalogie en France. Par exemple, Alpay et al. [74] ont fixé un seuil de 290 $\mu\text{mol/l}$ pour la réalisation des EST dans leur étude. Ce seuil bas entraîne la réalisation d'un nombre plus important d'EST que la plupart des équipes françaises. Le seuil de discussion de l'EST est le plus souvent fixé par les courbes de recommandation de l'AAP chez les NN à terme dans les unités de néonatalogie françaises, ce qui correspond à des valeurs plus élevées avec un taux de 428 $\mu\text{mol/l}$ pour les NN à « faible risque » après 3 jours de vie (cf courbes d'indication de l'EST page 45).

Un autre point d'intérêt est la réduction des EST en fonction de la dose d'IgIV reçue par les patients. Selon l'étude de Girish et al. [78], l'augmentation des doses d'IgIV (un groupe recevant 1g/kg et un groupe recevant 2g/kg d'IgIV) n'entraîne pas de diminution du recours à l'EST alors que Tanyer et al. [75] ne retrouvent aucune EST parmi les 20 enfants ayant reçu 0,5g/kg d'IgIV 3 fois en 3 jours mais 3 EST chez les 20 enfants ayant reçu 0,5g/kg d'IgIV en une dose unique, ce qui fait une diminution de 15 % d'EST entre les deux groupes. Les autres études n'ont pas plusieurs groupes de NN traités à des doses différentes d'IgIV mais les doses d'IgIV varient d'une étude à l'autre. Pour les différentes études randomisées, Miqdad et al. [76], Nasser et al. [77] et Dagoglu et al. [72] montrent une réduction des EST de respectivement 21%, 47% et 69% pour une dose d'IgIV de 0,5 g/kg utilisée. Alpay et al. [74] utilisent une dose de 1g/kg et montrent une réduction de 5% des EST dans le groupe traité par IgIV. En ce qui concerne l'administration des IgIV pour notre étude, il n'y avait pas de protocole établi au préalable, les doses ont donc variées selon les enfants ne permettant pas de répondre à cette question.

Afin de définir les modalités de traitement par IgIV optimales, quelques équipes ont comparé les effets de posologies différentes. Dans l'étude de Tanyer et al. [75], le groupe ayant reçu 1,5 g/kg d'IgIV en 3 fois n'a pas eu d'EST sur les 20 NN, alors que dans le groupe traité par 0,5 g/kg d'IgIV

a eu recours à 3 EST sur 20 enfants. L'étude de Girish et al. [78], elle, ne retrouve pas de différence en terme de nombre d'EST entre le groupe ayant reçu 0,5 g/kg d'IgIV et celui ayant reçu 1 g/kg. Pour tous les auteurs, les IgIV agissent en inhibant l'hémolyse. Il y aurait donc des enfants répondeurs au traitement et d'autres non répondeurs. Les enfants à risques de non réponse selon Hammerman et al. [85] au traitement par IgIV à la dose de 0,5 g/kg seraient les enfants symptomatiques dans les premières heures de vie avec un ictère rapidement évolutif (bilirubine augmentant de plus de 17 $\mu\text{mol/l}$ par heure) et présentant une anémie initiale (taux d'hémoglobine initiale inférieur ou égal à 13 g/dl). Ces enfants répondraient mieux à l'administration d'une forte dose d'IgIV. Par contre, les NN sans critères de non réponse, n'auraient pas de bénéfice à recevoir une dose élevée d'IgIV [85].

Pour d'autres auteurs, les IgIV qui agissent en bloquant les récepteurs Fc des cellules du système réticulo-endothélial pourraient donc être plus efficaces si elles étaient administrées de manière précoce. Une seconde dose ou une dose plus importante pourrait alors être nécessaire et utile pour bloquer un maximum de récepteurs. La précocité d'administration des IgIV pourrait influencer l'action des IgIV qui vont saturer les récepteurs Fc des macrophages du système réticulo-endothélial. Plus les récepteurs seraient bloqués tôt, plus l'hémolyse serait inhibée ce qui majorerait en théorie l'efficacité des IgIV [72]. Ce paramètre est malheureusement souvent variable dans les études et fonction du temps au diagnostic de MHNN. Il n'a donc pas été étudié.

Un autre paramètre d'évaluation des IgIV est le taux de transfusion. Ce taux est plus élevé chez les enfants traités par IgIV dans 2 études incluant au total 150 NN [74, 77]. Une autre étude ne retrouve pas de différence significative entre les groupe traités ou non par IgIV mais déplore un manque de données tardives [75]. L'étude Miqdad et al. [76] sur 112 enfants ne retrouve aucune transfusion parmi les deux groupes de NN, traités ou non par IgIV. Dans leur méta-analyse, Gottstein et al. [59] rapportaient que l'intervalle de confiance (IC) du risque relatif (RR) rapporté ne permettait pas de tirer des conclusions définitives (RR : 8 ; IC 95% : 1,03-62). Dans notre étude, les faibles effectifs ne permettent pas de répondre précisément mais cette complication est retrouvée chez 4 enfants du groupe IgIV- et chez 2 enfants du groupe IgIV+. Les 2 enfants

du groupe IgIV+ nécessitant 4 transfusions au total alors que 5 transfusions ont été réalisées dans le groupe IgIV-. D'autres études sont nécessaires pour clarifier cette relation entre l'emploi des IgIV et l'augmentation des transfusions tardives. Des études sont en cours sur l'utilisation couplée de l'Erythropoïétine aux IgIV dans la prévention des anémies tardives.

Une majorité des ces études est de type prospectif randomisé avec un groupe témoins recevant de la photothérapie et un groupe de cas recevant de la photothérapie associée à des IgIV. La réduction de la durée de photothérapie peut alors être considérée comme un critère de jugement de l'efficacité des IgIV.

Une réduction de la durée de photothérapie dans le groupe ayant reçu des IgIV est retrouvée dans plusieurs études [74-76, 82]. Miqdad et al. [76] retrouvent une durée de photothérapie diminuée de 13% dans le groupe traité par IgIV (avec un $p=0,036$). Alpay et al.[74] retrouvent une diminution de 21% ($p < 0,05$) du temps de photothérapie après traitement par IgIV.

D'autres études comme celle de Huizing et al. [80] en 2008 sur 176 NN, de type prospective non randomisée, retrouvent une durée de photothérapie identique entre les groupes. L'étude randomisée de Dagoglu et al. [72] en 1995 portant sur 41 NN et celle randomisée de Voto et al. [73] en 1995 sur 40 NN ne trouvent pas non plus de différence significative entre les groupes en termes de jours de photothérapie.

