

ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE PLAQUETTAIRE

Gérald BERTRAND

Laboratoire HLA-HPA, EFS Bretagne (Rennes)

gerald.bertrand@efs.sante.fr

Tel: 02 23 22 59 38

SFVTT Saint-Malo 21 Novembre 2018

Introduction

- En maternité: thrombopénie néonatale chez 0,9% des enfants
- Thrombopénie fréquente chez les nouveau-nés hospitalisés en réanimation (30% des cas)

- **Etiologies principales des thrombopénies néonatales:**

Thrombopénies Acquisées	Immune	Auto-immunité maternelle
		Allo-immunisation materno-fœtale
	Non immune	Hypoxie
		Infections bactériennes, virales
CIVD		
Thrombopénies Constitutionnelles	Thrombopénie associée	
	Fonction plaquettaire	

THROMBOPÉNIES FŒTALES/NÉONATALES ALLO-IMMUNES

➔ Aspects cliniques

➔ Physiopathologie

➔ Traitement du nouveau-né

➔ Prise en charge des grossesses suivantes

➔ Diagnostic biologique

➔ Un cas clinique

Aspects cliniques / Thrombopenie foetale allo-immune

- Hohlfeld (Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. Blood 1994):

Thrombopénie d'origine allo-immune: cause la plus fréquente de thrombopénie foetale sévère

- Découverte fortuite d'une ventriculomégalie cérébrale
- Ventriculomégalie = possible hémorragie intracrânienne
- Peut survenir à n'importe quel terme de la grossesse
- En cas d'HIC: pronostic très réservé (IMG)

Aspects cliniques / Thrombopenie néonatale allo-immune

- Incidence: Selon les études: 1 cas pour 800 ou 2000 naissances
- Thrombopénie ISOLEE, présente dès la naissance, nadir dans les 1ers jours de vie
- Thrombopénie asymptomatique si $N > 50$ G/L

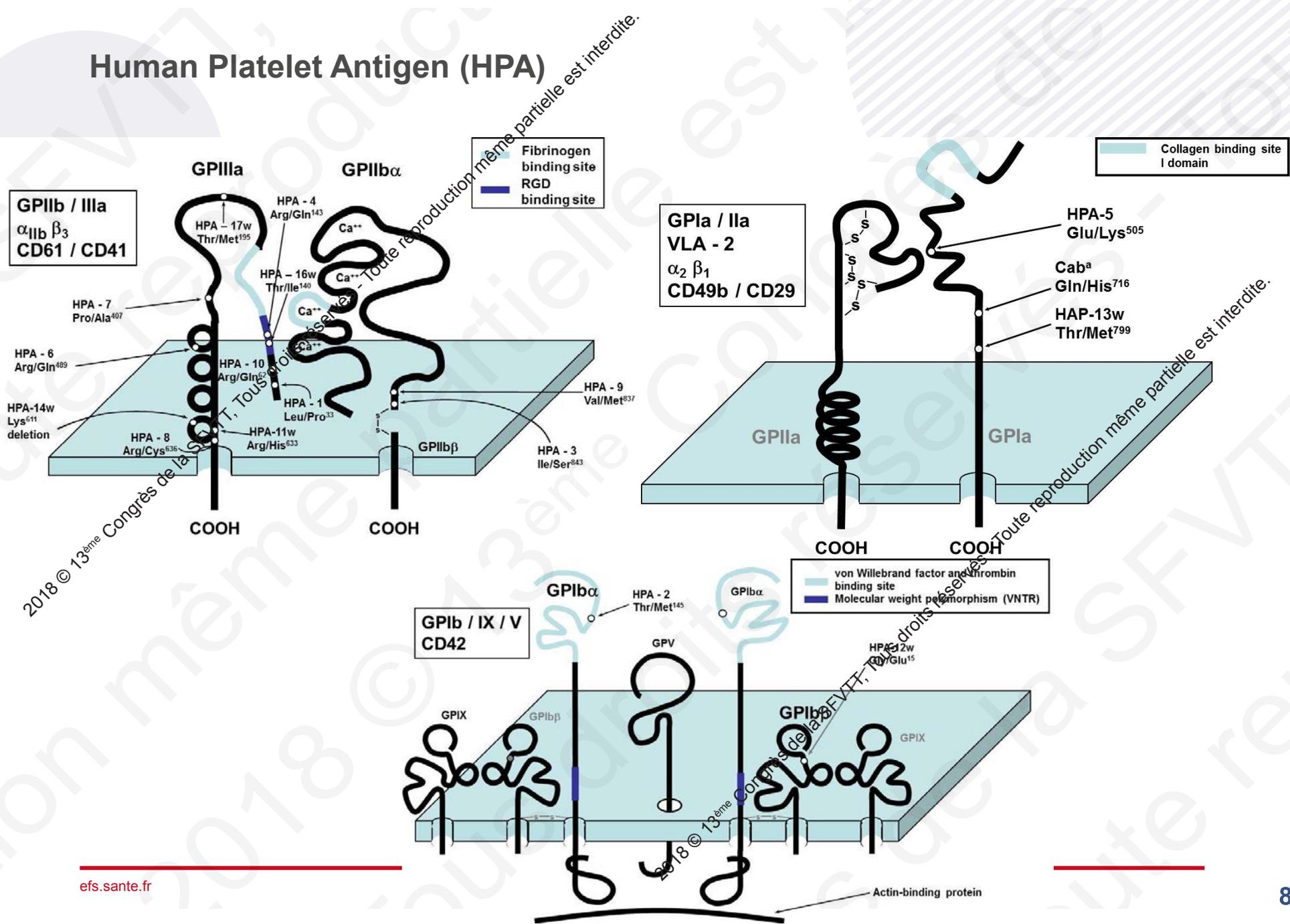
Manifestations hémorragiques $N < 30$ G/L

