

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 106

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Gynécologie-Obstétrique

par

Agnès MECHOULAN

née le 29 avril 1974 à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 1 avril 2008

**PRISE EN CHARGE MEDICALE ET OBSTETRICALE
DES GROSSESSES AVEC ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE :
PROPOSITION D'UN PROTOCOLE REGIONAL A PARTIR D'UNE
ETUDE MULTICENTRIQUE DE 23 DOSSIERS**

Président : Monsieur le Professeur HJ. PHILIPPE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur N. WINER

I. <u>INTRODUCTION</u>	p.13
1. <u>Rappel sur l'hémostase</u>	p.14
A. Hémostase et physiologie plaquettaire	
a. Hémostase	
b. Rôle des plaquettes	
B. Hémostase chez le fœtus normal	
a. Synthèse des plaquettes fœtales	
b. Antigènes et glycoprotéines plaquettaires	
c. Facteurs de coagulation du fœtus	
2. <u>Physiopathologie de l'allo-immunisation plaquettaire :</u>	p.19
A. Physiopathologie des thrombopénies fœtales et néonatales	
B. Système antigénique plaquettaire	
C. Rôle du système HLA	
D. Mécanismes interférant avec l'hémostase	
3. <u>Données clinico-biologiques :</u>	p.26
A. Thrombopénie fœtale	
B. Thrombopénie néonatale	
4. <u>Diagnostic biologique :</u>	p.27
A. Thrombopénie	

- B. Mise en évidence de l'incompatibilité plaquettaire entre les 2 parents
 - a. Etude du phénotype plaquettaire
 - b. Etude du phénotype complet des parents par technique de biologie moléculaire
 - C. Mise en évidence de l'allo-immunisation : recherche de l'anticorps par les techniques en CMF et en MAIPA
5. Pronostic néonatal : p.29
- A. Classification des hémorragies intracérébrales néonatales
 - B. Signes cliniques et échographiques des hémorragies intracérébrales néonatales
6. Risque de récurrence : p.34
7. Traitements : p.35
- A. Histoire naturelle des traitements
 - B. Immunoglobulines
 - a. Préparation
 - b. Pharmacologique et pharmacocinétique
 - c. Mécanisme d'action
 - d. Effets secondaires
- II. **MATERIEL ET METHODE** : p.42
- 1. Matériel p.42
 - 2. Méthodes statistiques p.44
 - A. Description

B.	Comparaison	
III.	<u>RESULTATS DE L'ETUDE :</u>	p.45
1.	<u>Tableau de recueil de données</u>	p.90
2.	<u>Tableau récapitulatif de données</u>	p.46
3.	<u>Résultats</u>	p.47
A.	Incompatibilité dans plusieurs systèmes plaquettaires	
B.	Répartition du mode de révélation de l'allo-immunisation plaquettaire (AIP)	
C.	Mode de révélation de l'AIP	
D.	Répartition du taux de plaquettes lors de la découverte de l'AIP	
E.	Répartition du taux de plaquettes en cas d'HIC	
F.	Tableau des différents items étudiés en fonction des traitements institués	
G.	Répartition des traitements	
H.	Variation du taux de plaquettes après traitements en cas d'antécédents d'HIC	
I.	Variation du taux de plaquettes après traitements	
J.	Traitements post-nataux	
IV.	<u>DISCUSSION :</u>	p.60
1.	<u>Récidive des hémorragies intracrâniennes</u>	p.61
A.	Sévérité de la thrombopénie	
B.	Rôle de l'anticorps dans la sévérité de la thrombopénie	
C.	Modalités d'accouchement	
2.	<u>Variation du taux de plaquettes avec traitements</u>	p.64
3.	<u>Modalités de traitement et de prise en charge en fonction des équipes</u>	p.66

A.	Transfusions plaquettaires <i>in utero</i>	
B.	Ponction de sang fœtal	
C.	Traitement par immunoglobulines	
D.	Classification des patientes en sous-groupes et intérêt des corticoïdes	
E.	Traitement post-natal	
F.	Hétérogénéité de la prise en charge	
4.	<u>Modalités de prise en charge – Proposition de protocoles</u>	p.74
A.	Information des patientes	
B.	Recommandations	
C.	Organisation du suivi	
D.	Proposition de protocoles	
5.	<u>Perspectives pour l’avenir</u>	p.79
V.	<u>CONCLUSION :</u>	p.81
VI.	<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>	p.82
VII.	<u>ANNEXES :</u>	p.90

