

Anémies du nouveau-né

1. Introduction

Définition

L'anémie du nouveau-né se définit par un taux d'hémoglobine (Hb) :

- Inférieur à 13,5g/dl au sang du cordon
- inférieur à 16 g/ 100 ml pendant les 48 premières heures de vie
- inférieur à 14 g/100 ml du 3^{ème} jour de vie au 7^{ème} jour de vie
- inférieur à 10 g/ 100 ml après une semaine de vie.

Quelle que soit l'origine de l'anémie, celle-ci peut survenir à la naissance ou en anténatal, réalisant l'anémie fœtale.

Intérêt

- Fréquence liée à la fréquence des hémolyses à cet âge
- Etiologies nombreuses
- Gravité : le pronostic vital peut être mis en jeu (choc hémorragique)
- Prévention possible : de l'incompatibilité Rhésus, de la maladie hémorragique du nouveau-né

2. Rappel

Hématopoïèse in utéro

L'hématopoïèse débute vers la 3^{ème} semaine de gestation, et son évolution peut être divisée en 3 stades :

- Période mésenchymateuse, l'hématopoïèse siège au niveau d'îlots sanguins dans le sac vitellin.
- Période hépatique : débute vers le 35^{ème} jour : le foie est l'organe hématopoïétique majeur entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois puis son rôle diminue. L'érythropoïèse se fait accessoirement dans la rate.

- Période médullaire : commence vers le 4^{ème} mois et à partir du 7^{ème} mois, l'os devient le principal organe hématopoïétique.

Synthèse de l'hémoglobine

Les premières hémoglobines sont synthétisées dans le sac vitellin lors de la vie embryonnaire (hémoglobine Gower I composée de 4 chaînes ϵ , puis Gower II de formule $\alpha 2\epsilon 2$). A partir du stade fœtal, c'est l'hémoglobine fœtale HbF $\alpha 2\gamma 2$ produite principalement dans le foie et la rate, qui assure l'oxygénation des tissus. Puis les chaînes β et δ produites par la moelle osseuse prennent progressivement le relais, pendant la vie intra-utérine et après la naissance. C'est pourquoi les hémoglobinopathies touchant les chaînes β (β thalassémies et drépanocytose) ne se manifestent qu'après l'âge de 3-6 mois. A la naissance le taux d'HbA est de 15% à 40%, celui de l'HbF de 50% à 80%, et moins de 1% d'HbA₂. A 1 an, l'HbA est majoritaire 97% à 98 %, et une faible proportion d'HbA₂ 2,5%, des traces d'HbF.

A la naissance

Les variations du taux de l'hémoglobine sont importantes, fonction de de l'heure du prélèvement et de la date de la ligature du cordon : ainsi un nouveau-né à terme reçoit 50 à 125ml de sang venant du placenta après un accouchement par voie basse dont les $\frac{3}{4}$ la 1^{ère} minute et le quart restant durant les 5 minutes suivantes. Cette transfusion placentofœtale est diminuée si on clampé précocement le cordon ou si le NNé est placé au-dessus du niveau du placenta lors d'une césarienne. Elle est augmentée dans les cas inverses (clampage tardif du cordon, NNé maintenu au-dessous du niveau du placenta lors d'une césarienne. Il existe une variation du taux d'hémoglobine dans les premières heures et premiers jours de vie ; celui-ci augmente de 17% à 20% dans les 24 premières heures de vie puis redescend doucement au cours des 24 heures suivantes. A la fin de la 1^{ère} semaine, son taux est redevenu le même qu'au cordon à la naissance. Cette chute du taux d'Hb se poursuit pour atteindre son minimum vers 8 à 12 semaines (11 – 12g/dl), plus rapidement vers 6 semaines chez le prématuré (7 – 10g/dl).

Données hématologiques normales et leur évolution

Lignée rouge : le volume sanguin total est de 80 à 85 ml/Kg. Chez le NNé, il existe une polyglobulie physiologique avec macrocytose, le taux normal d'hémoglobine varie de 15 à 18g/dl. Il existe une variation du taux d'hémoglobine dans les 1^{ères} heures et premiers jours de vie ; celui-ci augmente dans les premières heures de vie puis redescend au cours de 24 heures suivantes. A la fin de la première semaine, son taux est redevenu le même qu'au cordon ombilical. Le pourcentage des réticulocytes est augmenté de 3% à 7% et se normalise à la fin de la 1^{ère} semaine. La durée de vie des GR est diminuée.