- Pétéchies, Purpura extensif
- Hémorragie intracrânienne entraînant des séquelles neurologiques ou le décès

Physiopathologie

- **Equivalent plaquettaire de la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né**
 - **Mais atteinte fœtale possible dès la 1^{ère} grossesse avec hémorragie sévère (attention aux ATCD obstétricaux tels que FCS)**
 - **la femme enceinte s'immunise vis à vis d'antigènes paternels présents sur les plaquettes du fœtus**
- Ex: Mère HPA-1bb, Père HPA-1aa, Fœtus: HPA-1ab**
→ Allo-immunisation maternelle anti HPA-1a

Human Platelet Antigen (HPA)



2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVH, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVH, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

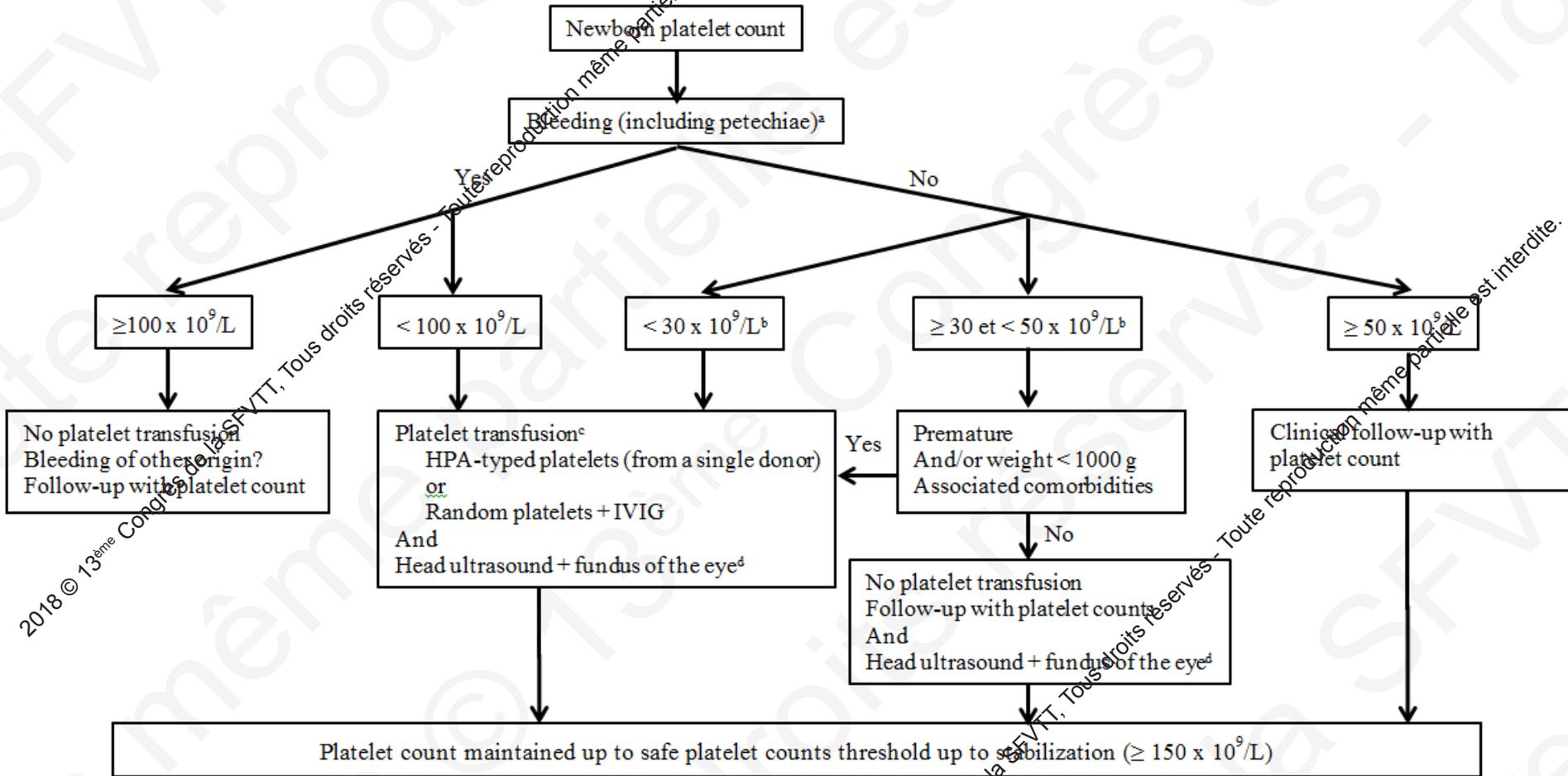
Physiopathologie

- **Fréquence des antigènes plaquettaires varie suivant les populations**
 - Caucasiens: antigène HPA-1a le plus souvent impliqué
 - Asiatiques: Antigènes HPA-4b et HPA-5b plus fréquemment en cause
- **Niveau d'expression des GP variable**
 - GPIIb/IIIa: 50 000 à 80 000 copies / plaquette
 - GPIIIa également exprimé par les cellules du syncytiotrophoblaste (complexe $\alpha_V\beta_3$): rôle dans l'immunisation foëto-maternelle au cours de la grossesse
- **Sévérité de la thrombopénie variable selon les antigènes :**
 - Anti HPA-1a et 3a: thrombopénie très sévère, $<50.10^9/L$
 - Anti HPA-5b moins sévère

Physiopathologie

- Expression de GPIIb sur le syncytiotrophoblaste dès le 1^{er} trimestre
- Expression normale des GP sur les plaquettes fœtales dès 18 SA
- Immunisation généralement mise en évidence dès 16 à 20 SA