I. **INTRODUCTION**

Les thrombopénies allo-immunes sont les plus fréquentes des thrombopénies sévères du fœtus et du nouveau-né [1]. Elles sont le résultat d'une destruction des plaquettes fœtales par des anticorps maternels dirigés contre des antigènes des plaquettes fœtales hérités du père, impliquant le plus souvent le système antigénique HPA-1. Leur incidence est estimée à 1/800 à 1/1000 naissances [1, 2]. La gravité de cette affection réside essentiellement dans le risque de survenue d'hémorragies intracrâniennes dans 20% des cas dont la moitié survient *in utero*, à l'origine de décès dans 10 à 15% des cas ou de séquelles neurologiques graves dans 15 à 30% des cas [1]. Elles peuvent apparaître dès la première grossesse, leur diagnostic se faisant alors tardivement suite à un accident hémorragique fœtal *in utero* ou après la naissance en raison de l'absence de dépistage systématique de ces incompatibilités plaquettaires [3].

Les modalités de prise en charge anténatale de cette affection ne sont pas consensuelles en raison de la faible prévalence de cette pathologie, des difficultés de compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'allo-immunisation plaquettaire (AIP), faisant intervenir plusieurs systèmes antigéniques et du mode d'action imprécis des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) [4]. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles. Actuellement les transfusions plaquettaires *in utero* semblent laisser place à des attitudes moins interventionnistes telles que l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses associées ou non à des corticoïdes [5].

Le but de ce travail est d'analyser à travers une étude rétrospective de 23 dossiers, la prise en charge de l'allo-immunisation plaquettaire au cours de la grossesse et de proposer un protocole de service puis de le proposer à la région par le Réseau Sécurité Naissance, afin d'optimiser le traitement de cette pathologie.

1. Rappel sur l'hémostase

A. Hémostase et physiologie plaquettaire

a. Hémostase

Il s'agit de l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement, à la prévention des saignements spontanés et des thromboses, elle comprend 3 temps [6]:

-l'hémostase primaire qui correspond au clou plaquettaire

-la coagulation

-La fibrinolyse

Le schéma n°1 rappelle ces processus de l'hémostase [6]

