INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

PLACE DE LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE DANS LES THROMBOPENIES IMMUNES NEONATALES

Dr R. PETERMANN

23 NOVEMBRE 2016

BY NC ND

Disclosures of: R. PETERMANN

Employment	No conflict of interest to disclose
Research support	No conflict of interest to disclose
Scientific advisory board	No conflict of interest to disclose
Consultancy	No conflict of interest to disclose
Speakers bureau	No conflict of interest to disclose
Major stockholder	No conflict of interest to disclose
Patents	No conflict of interest to disclose
Honoraria	No conflict of interest to disclose
Travel support	No conflict of interest to disclose
Other	No conflict of interest to disclose

BY NC ND

DEFINITION

Thrombopénies

si NP < 150 G/L

Thrombopénies néonatales immunes # 5 %

Rappel : fin du 1er T 150 G/L
fin du 2ème T 175-250 G/L

cc BY NC ND

Table 1 Classification of fetal and neonatal thrombocytopenias.

	Condition
Fetal	**Alloimmune** **Congenital infection** (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) **Aneuploidy** (e.g. trisomies 18, 13, 21) Autoimmune (e.g. ITP, SLE) Severe Rhesus haemolytic disease Inherited (e.g. Wiskott-Aldrich syndrome)
Early-onset neonatal(<72 hours)	**Chronic fetal hypoxia** (e.g. PIH, IUGR, diabetes) **Perinatal asphyxia** **Perinatal infection** (e.g. E. coli, GBS, Haemophilus influenzae) DIC Alloimmune Autoimmune (e.g. ITP, SLE) Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Thrombosis (e.g. aortic, renal vein) Bone marrow replacement (e.g. congenital leukaemia) Kasabach-Merritt syndrome Metabolic disease (e.g. proprionic and methylmalonic acidaemia) Inherited (e.g. TAR, CAMT)
Late-onset neonatal (>72 hours)	**Late-onset sepsis** **NEC** Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Autoimmune Kasabach-Merritt syndrome Metabolic disease (e.g. proprionic and methylmalonic acidaemia) Inherited (e.g. TAR, CAMT)

CMV — cytomegalovirus, HIV — human immunodeficiency virus, ITP — idiopathic thrombocytopenic purpura, SLE — systemic lupus erythematosus, PIH — pregnancy-induced hypertension, IUGR — intrauterine growth restriction, E. coli - Escherichia coli, GBS - group B Streptococcus, TAR — thrombocytopenia with absent radii, CAMT — congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, NEC - necrotising enterocolitis. The most frequently occurring conditions are highlighted.

Blood Rev. 2008 Jul;22(4):173-86. doi: 10.1016/j.blre.2008.03.004. Epub 2008 Apr 22.

Thrombocytopenia in the neonate.

Roberts I[1], Stanworth S, Murray NA.

Incidence :

General population : 1-5%
Hospitalized neonates : 22-35 %
↑ when gestational age ↓
Severe thrombocytopenia (<50G/L) : 5-10 %

cc BY NC ND

Thrombopénies autoimmunes

BY NC ND

- Physiopathologie : autoanticorps maternels de nature IgG traversant le placenta
- 2 grandes étiologies maternelles : PTI et Lupus Erythémateux systémique
- Thrombopénie néonatale # 10%
- Hémorragie Intra Crânienne (HIC) < 1 %

cc BY NC ND

- Littérature pauvre quant à la caractéristique de la thrombopénie néonatale en fonction de la pathologie auto-immune maternelle
- Caractéristiques de la thrombopénie autoimmune la mieux décrite pour le PTI maternel

BY NC ND

CAS DU PTI MATERNEL

- Incidence des autoAb : 1 à 2 / 1000 grossesses

- Caractérisques de la thrombopénie néonatale
  - NP < 50 G/L dans 10-20 %
    < 20 G/L dans # 5 %
  - Nadir : entre J2 et J5 post accouchement avec remontée progressive sur plusieurs semaines voire mois

cc BY NC ND

- Facteurs prédictifs de thrombopénie fœtale et néonatale :
  - Antécédents de splénectomie maternelle
  - Thrombopénie néonatale lors d'une grossesse précédente
- HIC dans 0 à 1,5 %
- Rq : Il semblerait que le traitement maternel pendant la grossesse et la présence d'autoAb circulants ne soient pas corrélés au développement d'une thrombopénie néonatale

cc BY NC ND

PRISE EN CHARGE POST NATALE (1)

(http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf)

Numération plaquettaire (G/L)	Prise en charge de la thrombopénie néonatale auto-immune
< 20 ou hémorragie	Transfusion plaquettaire : CPA + IgIV en dose unique 1g/kg Même schéma thérapeutique 2 à 3 semaines après la naissance si rechute de la numération plaquettaire ou syndrome hémorragique

cc BY NC ND

PRISE EN CHARGE POST NATALE (2)