- Passage transplacentaire des anticorps maternels IgG: mécanisme actif via les FcRn dès 14 SA
- Oponisation des plaquettes fœtales par les anticorps maternels
 - Destruction des plaquettes par le système réticulo-endothélial

Traitement du nouveau-né



- a) In case of bleeding, other coagulation tests have to be performed.
 b) In case of platelet count below $50 \times 10^9/L$, it is recommended to confirm the platelet count on a second sampling.
 c) Maternal platelet transfusion is another option, even if rarely available (platelet concentrate must be deplasmatized and irradiated).
 d) If possible.

Prise en charge des grossesses suivantes

- Centre spécialisé dans les grossesses à haut risque
- Si père hétérozygote: génotypage fœtal
- Traitement:
 - Traitement fœtal: Transfusion de plaquettes *in utero*:
Traitement invasif avec risques liés à la fois à la PSF et au traitement (bradycardies prolongées, risque de décès): n'est plus recommandé
 - Traitement maternel :
IgG IV 1g/kg/semaine dès 20-22SA (ou + précocement selon ATCD)
+/- Corticoïdes (Prednisone 0.5mg/kg/jour) à partir de 30-32SA

Prise en charge des grossesses suivantes

- Evaluation de l'efficacité du traitement: PSF de moins en moins pratiquées; statut foetal rarement déterminé
- Allo-immunisation anti HPA-1a: quantification mensuelle des allo-anticorps
 - Corrélation entre concentration élevée des anticorps et:
 - thrombopénie foétale sévère (Bertrand et al., Blood 2011)
 - Échec du traitement aux Iglv (Bertrand et al., Blood 2014)
- Accouchement: par césarienne à 39SA si ATCD d'HIC
- Numération plaquettaire du nouveau-né