Les leucocytes : la leucocytose se situe entre 9000 et 30 000/mm³, en moyenne 15000 à 20 000/mm³, s'abaissant à 12000 à la fin de la 1^{ère} semaine. Les polynucléaires prédominent

les premiers jours puis la formule s'inverse avec lymphocytose entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour(la lymphocytose persistera jusqu'à 4 ans, parfois plus).

Plaquettes : elles sont de 200 000 à 500 000/mm³ à la naissance.

3. Mécanismes de l'anémie

Trois catégories principales d'anémie peuvent être distinguées en période néonatale

- Anémie par hémolyse
- Anémie par hémorragie
- Anémie centrale, par défaut de production érythrocytaire

4. Diagnostic positif

Données cliniques, signes d'appel

- Pâleur : c'est le signe clinique majeur, contrastant avec l'érythrose habituelle.
- Ictère qui peut masquer l'anémie soit par hémolyse ou par résorption d'hématome
- Tachypnée superficielle en l'absence de maladie respiratoire
- Tachycardie au-delà de 160/minute
- Léthargie en l'absence d'atteinte du système nerveux central
- Fatigue lors des repas (biberons), apnées chez le prématuré
- Gain pondéral insuffisant

Le tableau est variable en fonction du type d'anémie : aigue ou chronique

- Anémie aigue : tableau de choc hémorragique avec pâleur, syndrome de détresse respiratoire, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance cardiaque. Le pronostic vital est en jeu.
- Anémie chronique : soit d'hémolyse chronique avec ictère, splénomégalie, pâleur Ou pâleur d'installation progressive par saignement occulte exemple oesophagite). Une hémolyse sévère in utéro peut donner un tableau d'anasarque foeto-placentaire (exemple : incompatibilité Rhésus sévère)

5. Diagnostic différentiel

1. Devant un tableau de détresse respiratoire : La présence d'une pâleur, l'absence d'atteinte pulmonaire, les premiers éléments du bilan systématique (Hb) redresseront rapidement le diagnostic.
2. Devant un tableau d'insuffisance cardiaque : Le diagnostic se posera avec une cardiopathie congénitale: le diagnostic de certitude est capital car l'administration de digitaline sur un cœur anémique peut être fatale.

3. Enfin devant une pâleur : elle peut se voir dans tout contexte pathologique entraînant une vasoconstriction périphérique : Asphyxie périnatale, choc infectieux en dehors de toute anémie.

6. Diagnostic étiologique

A/ Enquête étiologique

a. L'anamnèse

1. La famille: Origine géographique, consanguinité, pathologie identique dans la fratrie, éventuellement arbre généalogique, antécédents d'iso immunisation.

2. Conditions de la grossesse et de l'accouchement : Grossesse à risque pathologique: infection, traumatisme obstétrical, prématurité, gémellité,

b. L'examen clinique

- Recherche un ictère, une hépato-splénomégalie : signes d'hémolyse
- Une hémorragie extériorisée, ou apparente
- une anomalie de l'examen cardiovasculaire (TA), un syndrome de détresse respiratoire, un examen neurologique pathologique.

c. Le bilan biologique

- Groupage phénotypé de l'enfant et de la mère
- Test de Coombs direct chez l'enfant
- FNS, Taux de réticulocytes
- taux de bilirubine
- Certains examens seront demandés en fonction de l'orientation étiologique

Les étiologies

1. Anémie par spoliation sanguine

1.1. Cliniquement

Le tableau diffère selon que l'hémorragie est aiguë, récente, ou chronique.

- Dans le 1er cas: Pâleur intense avec signes de choc, souffrance fœtale aiguë, Détresse néonatale, pas d'hépto-splénomégalie.

