



HAL
open science

Relevance clinique et biologique des allo-anticorps anti-hla dans les thrombopénies foetales / néonatales : étude rétrospective comparative en région PACA

Valentine Hamery

► **To cite this version:**

Valentine Hamery. Relevance clinique et biologique des allo-anticorps anti-hla dans les thrombopénies foetales / néonatales : étude rétrospective comparative en région PACA. Pédiatrie. 2016. dumas-01412652

HAL Id: dumas-01412652

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01412652>

Submitted on 8 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

**RELEVANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES ALLO-
ANTICORPS ANTI-HLA DANS LES THROMBOPENIES
FŒETALES / NEONATALES**

Etude rétrospective comparative en région PACA

Le 9 septembre 2016

Par

HAMERY Valentine

Née le 6 Avril 1993

A Montmorency (95)

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Jury :

Pr Christophe PICARD, Laboratoire d'Immunogénétique (directeur mémoire)

Laurie ZABEO, sage-femme

Marie-Pierre BALZING, sage-femme enseignante

**RELEVANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES ALLO-ANTICORPS ANTI-HLA DANS
LES THROMBOPENIES FŒTALES / NEONATALES**

Etude rétrospective comparative en région PACA

RELEVANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES ALLO-ANTICORPS ANTI-HLA DANS LES THROMBOPENIES FOETALES / NEONATALES

HAMERY Valentine

Née le 6 avril 1993

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-Femme

Année universitaire 2015-2016

Validation session juin 2016

Mention :

Félicitations du jury

Très bien

Bien

Assez bien

Passable

Validation session septembre 2016

Visa de l'école

Remerciements

Je remercie le Dr Christophe Picard et toute l'équipe du laboratoire HLA pour leur accueil et leur aide pour ce mémoire. Je remercie aussi mes deux personnes ressources pour leur aide dans mon recueil de données : Pr D'Ercole (chef du service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital de la Conception) et Dr Tosello (Pédiatre à l'Hôpital Nord).

Je remercie l'équipe pédagogique de l'école universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée pour leur encadrement.

Enfin, je remercie mes parents, mes sœurs, mes copines de promo et mes VIPs, mes meilleurs amis de longue date pour leurs soutiens indéfectibles.

Plan

Introduction à l'étude	1
Matériel et méthode	7
Résultats	10
1. Prévalence des cas de suspicion de thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation en région PACA	10
2. Prévalence des allo-anticorps anti-HLA	10
3. Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population maternelle	11
4. Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population fœtale/néonatale	13
5. Rôle des anticorps anti HLA	14
Analyse et discussion	18
1. Difficultés et biais	18
2. Prévalence des cas de thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation en région PACA et des allo-anticorps anti-HLA	18
3. Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population maternelle	19
4. Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population fœtale/néonatale	21
5. Rôle des anticorps anti-HLA	22
Conclusion	25
Bibliographie	26
Annexes	28

Introduction

La thrombopénie fœtale ou néonatale par allo-immunisation survient lorsqu'il existe une incompatibilité plaquettaire entre la mère et le père du fœtus ou du nouveau-né. En effet, il existe des antigènes à la surface des plaquettes nommés HPA (Human Platelet Antigen) qui leur sont spécifiques. Une thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation a lieu lorsque le père transmet un ou des antigènes HPA non présents chez la mère. Son système immunitaire crée alors des anticorps contre ces antigènes qui ont la capacité de traverser la barrière fœto-placentaire. Il existe alors un phénomène d'allo-immunisation contre les antigènes hérités du père présents sur les plaquettes fœtales. Le même mécanisme est retrouvé lors d'une incompatibilité anti-érythrocytaire Rhésus. Cependant, dans le cadre d'une incompatibilité plaquettaire, les troubles hémorragiques peuvent survenir dès la première grossesse. En l'absence de programmes de dépistage, la pathologie est presque toujours détectée seulement après la naissance de l'enfant. En général, le diagnostic d'une thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation chez un couple sans antécédent est effectué de manière fortuite lorsque des signes cliniques d'hémorragie sont visibles ou lors d'une découverte de thrombopénie chez le nouveau-né. Le risque pour un couple de récurrence d'allo-immunisation plaquettaire est très important. Ainsi, le taux de récurrence d'une nouvelle allo-immunisation contre l'antigène plaquettaire pour les futures grossesses est presque de 100% [1]. Lors de thrombopénies sévères du fœtus ou du nouveau-né, l'étiologie la plus fréquemment retrouvée est l'allo-immunisation plaquettaire. L'incidence de cette incompatibilité materno-fœtale est estimée entre 1/800 à 1/1000 naissances [2].

Les plaquettes sanguines sont :

- des éléments anucléés, discoïdes au repos, de diamètre de 4 à 5 micromètres.
- les plus petits éléments figurés du sang,
- formées dans la moelle osseuse par le phénomène de thrombopoïèse : fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes (ce sont de grandes

cellules de la moelle osseuse, chaque mégacaryocyte produit 2000 à 5000 plaquettes)

- Ayant une durée de vie de 7 à 10 jours et ensuite éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (mais aussi du foie et de la rate).

Les plaquettes sont essentiellement distribuées dans le compartiment sanguin. La numération plaquettaire normale est supérieure à $150 \cdot 10^9/L$, et ce, tout au long de la vie. Elles ont un rôle fondamental dans l'hémostase primaire. Celles-ci conduisent à l'obstruction d'une lésion capillaire et tissulaire et donc à l'arrêt du saignement grâce au thrombus plaquettaire. Pour assumer leur fonction hémostatique, elles utilisent des glycoprotéines (GP), présentes, en grand nombre, à la surface de la membrane plaquettaire. Les glycoprotéines majeures de la membrane plaquettaire sont présentes sous forme de complexes multimoléculaires qui assurent aux plaquettes les fonctions adhésives indispensables au processus d'hémostase. Elles sont au nombre de trois [Annexe 2] :

- La glycoprotéine Ia-IIa, qui correspond au récepteur du collagène. Elle permet également l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire.
- La glycoprotéine IIb-IIIa, qui correspond au récepteur du fibrinogène et a un rôle dans l'agrégation des plaquettes.
- La glycoprotéine Ib-V-IX, qui est le récepteur du facteur de Willebrand. Elle permet donc l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire.

Sur chacune d'elles, se trouvent des antigènes HPA qui sont la cible d'allo-Anticorps. Il y en a 4 principaux:

- HPA-1 (ou PLA), situé sur la GP IIIa
- HPA-3 (ou Bak), situé sur la GP IIb
- HPA-2 (ou Ko), situé sur la GP Ib
- HPA-5 (ou Br), situé sur la GP Ia

Les gènes HPA exprimant les antigènes HPA sur les glycoprotéines présentent deux allèles possibles a ou b. Lors de l'expression des gènes, les

plaquettes ont trois statuts génétiques possibles : homozygotes (a/a ou b/b) ou hétérozygotes (a/b).

La thrombopénie se définit par un taux plaquettaire inférieur à $150 \cdot 10^9/L$, Elle est considérée comme sévère lorsqu'il est inférieur à $50 \cdot 10^9/L$. Cependant, le risque de saignements cliniquement significatifs est minime : il survient lorsque le taux plaquettaire est inférieur à 30 ou même $20 \cdot 10^9/L$. Chez le fœtus, il atteint $150 \cdot 10^9/L$ à la fin du premier trimestre de la grossesse, ce taux est conservé jusqu'au terme de la grossesse chez un fœtus sain. Une thrombopénie néonatale se définit alors comme un taux plaquettaire inférieur à $150 \cdot 10^9/L$ quel que soit son terme de naissance [3]. La thrombopénie néonatale est une pathologie fréquente en pédiatrie. Son incidence a été estimée à 1% pour les nouveau-nés à terme, et elle représente environ 20 % des nouveau-nés présents dans une unité de soins intensifs néonatale. La thrombopénie due à une cause immunologique (allo- et auto-immune) représente 25-30% des thrombopénies néonatales [4].

Les différences cliniques permettant d'identifier une thrombopénie par allo-immunisation sont [5] :

- une thrombopénie sévère $< 50 \cdot 10^9/L$ dans les 24 heures de naissance
- aucune explication évidente pour la thrombopénie (absence de maladies médicales connues qui pourraient provoquer une thrombopénie)
- l'existence d'antécédents familiaux de thrombopénie néonatale transitoire.

La sévérité de la thrombopénie peut être très variable, elle est notamment souvent plus sévère lorsqu'il y a un antécédent d'allo-immunisation plaquettaire lors des grossesses précédentes chez un couple [5]. La complication la plus grave d'une thrombopénie fœtale ou néonatale est l'hémorragie intracrânienne, celle-ci survenant généralement avant la naissance mais peut également se produire au cours des deux premières journées après la naissance avec un risque de décès ou de séquelles neurologiques périnatales. Tout nouveau-né avec suspicion thrombopénie néonatale par allo-immunisation doit bénéficier d'une échographie transfontanellaire. Le décès survient dans 1 à 7% des cas [1]. En l'absence de décès et de traitement, cette thrombopénie disparaît au bout d'une à deux semaines. Les symptômes

cliniques fréquemment retrouvés sont des hémorragies pétéchiales, un purpura thrombopénique associé à un taux plaquettaire bas. Généralement, une thrombopénie est diagnostiquée à la suite d'un bilan infectieux ou de coagulation. Les thrombopénies néonatales d'origine auto-immune sont très rares.

Le traitement dépend de l'état clinique du nouveau-né et du taux plaquettaire. Il consiste en des transfusions plaquettaires intra-utérines, mais ce traitement comporte des risques importants tels qu'une hémorragie ou une bradycardie fœtale. De plus, la demi-vie de plaquettes transfusées étant très courte, les transfusions plaquettaires devront être répétées souvent (environ 2 fois par mois). Cependant, un traitement non invasif par immunoglobulines ou corticoïdes pendant la grossesse, présentant une efficacité satisfaisante avec moins de risques est davantage utilisé de nos jours. Ce dernier est basé sur celui utilisé en cas de purpura thrombopénique idiopathique. Il n'y a pas de consensus sur l'âge gestationnel pour commencer le traitement prénatal. S'il existe une thrombopénie fœtale sévère, une interruption médicale de grossesse peut être discutée. Le traitement immédiat lors d'une thrombopénie très sévère (taux plaquettaire $<30 \times 10^9/L$), notamment lorsque les signes d'hémorragie sont évidents (pétéchies, ecchymoses, hémorragie cérébrale ou gastro-intestinale), est la transfusion plaquettaire [Annexe 5]. Elle permettra d'élever transitoirement le taux plaquettaire du nouveau-né même si des anticorps maternels sont présents. De plus, des Immunoglobulines intraveineuses peuvent être administrées afin de prolonger la vie des plaquettes incompatibles. Des plaquettes HPA-compatibles peuvent également être obtenues par aphérèse¹ à partir de la mère ou d'un donneur compatible avec l'enfant. Dans ces cas, les immunoglobulines intraveineuses peuvent également fournir une meilleure alternative aux transfusions répétées de plaquettes [3].