Diagnostic biologique

Diagnostic biologique repose sur:

- **Un bilan d'Allo-immunisation:**

- La mise en évidence des anticorps maternels spécifiquement anti-plaquettaires (sérologie)
- Le test de cross-match sur plaquettes paternelles
- L'identification de l'antigène en cause par le typage HPA mère/père/enfant

- **Et un bilan d'Auto-immunité maternelle:**

Mise en évidence d'autoanticorps spécifiquement antiplaquettaires chez la mère (diagnostic de PTI)

Détection des anticorps anti-plaquettaires

➔ Méthodes globales : Coombs plaquettaire

- Présence ou absence d'anticorps fixés à la surface des plaquettes du patient

- N'est plus recommandée car peu spécifique

➔ Méthodes spécifiques :

Méthode de référence : MAIPA: Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen

MACE: Modified Antigen Capture ELISA

MPHA: Mixed Passive Haemagglutination

Luminex (cytométrie en flux)

Typage plaquettaire

➔ Plusieurs méthodes de génotypage :

PCR-SSP (PCR- Sequence Specific Primers)

PCR temps réel

Génotypage à haut débit (puces à ADN, microbilles,...)

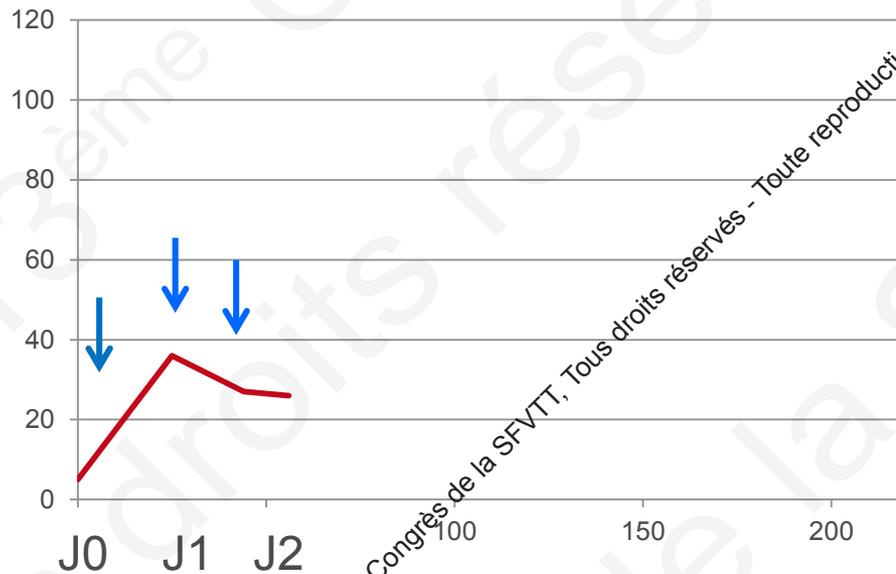
Notre expérience: séquençage Sanger

Ou par PCR-SSP en période d'astreinte

	Prélèvements	Recherche d'anticorps	Typage plaquettaire
<p>Exploration d'une thrombopénie foetale ou néonatale (inclut un diagnostic d'auto-immunité maternelle)</p>	<p>-Mère: 20mL tube EDTA + 10mL tube sec</p> <p>-Père: 20mL tube EDTA</p> <p>-Nouveau-né: tube EDTA pédiatrique</p>	<p>-sériques ET cross-match sur plaquettes du père</p> <p>-fixés aux plaquettes / mère (auto-anticorps maternels)</p>	<p>-de la mère</p> <p>-du père</p> <p>-du nouveau-né</p>