- Dans le 2^{ème} cas: La pâleur est le signe majeur avec parfois signes d'insuffisance cardiaque, possibilité d'hépatomégalie.
- Dans le 3^{ème} cas: on peut retrouver un ictère de résorption d'un hématome

1.2. Biologiquement

En cas d'hémorragie aiguë

Taux d'Hb peu diminué, mais chute rapidement et secondairement en 24 heures.

L'anémie est normochrome, normocytaire, le taux de réticulocytes peut être normal au début, son augmentation est secondaire.

En cas d'hémorragie chronique: L'anémie est hypochrome, microcytaire, le fer sérique est bas.

1.3. Les causes d'hémorragie

1.3.1. Les hémorragies prénatales occultes

La transfusion fœto-maternelle ou saignement du fœtus dans la circulation maternelle

- Le passage des globules rouges fœtaux dans le sang maternel se fait souvent, mais la quantité de sang qui passe est généralement inférieure à 0,5 ml. Mais dans 1% des grossesses, la quantité de sang perfusée est supérieure à 40 ml, ce qui est suffisant pour provoquer une anémie chez un nouveau-né.
- Les transfusions fœto-maternelles sont secondaires à:
 - * une amniocentèse traumatique
 - * une version par manœuvre externe
 - * un traumatisme placentaire après une chute
 - * un hématome rétro-placentaire
- L'hémorragie fœto-maternelle peut être soit **chronique** se constituant sur plusieurs semaines, soit **aiguë** survenant alors dans les jours ou heures précédant l'accouchement.
- En cas d'hémorragie aiguë, elle peut déterminer une mort in-utero ou une souffrance fœtale inexpliquée avec liquide amniotique teinté, anomalies de la fréquence cardiaque du fœtus. A la naissance souvent état de mort apparente avec pâleur persistante après réanimation, état de choc.
- Si l'hémorragie est chronique (la transfusion s'étant faite sur plusieurs semaines) le tableau clinique se résume le plus souvent à une pâleur chez un enfant ne présentant pas d'hémorragie extériorisée.
- Le diagnostic de transfusion fœto-maternelle repose sur le **test de Kleihauer** : Il est basé sur le fait qu'en milieu acide, l'hémoglobine de type adulte est éluée alors que l'hémoglobine fœtale ne l'est pas. On prélève donc du sang maternel le plutôt possible (avant 72 h), on le met sur lame en milieu acide puis on le colore: les hématies fœtales contenant de l'hémoglobine F sont colorées en sombre alors que les hématies de la mère contenant surtout de l'Hb type adulte sont claires «fantômes »).

La transfusion foeto-foetale chez les jumeaux

- se voit chez des jumeaux monozygotes lorsque la grossesse est monochoriale. Il existe alors une fusion des placentas avec anastomoses vasculaires entre le système artériel placentaire de l'un des jumeaux (dit transfuseur) et le système veineux de l'autre (dit transfusé). La transfusion foetale se fait dans 15% des grossesses de ce type.
- Le jumeau transfuseur présente une anémie, une hypotrophie foetale
- Le jumeau transfusé a généralement un poids supérieur au transfuseur, une polyglobulie et parfois des troubles liés à l'hyperviscosité sanguine: insuffisance cardiaque, détresse respiratoire, troubles nerveux graves.

La différence du taux d'hémoglobine entre jumeau transfusé et transfuseur doit être supérieure à 5 g/100 ml. Le pronostic est sévère pour les 2 enfants (surtout le transfusé).

1.3.2. Hémorragies per natales

Accidents obstétricaux et anomalies placentaires

Le placenta praevia marginal : fréquent, à l'origine d'une anémie néonatale (10 % des cas).

Le décollement placentaire : Hématome rétro-placentaire, entraîne souvent en dehors de l'anémie aiguë, une anoxie foetale sévère avec fréquemment mort foetale sauf si la césarienne est faite en urgence.

Les lésions traumatiques du placenta : (césarienne) entraînant des hémorragies massives et une mort prénatale fréquente.

Les lésions du cordon : plus rarement : amniocentèse traumatique, accouchement traumatique.

Rupture d'un vaisseau anormal (varices, anévrismes, vaisseau aberrant, insertion vélamenteuse).