Lors de récurrence chez un couple, la thrombopénie néonatale par allo-immunisation sera plus grave. Toute femme enceinte avec antécédent devrait bénéficier d'une surveillance particulière par des unités de médecine fœtale compétentes dans ce domaine [6] [Annexe4]. Plusieurs mesures devraient être prises en compte dans ce cas : tout d'abord déterminer s'il existe une incompatibilité

¹ Technique de prélèvement de certains composants sanguins par circulation extracorporelle du sang. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et extraits, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au donneur (de sang) ou au patient (aphérèse thérapeutique)

materno-fœtale, évaluer le degré de gravité, le risque de thrombopénie fœtale/néonatale, puis instaurer une prise charge thérapeutique de cette thrombopénie par allo-immunisation si elle existe. Le génotypage HPA paternel peut être utilisé afin de déterminer à 100% (si homozygote) ou à 50% (si hétérozygote) les antigènes impliqués. Dans le dernier cas, il est possible d'effectuer un génotypage HPA du fœtus à partir de cellules prélevées lors d'une amniocentèse ou à partir du plasma maternel en utilisant des techniques de diagnostic prénatal. Le meilleur moyen d'évaluer la gravité d'une thrombopénie fœtale par allo-immunisation est d'effectuer un prélèvement de sang fœtal afin de mesurer le taux plaquettaire fœtal. Cependant, cette technique comporte :

- un risque d'hémorragie, d'autant plus si le fœtus est atteint d'une thrombopénie,
- un risque d'accouchement prématuré ou même de mort in utero,
- et de stimulation du système immunitaire de la mère.

Des méthodes non invasives sont utilisées pour estimer la sévérité d'une thrombopénie fœtale par allo-immunisation pendant la grossesse comme tester le sérum maternel afin de mettre en évidence ou non des anticorps dirigés contre les antigènes des plaquettes. La prise en charge diffère selon la gravité de l'atteinte fœtale : de la simple surveillance de la grossesse et dosage des anticorps jusqu'à l'injection d'immunoglobulines, de corticoïdes avec naissance par césarienne programmée.

La technique MAIPA [Annexe3] qui correspond à un ELISA² couplé à une immunocapture est la technique utilisée dans des laboratoires spécialisés afin de mettre en évidence les anticorps anti-HPA [Annexe3].

Cependant, c'est seulement dans 20 à 35% des cas qu'un anticorps spécifique contre le système HPA est retrouvé dans le sérum maternel.

Outre les antigènes HPA, les plaquettes possèdent à leur surface les antigènes HLA. Il est estimé qu'au cours de la grossesse environ un tiers des femmes s'immuniserait et développerait des anticorps anti-HLA contre les antigènes paternels [8]. Il serait donc possible que ces anticorps anti-HLA puissent entraîner

² Méthode immuno-enzymatique

des thrombopénies néonatales/fœtales. Le taux et la spécificité des anticorps dirigés contre les antigènes HLA exprimés à la surface des plaquettes pourraient être associés à la gravité de la thrombopénie néonatale. Toutefois, l'implication de ces anticorps anti-HLA dans la survenue de la thrombopénie néonatale est controversée. Ainsi, la fréquence élevée de l'allo-immunisation anti-HLA n'est pas en faveur d'une relation significative entre les anticorps anti-HLA et les thrombopénies néonatales par allo-immunisation [8].

L'hypothèse de cette étude est que d'autres processus d'allo-immunisation que celui produisant des allo-anticorps anti-HPA peuvent produire des thrombopénies fœtales/néonatales

Question de recherche :

- Quelle est la prévalence des incompatibilités plaquettaires materno-fœtales de 2006 à fin 2015 dans la région PACA ?
- Quelle est la fréquence et quel est le rôle des anticorps anti-HPA et anti-HLA retrouvés dans cette pathologie ?
- Quelles sont les manifestations cliniques et paracliniques qui s'expriment en fonction du type d'anticorps retrouvés ?

Aussi, à partir de cas cliniques ayant corrélé la production d'allo-anticorps anti-HLA avec le risque de thrombopénie néonatale, l'**objectif principal** est de:

- Déterminer la prévalence des allo-anticorps anti-HLA chez les nouveau-nés et fœtus atteints de thrombopénie par allo-immunisation ainsi que leur rôle dans cette pathologie.

Les objectifs secondaires sont :

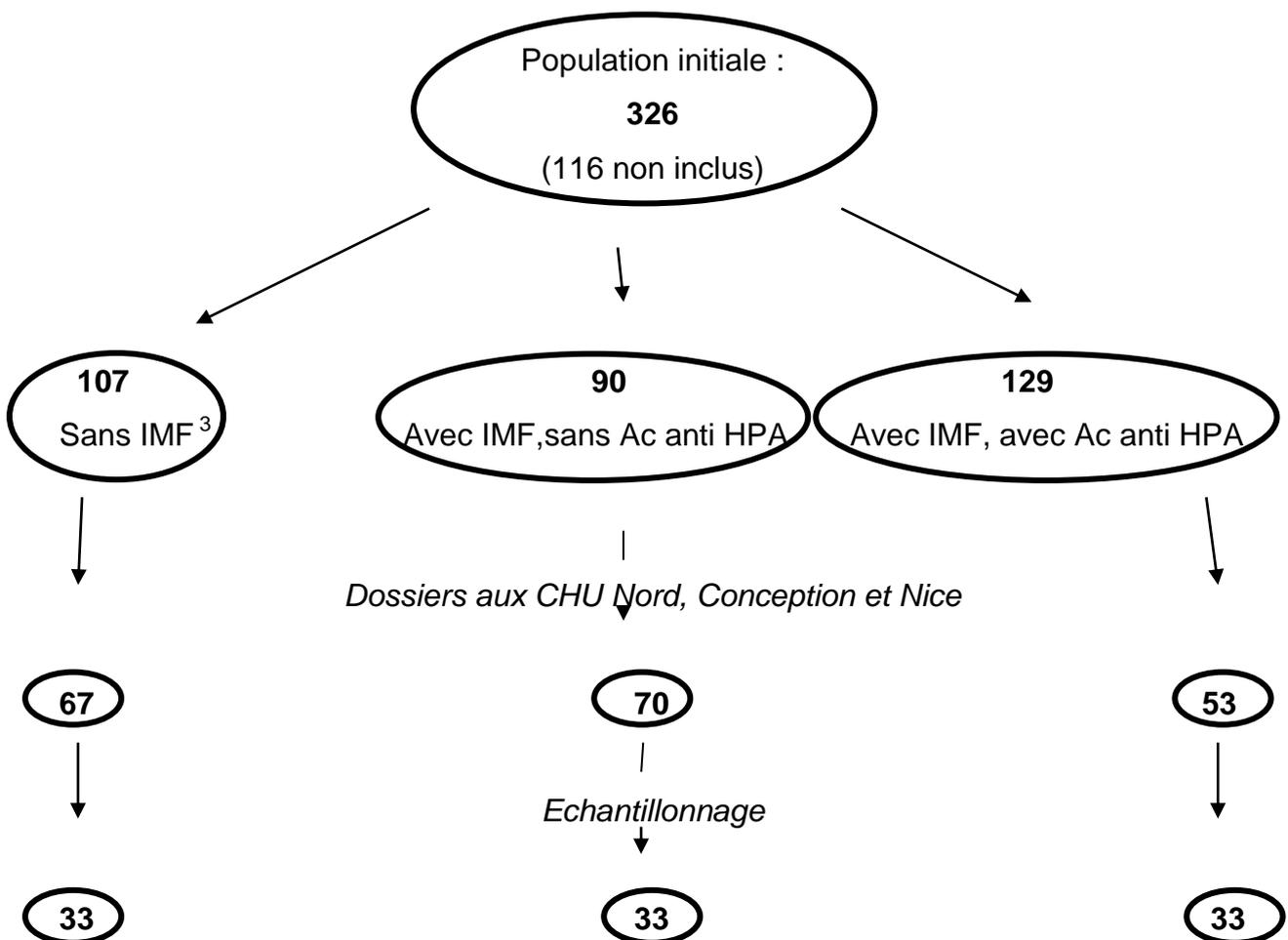
- Evaluer la prévalence des incompatibilités plaquettaires materno-fœtales dans la région PACA de janvier 2006 à novembre 2015
- Déterminer les caractéristiques cliniques et para-cliniques de cette population.

Matériel et méthode

Afin d'étudier la prévalence et le rôle des anticorps anti-HLA dans les thrombopénies fœtales ou néonatales par allo-immunisation, une étude rétrospective a été réalisée à partir des données cliniques et para-cliniques recueillies au sein de trois populations :

- sans incompatibilité plaquettaire materno-fœtale,
- avec incompatibilité et sans anticorps anti-HPA,
- avec incompatibilité et avec anticorps anti-HPA

Cette étude rétrospective comparative a été réalisée sur dossiers.



³ IMF = incompatibilité materno-fœtale

Ces trois groupes ont été formés par échantillonnage aléatoire (tirage au sort) à partir d'une population initiale ayant pour :

- **Critères d'inclusion** : cas de suspicion d'allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale envoyés au laboratoire d'histocompatibilité à l'EFS (Etablissement Française du Sang) de janvier 2006 à novembre 2015 provenant des Centres Hospitaliers Universitaires de Marseille et de Nice.

- **Critères de non inclusion** : absence de génotypage plaquettaire chez la mère et/ou le fœtus ou nouveau-né, absence d'un dosage des anticorps anti-HPA ou anti-HLA à partir des sérums maternels

- **Critère d'exclusion** : dosage des anticorps anti-HPA ou anti HLA non interprétable.

Certains dossiers ont ensuite dû être exclus par manque de données, voire perte de dossier, la population finale étant composée de :

	pas d'IMF pas d'Ac anti-HPA	IMF sans Acanti-HPA	IMF avec Acanti-HPA	
NORD	9	11	8	<i>28</i>
CONCEPTION	4	6	8	<i>18</i>
NICE	6	3	4	<i>13</i>
	<i>19</i>	<i>20</i>	<i>20</i>	

Soit **59 dossiers** dont 19 sans incompatibilité materno-fœtale, 20 avec incompatibilité mais sans anticorps anti-HPA, 20 avec incompatibilité et avec anticorps anti-HPA.