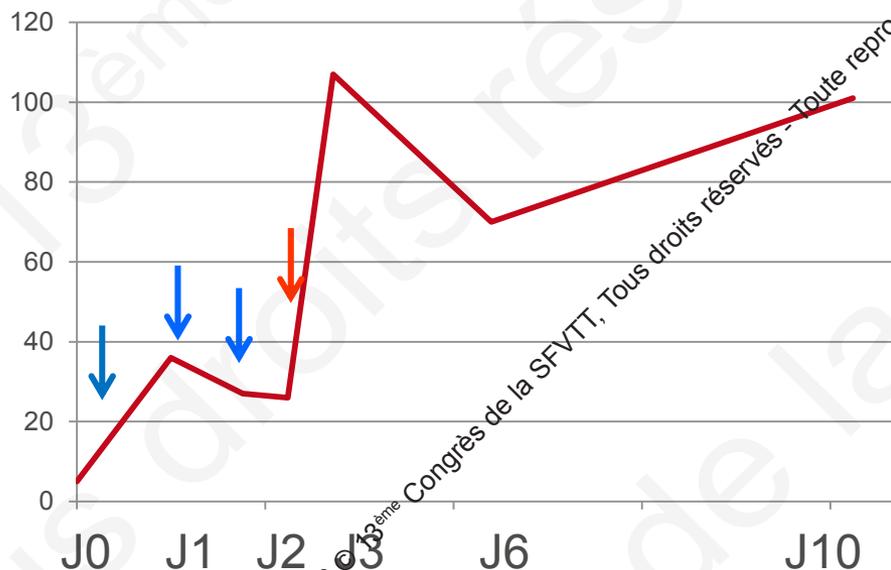
Un cas clinique

- Madame G... âgée de 25 ans; origine caucasienne des parents
- G1P1 39SA+2: VB garçon de 3410g
- Purpura pétéchiial sur tout le corps; pas d'HIC
- 5 G/L
- 3 MCP peu efficaces (5 → 36 → 27)



	HPA-1	HPA-2	HPA-3	HPA-4	HPA-5	HPA-6	HPA-15
Mère	bb	aa	bb	aa	ab	aa	aa
Père	aa	ab	aa	aa	aa	aa	bb
Enfant	ab	ab	ab	aa	aa	aa	ab

- 4 incompatibilités plaquettaires
- Allo-immunisation anti HPA-1a et -2b (pas d'anticorps anti HPA-3a et 15b)
- Transfusion d'un CPA HPA-1bb 2aa décongelé
- Evolution favorable



Questions ?



NÉONATOLOGIE

Néonatalogie : bases scientifiques

Sous la coordination de
Élie Soliba

Recommandé par la SFN



ELSEVIER

Elsevier Masson

51

Les thrombopénies fœtales et néonatales immunes : physiopathologie et concepts actuels

Gérald Bertrand

Cécile Kaplan

51.1. Introduction

La thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes inférieur à $150 \times 10^9/L$, est l'un des troubles hémorragiques les plus courants pendant la période néonatale, un tiers des nouveau-nés admis en soins intensifs sont thrombopéniques [1], et près de 1 % en maternité [2]. Chez les prématurés, la numération plaquettaire normale doit être appréciée en fonction du terme [3].

La thrombopénie est considérée comme sévère lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$.

Parmi les étiologies de ces thrombopénies, les causes non immunes sont les plus fréquentes (Tableau 51.1). Les thrombopénies immunes sont de deux types : allo-immunes ou auto-immunes. La thrombopénie allo-immune (fréquence dans la population caucasienne d'un cas pour 800 à 1000 naissances) présente dès les premières heures de vie est plus sévère que celle due à l'auto-immunité maternelle dont le nadir est souvent retardé, j+7 à j+10 après la naissance. Les conséquences délétères de la thrombopénie sévère sont des hémorragies notamment intracrâniennes à l'origine de décès ou de séquelles neurologiques.

Tableau 51.1

Principales étiologies des thrombopénies néonatales

Thrombopénies acquises	Immune	Auto-immunité maternelle Allo-immunisation materno-fœtale
	Non immune	
Thrombopénies constitutionnelles	Thrombopathie associée Fonction plaquettaire normale	

Ce chapitre est consacré plus particulièrement à la physiopathologie de l'allo-immunisation foeto-maternelle plaquettaire (AIFMP), l'auto-immunité maternelle ne devant toutefois pas être ignorée lors du diagnostic biologique.

51.2. Concepts actuels

51.2.1. Physiopathologie

L'AIFMP résulte de la production d'allo-anticorps maternels dirigés contre les antigènes plaquettaires fœtaux d'origine paternelle absents chez la mère (nomenclature HPA : *human platelet antigen* [4]). Les mécanismes de l'immunisation maternelle sont encore mal connus. À la différence de la maladie hémolytique du nouveau-né, l'AIFMP peut survenir dès la première grossesse [5]. Récemment, il a été observé