How I treat thrombocytopenia in pregnancy

*Terry Gernsheimer,[1] *Andra H. James,[2] and *Roberto Stasi[3]

BLOOD, 3 JANUARY 2013 • VOLUME 121, NUMBER 1

- **Transfusion plaquettaire +IgIV 1g/kg/j pendant 2 jours**

- Si NP à la naissance < 30G/L
- Si NP à la naissance > 30G/L mais saignements ou ayant des facteurs de risque de saignements

- **IgIV seules**

- Si NP à la naissance entre 30 et 50G/L sans signe de saignements

Traitement peut être réitéré toutes les 2 semaines si nécessaire afin de maintenir une numération plaquettaire à un seuil suffisamment élevé jusqu'à la récupération d'un numération plaquettaire physiologique.

Seuils transfusionnels non homogènes en fonction des pays et des pratiques

CC BY NC ND

Thrombopénies néonatales allo-immunes (NAIT)

BY NC ND

EPIDEMIOLOGIE (1)

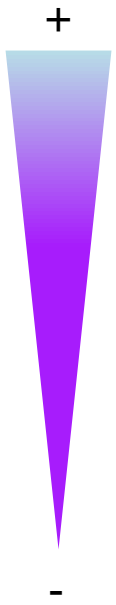
- Correspond à la MHNN pour les plaquettes mais peut survenir lors de la 1ère grossesse
- Alloimmunisation materno-fœtale contre les alloantigènes plaquettaires (HPA)
- **Incidence** 1/800 à 1/1000 naissances vivantes chez les Caucasiens **mais pas vraiment connue** chez les Asiatiques
- Risque majeur : hémorragies intracrâniennes (HIC) avec séquelles neurologiques

cc BY NC ND

EPIDEMIOLOGIE (2)

- Chez les Caucasiens

- Ab ≠ HPA
  - 1a
  - 5b
  - 3a



- Chez les Asiatiques

- Ab ≠ HPA
  - 4b
  - 5b
  - 3a
  - 1a

cc BY NC ND

PHYSIOPATHOLOGIE

- Destruction des plaquettes fœtales par Ab maternels (IgG)
- Passage des Ab maternels dès la 16ème SA
- AlloAg bien exprimés sur plaquettes fœtales dès 15 à 18SA

CC BY NC ND

ANTIGENES PLAQUETTAIRES (1)

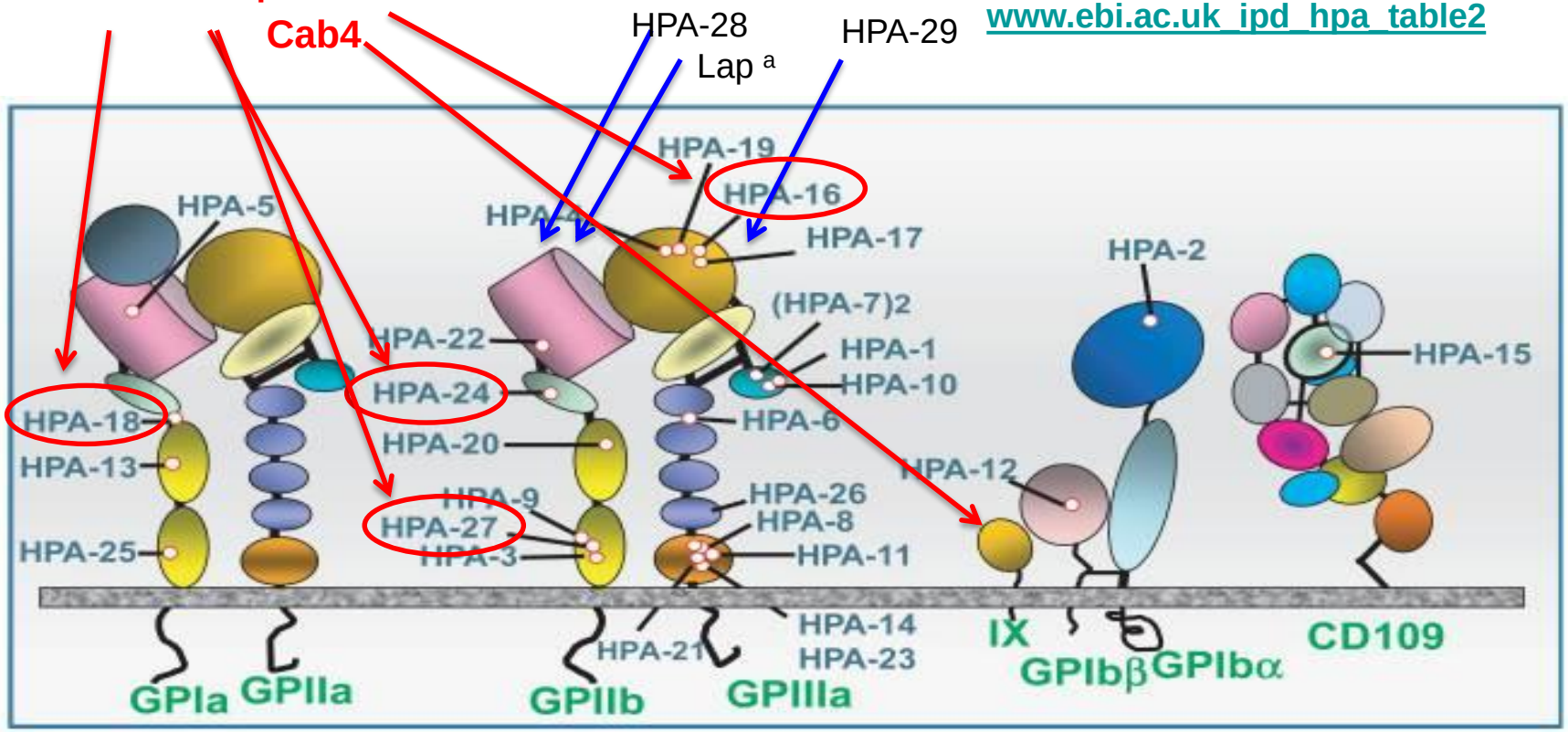
- 36 antigènes plaquettaires (HPA) dont la fréquence varie en fonction de la popularité étudiée
- 6 systèmes bi-alléliques : HPA-1,-2,- 3,-4, -5 and -15
- Distribution des antigènes plaquettaires sur 8 glycoprotéines plaquettaires (GPIa, GPIIa, GPIIb, GPIIIa, GPIbα, GPIbβ, GPIX et CD109)