Les données maternelles recueillies sont :

- gestité/parité,
- antécédents personnels notables (notamment toute pathologie pouvant intervenir sur le taux plaquettaire),
- terme de la grossesse en semaines d'aménorrhée auquel la suspicion d'allo-immunisation a été évoquée,

- traitement éventuel, surveillance (hospitalisation, suivi en hôpital de jour),
- déroulement de la grossesse (physiologie ou pathologique : toute pathologie associée à la grossesse comme un diabète ou de l'hypertension, tout suivi particulier comme une hospitalisation, un suivi en hôpital de jour ou dans le service de diagnostic prénatal),
- recours à une interruption médicale de grossesse ou non,
- taux de plaquettes maternelles à l'accouchement (normale : $>150 \cdot 10^9/L$; pathologie : $<150 \cdot 10^9/L$),
- modalités d'accouchement (voie basse, césarienne programmée ou césarienne en urgence).

Les données fœtales/néonatales recueillies sont :

- terme de naissance en semaines d'aménorrhée,
- adaptation à la vie extra-utérine à la naissance (score d'Apgar à 1 minute),
- taux de plaquettes ($\cdot 10^9/L$) à J0, J3 et J8 (J0 étant le jour de la naissance),
- résultat de l'échographie transfontanellaire, (qui permet d'évaluer l'évolution de l'état clinique du nouveau-né)

Cette collecte de données a été réalisée grâce à une fiche de recueil [annexe1]. La transcription des données s'est faite à partir du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Les résultats de l'étude sont présentés sous forme de pourcentages ; les comparaisons des pourcentages ont été réalisées avec le test non paramétrique exact de Fisher, en utilisant le logiciel (Med-Calc, Mariakerke, Belgium). Les résultats ont été considérés significatifs, quand la valeur de p était inférieure à 0,05.

Résultats

1) Prévalence des cas de suspicion de thrombopénie foétale/néonatale par allo-immunisation en région PACA

De janvier 2006 à novembre 2016, il y a eu 326 cas de suspicion de thrombopénies foétales/néonatales par allo-immunisation dans la région PACA. Sachant qu'il y a environ 60 034 naissances par an en région PACA [23], l'étude étant faite sur 179 mois, il y a eu donc 895 537 naissances. La prévalence de cas de suspicion de thrombopénie foétale/néonatale par allo-immunisation dans la région PACA est donc de 0,04%.

La population est composée de :

- 19 sur 59 (32%) mères qui ne présentent pas d'incompatibilité plaquettaire materno-foétale/néonatale,
- 20 sur 59 (34%) qui présentent une incompatibilité sans anticorps anti HPA,
- 20 sur 59 (34%) qui présentent une incompatibilité avec présence d'anticorps anti HPA.

2) Prévalence des allo-anticorps anti-HLA dans cette étude

Concernant les anticorps anti HLA, la population présente :

- 36 sur 59 (61%) mères ont dans leur sérum des anticorps anti HLA de classe I,
- 28 sur 59 (47%) des anticorps anti HLA de classe II,
- et 28 sur 59 (47%) d'entre elles ont des anticorps anti HLA de classe I et de classe II.

Concernant les mères présentant des anticorps anti HLA de classe I : 6 (17%) ne présentaient pas d'incompatibilité plaquettaire materno-foétale/néonatale, 16 (44%) présentaient une incompatibilité mais pas d'anticorps anti HPA, 14 (39%) présentaient une incompatibilité avec la présence d'anticorps anti HPA.

Parmi celles présentant des anticorps anti-HLA de classe II, 4 (14%) ne présentaient pas d'incompatibilité plaquettaire materno-fœtale/néonatale, 12 (43%) présentaient une incompatibilité sans anticorps anti HPA, 12 (43%) présentaient une Incompatibilité avec la présence d'anticorps anti HPA.

3) Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population maternelle

		Effectif (n=59)	Pourcentage %
<u>GESTITE</u>	=1	17	29
	>1	42	71
<u>PARITE</u>	=1	18	30
	>1	41	70
<u>ANTECEDENT PERSONNEL MATERNEL</u>	NON	46	78
	OUI	13	22
<u>TERME DIAGNOSTIC</u>	DEBUT GROSSESSE	11	19
	ECHO T2	12	20
	ECHO T3	12	20
	ACCOUCHEMENT	24	41
<u>TAUX PLAQUETTE MATERNEL</u>	NORMAL	50	85
	ANORMAL	9	15
<u>DEROULEMENT GROSSESSE</u>	NORMAL	19	32
	PATHOLOGIQUE	40	68
<u>TRAITEMENT AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	SANS	41	69
	AVEC	18	31
<u>INTERRUPTION MEDICALE DE GROSSESSE</u>	OUI	21	36
	NON	38	64
<u>MODALITE ACCOUCHEMENT</u>	VOIE BASSE	14	37
	CESARIENNE PROGRAMMEE	17	45
	CESARIENNE EN URGENCE	7	18

Figure 1 : données maternelles

Premier constat :

- Les grossesses pour lesquelles le diagnostic a été fait en début de grossesse ont toutes eu un antécédent de thrombopénie foetale/néonatale allo-immune au cours d'une grossesse précédente.

Il est aussi à noter que :

➤ Pour les grossesses d'évolution normale :

- 45% donnent lieu à un accouchement par voie basse,
- 35% avec une césarienne programmée,
- 20% avec une césarienne en urgence,
- et 0% ont eu recours à une interruption médicale de grossesse.

➤ Pour les grossesses pathologiques :

- 18% d'accouchement par voie basse,
- 28% par césarienne programmée,
- 20% par césarienne en urgence,
- et 34% ont eu recours à une interruption médicale de grossesse due à la présence de dilatation ventriculaire au niveau du cerveau foetal diagnostiquée lors de l'échographie du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre.

4) Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population foetale/néonatale

		Effectif (n=38)	Pourcentage %
<u>PREMATURE</u>	NON	26	93
	OUI	12	7
<u>SCORE D'APGAR A 1 MIN</u>	<3	3	8
	>3 ET <7	6	16
	>7	29	76
<u>TAUX PLAQUETTES NOUVEAU-NE A J0 (*10⁹/L)</u>	<70	20	65
	>70	11	35
<u>TAUX PLAQUETTES NOUVEAU-NE A J3 (*10⁹/L)</u>	<70	12	52
	>70	11	48
<u>TAUX PLAQUETTES NOUVEAU NE A J8</u>	<70	5	24
	>70	16	76
<u>ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLE</u>	NORMALE	12	40
	ANORMALE	2	7

Figure 2 : Données néonatales

En règle générale, le dosage du taux plaquettaire néonatal n'étant fait que sur signes cliniques du nouveau-né, l'effectif de la population globale chez lequel il a été fait est diminué. De même pour l'échographie transfontanellaire, elle n'a été réalisée que pour 53% des nouveau-nés.

Certains nouveau-nés (13 soit 34%) ont été traités par transfusion plaquettaire, dont :

- 46% (6 cas) soit presque la moitié, qui n'ont eu qu'une transfusion plaquettaire,
- 31% (4 cas) ont eu 2 transfusions,
- et 23% ont eu 3 transfusions ou plus (1 cas 3 transfusions, et 2 cas en ont eu 4).

5) Rôle des anticorps anti HLA (unité : nombre d'individus)

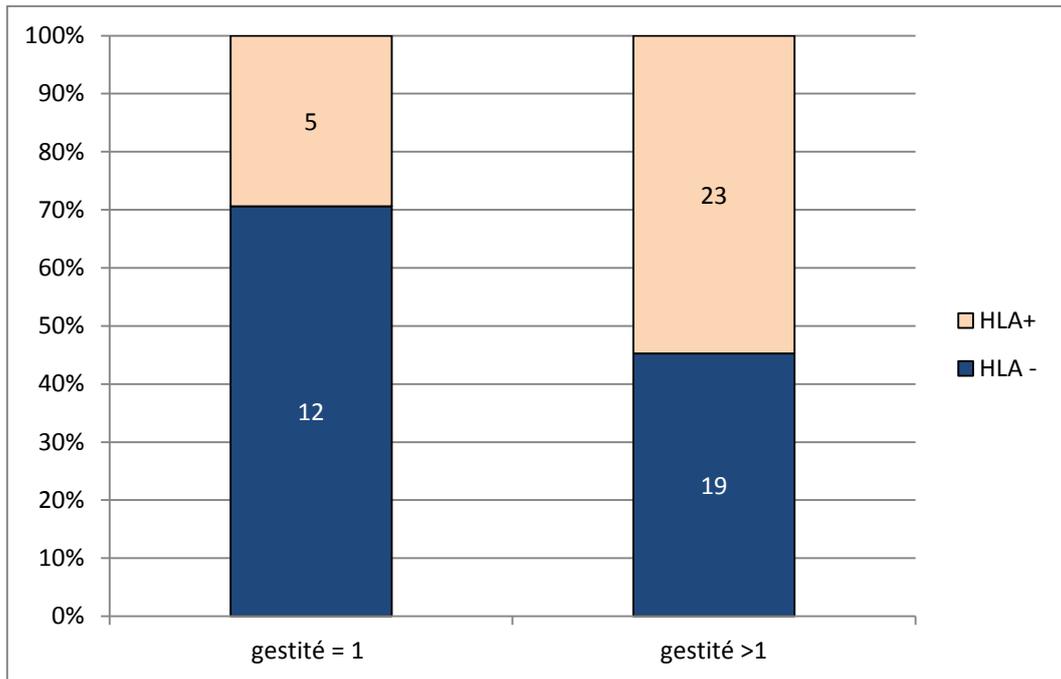


Figure 3 : Rôle des anticorps anti HLA en fonction de la gestité ($p=0,09$) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