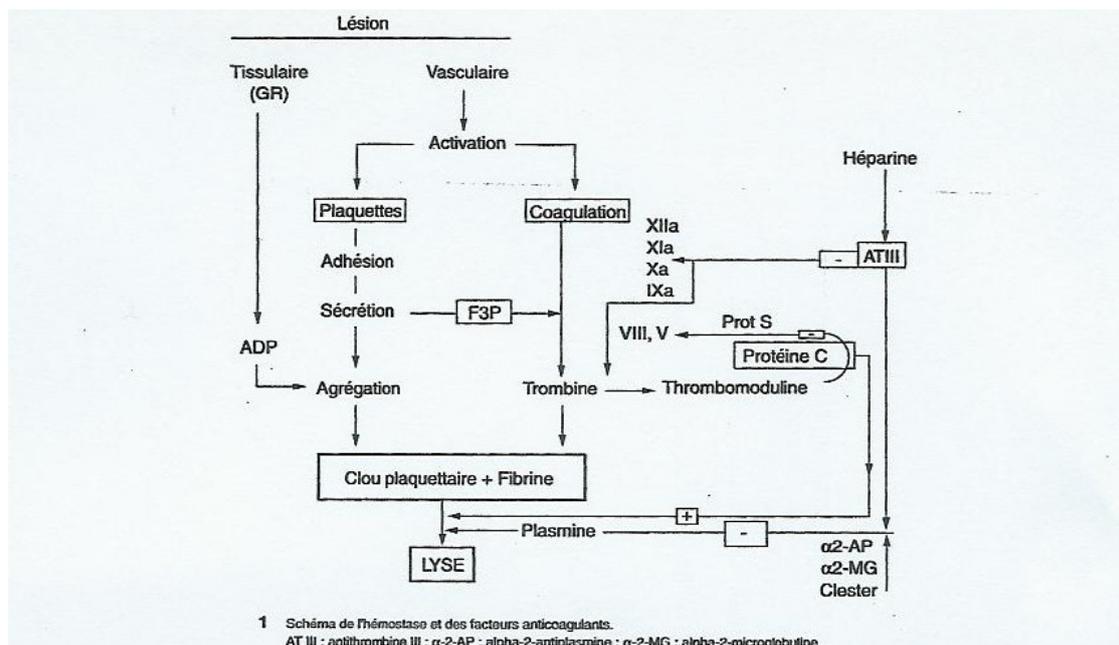


Schéma n°1: Schéma de l'hémostase et des facteurs anticoagulants, d'après Sann L et Trouyez R. Syndromes hémorragiques du nouveau-né. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie, 1998.

Le schéma n°2 montre plus particulièrement les cascades de la coagulation et de la fibrinolyse [6].

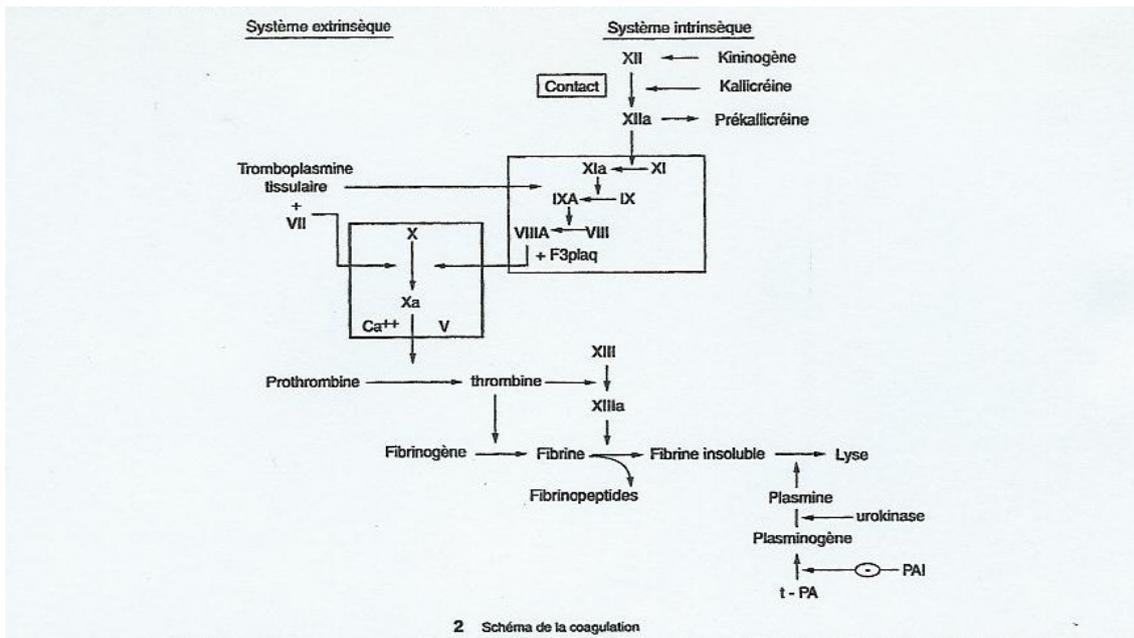
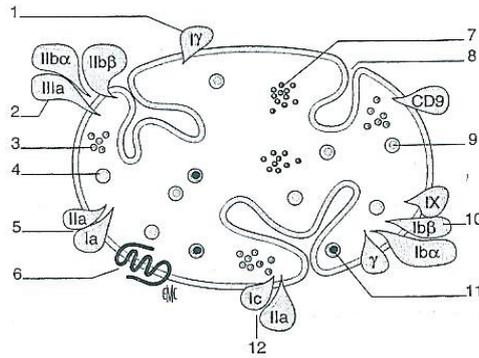


Schéma n°2: Schéma de coagulation, d'après Sann L et Trouyez R. Syndromes hémorragiques du nouveau-né. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie, 1998.

b. Rôle des plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle primordial dans l'hémostase primaire. Leur participation requiert l'intégralité de leurs diverses fonctions.