Une étude retrouve une réduction de la durée de photothérapie seulement chez les enfants traités par IgIV présentant une incompatibilité Rh mais pas chez ceux avec une incompatibilité ABO [77]. Pour Girish et al. [78] et Tanyer et al. [75] qui ont étudiés les effets des IgIV à différentes doses, il n'y a pas de différence sur la durée de la photothérapie entre le groupe recevant une faible dose d'IgIV et celui recevant une forte dose. Par contre Tanyer et al. [75] montrent une réduction de la durée de photothérapie dans les groupes traités par IgIV comparativement à celui n'en recevant pas. Dans notre étude, il n'y a pas de différence sur la durée de la photothérapie entre les deux groupes avec respectivement des durées de 2,56 et 2,52 jours pour les groupes IgIV+ et IgIV-.

La photothérapie délivrée comme traitement classique est légèrement variable d'un centre à l'autre avec des différences de matériel et d'habitudes d'utilisation (sortie ou non de photothérapie pour l'alimentation). Ces techniques d'utilisation de la photothérapie ne sont pas souvent décrites dans les études réalisées et parfois, même le type de photothérapie utilisée n'est pas précisé (simple ou intensive) [82]. Aucune étude ne retrouve d'effet néfaste des IgIV sur la durée de la photothérapie.

La durée d'hospitalisation est diminuée dans 3 études [73-75]. Alpay et al.[74] retrouvent une durée moyenne de séjour inférieure de 23 heures (soit une réduction de 28% de la durée d'hospitalisation, avec $p < 0,05$) dans le groupe traité par IgIV. Une étude retrouve une diminution de la durée d'hospitalisation de 32% ($p=0,006$) dans le groupe ayant reçu des IgIV seulement pour les NN présentant une incompatibilité Rh [77]. Les deux méta-analyses parues en 2002 et 2003 [59, 79] confirment cette réduction de la durée de photothérapie et d'hospitalisation dans le groupe ayant reçu des IgIV. Notre étude ayant été réalisée de manière rétrospective, certaines données peuvent être manquantes comme la durée moyenne de séjour pour les dossiers du CNRHP car les enfants sont soit référés secondairement au CNRHP, soit pris en charge dans leur unité de soins initiale avec avis de l'équipe du CNRHP.

La plupart des études sur l'emploi des IgIV dans l'ictère hémolytique, comme notre étude, ne retrouve pas d'effet secondaire à court terme des IgIV [76, 77]. Si l'on regarde l'effectif global des études, sur 408 enfants traités par IgIV (cf Tableau 3 : Etudes sur l'intérêt des IgIV en annexe page 73), aucun n'a souffert d'effet secondaire dus aux IgIV. Dans d'autres indications des IgIV comme le purpura thrombocytmique auto-immun de l'enfant, 1 seul effet indésirable majeur est retrouvé sur 147 enfants imposant l'arrêt du traitement mais sans conséquences ultérieures [70]. Le risque de méningite aseptique chez l'enfant traité par IgIV est retrouvé dans la littérature et peut exister dès la première injection d'IgIV mais reste rare. Aucune méningite bactérienne n'a été décrite sous traitement par IgIV [86]. On retrouve des cas rapportés dans la littérature

d'entérocolite ulcéro-nécrosante associées à la perfusion d'IgIV [87]. Une publication sur 1 cas d'entérocolite nécrosante à 43 jours de vie chez une ancienne prématurée de 34,5 SA, recevant une seconde cure d'IgIV pour une thrombopénie [68] montre l'intérêt d'une hydratation correcte associée à cette thérapeutique. Ce risque est également décrit après la pratique d'EST dans 8,6 % des cas selon la méta-analyse de Dempsey [88] alors que l'étude de Jackson [89] sur 81 NN ictériques sans pathologie surajoutée retrouve 1,2% d'entérocolite ulcéro-nécrosante. Compte tenu de la réduction du nombre d'EST escompté (il faut traiter 2,7 NN selon Gottstein [59] pour éviter une EST et si l'on a 1,2% d'entérocolites ulcéro-nécrosantes après réalisation d'une EST), il faudrait observer cette complication dans 0,44 % des emplois d'IgIV chez le NN pour que cette complication soit majorée par le traitement par IgIV. Or, sur l'ensemble des études auxquelles nous nous sommes intéressés (408 NN), aucune entérocolite ulcéro-nécrosante n'est rapportée. L'équipe niçoise rappelle tout de même l'intérêt de la prise en charge nutritionnelle associée aux IgIV dans la prévention des entérocolites ulcéro-nécrosantes [90].

Des effets secondaires des EST sont également décrits dans certaines études. Alpay et al.[74] retrouvent 2 NN avec une hypoglycémie et une hypocalcémie transitoire. Un risque infectieux en partie lié à la mise en place d'un cathéter veineux ombilical pour la réalisation de l'EST semble non négligeable. Miqdad et al.[76] rapportent 10 sepsis après EST nécessitant un traitement par antibiotique, sur 20 EST réalisées pendant leur étude. Une étude réalisée entre 1986 et 2006 sur 141 EST [91] montre de nombreuses complications liées à cette technique : 53% d'hypocalcémies nécessitant un traitement dans 24% des cas ; 53% de thrombopénies entraînant une transfusion plaquettaire dans 26% des cas, 4% d'anomalies de cathéter, 3% de convulsions, 5% de bradycardies, 1% d'apnées, 1% d'hyperkaliémies. Il n'y a pas eu de décès au cours de cette étude. Les décès liés à l'EST surviennent le plus souvent chez des enfants instables [89, 91]. De plus, deux études montrent qu'avec la réduction du nombre d'EST, les praticiens sont moins formés à cette pratique, ce qui augmente les risques liés à ce geste [51, 89].

La méta-analyse publiée dans la Cochrane sur l'utilisation des IgIV chez 5000 prématurés ne rapporte pas d'effet secondaire lié à l'administration d'une dose d'IgIV allant de 0,12 à 1 g/kg [69]. Au C.H.U. de Limoges, 4 NN prématurés de 31, 32, 34 et 36 SA (non inclus à cause de leur terme) ont reçu une dose d'IgIV en traitement de leur MHNN. Aucun de ces NN

n'a présenté de complication après l'administration des IgIV. Ces données sont rassurantes sur l'emploi chez le prématuré des IgIV mais leur action dans la MHNN reste mal connue dans cette population. Certaines études rapportées ci-dessus ont inclus des prématurés, comme c'est le cas pour Dagoglu et al.[72], dont le terme moyen chez leur NN étudiés est de 36 SA. Girish et al. [78] ont également inclus des prématurés de plus de 32 SA dans leur étude, sans retrouver d'effet secondaire des IgIV. Voto et al. [73] rapportent une utilisation des IgIV sans complication chez 7 NN prématurés. Les autres études sur l'utilisation des IgIV dans la MHNN ne précisent pas le terme des NN inclus. D'autres données sont nécessaires avant une recommandation des IgIV dans la MHNN du prématuré.