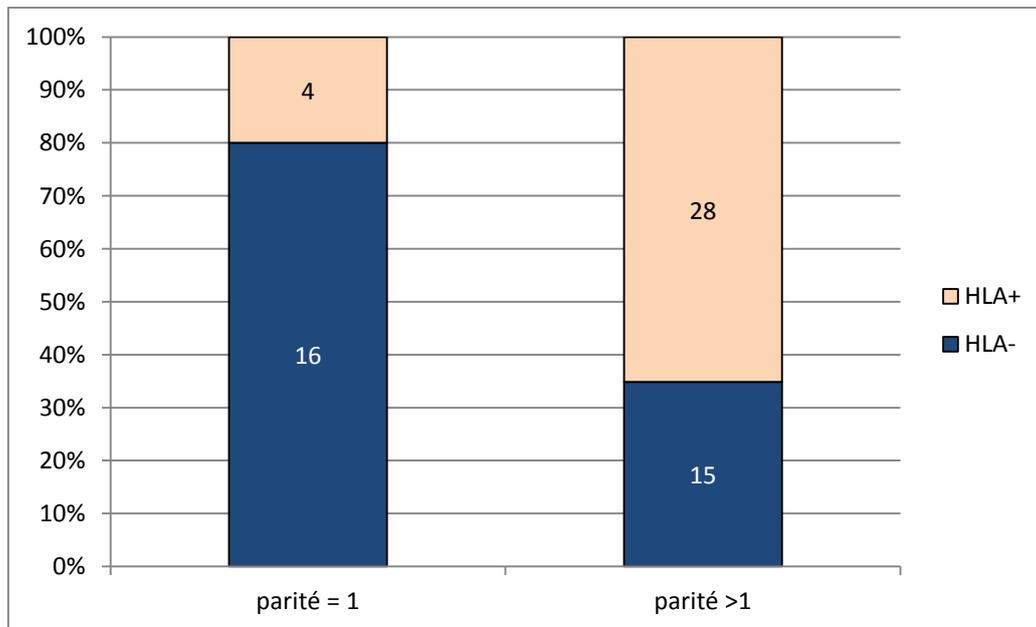


Figure 4 : Rôle des anticorps anti HLA en fonction de la parité ($p=0,02$) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

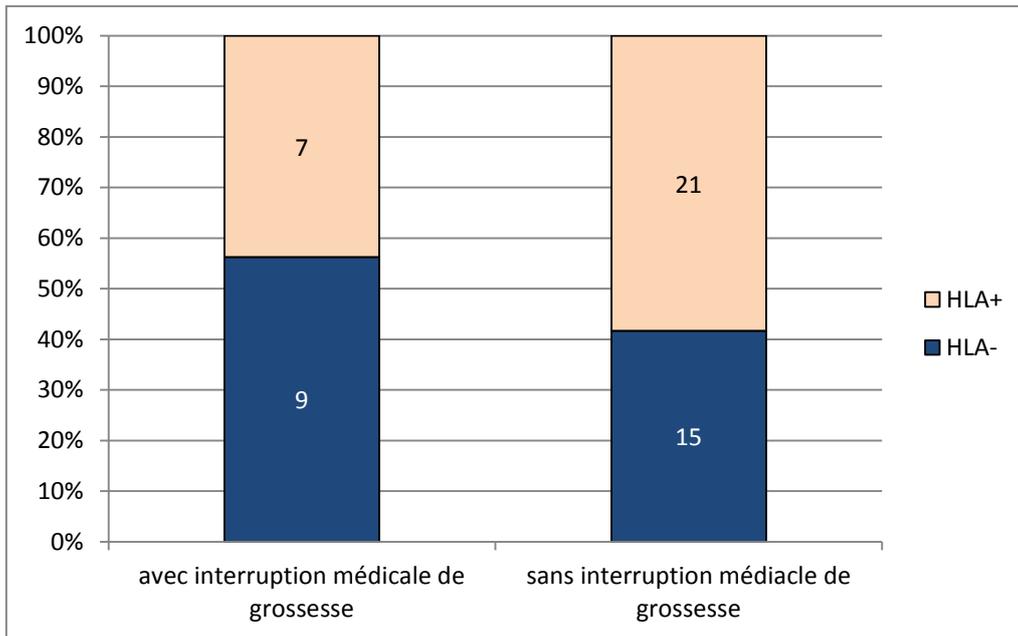


Figure 5 : Rôle des anticorps anti HLA dans la réalisation d'une interruption médicale de grossesse (p=0,4) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

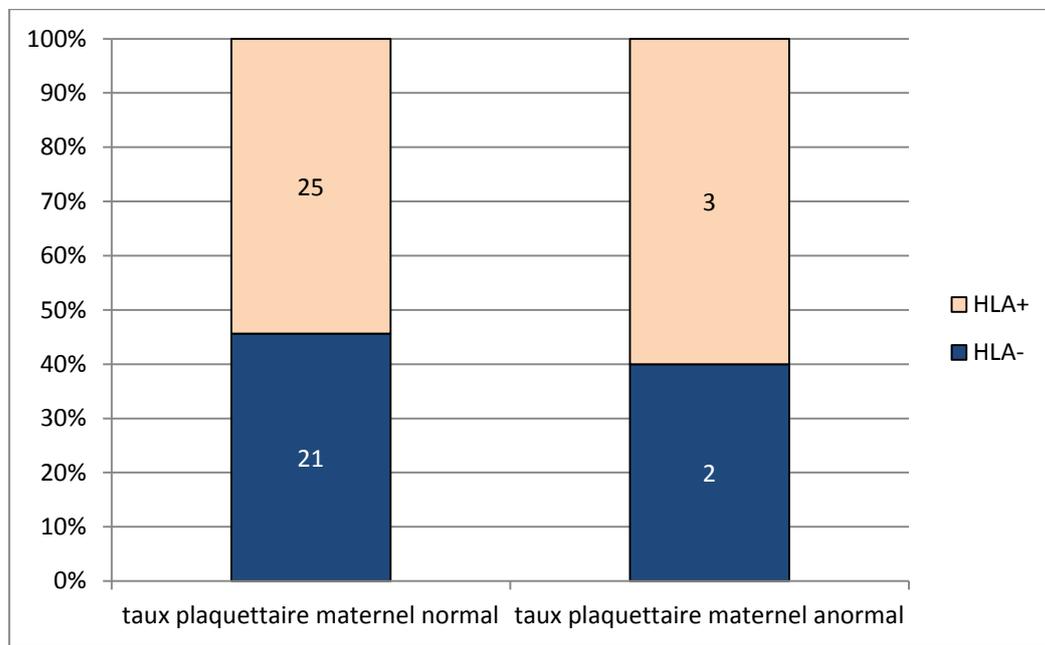


Figure 6 : Rôle des anticorps anti HLA dans le taux plaquettaire maternel (p=1) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

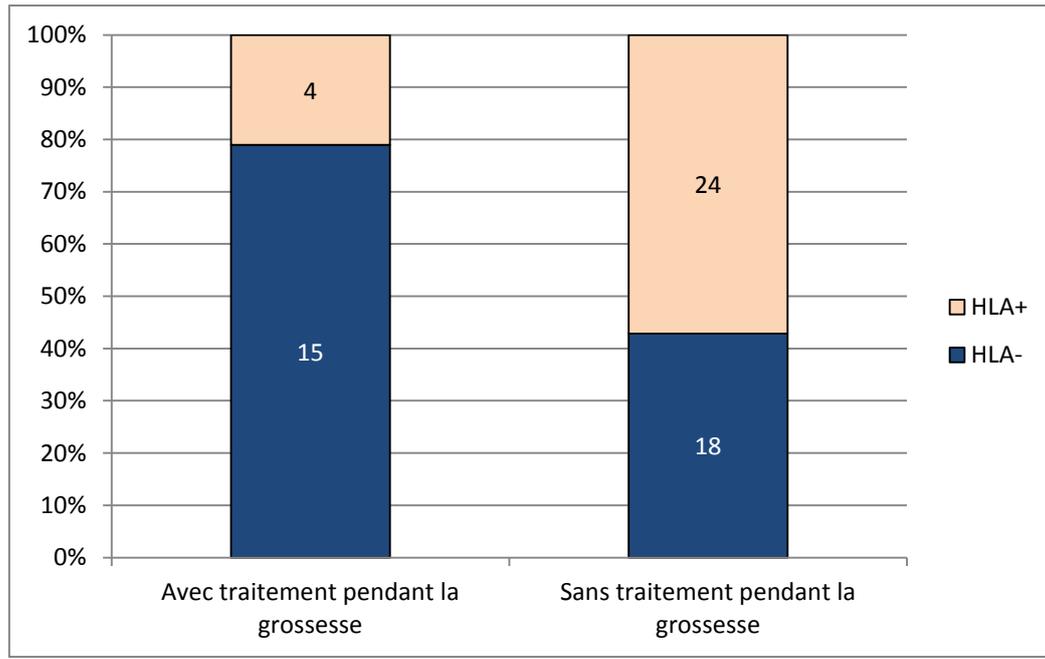


Figure 7 : Rôle des anticorps anti HLA dans l'utilisation d'un traitement pendant la grossesse ($p=0,7$) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

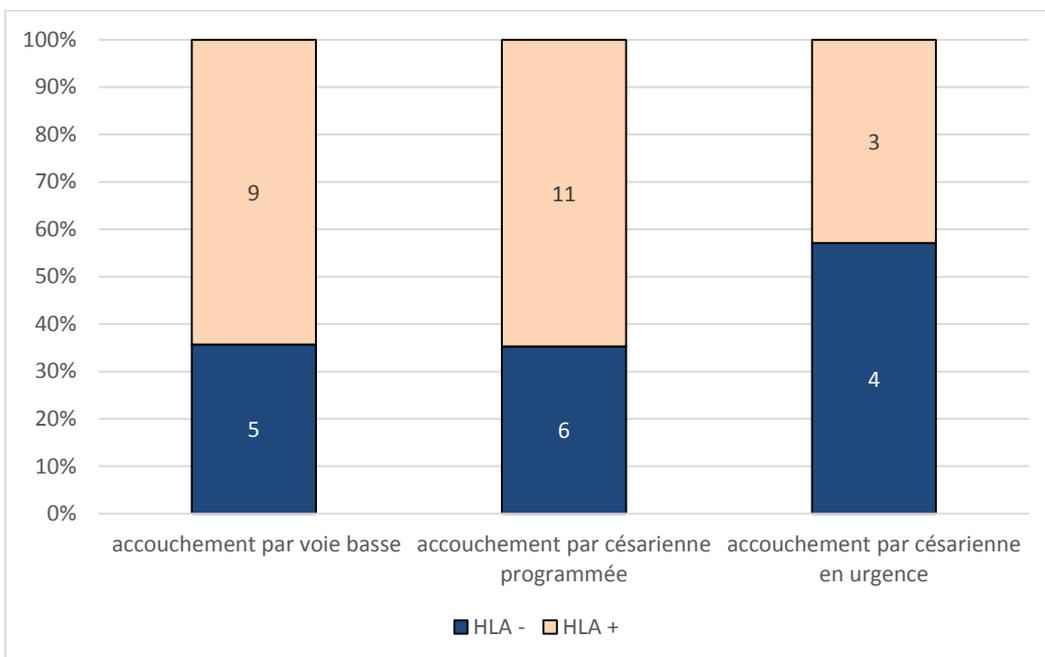


Figure 8 : Rôle des anticorps anti HLA dans la modalité d'accouchement ($p=0,6$) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