Hémorragie ou transfusion foeto-placentaire (exceptionnelle)

1.3.3. Les hémorragies post-natales

Hémorragies extériorisées	Hémorragies apparentes	Hémorragies internes
Hémorragies digestives Hématurie Prélèvements répétés Hémorragie pulmonaire Hémorragie ombilicale	Céphalématome Hématome sous cutané crânien Ecchymoses, pétéchies	Intra crânienne intra ventriculaire, sous dural..) Sous capsulaire du foie Surrénalienne, rate Rétropéritonéale

Les causes:

1. La maladie hémorragique du nouveau-né: par carence en vit K

Elle est liée à une carence en facteurs vit K dépendants (Facteurs II, VII, IX, X)

La gravité est liée à l'importance du saignement ou à sa localisation (cérébro-méningé)

Rappel physiologique : la vit K est une naphtoquinone liposoluble qui a 2 origines

- Une origine exogène fournie par l'alimentation (vit K1)
- Une origine endogène : vit K2 synthétisée par les microorganismes bactériens essentiellement à partir de E. coli et staphylococcus auréus.

Causes favorisantes

- Insuffisance d'apport anténatal en vitK : faible transfert transplacentaire et faible réserve hépatique foetale
- Apport exogène réduit : lait maternel pauvre en vit K
- Synthèse endogène insuffisante par l'absence de flore bactérienne dans l'intestin à la naissance
- Immaturité hépatique

Signes cliniques et biologiques

Classiquement la maladie survient chez un enfant né dans des conditions normales, nourri au sein et n'ayant pas reçu la vit K à la naissance.

Début du saignement le 2^{ème} – 7^{ème} jour :

- Hémorragie digestive gastro intestinales ++
- Hémorragie ombilicale
- Hémorragies cutanées : ecchymoses, hématomes, saignements prolongés aux points de piqure
- Hémorragie sous capsulaire du foie, hémorragie des surrénales
- Hémorragie rétinienne
- La localisation cérébro-méningée est la plus grave
-

Biologie :

- Taux de plaquettes, taux de fibrinogène, temps de saignement normaux
- TP↓, TCK ↗

Formes cliniques

- Forme classique : 2^{ème} - 7^{ème} jour
- Forme précoce : prématuré, prise d'anti-vit K chez la mère, prise d'anticonvulsivants chez la mère, ATB notamment la rifampicine
- Tardive : chez l'enfant nourri au sein), dans plus de la moitié des cas , il s'agit de formes graves neuro méningées avec séquelles neurologiques

2. La CIVD

3. Les thrombopénies constitutionnelles ou acquises

4. Les déficits constitutionnels en facteur de la coagulation

Ils entraînent de façon exceptionnelle une anémie aiguë à la naissance. Un contexte familial d'hémorragies est le plus souvent retrouvé (Exemple: l'Hémophilie).

2. Anémies par Hémolyse

C'est la cause la plus fréquente d'anémie néonatale : **85% à 90% des étiologies**

Elles entrent surtout dans le cadre d'une incompatibilité fœto-maternelle.

Cliniquement

- ictère cutanéomuqueux pouvant masquer l'anémie, hépato-splénomégalie, voire un tableau d'anasarque fœto-placentaire.

Biologiquement

- Anémie normochrome normocytaire, un taux de réticulocytes augmenté
- Erythroblastose au frottis sanguin
- Un test de Coombs Direct souvent positif, une hyperbilirubinémie non conjuguée

2.1. Les anémies hémolytiques par incompatibilité fœto-maternelle

(voir photocopié ictères du nouveau-né)

Affections périnatales débutant souvent au cours de la vie intra-utérine. Pour que soit réalisée une incompatibilité fœto-maternelle il est nécessaire que le fœtus ait l'antigène (Ag) érythrocytaire correspondant à l'anticorps développé par sa mère, que cet anticorps passe la barrière placentaire et qu'il appartienne au groupe des IgG.

- Incompatibilité Rhésus D
- Incompatibilité ABO ne donne pas de maladie fœtale sévère mais peut entraîner un ictère intense, et une anémie tardive au cours des 2 à 3 premiers mois de vie.
- Incompatibilité dans les sous-groupes Rhésus et autres systèmes

2.2. Les déficits enzymatiques intra-érythrocytaires ou anémies congénitales non sphérocytaires :

Le déficit en Glucose -6- Phosphate -Déshydrogénase (G6PD), déficit en Pyruvate-kinase, les autres déficits enzymatiques sont exceptionnels.