Au total, les complications liées au traitement par IgIV semblent nettement moins fréquentes et moins sévères que celles des EST et ne nécessitent que rarement une prise en charge thérapeutique.

Les traitements adjuvants associés aux IgIV dans certaines études peuvent fausser l'analyse des résultats. Dans l'étude de Girish et al. [78] en 2008, un traitement par phénobarbital est associé au IgIV de la naissance à 10 jours de vie. Une autre étude indienne [82] étudie l'efficacité des IgIV après réalisation d'une première exsanguino-transfusion à 6 heures de vie chez 23 NN. Dans notre étude, plusieurs NN reçoivent une ou plusieurs perfusions d'albumine en plus du traitement par photothérapie et des IgIV. Ce paramètre n'est pas toujours précisé dans les publications et pourrait influencer sur l'efficacité des IgIV.

Au niveau du coût, les IgIV sont considérées comme plus économiques que le traitement classique de l'ictère. L'emploi d'un flacon de 2,5 g d'IgIV facturé 104 euros correspond à la posologie nécessaire pour un NN de poids moyen de 3,5 kg. En comparaison, une exsanguino-transfusion est tarifée à 320,60 euros au centre de transfusion sanguine (fourniture du sang et du plasma frais congelé) chez le NN [92]. Par ailleurs ceci ne tient pas compte de la durée de la procédure nécessitant un personnel nombreux et des complications non exceptionnelles comme nous l'avons

vu ci dessus. Enfin la diminution de la durée d'hospitalisation par les IgIV entraine également une diminution des coûts [59].

Néanmoins, toutes les études confirment l'intérêt des IgIV dans la MHNN. De nombreux pays recommandent leur utilisation dans cette indication. En effet, des recommandations américaines [11] de l'AAP préconisent une utilisation des IgIV à la dose de 0,5 à 1 g/kg si le taux de bilirubine totale plasmatique augmente malgré le traitement par photothérapie intensive ou si le taux de bilirubine approche de 2 à 3 mg/dl le seuil d'EST. Les recommandations canadiennes [65] sont basées sur le même principe.

Aux vues des données actuelles, il est raisonnable de proposer un traitement par IgIV aux NN atteints de MHNN sévère. Les modalités de traitement à proposer sont décrites dans le protocole ci-dessous.

PROPOSITION DE PROTOCOLE

A l'issue de ce travail, compte tenu des données de la littérature et de nos résultats, quelques éléments nous semblent pouvoir être proposés en cas de MHNN par allo-immunisation.

1. INDICATIONS DE TRAITEMENT

Plusieurs critères doivent être observés pour l'utilisation des IgIV, les NN doivent avoir :

- Une MHNN par allo-immunisation fœto-maternelle authentifiée par un test de Coombs positif.
- un âge gestationnel d'au moins 35 SA ; devant l'absence de données chez le NN prématuré.
- un examen neurologique normal ; afin de ne pas traiter par IgIV un NN présentant déjà des signes d'encéphalopathie bilirubinique aigue. Le traitement urgent, épurant la bilirubine au plus vite dans ces cas, reposera alors sur l'EST.
- Un taux de bilirubine totale sérique en zone de photothérapie intensive sur les courbes de référence de l'AAP [11], qui se majore malgré le traitement par photothérapie intensive (de type tunnel) ou un taux de bilirubine totale sérique approchant de 34 à 51 $\mu\text{mol/l}$ le taux d'indication d'EST (en se référant aux courbes de référence de l'AAP) [11].

2. MODALITES DE REALISATION DES IGIV

Les IgIV doivent être administrées le plus précocement possible après le diagnostic.

Les IgIV sont réalisées soit par voie veineuse périphérique, soit sur cathéter central, en perfusion lente de 2 heures minimum.

Les IgIV sont utilisées à la dose de 0,5 g/kg en une dose.

En l'absence d'efficacité, une seconde dose peut-être réalisée 12 heures plus tard.

3. MESURES ASSOCIEES

Durant la perfusion d'IgIV, une surveillance de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'oxymétrie de pouls, de la température toutes les 15 minutes est essentielle.

La photothérapie intensive (type tunnel) sera associée aux IgIV de manière systématique.

La prise en charge nutritionnelle du NN doit assurer une hydratation suffisante au cours du traitement (tétées régulières ou perfusion selon le contexte).

CONCLUSION

Malgré la prévention de la maladie Rh, la MHNN par allo-immunisation fœto-maternelle reste une pathologie fréquente qui expose le NN à un ictère intense avec risque de complication redoutable que constitue l'ictère nucléaire. Plusieurs traitements sont disponibles actuellement dans la MHNN pour prévenir cette complication. Même si l'EST reste le traitement de référence actuellement en cas d'hyperbilirubinémie très sévère, il est grevé d'une mortalité et d'une morbidité forte. En plus de la photothérapie dont l'efficacité n'a plus besoin d'être démontrée, le traitement par IgIV apparaît très intéressant dans la prise en charge de la MHNN. L'efficacité des IgIV fait l'objet de nombreuses études dans la littérature qui concluent pour la majorité d'entre elles, à un bénéfice net de leur utilisation. Notre étude confirme cet intérêt des IgIV dans le traitement des MHNN par incompatibilité fœto-maternelle. Même si cette thérapeutique reste à l'essai pour ses effets à long terme et sur les transfusions tardives notamment, son utilité dans cette pathologie est clairement décrite. De nombreuses recommandations sont parues dans le monde au cours des dernières années pour préconiser leur utilisation dans cette indication. L'emploi des IgIV doit être recommandé dans cette indication. En marge de cette recommandation de l'utilisation des IgIV dans la MHNN, il serait souhaitable d'uniformiser les pratiques d'un centre à l'autre, ou tout du moins, au sein d'un même centre entre les différents praticiens. L'utilisation de protocoles reprenant les indications et les modalités de réalisation des IgIV est alors essentielle pour continuer à évaluer cette thérapeutique. L'utilisation des IgIV pourra alors être optimisée et devenir un jour peut-être le traitement de référence de l'ictère hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle.