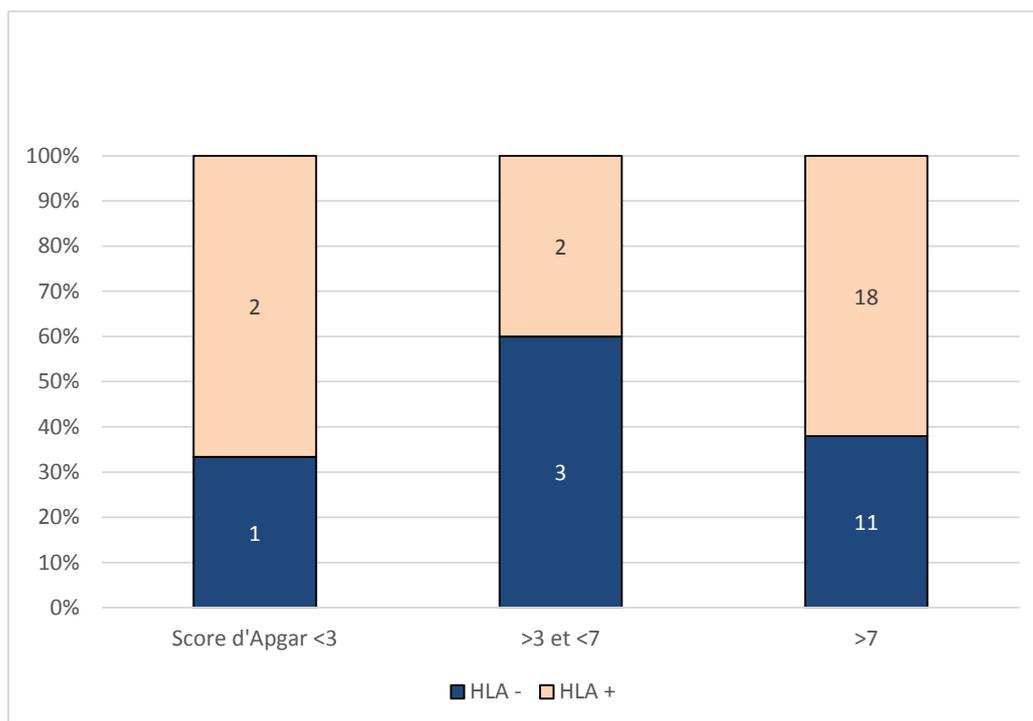


Figure 9 : Rôle d'anticorps anti HLA dans le score d'Apgar (p=0,9) (le pourcentage en ordonnée correspond à la proportion de la présence ou l'absence de détection d'anticorps anti-HLA dans le sérum maternel en fonction de la condition clinique identifiée en abscisse)

Afin de mettre en évidence le rôle des anticorps anti HLA sur le taux plaquettaire néonatal, celui-ci est comparé entre 3 groupes : présence d'anticorps anti HPA, anti HLA de classe I et anti HLA de classe II :

	anticorps anti HPA -	anticorps anti HPA +		anticorps anti HLA1 -	anticorps anti HLA1 +		anticorps anti HLA2 -	anticorps anti HLA2 +	
taux plaquettaire J0 et J3 <70	15 (63%)	5 (71%)		4 (67%)	14 (64%)		9 (69%)	11 (65%)	
taux plaquettaire J0 et J3 >70	9 (37%)	2 (29%)	p=1	2 (33%)	8 (36%)	p=1	4 (31%)	6 (35%)	p=1

Figure 10 : rôle des différents types d'anticorps sur le taux plaquettaire néonatal

Analyse et discussion

1) Difficultés, limite et biais

Il a été difficile de recueillir toutes les informations à partir de la population faite par échantillonnage aléatoire. En effet, de nombreux dossiers ayant disparu ainsi que de nombreuses données manquantes ou difficilement identifiables du fait de la densité d'informations et d'examen sur certains dossiers ont compliqué le recueil de données.

Le faible effectif de la population étudiée ($n = 59$) constitue la principale limite de ce travail.

Un **biais d'information** est présent, les données ayant été récupérées sur les dossiers, certaines ont pu être non ou mal retranscrites. De plus, il existe un **biais de confusion** sur certaines données : en effet le terme de naissance pourrait influencer la modalité d'accouchement ainsi que l'adaptation à la vie extra utérine du nouveau-né.

2) Prévalence des cas de thrombopénie foétale/néonatale par allo-immunisation en région PACA et des allo-anticorps anti-HLA dans cette étude

Dans cette étude, la prévalence de cas de suspicion de thrombopénie foétale/néonatale par allo-immunisation dans la région PACA est de 0,04%. Elle est en dessous de celle des pays scandinaves qui déclarent que la prévalence de cette pathologie est de 0.1%. Cette différence de prévalence peut être liée à trois facteurs :

- L'absence d'exhaustivité du dépistage de la thrombopénie néo-natale par les cliniciens. Cette pathologie est rare et mal connue.
- Toutes les demandes biologiques de la région PACA ne sont pas traitées par le laboratoire d'immunologie plaquettaire de Marseille. En effet, elles

sont dépendantes de conventions entre les établissements de santé et le laboratoire.

- Sur le plan scientifique, le risque d'allo-immunisation est différent selon la population étudiée de par leur statut génétique

3) Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population maternelle

La thrombopénie néonatale secondaire à l'allo-immunisation anti-HPA est le plus souvent diagnostiquée à la naissance [9]. Cependant, dès la 14 SA (semaine d'aménorrhée), les anticorps anti-HPA traversent la barrière placentaire, les antigènes étant exprimés dès la 16^{ème} et la 18^{ème} SA, la thrombopénie peut alors apparaître précocement, aux alentours de la 20^{ème} SA. L'hémorragie intra cérébrale qui survient dans 10 à 20% des cas peut entraîner le décès ou d'importantes lésions cérébrales [10] chez le fœtus. Aussi, les thrombopénies fœtales/néonatales par allo-immunisation peuvent être révélées au cours des échographies du 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse. Dans notre population, 40% des suspicions de diagnostic de cette pathologie ont été réalisées lors des échographies, révélant une augmentation du diamètre des ventricules cérébraux [figure1].

En général, c'est à la naissance et à la suite d'une grossesse d'évolution normale avec apparition de purpura ou pétéchies dans les premières heures de vie, que le diagnostic est envisagé. Dans l'étude présentée, le diagnostic a été porté au moment de l'accouchement dans 41% de la population étudiée [figure1].

Dans notre étude, 70% des mères avaient une parité>1 mais la notion d'antécédent de thrombopénie n'est retrouvée que chez 22% des mères [figure1]. Il est possible qu'il n'y ait pas eu de diagnostic fait pour la première grossesse, les signes cliniques étant inexistantes ou la numération plaquettaire n'étant pas réalisée systématiquement. Cependant, la connaissance dès la première grossesse de la thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation est essentielle puisque le risque de récurrence pour les grossesses futures chez un couple est de presque 100% [10]. Tout antécédent nécessite la mise en place d'un suivi particulier dans un centre spécialisé lors des grossesses ultérieures [13]. Ceci explique que le diagnostic soit

fait en début de grossesse dans 19% des cas, tous présentant un antécédent de thrombopénie foétale/néonatale par allo-immunisation [figure1].

Dans notre étude, la plupart des nouveau-nés sont nés à terme, seuls 7% des nouveau-nés sont prématurés [figure2]. 45% des nouveau-nés sont nés par césarienne programmée et 37% des nouveau-nés de notre étude sont nés par voie basse [figure1]. Il n'existe pas de recommandations sur les modalités et le terme d'accouchement des fœtus atteints de thrombopénie par allo-immunisation. Cependant, une étude montre que seuls 10% des nouveau-nés nés par césarienne présentent une hémorragie alors que 26% des nouveau-nés nés par voie basse montrent des signes d'hémorragie à l'IRM [10]. En général, ces hémorragies sont minimales et peu ou pas symptomatiques et des hématomes au niveau du crâne peuvent aussi être retrouvés chez les nouveau-nés nés par césarienne. Toutefois, la naissance par césarienne doit être privilégiée car elle permet de planifier la transfusion plaquettaire [10] et de minimiser les traumatismes foétaux notamment par extraction instrumentale [12]. « La césarienne programmée à 39 SA permet de prévenir d'une hémorragie intra cérébrale qui peut survenir pendant l'accouchement » [11]. Si l'accouchement s'effectue par voie basse, il doit être aussi programmé afin d'assurer la meilleure prise en charge possible à la naissance du nouveau-né, et il est déconseillé d'utiliser des forceps, ventouse, électrodes de cuir chevelu ou d'effectuer un prélèvement de sang foetal au niveau du cuir chevelu. Ces pratiques peuvent déjà entraîner par elles même des hémorragies du cuir chevelu [11]. Il convient également de s'assurer de la possibilité d'une transfusion et d'une prise en charge pédiatrique à la naissance à n'importe quelle heure et n'importe quel jour [11], ce qui justifie la réalisation d'une césarienne programmée. Dans cette étude, le diagnostic a été pratiqué majoritairement à la naissance, ce qui explique le fort pourcentage d'accouchement par voie basse.

La thrombopénie foétale/néonatale par allo-immunisation est parfois associée aussi à une thrombopénie maternelle ou purpura thrombopénique auto immuns. Le taux plaquettaire maternel est rarement pathologique, parfois associé à une pathologie maternelle. Ce taux est pathologique chez seulement 15% des mères [figure1]. Dans notre étude, il est aussi à noter que 36% des mères ont eu recours à une interruption médicale de grossesse [figure1], associée ou non à une thrombopénie foétale. Aussi, ce type de processus d'allo-immunisation peut entraîner

des lésions fœtales irréversibles et donc le décès du fœtus au deuxième et au troisième trimestre de grossesse.

« Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne la prise en charge en période prénatale » [10]. Le traitement prénatal n'a été pratiqué que chez 31% des mères alors que le diagnostic avait été réalisé chez 59% des mères de la population initiale pendant la grossesse [figure1]. En effet, l'hémorragie intra cérébrale, complication la plus grave, entraîne d'importantes lésions neurologiques. Dans ce cas, il est important que la prise en charge soit multidisciplinaire en tenant compte de l'avis d'un neurologue pédiatrique et néonatalogiste. Le diagnostic de l'hémorragie intracérébrale s'effectue par échographie, imagerie par résonance magnétique fœtale (IRM) qui permet d'apprécier la gravité des dommages cérébraux ainsi que leur pronostic [10].

4) Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population fœtale/néonatale

:

La thrombopénie, même sévère, n'empêche pas systématiquement une adaptation à la vie extra utérine satisfaisante. En effet, 76% des nouveau-nés présentent une bonne adaptation à la naissance [figure2].

« Des études antérieures [21] [22] ont montré que la numération plaquettaire fœtale atteint $150 \times 10^9/L$ à la fin du premier trimestre de la grossesse et ce niveau est maintenu ou augmenté à terme pour les fœtus sains » [3]. La thrombopénie néonatale peut être définie par une numération plaquettaire $< 150 \times 10^9/L$. En effet, 98% des nouveau-nés à terme ont un taux de plaquettes $> 150 \times 10^9/L$ à la naissance [3]. Le taux plaquettaire néonatal augmente spontanément. Dans la majorité des cas, la thrombopénie se résout rapidement. En effet, un taux plaquettaire inférieur à $70 \times 10^9/L$ est retrouvé chez 20 nouveau-nés le jour de la naissance, alors que seulement 5 nouveau-nés ont ce taux plaquettaire pathologique à huit jours de vie [figure2]. Si la thrombopénie n'est pas sévère (taux supérieur à $30 \times 10^9/L$), une simple surveillance clinique et paraclinique du nouveau-né peut être mise en place, ce n'est qu'en cas d'aggravation qu'une transfusion plaquettaire est

envisagée [9]. Ceci explique qu'une transfusion plaquettaire n'ait été réalisée que chez 13 nouveau-nés. Le risque hémorragique étant principalement présent lorsque le taux plaquettaire est inférieur à $30 \times 10^9/L$, celui-ci doit donc être maintenu au-dessus de ce taux pendant la première semaine de vie. « Le taux plaquettaire chute chez tous les nouveau-nés entre le quatrième et septième jour de vie. Il est donc important de noter que tous les individus ayant une thrombopénie néonatale par allo-immunisation doivent être surveillés afin de s'assurer que leur numération plaquettaire retrouve un taux normal » [3].

Dans la majorité des cas, la thrombopénie se résout en une semaine sans laisser de séquelles au long terme. Tous les nouveau-nés chez lesquels le diagnostic de thrombopénie fœtale/néonatale a été fait devraient bénéficier d'une échographie crânienne afin de diagnostiquer une éventuelle hémorragie intracérébrale, qui est associée à un risque très élevé de problèmes neuro-développementaux graves, y compris la paralysie cérébrale [3]. Il est à noter que dans notre étude, seuls 18 nouveau-nés sur 38 ont bénéficié par échographie transfontannellaire [figure1].

5) Rôle anticorps anti HLA :

La prévalence des allo-anticorps anti-HLA (61%) dans cette étude est élevée par rapport à celle de la population générale (20% à 40%) ou celle des donneurs de plaquettes (40%, données du laboratoire HLA de l'Établissement Français du Sang à Marseille). Cette prévalence peut s'expliquer par la recherche d'anticorps anti-HLA juste après la grossesse, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des études. Une autre hypothèse pourrait être que les anticorps anti HLA sont d'autant plus présents lorsque la mère a eu plus d'une grossesse ou plus d'un enfant [Figure 3 et 4]. En effet, une immunisation HLA se produit à chaque grossesse. Dans cette étude, 70% des femmes sont multipares et statistiquement, il existe une corrélation entre la fréquence de détection des allo-anticorps anti-HLA et la gestation ($p=0.09$) et la parité ($p=0.02$). Les anticorps anti-HLA de classe II sont moins fréquents que les anticorps anti-HLA de classe I et sont toujours associés aux anticorps anti HLA II. Ce

rapport est identique aux donneurs féminins de plaquettes ayant eu au moins une gestation (données laboratoire HLA EFS à Marseille).

Le rôle pathogène de ces allo-anticorps anti-HLA au contraire de celui des anticorps anti-HPA dans la thrombopénie néonatale par allo-immunisation est aujourd'hui très controversé. « Malgré l'importance des cas de l'allo-immunisation, de nombreuses études ne retrouvent pas de relation significative entre les anticorps anti-HLA et la thrombopénie néonatale par allo-immunisation, suggérant ainsi que les anticorps anti-HLA n'en sont pas responsables. » De manière surprenante, dans notre étude, la sévérité de la thrombopénie n'est pas associée à la présence des allo-anticorps anti-HPA.

L'absence de corrélation entre la détection des allo-anticorps anti-HLA avec la sévérité des thrombopénies confirme les résultats publiés [2]. Aussi, dans la littérature, une faible incidence de thrombopénie néonatale par allo-immunisation par rapport à l'incidence des anticorps anti-HLA retrouvés dans le plasma des femmes enceintes (7-39%) est toujours ouverte à la discussion. Des allo-anticorps anti-HLA dans le sang de cordon sont détectés seulement dans 13% des cas et leur présence n'est pas corrélée à la thrombopénie néonatale. Certains auteurs pensent que les anticorps anti-HLA de classe I ne provoquent qu'exceptionnellement des cytopénies néonatales parce qu'ils sont absorbés par des antigènes HLA de classe I présents dans les tissus placentaires, et donc ils ne sont pas dans la circulation fœtale en quantité suffisante pour réduire de façon significative le nombre de plaquettes. » [2] [8] [9] [14]. Au final, seuls des cas sporadiques associés à une thrombopénie néonatale par allo-immunisation anti-HLA ont été publiés. Dans notre étude, aucun anticorps anti-HLA n'était détecté par la technique LCT. Récemment, une trousse « Luminex » permettant de révéler la fixation de complément sur les immunoglobulines a montré la pathogénicité de ces allo-anticorps anti-HLA dans les transplantations d'organe. Cette trousse n'a pas été testée dans notre étude. De plus, les anticorps anti-HLA sont moins fréquemment retrouvés chez les patientes ayant recours à une interruption médicale de grossesse [figure5]. Les anticorps anti-HLA ne sont donc pas synonymes d'anomalies importantes telles que la dilatation des ventricules latéraux due à une hémorragie. Ceci est donc en faveur d'un rôle non pathologique de ces anticorps.

Outre la sévérité de la thrombopénie, la présence d'anticorps anti-HLA ne semble pas impacter l'adaptation à la vie extra-utérine [figure9], le nombre d'enfants présentant des anticorps anti-HLA ou non se répartissant équitablement dans chaque groupe de score d'Apgar (à 1 minute) : inférieur à 3, entre 3 et 7 et supérieur à 7 [figure7].

Conclusion

La thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation est une pathologie peu fréquente mais potentiellement grave. Il est donc important de la diagnostiquer précocement afin de ne pas retarder la prise en charge de ces enfants. Les signes cliniques/paracliniques d'hémorragie chez le fœtus ou nouveau-né doivent faire suspecter ce diagnostic. Il existe peu de recommandations sur leur prise en charge [Annexe4]. Il serait donc intéressant d'étudier les différentes prises en charge possibles avant et après la naissance afin d'émettre des recommandations admises par tous les praticiens prenant en charge ces fœtus et nouveau-nés.

Cette étude n'a pu mettre en évidence la toxicité des allo-anticorps anti-HLA vis-à-vis des plaquettes du fœtus et du nouveau-né. Cependant, plusieurs biais liés classiquement aux études rétrospectives (perte de données), au nombre d'individus inclus et à l'hétérogénéité clinique de la cohorte nuisent à une conclusion définitive. De plus, l'effet des allo-anticorps anti-HLA peut-être plus subtil que celui des allo-anticorps anti-HPA. Aussi, seule une étude prospective multicentrique pourrait déterminer la réalité de l'absence de l'implication des anticorps anti-HLA dans certaines thrombopénies néo-natales.

De plus, il serait intéressant de rechercher un éventuel rôle des anticorps anti-HLA dans d'autres pathologies allo-immunes.

Bibliographie

1. S., OPHIRA et R., NURIT 2013. Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British journal of haematology* , pp. 304-312.
2. C., KAPLAN, 2005. *Fetal/neonatal allo-immune thrombocytopenias : the unsolved questions*. Saint-Malo, Société française de transfusion sanguine, pp. 131-135.
3. C., SUBARNA et R., IRENE 2012. How I manage neonatal thrombocytopenia. *British journal of haematology*, pp. 155-162.
4. V, GANDEMER, C., KAPLAN et al., 1999. Pregnancy-associated autoimmune neonatal thrombocytopenia : role of maternal HLA genotype. *British journal of haematology*, pp. 878-885.
5. JB, BUSSEL, C., KAPLAN et al., 2005. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatric blood & cancer*, pp. 176-183.
6. A., PETERSON Julie, MCFARLAND Janice G., CURTIS Brian R., and ASTER Richard H. "Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management." *British journal of haematology*, 2013: 3-14.
7. B., BUSSEL James, et al. "Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia." *Pediatric blood & cancer*, 2005: 176-183.
8. C., KAPLAN. "Fetal/neonatal allo-immune thrombocytopenias : the unsolved questions." *XXIle Congrès national de la SFTS*. Saint-Malo: Société française de transfusion sanguine, 2005. 131-135.
9. C., KAPLAN. "les thrombopénies fœtales et néonatales allo immunes." *Transfusion Clinique et Biologique*, 2009: 214-217.
10. K., KILLIE M., KJELDSSEN-KRAGH J., HUSEBEKK A., SKOGEN B., OLSEN J. A., and KRISTIENSEN I. S. "Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia." *BJOG*, 2007: 588-595.
11. Luis, MANN, et al. "Alloimmune neonatal neutropenia and thrombocytopenia associated with maternal anti HNA-1a, HPA-3b and HLA antibodies." *Pediatric allergy and immunology*, 2005: 279-282.
12. M, KAMPHUIS Marije, and OEPKES Dick. "Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions." *Prenatal diagnosis*, 2011: 712-719.
13. M., STARCEVIC, TOMICIC M., MALENICA M., and ZAH-MATAKOVIC V. "Neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by anti-HLA-A24 alloantibodies." *Acta paediatrica*, 2010: 630-632.