Les plaquettes naissent dans la moelle osseuse. Leur durée de vie est de 7 à 10 j. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase [6]. Le taux normal de plaquettes chez l'adulte est de 150 000 à 400 000/mm³. Une thrombopénie retentit sur l'hémostase seulement si les plaquettes sont inférieures à 50 000/mm³ [7].



Représentation schématique d'une plaquette. 1. GP IV (thrombospondine et collagène) ; 2. GP IIb-IIIa (fibrinogène et vWF) ; 3. microtubules ; 4. lysosome ; 5. GP Ia-Ia (collagène) ; 6. récepteur d'agôniste primaire (thrombine) ; 7. glycogène ; 8. système canaliculaire connecté à la surface ; 9. granule α ; 10. GP Ib-IX-V (FW) ; 11. granule dense ; 12. GP Ic-IIa (fibronectine).

Schéma 3 : Représentation d'une plaquette. D'après Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie, 2006 [8].

L'hémostase primaire comprend 3 temps :

-le temps vasculaire où il se produit une vasoconstriction localisée

-l'adhésion plaquettaire qui se produit en grande partie grâce à la glycoprotéine (GP) Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur willebrand qui sert de ciment, les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

-l'agrégation plaquettaire : les plaquettes se fixent sur la couche de plaquettes adhérentes. Les GP IIb/IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

B. Hémostase chez le fœtus normal

a. Synthèse des plaquettes fœtales

Les mégacaryocytes sont retrouvés dans la paroi du sac vitellin entre la 5^{ème} et 6^{ème} semaine, puis dans le foie à partir du stade viscéral de l'hématopoïèse. Ils sont présents de façon significative dans la moelle après 3 mois. Les plaquettes sont observées dans le sang dès 11 semaines et leur nombre est identique à celui de l'adulte dès la 18^{ème} semaine [9].

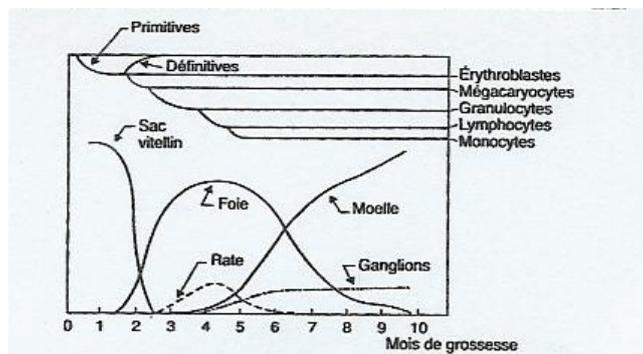


Schéma n°4 : Hématopoïèse fœtale, d'après Wintrobe. Clinical Hematology. Philadelphia : Lea and Febiger, Ed.

La coagulation fœtale, en particulier les facteurs de l'hémostase fœtale, évolue et mûrit très progressivement au cours de la gestation ; la naissance ne provoque pas de changement brutal des facteurs de coagulation.

La numération plaquettaire fœtale ne varie pas au cours des 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres de la grossesse. Elle n'est pas corrélée au terme fœtal. Elle a pu être étudiée *in utero* de 18 à 35 SA (tableau 1).