ANNEXES

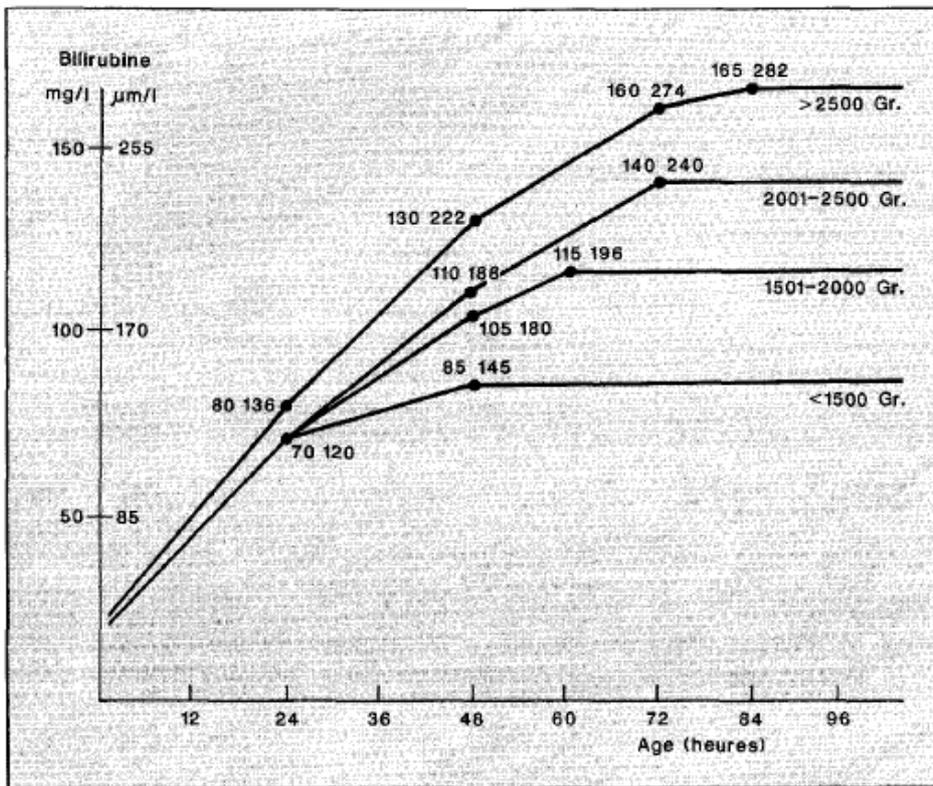
Auteurs	Type étude (n patients)	Indication (s)	Posologie des IgIV en g/kg	Type de photothérapie associée	Résultats pour la durée de photothérapie et d'hospitalisation	Résultats en termes d'EST	Résultats pour les transfusions	Effets indésirables	Biais
Sato et al. [71]	Descriptif rétrospectif (3)	Rh, O/B	1g/kg	simple	Diminution du taux de bilirubine totale après IgIV	0 EST	0 transfusion	aucun	Rétrospectif, pas de témoin
Rübo et al.[81]	Randomisée (32)	Rh	0,5 g/kg	intensive	Pas de donnée	11 EST sur 16 dans groupe témoin, 2 EST sur 16 dans le groupe traité par IgIV	0 transfusion	1 sepsis dans le groupe témoin, aucun avec les IgIV	Exclusions d'enfants randomisés pour violation de protocole
Dagoglu et al.[72]	Randomisé (41)	Rh	0,5 g/kg	simple	Durée de photothérapie identique dans les 2 groupes	20 EST sur 20 enfants dans le groupe témoin 4 EST sur 22 dans le groupe IgIV	Pas de différence significative entre les groupes	Aucun	
Voto et al. [73]	Randomisée (37)	Rh	0,8 g/kg 3 jours	simple	Diminution de la durée d'hospitalisation après IgIV	8 EST ou transfusions (pas de distinction) sur 19 dans le groupe IgIV 12 EST ou transfusion sur 18 dans le groupe témoin.	Pas de donnée	Aucun effet secondaire des IgIV	40 enfants enrôlés mais résultats seulement pour 37
Ergaz et al.[93]	Descriptive rétrospective (9)	ABO, Rh	1g/kg	simple	Pas de données	4 EST avant IgIV, 5 EST chez 2 enfants après IgIV	3 transfusions chez 3 enfants n'ayant pas eu d'EST	Pas d'effet secondaire des IgIV	1 EST juste après la perfusion d'IgIV, pas de groupe témoin
Hammerman et al. [83]	Comparative (36)	ABO	Non détaillée	simple	Pas de donnée	0 EST dans le groupe des répondeurs 4 EST sur 5 dans le groupe des non-répondeurs 0 EST chez les témoins	Pas de donnée	Pas de donnée	

Auteurs	Type étude (n patients)	Indication (s)	Posologie des IgIV en g/kg	Type de photothérapie associée	Résultats pour la durée de photothérapie et d'hospitalisation	Résultats en termes d'EST	Résultats pour les transfusions	Effets indésirables	Biais
Alpay et al. [74]	Randomisée (116)	ABO, Rh	1g/kg	intensive	Durée de photothérapie et hospitalisation diminuée dans le groupe IgIV	29 EST sur 58 dans le groupe témoin 11 EST sur 58 dans le groupe IgIV	5 transfusions sur 58 dans le groupe IgIV 0 sur 58 dans le groupe témoin	Aucun pour les IgIV	Pas de résultat séparé en fonction des étiologies
Tanyer et al. [75]	Randomisée (61)	ABO, Rh	0,5g/kg x3 dans groupe 1 0,5g/kg dans le groupe 2	simple	Diminution de la durée de photothérapie et d'hospitalisation dans le groupe 1 et 2 par rapport au groupe témoin Durées identiques dans le groupe 1 et 2	0 EST sur 20 dans le groupe 1 3 EST sur 20 dans le groupe 2 8 EST sur 21 dans le groupe témoin	Hémoglobine normale à 1 semaine	Pas d'effet indésirable des IgIV	Pas de donnée tardive pour les transfusions Pas de randomisation
Aggarwal et al. [82]	Observation (23)	Rh	0,5g/kg	Non précisée	Diminution de la durée de photothérapie dans le groupe IgIV	3 EST sur 13 dans le groupe IgIV 7 EST sur 10 dans le groupe témoin	Pas de donnée	Pas de donnée	Traitement initial par 1 EST chez chaque enfant avant 4 heures de vie
Miqdad et al. [76]	Randomisée (112)	ABO	0,5 g/kg	intensive	Diminution de la durée de photothérapie dans le groupe IgIV	16 EST sur 56 dans le groupe témoin 4 EST sur 56 dans le groupe IgIV	0 transfusion	10 sepsis après EST Pas d'effet secondaire des IgIV	
Nasseri et al. [77]	Randomisée (34)	ABO, Rh	0,5 g/kg 3 cures	intensive	Diminution de la durée d'hospitalisation et de photothérapie dans le groupe IgIV pour les Rh, pas de différence pour les ABO	3 EST sur 17 dans le groupe IgIV 11 EST sur 17 dans le groupe témoin	2 transfusions sur 17 dans le groupe IgIV, 0 dans le groupe témoin	Pas d'effet secondaire des IgIV	