2.3. Les anémies hémolytiques par troubles morphologiques du G.R

La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard

D'autres anomalies morphologiques: peuvent être en cause comme l'elliptocytose, la stomatocytose

2.4. Les troubles de la synthèse de l'hémoglobine

Parmi les hémoglobinopathies, l'alpha thalassémie peut entraîner une anémie néonatale. Le caractère microcytaire de l'anémie oriente le diagnostic. La bêtathalassémie et la drépanocytose ne s'expriment que plus tard dans la vie, au moment où l'hémoglobine HbA devient prédominante.

2.5. Autres anémies hémolytiques

Causes infectieuses multiples

- Infections bactériennes graves
- Les foetopathies : rubéole, herpès néonatal, CMV, syphilis et toxoplasmose congénitales.

Causes toxiques: en rapport avec les sulfamides administrés à la mère, la vit. K synthétique prescrite au nouveau-né, les colorants nitrés naphthalène utilisés pour le marquage du linge, ou l'acide valproïque.

3. Anémie par déficit de production de globules rouges

Ces anémies sont peu fréquentes chez le nouveau-né.

3.1. Anémies Congénitales

- Maladie de Blackfan-Diamond : Erythroblastopénie congénitale

Elle est rare et se révèle généralement que progressivement au cours des premières semaines de vie. Elle est souvent associée à un syndrome malformatif (anomalies des membres, de la face, de la sphère urogénitale, , du cœur, petite taille).

Le taux de réticulocytes diminué et l'étude de la moelle montre une insuffisance de la lignée rouge.

- Anémie de Fanconi : Anémie hypoplastique qui se manifeste beaucoup plus tard chez l'enfant.

- Ostéopétrose

3.2. Anémie du Prématuré

- L'anémie du prématuré liée en partie à un défaut de production médullaire par déficit en érythropoïétine.

3.3. Anémies acquises

- Infections

De nombreuses infections congénitales peuvent avoir comme conséquence un défaut de production des globules rouges (CMV, rubéole, Parvovirus B 19, toxoplasmose ..). De même, une infection grave néonatale bactérienne ou fongique peut être responsable d'une anémie).

- Autres causes : envahissement médullaire (leucémies, neuroblastome)

7. Traitement

1. En cas de grande urgence (anémie aiguë)

1.1. Mise en condition du malade :

- Transférer le nouveau-né en unité de soins intensifs
- Le mettre dans un incubateur ou sur une table de réanimation, le placer en position de sécurité
- Assurer la liberté des voies aériennes supérieures, surtout s'il est né dans un tableau d'asphyxie néonatale sévère, administration d'O₂ humidifié, réchauffé, contrôlé, intubation si nécessaire.
- Lui placer un monitoring de la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la température.
- Mettre en place une voie d'abord sûre et rapide

1.2. Bilan d'entrée et conduite du diagnostic étiologique.

Selon le bilan minimum obtenu en urgence, une approche du diagnostic étiologique pourra être entreprise.

1.3. Mise en route du traitement

1.3.1. Symptomatique: La transfusion

- Elle doit se faire selon des règles de sécurité strictes.

- Tout groupage sanguin chez le nouveau-né doit être accompagné d'un test de Coombs direct pour dépister les hémolyses par incompatibilité. Il faut exiger le groupe de la mère avec phénotype.

- Les règles de compatibilité sont très particulières chez le nouveau-né. On rappellera que dans l'incompatibilité Rhésus D, la transfusion doit être faite avec du sang Rhésus négatif. Si toute immunisation dans le système Rhésus est éliminée, on peut transfuser du sang iso-rhésus.

- Dans le système ABO, il faut suspecter par principe la possibilité d'une immunisation vis-à-vis des antigènes A et B.