-entre 18 et 23 SA : $241\ 000 \pm 45\ 000/\text{mm}^3$

-entre 24 et 29 SA : $267\ 000 \pm 49\ 000/\text{mm}^3$

-entre 30 et 35 SA : $265\ 000 \pm 59\ 000/\text{mm}^3$

Terme (semaines)	Globules rouges 10 ¹² /l	Globules blancs 10 ⁹ /l	Plaquettes 10 ⁹ /l	Hémoglobine (g/100 ml)	Hématocrite %	VGM (fl)	RDW
10 à 17	1,81 ± 0,78	1,87 ± 3,42	159 ± 68	9,92 ± 2,24	27,4 ± 7,4	154,9 ± 26,8	ND
18	2,44 ± 0,46	4,3 ± 2,8	204 ± 44	11,1 ± 1,8	34,1 ± 10,8	139,5 ± 13	19,3 ± 2,8
19	2,71 ± 0,57	3,9 ± 2,4	266 ± 87	11,6 ± 1,9	36,4 ± 9,3	135,5 ± 23,6	19,6 ± 5,2
20	2,77 ± 0,51	4,3 ± 2,8	244 ± 66	11,7 ± 1,6	36,9 ± 7,3	132,9 ± 17,2	19,5 ± 4,1
21	2,89 ± 0,58	4,2 ± 1,9	254 ± 102	12,2 ± 2,4	37,8 ± 9,1	131 ± 14	19,1 ± 3,5
22	2,98 ± 0,43	4,2 ± 1,6	260 ± 109	12,4 ± 1,6	38,4 ± 6,8	129,1 ± 15,1	19,1 ± 3,1
23	3,02 ± 0,52	4,2 ± 2,5	261 ± 93	12,3 ± 1,8	38,1 ± 8,3	126,7 ± 17,5	19 ± 3,6
24	3,17 ± 0,45	4,3 ± 1,2	275 ± 88	12,6 ± 1,7	39,1 ± 6,2	123,3 ± 14,1	18,2 ± 2,7
25	3,31 ± 0,53	4,3 ± 1,2	263 ± 91	13,1 ± 1,7	40,3 ± 7,5	121,9 ± 15,6	18,3 ± 3,1
26	3,35 ± 0,68	4,4 ± 1,5	269 ± 98	12,9 ± 2,4	40,5 ± 7,8	121,1 ± 11,9	18 ± 2,5
27	3,43 ± 0,53	4,3 ± 1,6	268 ± 81	13,2 ± 1,9	41 ± 6,9	119,3 ± 13,6	17,8 ± 3,2
28	3,60 ± 0,55	4,6 ± 2,1	290 ± 86	13,4 ± 1,9	41,6 ± 8,1	115,8 ± 14	18,6 ± 2,3
29	3,66 ± 0,51	4,8 ± 1,4	264 ± 144	13,6 ± 1,8	43,2 ± 8,6	118 ± 14,9	18,2 ± 3,6

VGM = volume globulaire moyen ; RDW = index de distribution.

Tableau n°1 : taux de plaquettes sanguines en fonction de l'âge gestationnel, d'après Daffos *et al.* Données d'hématologie, d'hémostase et d'immunologie chez le fœtus normal. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie, 2004 [9].

b. Antigènes et glycoprotéines plaquettaires

Les glycoprotéines de membranes plaquettaires fœtales ont pu être étudiées dès 18 SA en comparaison à celle des mères [9].

Elles sont présentes dès ce terme précoce, en particulier GP Ib, GP IIb et GP IIIa.

Leur poids moléculaire (PM) est respectivement de 160 kDa, 134 kDa, et 90 kDa.

Le profil électro-phorétique de ces glycoprotéines a permis de mettre en évidence un PM supérieur à celui de l'adulte, en particulier pour GP Ib. Mais les proportions relatives de chacune de ces glycoprotéines sont identiques chez le fœtus et chez sa mère.

L'augmentation du poids moléculaire de ces glycoprotéines fœtales semble due à une plus grande quantité d'acide sialique dans les plaquettes fœtales, celui-ci pourrait jouer un rôle dans la régulation de la fonction de maturation et de la durée de vie des plaquettes

Les antigènes HPA-1a (Pla 1) et HPA-3a (Lek a ou Bak a) sont exprimés en quantité normale sur les plaquettes fœtales dès 16 SA. La quantification du complexe glycoprotéique GP IIb/IIIa est identique chez le fœtus et les adultes.

c. Facteurs de coagulation du fœtus

L'hémostase fœtale évolue peu au cours des deux derniers trimestres de la grossesse, et les valeurs observées pour les facteurs de coagulation doublent très progressivement entre 18 SA et le terme, pour rester très inférieures à ceux de l'adulte [9].

On peut dire schématiquement que la coagulation d'un fœtus est celle d'un adulte divisée par trois pour les activateurs comme pour les inhibiteurs.

On peut comparer la coagulation fœtale à une coagulation à minima de l'hémostase de l'adulte, où tous les facteurs sont présents et en équilibre, mais en quantité moindre.

Le temps de Quick (TQ) se situe jusqu'à 28 SA à environ 24% pour ensuite augmenter progressivement au cours du 3^{ème} trimestre et atteindre 33%.