Auteurs	Type étude (n patients)	Indication (s)	Posologie des IgIV en g/kg	Type de photothérapie associée	Résultats pour la durée de photothérapie et d'hospitalisation	Résultats en termes d'EST	Résultats pour les transfusions	Effets indésirables	Biais
Girish et al. [78]	Randomisée (38)	Rh	0,5g/kg Groupe 1 1g/kg groupe 2	simple	Pas de différence entre les 2 groupes	Pas de différence entre les 2 groupes	Pas de différence entre les 2 groupes	Pas de donnée	Traitement adjuvant par phénobarbital
Huizing et al. [80]	descriptive prospective (176)	ABO, Rh	0,5 g/kg renouvelable	simple	Pas de différence sur la durée de photothérapie	39 EST sur 80 dans le groupe témoin, 12 EST sur 96 dans le groupe IgIV	Pas de transfusion	Pas de donnée	Pas de randomisation
Notre étude	Descriptive rétrospective (34)	ABO, Rh	0,5 à 1 g/kg/dose 3 NN sur 17 avec 2 doses	Intensive pour 15 NN Simple pour 2 NN	Durée de photothérapie similaire dans les 2 groupes	0 EST sur 17 dans le groupe IgIV + 7 EST sur 17 dans le groupe IgIV-	4 transfusions dans le groupe IgIV+ 5 transfusions dans le groupe IgIV-	Pas d'effet indésirable	Appariement a posteriori, rétrospectif

Tableau 3 : Etudes sur l'intérêt des IgIV

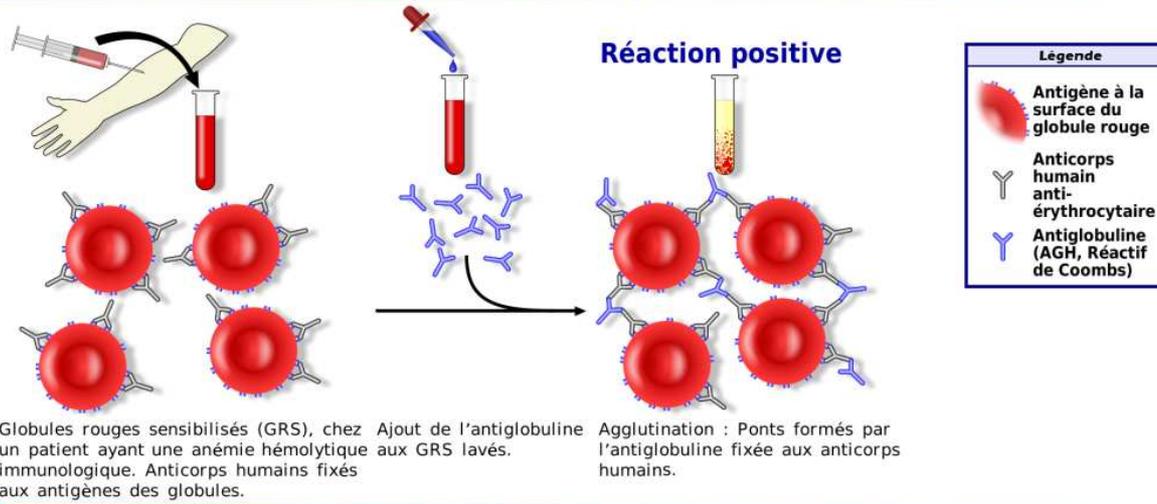
ABO : incompatibilités ABO, Rh : incompatibilités Rh



Courbes d'après Cockington [41].