cc BY NC ND

ANTIGENES PLAQUETTAIRES (2)

Antigènes plaquettaires HPA découverts par l'INTS

Modification de la nomenclature Human Platelet Antigens : polymorphisme HPA
www.ebi.ac.uk_ipd_hpa_table2



Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. Br J Haematol. Apr 2013; 161(1): 3–14

cc BY NC ND

DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE

Alloimmunisation materno-fœtale :

Ab sérique chez la mère
+ Ag correspondant chez l'enfant
et le père (si géniteur)

identification

BY NC ND

EXAMENS CLASSIQUES

INVESTIGATION SEROLOGIQUE

- MAIPA (monoclonal antibody – specific immobilization of platelet antigens) → gold standard

Sérum maternel

+

Panel of genotyped group O donor platelets

paternal platelets (cross-match)

Identification de l'alloanticorps antiplaquettaire

TYPAGE PLAQUETTAIRE

- Phénotypage : MAIPA technique
- Génotypage : sequence specific primer-PCR (SSP-PCR) & Beadchip microarray technology

Présence de l'antigène incriminé chez le nouveau-né et absence chez la mère

cc BY NC ND

PRISE EN CHARGE POST NATALE (1)

(http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf)

Numération plaquettaire (G/L)	Prise en charge de la thrombopénie néonatale allo-immune
< 30	Transfusion plaquettaire * : CPA HPA compatible ou CP non phénotypés + IgIV en dose unique 1g/kg ou plaquettes maternelles déplamatisées irradiées le cas échéant + contrôle NP 1 heure post transfusion + ETF + Fond d'œil

* $0,2.10^{11}$ plaquettes par kg de poids sans dépasser 20 mL/kg

cc BY NC ND

PRISE EN CHARGE POST NATALE (2)

Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia

Cedric Ghevaert, Kate Campbell, Jill Walton, Graham A. Smith, Dave Allen, Lorna M. Williamson, Willem H. Ouwehand, and Edmund Ranasinghe

Volume 47, May 2007 **TRANSFUSION 901**

TABLE 2. Postnatal treatment and outcome in 120 neonates from newly diagnosed HPA-immunized mothers*

Treatment to correct thrombocytopenia	Number of neonates	Number of neonates with ICH	PLT count at birth ($\times 10^9$/L)†	Days in hospital†
None	4	1	34 (10-179)	7 (1-24)
Random PLTs	13	4	34 (8-96)	11 (2-30)
Random PLTs plus IVIG	2	0	18 (10-26)	8 (7-9)
Random plus HPA-1a-5b–negative PLTs	9	1	9 (3-34)	8 (2-19)
Random plus HPA-1a-5b–negative PLTs plus IVIG	5	2	9 (5-10)	27 (8-75)
HPA-1a-5b–negative PLTs	37	5	12 (2-31)	6 (2-47)
HPA-1a-5b–negative PLTs plus IVIG	11	4	5 (2-30)	8 (4-32)
IVIG	1	0	30	5

* In all cases where immunoserologic investigations confirmed HPA immunization, questionnaires were sent to the clinicians to obtain information about the neonatal care. Despite the availability of HPA-1a– and -5b–negative PLTs "off-the-shelf," 37 percent of neonates initially received random PLTs. There was no difference in clinical presentation and outcome between the groups that received different therapy but the mean number of units transfused to babies who had random PLTs was higher (2.2 vs. 1.3, $p < 0.05$) than those who received HPA-1a-5–negative PLTs as first-line therapy.