14. N. Winer, A. Mechoulan, C. Boshier, M. Audrain, C. Kaplan. "Incompatibilités plaquettaires maternofoetales." *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2012: 1-7.
15. Ophira, SALOMON, and ROSENBERG Nurit. "Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia." *British journal of haematology* , 2013: 304-312.
16. Plaisant, F. "Evolution des pratiques transfusionnelles en néonatalogie : recommandations actuelles ." *Transfusion clinique et biologique*, 2011: 262-268.
17. Subarna, CHAKRAVORTY, and ROBERTS Irene. "How I manage neonatal thrombocytopenia." *British journal of haematology*, 2012: 155-162.
18. Tar MW, Klohe E, Grosset A, Rau T. "Neonatal alloimmune thrombocytopenia with HLA alloimmunization: case report with immunohematologic and placental findings." *Pediatric and Developmental Pathology*, 2002: 200-205.
19. V., GANDEMER, et al. "Pregnancy-associated autoimmune neonatal thrombocytopenia : role of maternal HLA genotype." *British journal of haematology*, 1999: 878-885.
20. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, Marshall AH, Chen P, Kjeldsen-Kragh J, Ni H. "Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia." *Perinatal Haematology*, 2015: 19-27.
21. Van den Hof, M.C. & Nicolaides, K.H. (1990) Platelet count in normal, small, and anemic fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162, 735–739.
22. Pahal, G.S., Jauniaux, E., Kinnon, C., Thrasher, A.J. & Rodeck, C.H. (2000) Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183, 1029–1034.
23. Insee : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Mise en ligne sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=5&ref_id=22214 (10/07/2016)

Annexes

Annexe 1 : fiche de recueil

Annexe 2 : glycoprotéine à la surface plaquettaire

Annexe 3 : technique MAIPA

Annexe 4 : propositions de recommandations de prise en charge

Annexe 5 : Recommandations transfusions plaquettaires néonatales

Annexe 1 : fiche de recueil

Maternité : Nord Conception Nice

Nom

N° dossier

Prénom

Date de naissance :

Données maternelles

Gestité / parité :

G P

IMG

oui non

Diagnostic

début G écho T2 écho T3 Acct

Taux plq acct

ATCD : _____

Déroulement grossesse :