Figure 6 : courbes d'indications de la photothérapie

Test de Coombs direct / Test direct à l'antiglobuline



Test de Coombs indirect / Test indirect à l'antiglobuline

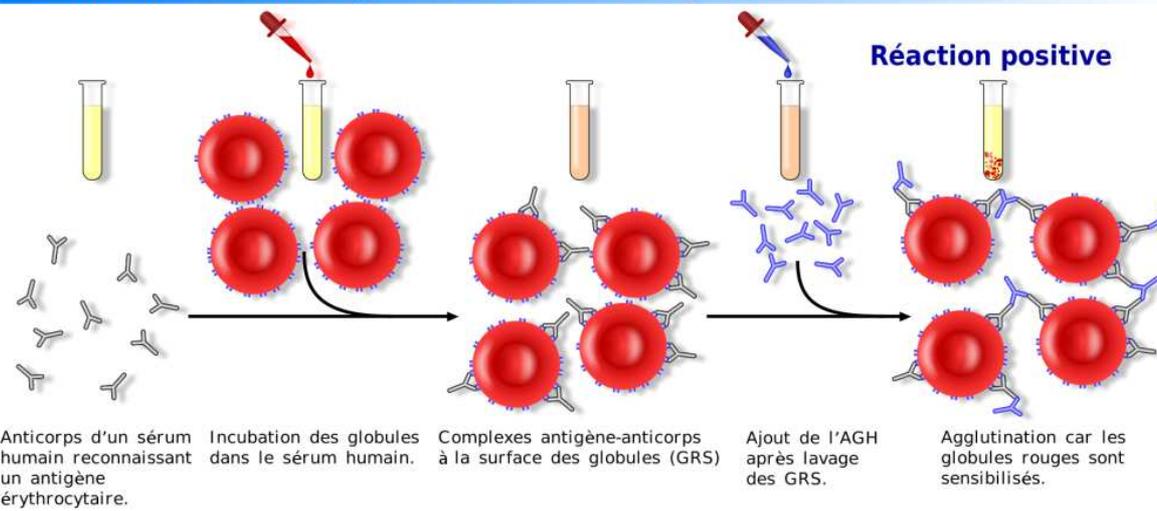


Figure 7 : schéma du test de Coombs

Spécificité (nomenclature numérique)	Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Maladie hémolytique néonatale	Risque d'anémie fœtale ≤ 6 g/dL (SA : semaine d'aménorrhée)	Incidence des cas symptomatiques (pour 1 000 naissances)
ALLO-ANTICORPS COURANTS				
Anti-ABO1	Anti-A	OUI	NON	≈ 2
Anti-ABO2	Anti-B	OUI	NON	≈ 1
Anti-RH1	Anti-D	OUI	OUI (après 15 SA)	0,8
Anti-RH2	Anti-C	OUI	NON	< 0,1
Anti-RH3	Anti-E	OUI	Rare (3 ^e trimestre)	0,1
Anti-RH4	Anti-c	OUI	OUI (après 20 SA)	0,1
Anti-RH5	Anti-e	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-RH8	Anti-C ^w	OUI	NON	< 0,1
Anti-FY1	Anti-Fy ^a	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-FY2	Anti-Fy ^b	OUI	NON	< 0,1
Anti-RH12	Anti-G	OUI	NON	< 0,1
	Anti-H, HI (sujets A, B, AB)	NON	-	0
Anti-JK1	Anti-Jk ^a	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-JK2	Anti-Jk ^b	OUI	NON	< 0,1
Anti-KEL1	Anti-Kell	OUI	OUI (après 15 SA)	0,05
Anti-KEL3	Anti-Kp ^a	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-LE1, LE2	Anti-Lewis	NON	-	0
Anti-LU1, LU2	Anti-Luthéran	NON	-	0
Anti-MNS1	Anti-M	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-MNS2	Anti-N	NON	-	0
	Anti-P1	NON	-	0
Anti-MNS3	Anti-S	OUI	NON	< 0,1
Anti-MNS4	Anti-s	OUI	NON	< 0,1
ALLO-ANTICORPS PUBLICS				
Anti-MNS5	Anti-U	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-RH17,29,46	Anti-publics RH	OUI	Exceptionnel	< 0,1
Anti-KEL2,4,5,7	Anti-publics KEL	OUI	Exceptionnel	< 0,1
ALLO-ANTICORPS				
	Auto-agglutinines	NON	-	0
	Autopapaïne	NON	-	0

Tableau 4: Allo-anticorps et risque de maladie hémolytique

BIBLIOGRAPHIE

1. Labrune P., Trioche-Eberschweiler P., and Gajdos V. *Diagnostic de l'ictère du nouveau-né*. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Pédiatrie - Maladies infectieuses. 2010, 1, 4-002-R-30, 6 p.
2. Bourillon A. *Pédiatrie pour le praticien*. 4^e ed. Paris: Masson, 2003, 681 p.
3. Ozier Y. *Place du traitement substitutif en albumine dans le transport des médicaments, des hormones, des électrolytes et d'autres substances*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1996, 15, 4: p. 532-542.
4. Ahlfors C.E. *Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding*. J Pediatr, 2004, 144, 3: p. 386-8.
5. Diot C., Kibleur Y., and Desfrere L. *Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus*. Early Hum Dev, 86, 5: p. 315-7.
6. Labrune P. *Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge*. Archives de Pédiatrie, 1998, 5, 10: p. 1162-1167.
7. Riskin A., Tamir A., Kugelman A., et al. *Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia?* J Pediatr, 2008, 152, 6: p. 782-7, 787 e1-2.
8. Mercanti I., Michel F., Thomachot L., et al. *Estimation de la bilirubinémie par méthode transcutanée chez le nouveau-né prématuré*. Archives de Pédiatrie, 2007, 14, 7: p. 875-880.
9. Gerhardt M.-F. and Myara A. *Exploration biologique du foie en pédiatrie*. Revue Francophone des Laboratoires, 2006, 2006, 387: p. 49-55.
10. Francoual C., Huraux-Rendu C., and Bouillié J. *Pédiatrie en maternité*. 2^e ed. Paris: M.-S. Flammarion, 2002, 622 p.
11. AAP. *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation*. Pediatrics, 2004, 114, 1: p. 297-316.
12. Schumacher R.E. *Noninvasive measurements of bilirubin in the newborn*. Clin Perinatol, 1990, 17, 2: p. 417-35.
13. Keren R., Luan X., Friedman S., et al. *A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants*. Pediatrics, 2008, 121, 1: p. e170-9.
14. Shapiro S.M. *Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 15, 3: p. 157-163.
15. Shapiro S.M. *Bilirubin toxicity in the developing nervous system*. Pediatric Neurology, 2003, 29, 5: p. 410-421.
16. Kaplan M. and Hammerman C. *Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world?* Clin Perinatol, 2004, 31, 3: p. 555-75, x.
17. Vingerhoets F., Russmann H., Carruzzo A., et al. *Mouvements anormaux (dystonie, athétose, chorée, ballisme)*. EMC - Neurologie, 2004, 1, 1: p. 3-41.
18. Manning D., Todd P., Maxwell M., et al. *Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92, 5: p. F342-6.
19. Bjerre J.V., Petersen J.R., and Ebbesen F. *Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants*. Acta Paediatr, 2008, 97, 8: p. 1030-4.
20. Maisels M.J. *Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - not gone but sometimes forgotten*. Early Hum Dev, 2009, 85, 11: p. 727-32.
21. Roberts I.A. *The changing face of haemolytic disease of the newborn*. Early Hum Dev, 2008, 84, 8: p. 515-23.
22. Cynober T., Bader-Meunier B., and Brossard Y. *Anémies hémolytiques du nouveau-né*. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Pédiatrie - Maladies infectieuses. 2002, 4-002-R-40, 6 p.
23. Wood A.J.J., Dennery P.A., Seidman D.S., et al. *Neonatal Hyperbilirubinemia*. New England Journal of Medicine, 2001, 344, 8: p. 581-590.
24. Senterre T., Minon J.M., and Rigo J. *L'allo-immunisation foeto-maternelle ABO peut être sévère*. Archives de Pédiatrie, 18, 3: p. 279-282.
25. Chiaroni J., Ferrera V., Dettori I., et al. *Groupes sanguins érythrocytaires*. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Hématologie, 2005, 2, 2: p. 53-112.
26. Miquel E., Cavellier B., Bonneau J.C., et al. *Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN)*. Transfusion Clinique et Biologique, 2005, 12, 1: p. 45-55.
27. Ansart-Pirenne H., Rouger P., and Noizat-Pirenne F. *L'allo-immunisation anti-érythrocytaire : mécanismes cellulaires*. Transfusion Clinique et Biologique, 2005, 12, 2: p. 135-141.
28. Rigal D., Meyer F., Mayrand E., et al. *Les allo-immunisations foeto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008*. Revue Francophone des Laboratoires, 2008, 402: p. 51-62.