Cette immunisation est automatiquement présente dans les incompatibilités dans le système ABO. Dans tous les cas, la transfusion iso-groupe est contre-indiquée. Il faut utiliser des globules O dépourvus d'antigène A et B. Même quand l'immunisation n'est pas évidente, l'utilisation d'hématies du groupe O est recommandée s'il s'agit d'un enfant de groupe A, B ou AB dont la mère est de groupe O.

- En cas de grande urgence (collapsus), on peut avoir recours dans tous les cas à un flacon ORh négatif non dangereux.

- Il est préférable d'utiliser du sang frais chez le nouveau-né (de moins de 72 H) pour éviter les risques d'hyperbilirubinémie et les troubles métaboliques liés notamment à l'hyperkaliémie.

- **En ce qui concerne le choix du sang** : le type de sang à transfuser en fonction du groupe de la mère.

Groupage du nné	Groupage de la mère	sang à transfuser
O	O A B	O
A	O	O
	B	O
	A	A O
	AB	A O
B	O	O
	B	O B
	A	O
	AB	O B

AB	A B AB	A O B O A B AB O
O, A, B, AB	inconnu	O

- **La quantité de sang à transfuser** : elle sera déterminée par les formules suivantes:

- calcul à partir du taux d'hémoglobine: Pour augmenter l'Hb de 1 g/ 100 ml, il faut 6 ml/kg de sang total ou 3 ml/kg de culot globulaire.

- calcul à partir de l'hématocrite : la quantité de sang à transfuser est donnée par la formule suivante:

Volume en ml = différence d'Hte x point d'Hte.

La différence d'Hte = Hte normal - Hte du malade (on considère Hte à 50 % pour le nouveau-né normal).

- Le point d'Hte = Masse sanguine / Hte théorique normal

- On considère que la masse sanguine normale du nouveau-né est égale à 80- 85 ml/kg de poids.

- **Le débit de la transfusion** : Il sera réglé en fonction de l'état de l'enfant, généralement non supérieur à 50 ml/H.

1.3.2. Spécifique selon la cause:

L'exsanguino-transfusion : (E.S.T) dans les iso-immunisations (voir cours ictères du nné).

Le plasma frais congelé 20 cc/kg en perfusion de façon à relever immédiatement la concentration plasmatique des facteurs vitamine K dépendants

la vitamine K1 naturelle dans la maladie hémorragique du nouveau-né

- Ampoule de 1ml = 10 mg.

- Utiliser pour l'injection une seringue à insuline.

- Posologie 1 mg/kg/j pendant 3 jours par voie veineuse.

1.3.3. La surveillance

Elle sera très stricte à la fois clinique (les constantes vitales) et biologique (contrôle de l'Hb). Cette surveillance pourra essentiellement dépister une complication du traitement (transfusion, exsanguino-transfusion).

2. En dehors de l'urgence : L'anémie étant bien supportée il faudra:

- Hospitaliser l'enfant avec sa mère.
- Il faudra ensuite programmer les investigations pour établir le diagnostic étiologique.
- Le traitement sera mis en route selon l'étiologie.

8. Prévention

1. Maladie hémorragique du nouveau-né :

- Le traitement prophylactique s'impose
- Il faut administrer une dose de vitamine K 1 chez tout nouveau-né, le plus tôt possible après la naissance. On donne 2 mg de vitamine K par voie orale, ou 1mg en IM.

Prévention de la maladie hémorragique du nouveau (directives du Ministère de la santé, 2000)

- Nné quel que soit son poids ou son terme : 1mg de vit K en IM dans les 6 heures suivant la naissance
- Femmes enceintes traitées par Barbituriques, anti épileptiques
1x/ semaine 10 -20 mg de vit K en IM pendant les 2 derniers mois de grossesse
Injection de 10 mg de vit K en IM 4 heures avant l'accouchement
- Nnés issus de mères traitées par barbituriques ou anti-épileptiques pendant leur grossesse : 5mg de vit K en IM au nné.

2. Iso-immunisation Rhésus

La prévention est réalisée par l'administration à une femme Rhésus négatif non immunisée et nullipare qui vient de donner naissance à un enfant Rhésus positif, des gamma-globulines spécifiques anti-D dans les 72 heures qui suivent l'accouchement.

Cette prévention devra être répétée après chaque naissance d'enfant Rhésus positif et après chaque avortement.