Le temps de céphaline-kaolin (TCK) diminue progressivement au cours de la grossesse et atteint environ le double de celui de l'adulte au 3^{ème} trimestre.

Le taux de fibrinogène est inférieur à 1,22 g/l avant 24 SA. En fin de grossesse, il est aux environs de 1,70 g/l.

Certains facteurs de la coagulation nécessitent pour leur synthèse, au niveau hépatique de la vitamine K. Les valeurs basses de cette vitamine pendant la vie fœtale sont vraisemblablement dues à un défaut de synthèse globale en rapport avec l'immaturation hépatique, et non pas à un déficit en vitamine K.

2. Physiopathologie de l'allo-immunisation plaquettaire :

A. Physiopathologie des thrombopénies fœtales et néonatales

Les thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes sont dues à l'immunisation d'une mère contre un antigène plaquettaire fœtal d'origine paternelle qu'elle ne possède pas [1, 7].

Les mécanismes de la sensibilisation maternelle demeurent inconnus. Elle peut survenir dès la première grossesse dans 50 à 60% des cas. Elle met en jeu plusieurs systèmes antigéniques plaquettaires (antigènes des systèmes HPA : Human Platelet Alloantigen). La fréquence varie selon les groupes ethniques. Chez les caucasiens, l'antigène HPA-1a est le plus souvent impliqué dans les thrombopénies allo-immunes materno-fœtales (TAIMF). Les systèmes antigéniques plaquettaires sont des systèmes antigéniques bialléliques et se caractérisent par le changement d'une seule base nucléique au niveau de l'ADN entraînant la substitution d'un seul acide aminé au niveau de la GP porteuse. L'allèle (a) est le plus fréquent. Les fréquences antigéniques de HPA-1a et HPA-1b sont de 97,5% et 2,5% respectivement chez les caucasiens, les fréquences phénotypiques sont alors distribuées chez les caucasiens de la façon suivante : 72,5% pour HPA-1a/HPA-1a, 25% pour HPA-1a/HPA-1b et 2,5 % pour HPA-1b/HPA-1b [2, 6, 10]. Une allo-immunisation est donc susceptible de venir compliquer l'évolution d'une grossesse pour laquelle la mère est HPA-1b homozygote alors que le fœtus exprime l'antigène HPA-1a hérité du père. Chez les caucasiens, vient ensuite suivi par ordre de fréquence l'allo-immunisation anti HPA-5b, puis anti HPA-3a. Chez les asiatiques, l'allo-immunisation anti HPA-4b est la plus fréquente. Les antigènes récemment décrits sont des antigènes dits rares ou privés [1].

Les antigènes HPA sont portés essentiellement par les GP Ia, IIb, et IIIa qui sont des récepteurs majeurs dans les phénomènes d'adhésion et d'agrégation plaquettaire, jouant ainsi un rôle fondamental dans les mécanismes de l'hémostase primaire [2].

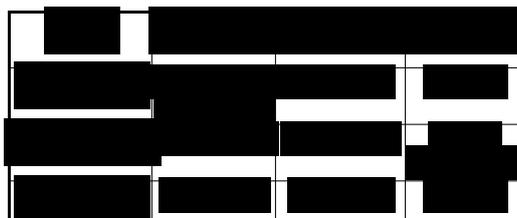


Tableau n°2 : Localisation des systèmes antigéniques sur les GP plaquettaire, récepteurs importants dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, d'après Muller JY, Cytopénies immunologiques. Revue française des laboratoires 2002 [11].