29. D'Ercole C. *Allo-immunisation foetomaternelle érythrocytaire*. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Gynécologie/Obstétrique. 2009, 2, 5-020-A-20, 7 p.
30. Cortey A. *Intérêt des immunoglobulines polyvalentes dans la prise en charge des incompatibilités ABO du nouveau-né*. Disponible sur: http://www.sfpediatrie.com/fileadmin/mes_documents/Groupe_de_Spe/SFN/GEN-IF/CR_GENIF_06_09_10.pdf. (Page consultée le 20/03/2011)
31. Branger B. and Winer N. *Epidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2006, 35, Supplement 1: p. 87-92.
32. Y.Brossard. *Dépistage, prévention des incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires. Rôle du biologiste*. Gazette Transfus., 2003, n° 183:: p. 6-11.
33. Mannessier L. *Suivi immunohématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations*. Transfusion Clinique et Biologique, 2009, 16, 2: p. 195-200.
34. Boulet S., Krause C., Tixier H., et al. *Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention of rhesus immunization: an appraisal based on a retrospective analysis of all cases observed in two French administrative areas of 3 million inhabitants*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 146, 1: p. 65-70.
35. Carbonne B., Cortey A., Rouillac-Le Sciellour C., et al. *Génotypage RhD foetal non invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2008, 36, 2: p. 200-203.
36. Mirlesse V. and Mitanchez D. *Syndrome anémique foetal*. EMC - Hématologie, 2004, 1, 1: p. 2-8.
37. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L., et al. *Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses*. N Engl J Med, 2000, 342, 1: p. 9-14.
38. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A., et al. *Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 23, 5: p. 432-6.
39. Barré D. *La photothérapie*. ITBM-RBM News, 2002, 23, 2: p. 11-20.
40. Vreman H.J., Wong R.J., and Stevenson D.K. *Phototherapy: Current methods and future directions*. Seminars in Perinatology, 2004, 28, 5: p. 326-333.
41. Sender A. and De Lachaux V. *Point de vue actuel sur la photothérapie*. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1990, 3, 8: p. 457-466.
42. Panczer M. and Wicart P. *Équipements de soins périnataux : Vers des équipements moins traumatisants pour le nouveau-né*. IRBM News, 2009, 30, 6: p. 13-21.
43. Di Maio M. and Langevin L. *Prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité*. Archives de Pédiatrie, 1998, 5, 10: p. 1156-1161.
44. Caldera R. and Sender A. *Photothérapie et mort subite du nourrisson*. Archives de Pédiatrie, 1999, 6, 1: p. 113-113.
45. Tatli M.M., Minnet C., Kocyigit A., et al. *Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates*. Mutat Res, 2008, 654, 1: p. 93-5.
46. Niessen F. *Développement des fonctions visuelles du fœtus et du nouveau-né et unités de soins intensifs néonataux*. Archives de Pédiatrie, 2006, 13, 8: p. 1178-1184.
47. AFSSAPS. *Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives*. Disponible sur: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d8b9ffd3b83d066e452dfaf1274dd307.pdf. (Page consultée le 18/03/2011)
48. Gold F., Aujard Y., Dehan M., et al. *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né*. 2^e ed. Paris, 2006, 597 p. (Collection de périnatalité)
49. Soulié J.C., Larsen M., Andreu G., et al. *Étude rétrospective de l'exsanguinotransfusion du nouveau-né au moyen de sang reconstitué. Bilan de 60 échanges*. Transfusion Clinique et Biologique, 1999, 6, 3: p. 166-173.
50. Sanpavat S. *Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital*. J Med Assoc Thai, 2005, 88, 5: p. 588-92.
51. Patra K., Storfer-Isser A., Siner B., et al. *Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s*. J Pediatr, 2004, 144, 5: p. 626-31.
52. Gabilan J.C. *Traitement pharmacologique de l'ictère du nouveau-né. Un nouvel essor*. Archives de Pédiatrie, 1998, 5, 11: p. 1274-1278.
53. Lenclen R. C.V. *Ictère en maternité*. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2001, 4, 3: p. 194-9.
54. Stevenson D.K. and Wong R.J. *Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia*. Semin Fetal Neonatal Med, 15, 3: p. 164-8.
55. Suresh G.K., Martin C.L., and Soll R.F. *Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 2: p. CD004207.
56. Shahian M. and Moslehi M.A. *Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia--a randomized controlled trial*. Indian Pediatr, 47, 3: p. 241-4.
57. Kaplan C. *Les thrombopénies foetales et néonatales allo-immunes*. Transfusion Clinique et Biologique, 2009, 16, 2: p. 214-217.
58. Sécurité-Sociale. *Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques*. Disponible sur:

<http://textes.droit.org/JORF/2010/04/23/0095/0123/>. (Page consultée le 20/03/2011)