† Data are reported as median (range).

Schéma thérapeutique de prise en charge des nouveau-nés variable même si thrombopénie sévère

cc BY NC ND

PRISE EN CHARGE POST NATALE (3)

Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin

Tamam Bakchoul, Dirk Bassler, Matthias Heckmann, Thomas Thiele, Volker Kiefel, Isabel Gross, Donald M. Arnold, Julie DiTomasso, James W. Smith, Bosco Paes, and Andreas Greinacher

TRANSFUSION Volume 54, March 2014

Consensus thérapeutique en présence d'anticorps anti-HPA1a: CPA HPA 1 bb + IgIV

Transfusion MCP seul suffisamment efficace pour être utilisé en 1ère ligne chez les Nnés avec NAIT sévères (<30 G/L) dans un contexte non prévisible

Pas de bénéfice additionnel si MCP+ IgIV mais n faible et études complémentaires nécessaires

cc BY NC ND

CONCLUSION (1)

- Thrombopénies = anomalies hématologiques les plus fréquentes des nouveau-nés admis en unités de soins intensifs (25 %)
- Caractéristiques de la cinétique plaquettaire importante pour orienter vers une étiologie auto ou allo-immune

cc BY NC ND

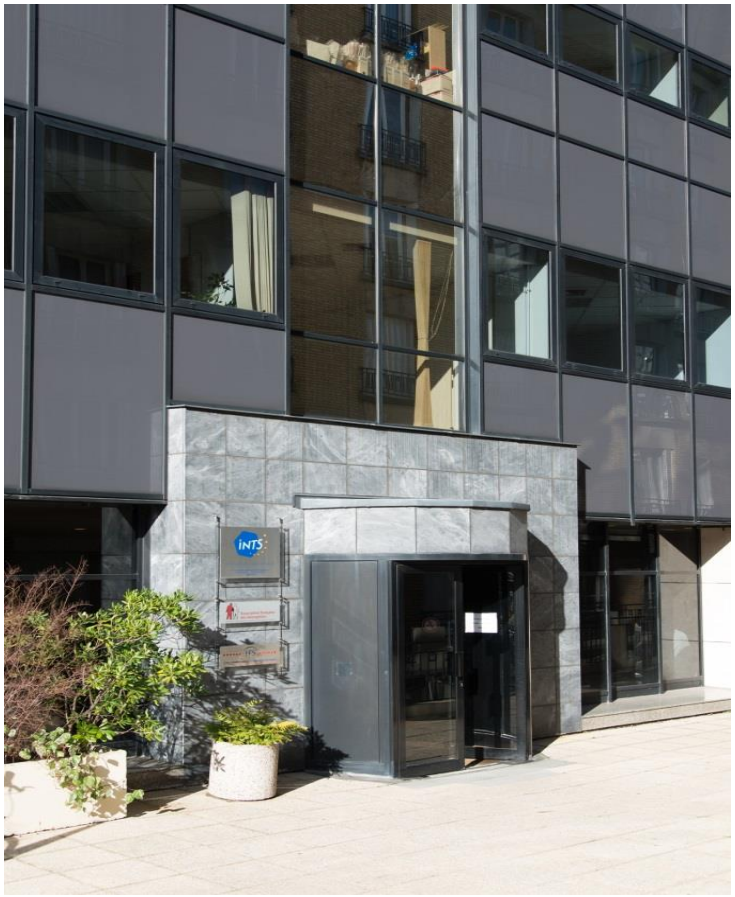
CONCLUSION (2)

Stratégie transfusionnelle plaquettaire différente

Thrombopénie auto-immune	Thrombopénie allo-immune
↓	↓
Simple dans le choix des CP	Plus compliqué MCP vs CPA Manque d'études à grande échelle

cc BY NC ND

REMERCIEMENTS A TOUTE L'EQUIPE



- Frédéric Bianchi
- Thomas Béranger
- Cécile Casale
- Christophe Chenet
- Nicolas Ferré
- Vincent Jallu
- Corinne Martageix
- Yasmine Mammasse
- Sébastien Philippe
- Jeannine Quesne
- Nathalie Seidner

BY NC ND

BY NC ND