GEN patho non suivie

Trt

oui non

Détails trt : _____

Modalités accouchement

VB C programmée C urgence

Données néonatales

Prématuré

oui non

Apgar

à 1min ___ 5 min ___ 10 min ___

Transfert en réa –néonat

oui non

Taux plq

à J0 ___ J3 ___ J8 ___

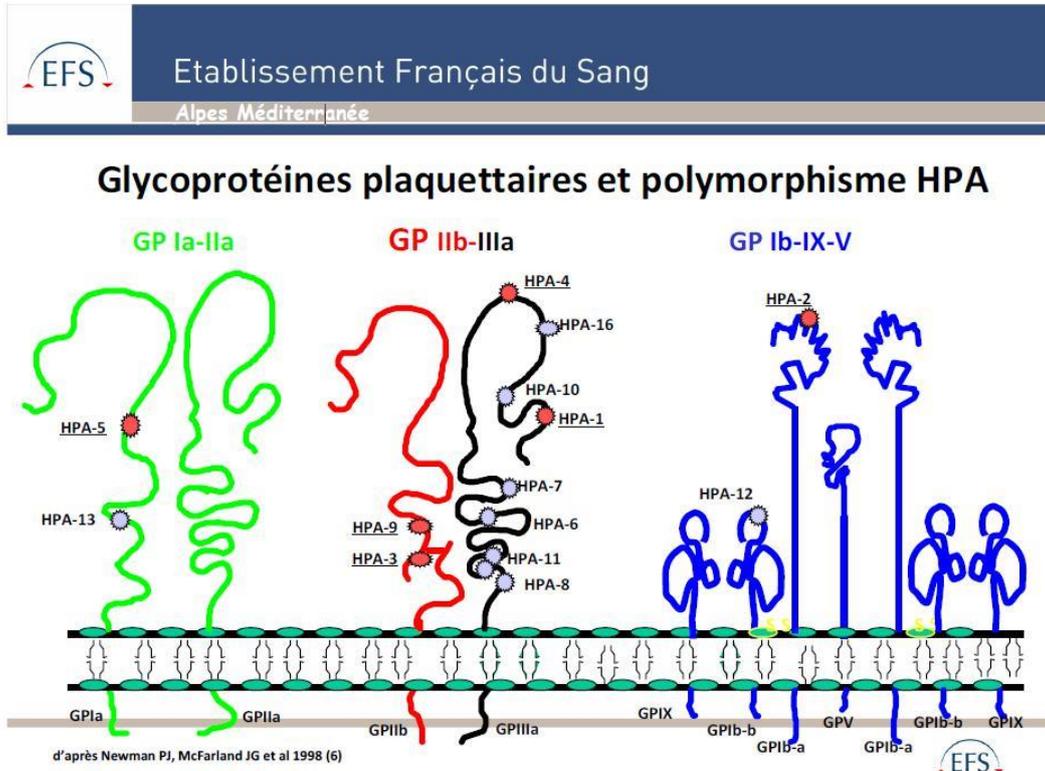
Transfusion plq

oui nb ___ non

ETF

NF normale patho

Annexe 2 : glycoprotéine à la surface plaquettaire



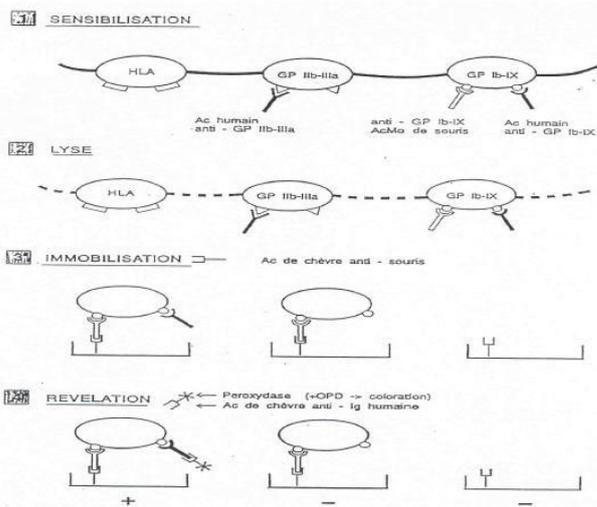
Annexe 3 : technique MAIPA



Etablissement Français du Sang

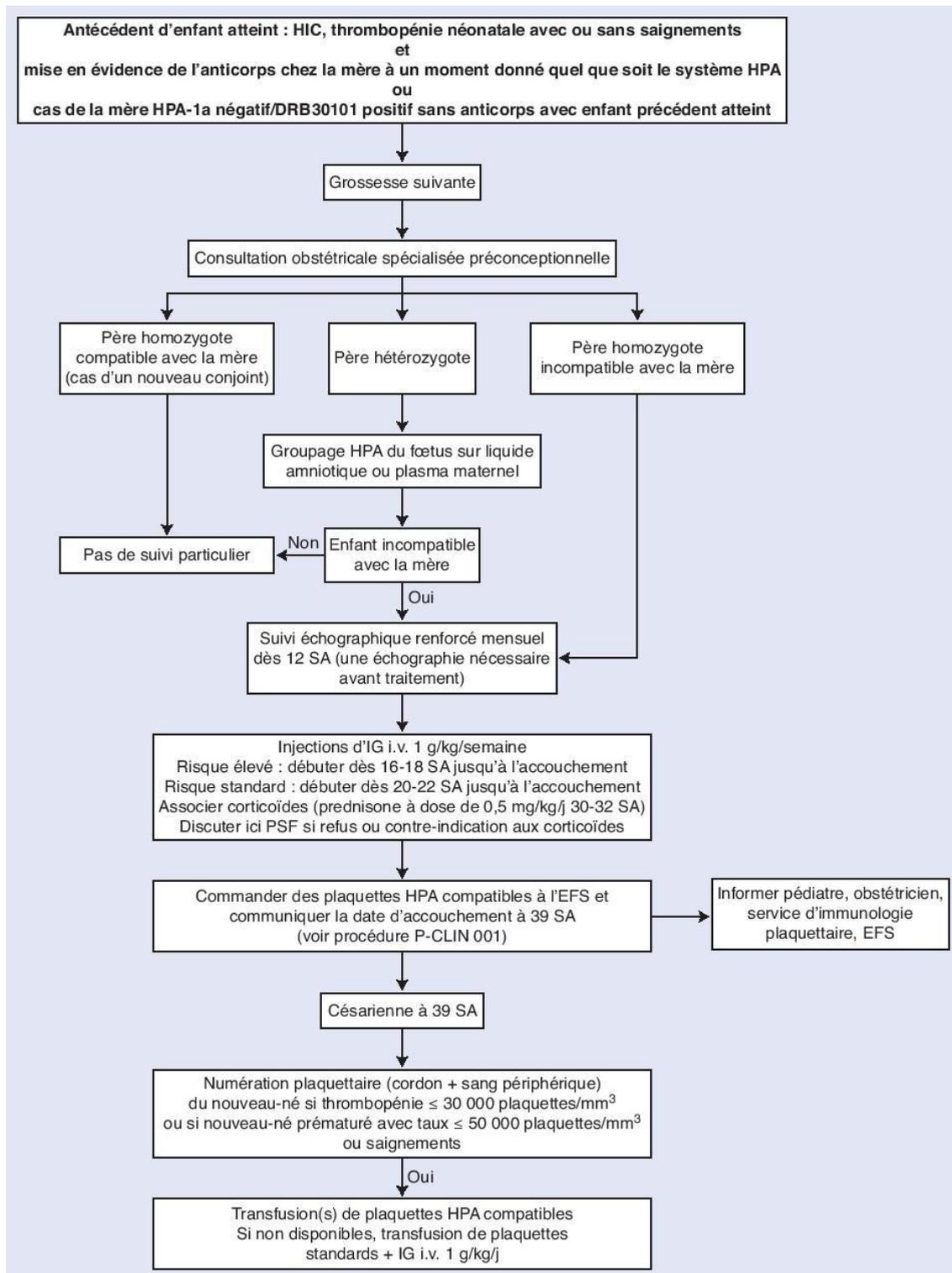
Alpes Méditerranée

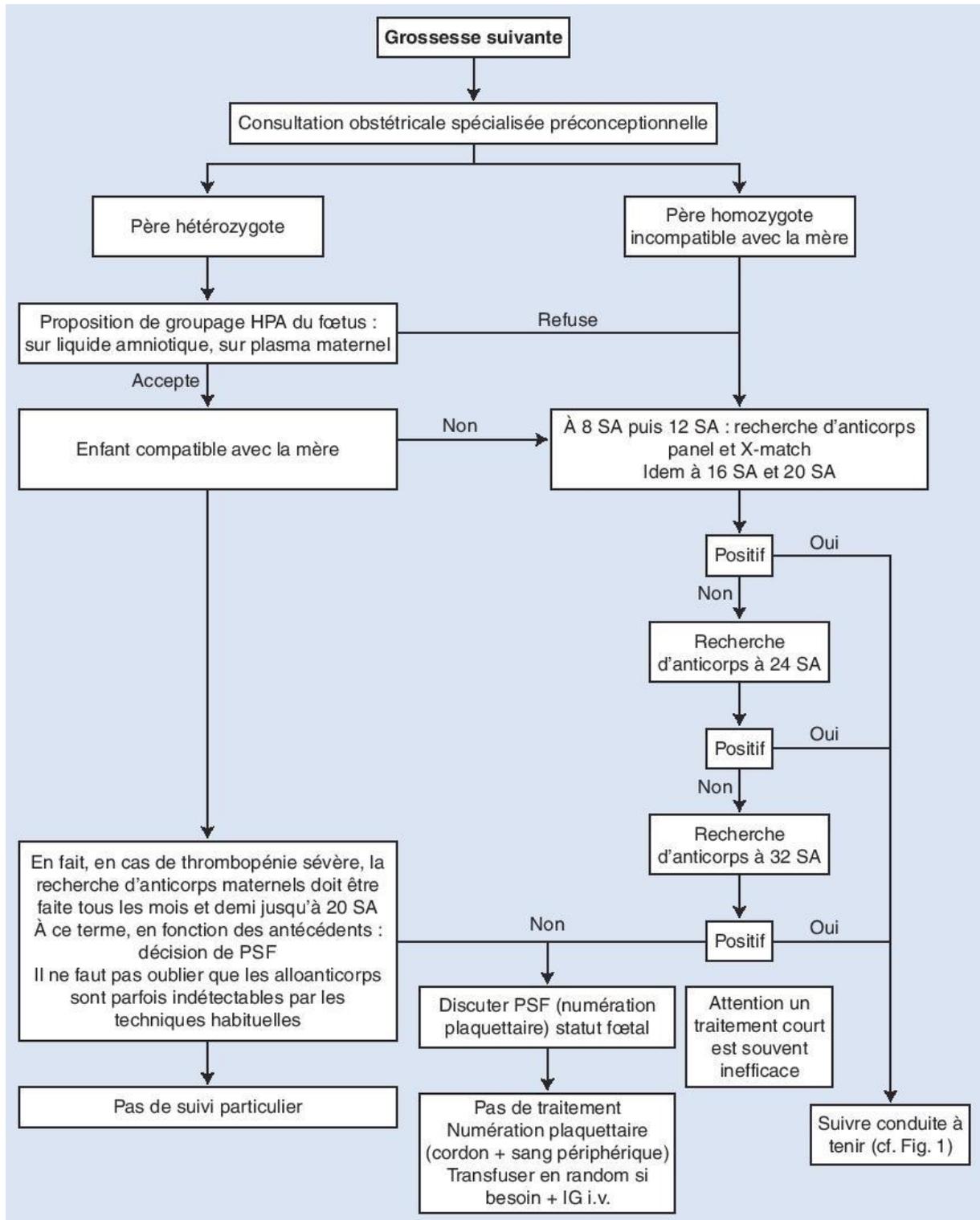
Principe de la technique MAIPA (Kiefel et al, 1987)



Annexe 4 : propositions de recommandations de prise en charge

N. Winer, A. Mechoulan, C. Boshier, M. Audrain, C. Kaplan. 2012. Incompatibilités plaquettaires maternofoetales. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, pp. 1-7.





Annexe 5 : Recommandations transfusions plaquettaires néonatales

Plaisant, F. 2011. Evolution des pratiques transfusionnelles en néonatalogie : recommandations actuelles. *Transfusion clinique et biologique*, pp. 262-268.

Produits

Il existe deux types de concentrés plaquettaires :

- le mélange de concentré plaquettaire standard déleucocyté qui est une suspension de plaquettes extraites de sang total. Le mélange est issu de plusieurs donneurs. Cependant en pratique pédiatrique un concentré de plaquettes standard déleucocyté issu d'un seul donneur peut être utilisé, le volume est alors compris entre 40 et 60mL ;
- le concentré plaquettaire d'aphérèse déleucocyté. Il s'agit d'une suspension de plaquettes obtenue par aphérèse à l'aide d'un séparateur de cellule à partir du sang veineux. Les concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés provenant d'un donneur unique peuvent être fractionnés en unités pédiatriques si des transfusions itératives sont prévisibles.

Transformations

Comme pour les concentrés érythrocytaires, différentes transformations sont disponibles :

- « déplasmatisation » : diminue la quantité protéique extracellulaire, cette transformation prévient les réactions allergiques. Elle est également indiquée en cas de transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né souffrant de thrombopénie allo-immune, afin d'éliminer l'anticorps responsable du conflit ;
- « irradiation » : prévient la réaction « greffon contre l'hôte » post-transfusionnelle en exposant les concentrés plaquettaires à un rayonnement ionisant. Elle est indiquée pour les dons dirigés intrafamiliaux, de transfusion de plaquettes HLA compatibles si le donneur est HLA identique ou approchant, pour les enfants porteurs d'un déficit immunitaire congénital cellulaire ;
- « réduction de volume » : les plaquettes sont concentrées, par centrifugation et élimination d'une partie du plasma. Cette transformation est indiquée pour restreindre les apports volumiques ;
- « préparation pédiatrique » : fractionnement d'un concentré plaquettaire d'aphérèse déleucocyté en plusieurs poches utilisables séparément ;
- « cryoconservation » : conservation prolongée des concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés de phénotypes rares. La congélation diminue de moitié le rendement par rapport à un concentré frais.

Qualifications

Les différentes qualifications disponibles sont :

- « CMV négatif » : concerne les concentrés plaquettaires issus de donneurs CMV négatifs ;
- « phénotypé » : les concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés sont phénotypés dans les systèmes ABO et rhésus, dans le système HLA et dans le système antigénique plaquettaire HPA ;
- « comptabilisé » : elle concerne les concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés en complément de la qualification « phénotypé ». Elle s'applique lorsqu'une épreuve de compatibilité a démontré que le sérum du patient ne contenait pas d'anticorps HLA et/ou HPA dirigés contre le donneur.

Modalité et règles de transfusion plaquettaire en néonatalogie

La transfusion de plaquettes s'effectue par voie veineuse périphérique, en débit libre, plutôt que par pousse-seringue électrique. Soit d'emblée à la dose de 15mL/kg, soit en calculant le volume à perfuser pour obtenir un apport plaquettaire de $0,2 \times 10^{11}$ /kg en veillant à ne pas dépasser un volume de 15 à 20mL/kg. Il est recommandé, autant que faire se peut, de transfuser les concentrés plaquettaires ABO compatibles et rhésus isogroupe.

Les concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés transfusés doivent être compatibles avec le groupe ABO de l'enfant. Si une seule détermination ABO-rhésus est disponible chez l'enfant, il est recommandé de transfuser des concentrés plaquettaires d'aphérèse ABO-rhésus isogroupes. Chez le nouveau-né dont la mère est séronégative ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV, il est nécessaire de transfuser des concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés CMV négatifs, « compatibilisés » si la recherche d'agglutinines irrégulières est positive chez la mère ou chez l'enfant, « irradiés » en cas d'exsanguino-transfusion ou de transfusion massive. L'utilisation de « préparations pédiatriques » issues d'un seul donneur est privilégiée si des indications de transfusions répétées sont probables.

En cas de thrombopénie néonatale allo-immune, l'enfant doit être transfusé avec un concentré plaquettaire d'aphérèse déleucocyté phénotypé compatible ou avec des plaquettes maternelles « irradiées » et « déplasmatisées » pour enlever l'anticorps maternel.

RELEVANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES ALLO-ANTICORPS ANTI-HLA DANS LES THROMBOPENIES FŒTALES / NEONATALES

Mots clés : *Thrombopénie; Fœtus; Nouveau-né; Allo-immunisation; Antigènes plaquettaires*

Résumé

Introduction : la thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation présente lorsqu'il existe une incompatibilité plaquettaire entre la mère et l'enfant est une pathologie peu fréquente (1/800 à 1/1 000 naissance). Les conséquences de cette thrombopénie peuvent être graves : hémorragie cérébrale, digestive... voire décès. La récurrence chez un couple est quasiment systématique. Le principal traitement est la transfusion plaquettaire.

Objectif : Déterminer la prévalence des allo-anticorps anti-HLA chez les nouveau-nés et fœtus atteints de thrombopénie par allo-immunisation ainsi que leur rôle dans cette pathologie

Méthodologie : une étude rétrospective descriptive et comparative a été réalisée à partir de 59 dossiers présentant ou non une incompatibilité plaquettaire entre la mère et l'enfant, et ayant ou non des anticorps anti HPA de janvier 2006 à novembre 2015 provenant des Centre Hospitalier Universitaire de Marseille et de Nice.

Leurs caractéristiques cliniques et paracliniques ont été relevées à partir de leur dossier.

Résultats : Aucun lien n'est retrouvé entre les anticorps anti HLA et l'apparition ou l'évolution de la thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation.

Conclusion : La thrombopénie fœtale/néonatale par allo-immunisation est une pathologie peu fréquente mais potentiellement grave. Cependant, Il existe peu de recommandations sur leur prise en charge.

Abstract

Introduction: The foetal/neonatal thrombopenia by allo-immunisation, when there is a platelet incompatibility between the mother and the child, is a rare pathology (from 1/800 to 1/1000 birth). The consequences of this thrombopenia can be serious: cerebral/ digestive haemorrhage... Or even death. The recurrence for a couple is almost systematic. The principal treatment is a platelet transfusion.

Objective: To determinate the prevalence of the allo-antibodies anti-HLA on the new-borns and foetus suffering of thrombopenia by allo-immunisation, and their role in this pathology.

Methodology: A retrospective, descriptive and comparative study have been realised from 59 files showing or not a platelet incompatibility between the mother and the child, and with or without antibodies anti HPA. This files are from January 2006 to November 2015 and are coming from the University Hospitals Centres from Marseille and Nice.

Their clinical and paraclinical characteristics come from their files.

Results: None links have been found between the antibodies and the apparition, or the evolution, of the foetal/neonatal thrombopenia by allo-immunisation.

Conclusion: The foetal/neonatal thrombopenia by allo-immunisation is a rare but potentially dangerous pathology. However, there is only few advices on the nursing.