59. Gottstein R. and Cooke R.W. *Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003, 88, 1: p. F6-10.
60. Monpoux F., Dageville C., Maillotte A.M., et al. *Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire*. Archives de Pédiatrie, 2009, 16, 9: p. 1289-1294.
61. Blanchette V.S., Johnson J., and Rand M. *The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia*. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2000, 13, 3: p. 365-390.
62. Mokhtari M., Kaplan C., Gourrier E., et al. *Thrombopénie néonatale allo-immune par immunisation anti-HPA-3a (Baka)*. Archives de Pédiatrie, 1997, 4, 4: p. 339-342.
63. Roberts I. and Murray N.A. *Neonatal thrombocytopenia: causes and management*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003, 88, 5: p. F359-64.
64. Dommergues J.P. and Bader-Meunier B. *Immunoglobulines polyvalentes en pédiatrie générale: quelle place, pour quel risque, et à quel coût ?* Archives de Pédiatrie, 1999, 6, Supplement 2: p. S397-S399.
65. Anderson D., Ali K., Blanchette V., et al. *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions*. Transfus Med Rev, 2007, 21, 2 Suppl 1: p. S9-56.
66. Pautard B., Hachulla E., Bagot d'Arc M., et al. *Tolérance clinique d'une préparation thérapeutique d'immunoglobulines humaines polyvalentes à usage intraveineux (Endobuline®) : suivi prospectif d'une population de 142 adultes et enfants*. La Revue de Médecine Interne, 2003, 24, 8: p. 505-513.
67. Sekul E.A., Cupler E.J., and Dalakas M.C. *Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors*. Ann Intern Med, 1994, 121, 4: p. 259-62.
68. Slim G., Cambonie G., Sarran N., et al. *Enterocolite ulcero-nécrosante après transfusion d'immunoglobulines pour purpura thrombocytopénique idiopathique*. Archives de Pédiatrie, 1997, 4, Supplement 2: p. 242s-242s.
69. Ohlsson A. and Lacy J. *Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants*. 2007, CD000361. DOI: 10.1002/14651858.CD000361.pub2.
70. Le Meignen M., Mossler P., Mates M., et al. *Purpura thrombocytopénique auto-immun : à propos d'une cohorte prospective de 147 enfants pris en charge dans le réseau d'hématologie pédiatrique des régions PACA et Corse (RHémaP)*. Archives de Pédiatrie, 2008, 15, 9: p. 1398-1406.
71. Sato K., Hara T., Kondo T., et al. *High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility*. Acta Paediatr Scand, 1991, 80, 2: p. 163-6.
72. Dagoglu T., Ovali F., Samanci N., et al. *High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease*. J Int Med Res, 1995, 23, 4: p. 264-71.
73. Voto L.S., Sexer H., Ferreiro G., et al. *Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease*. J Perinat Med, 1995, 23, 6: p. 443-51.
74. Alpay F., Sarici S.U., Okutan V., et al. *High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice*. Acta Paediatr, 1999, 88, 2: p. 216-9.
75. Tanyer G., Siklar Z., Dallar Y., et al. *Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice*. J Trop Pediatr, 2001, 47, 1: p. 50-3.
76. Miqdad A.M., Abdelbasit O.B., Shaheed M.M., et al. *Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004, 16, 3: p. 163-6.
77. Nasser F., Mamouri G.A., and Babaei H. *Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn*. Saudi Med J, 2006, 27, 12: p. 1827-30.
78. Girish G., Chawla D., Agarwal R., et al. *Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn--a randomized controlled trial*. Indian Pediatr, 2008, 45, 8: p. 653-9.
79. Alcock G.S. and Liley H. *Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2002, 3: p. CD003313.
80. Huizing K., Roislien J., and Hansen T. *Intravenous immune globulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and ABO incompatibility*. Acta Paediatr, 2008, 97, 10: p. 1362-5.
81. Rubo J., Albrecht K., Lasch P., et al. *High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease*. J Pediatr, 1992, 121, 1: p. 93-7.
82. Aggarwal R., Seth R., Paul V.K., et al. *High dose intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of rhesus hemolytic disease*. J Trop Pediatr, 2002, 48, 2: p. 116-7.
83. Hammerman C., Vreman H.J., Kaplan M., et al. *Intravenous immune globulin in neonatal immune hemolytic disease: does it reduce hemolysis?* Acta Paediatr, 1996, 85, 11: p. 1351-3.
84. Walsh S.A., Yao N., El-Khuffash A., et al. *Efficacy of intravenous immunoglobulin in the management of haemolytic disease of the newborn*. Ir Med J, 2008, 101, 2: p. 46-8.
85. Hammerman C., Kaplan M., Vreman H.J., et al. *Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy*. Biol Neonate, 1996, 70, 2: p. 69-74.
86. Sirvent N., Monpoux F., Benet L., et al. *Méningite aseptique au cours d'un traitement par immunoglobulines*. Archives de Pédiatrie, 1996, 3, 8: p. 830-831.
87. Golombek S.G., Navarro M., Negre S., et al. *L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est pas sans risque durant la période néonatale*. Archives de Pédiatrie, 17, 3: p. 298-298.

88. Dempsey E.M. and Barrington K. *Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythaemic newborn: a systematic review*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006, 91, 1: p. F2-6.
89. Jackson J.C. *Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns*. Pediatrics, 1997, 99, 5: p. E7.
90. Monpoux F., Dageville C., and Boutté P. *L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est pas sans risque durant la période néonatale : réponse des auteurs*. Archives de Pédiatrie, 17, 3: p. 299-299.
91. Steiner L.A., Bizzarro M.J., Ehrenkranz R.A., et al. *A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality*. Pediatrics, 2007, 120, 1: p. 27-32.
92. Bachelot-Narquin R., Woerth C., and Estrosi C. *Arrêté du 2 janvier 2008 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles*. Disponible sur: <http://admi.net/jo/20080210/SJSP0774819A.html>. (Page consultée le 18/03/2011)
93. Ergaz Z., Gross D., Bar-Oz B., et al. *Carboxyhemoglobin levels in neonatal immune hemolytic jaundice treated with intravenous gammaglobulin*. Vox Sang, 1995, 69, 2: p. 95-9.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : cycle de la bilirubine</i>	11
<i>Figure 2 : Etiologies des ictères</i>	23
<i>Figure 3 : Indications de la photothérapie intensive.</i>	41
<i>Figure 4 : indications des exsanguino-transfusions</i>	45
<i>Figure 5 : Hypothèse de mécanisme d'action des immunoglobulines</i>	50
<i>Figure 6 : courbes d'indications de la photothérapie</i>	74
<i>Figure 7 : schéma du test de Coombs</i>	75

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Dépistage de l'allo-immunisation pendant la grossesse.</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 2 : Résultats</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 3 : Etudes sur l'intérêt des IgIV</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 4: Allo-anticorps et risque de maladie hémolytique</i>	<i>76</i>

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

L'ictère du NN est une pathologie fréquente le plus souvent bénigne. Il est habituellement à bilirubine libre (ou indirecte). Sa gravité est représentée par l'ictère nucléaire entraînant une encéphalopathie chronique. La première cause d'ictère sévère est représentée par les allo-immunisations fœto-maternelles érythrocytaires qui entraînent, par sensibilisation et destruction des globules rouges, une MHNN, associant un ictère hémolytique et une anémie. La prise en charge classique associe un traitement par photothérapie intensive à une éventuelle exsanguino-transfusion. Une prise en charge de l'anémie est parfois nécessaire.

Un traitement par immunoglobulines polyvalentes peut être proposé dans certaines indications de la MHNN. Les IgIV sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines qui agiraient dans la MHNN par blocage des récepteurs Fc des macrophages du système réticulo-endothélial. Notre étude rétrospective rapporte l'utilisation de ces IgIV chez 17 NN présentant une MHNN par incompatibilité fœto-maternelle. Ces cas ont été comparés à 17 témoins appariés traités par photothérapie intensive seule.

Les résultats de notre étude montrent 7 EST chez 17 NN dans le groupe non traité par IgIV (IgIV-) et aucune dans le groupe traité par IgIV (IgIV+). La durée de photothérapie a été la même dans les deux groupes. La tolérance des IgIV a été bonne (aucun effet indésirable). Les taux de transfusions tardives sont similaires dans nos deux groupes.

Les IgIV représentent un atout important dans la prise en charge de la MHNN notamment en évitant le recours à l'EST. Leur effet sur le taux de transfusion tardive reste mal défini. Leurs modalités d'utilisation doivent encore être étudiées (quelle dose, pour quels NN) afin de standardiser les pratiques et de généraliser leur emploi.

DISCIPLINE - SPECIALITE DOCTORALE

PEDIATRIE

MOTS-CLES

ICTERE, MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE, PHOTOTHERAPIE, EXSANGUINO-TRANSFUSIONS, IMMUNOGLOBULINES, ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ERYTHROCYTAIRE.