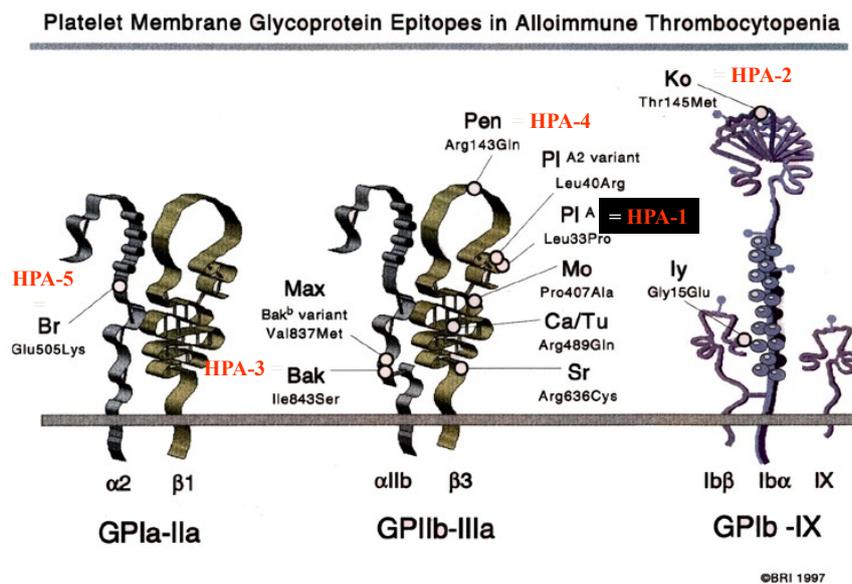


Schéma n°5 : Représentation schématique des systèmes antigéniques HPA-1, 2, 3, 4, 5 et antigènes privés sur les GP plaquettaire, d'après Newman PJ (1997, N Valentin communication personnelle).

B. Système antigénique plaquettaire

Les GP IbIX et IIbIIIa qui portent les systèmes antigéniques HPA sont spécifiques de la lignée plaquettaire, cependant la sous-unité GP IIIa (ou $\beta3$) a été identifiée sur les cellules endothéliales en association avec la sous-unité αv pour former le complexe $\alpha\beta3$, récepteur de la vitronectine et de la fibronectine.

Bien que les plaquettes sanguines expriment à leur surface les antigènes HLA de classe I et les antigènes de groupe ABO, des controverses existent quant à leur implication dans la survenue de ces thrombopénies allo immunes [1,12].

Depuis la description du premier allo-antigène plaquettaire, 24 allo-antigènes ont été décrits, et tous résultent de la mutation ponctuelle d'une base nucléique (tableau n°3). Les bases moléculaires de tous les systèmes antigéniques plaquettaires HPA-1 à HPA-16 sont maintenant connues [1,13] (tableau n°4).

Systèmes antigéniques	Antigènes	Localisation moléculaire	Fréquences génotypiques
HPA-1 (PLA)	HPA-1a HPA-1b	GP IIIa Leu 33 T196 GP IIIa Pro 33 C196	aa 75% ab 22.5% bb 2.5%
HPA-3 (Bak)	HPA-3a HPA-3b	GPIIb Ile 843 T2622 GPIIb Ser 843 G2622	aa 42% ab 45% bb 12%
HPA-5 (Br)	HPA-5a HPA-5b	GPIa Glu 505 G1648 GPIa Lys 505 A1648	aa 69% ab 28% bb 3%
HPA-15 (Gov)	HPA-15a HPA-15b	CD109 Ser 703 C2108 CD109 Tyr 703 A2108	aa 21% ab 49% bb 30%

Tableau n°3 : Les principaux systèmes antigéniques plaquettaires : localisation protéique, dimorphismes génétiques responsables des allo-antigènes et fréquence génotypique, d'après N Valentin.

Système	Antigène	Nom original	Glycoprotéine	Polymorphisme Acide-Aminé	
HPA-1	HPA-1a	PI ^{A1} , Zw ^a	GPIIb	Leu/pro ³²	
	HPA-1b	PI ^{A2} , Zw ^b			
HPA-2	HPA-2a	Ko ^a	GPIIb	Thr/Met ¹⁴⁵	
	HPA-2b	Ko ^b			
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	GPIIb	Ile/Ser ⁸⁴³	
	HPA-3b	Bak ^b			
HPA-4	HPA-4a	Yuk, Pen ^a	GPIIIa	Arg/Gln ¹⁴³	
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b			
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GPIa	Glu/Lys ⁵⁰⁵	
	HPA-6bw HPA-7bw HPA-8bw HPA-9bw HPA-10bw HPA-11bw HPA-12bw HPA-13bw HPA-14bw	Br ^a , Zav ^a	GPIIIa	Arg/Gln ⁴⁸⁹	
		Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa	Pro/Ala ⁴⁰⁷	
		Mo ^a	GPIIIa	Arg/Cys ⁶³⁶	
		Sr ^a	GPIIIa	Val/Met ⁴³⁷	
		Max ^a	GPIIb	Arg/Gln ⁴²	
		La ^a	GPIIIa	Arg/His ⁶⁵³	
		Gro ^a	GPIIIa	Gly/Glu ¹⁵	
		Ly ^a	GPIIb6	Thr/Met ⁷⁹⁹	
		Sit ^a	GPIa	Lys ⁶¹¹ /deletion	
		Oe ^a	GPIIIa		
		HPA-15a	Gov ^b	CD 109	Tyr/Ser ⁷⁰³
		HPA-15b	Gov ^a		
		HPA-16bw	Duv ^a	GPIIIa	Thr/Ile ¹⁴⁰

Tableau n°4 : Systèmes antigéniques plaquettaires : localisations protéiques et dimorphismes génétiques responsables de la formation des allo-antigènes plaquettaires, d'après Kaplan C. Incompatibilités sanguines plaquettaires materno-fœtales. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie, 2005 [1].

Les anticorps de classe IgG qui reconnaissent l'antigène incompatible, franchissent le placenta et provoquent la destruction des plaquettes fœtales. Le passage placentaire des anticorps maternels peut survenir dès la 14^{ème} semaine de gestation. Par ailleurs, les antigènes fœtaux sont exprimés à la surface des plaquettes fœtales dès la 16^{ème} semaine de gestation. Ainsi, des thrombopénies sévères peuvent survenir très tôt au cours de la grossesse, avant la 20^{ème} semaine [2, 10].

Les mécanismes d'immunisation maternelle vis-à-vis des antigènes plaquettaires fœtaux sont mal connus.

C. Rôle du système HLA

Des études rétrospectives et prospectives ont mis en évidence qu'un terrain immunogénétique pouvait jouer un rôle dans l'AIP anti HPA-1a [10, 14, 15, 16]. Plus de 99% des mères HPA-1b/1b immunisées avec un anticorps anti HPA-1a possèdent l'allèle HLA de classe II : DRB3*0101 (et/ou DQB*201) alors que 30% des individus possèdent cet allèle [14]. De plus, aucune association n'a été mise en évidence entre cet allèle ou un autre allèle HLA et l'allo-immunisation anti HPA-1b [17]. Il a été démontré in vitro que la molécule HLA DRB3*0101 sur les cellules présentatrices d'antigènes avait une grande affinité pour le motif antigénique HPA-1a et que cette association particulière était capable de stimuler in vitro les lymphocytes T de mères HPA-1b/1b immunisées [17]. Williamson *et al* ont retrouvé dans une étude réalisée sur 24 000 grossesses une prévalence de 12% de présence de taux d'anticorps anti-HPA-1a chez les 2,5% de patientes homozygotes HPA-1b. La quasi totalité des patientes était HLA DRB3*0101 tandis que la fréquence de l'allèle est de 31,9% [15]. Ces 2 locus sont indépendants et situés sur des chromosomes différents. L'existence de ce phénotype ne prédit pas spécifiquement l'allo-immunisation (valeur prédictive positive= 35%), mais dans un contexte clinique évocateur d'AIP avec incompatibilité dans le système HPA-1a et l'existence d'un phénotype HLA DRB3*0101, la probabilité d'AIP paraît majeure. Cependant l'absence de ce phénotype pourrait quasiment l'exclure (valeur prédictive négative= 99,6%). L'incompatibilité est une condition nécessaire mais non suffisante à l'allo-immunisation, la très grande majorité des incompatibilités ne provoquant pas d'allo-immunisation. Au total, environ 30% des femmes HPA-1b/1b et DRB3*0101 s'immunisent et seulement 6 à 10% des femmes donneront naissance à un enfant ayant une thrombopénie néonatale symptomatique [15].

Association avec le système HLA

■ *Williamson et al, Blood 1998*

AC anti HPA-1a	DRB3*0101 +	DRB3*0101 -	
Présence	43	1	44
Absence	80	261	341
Total	123	262	385

VPN > 99 %
VPP = 35 %

↗ risque alloimmunisation dans système HPA-1a chez patientes HLA DRB3*0101

Tableau n°5 : Association de l'allo-immunisation avec le système HLA, d'après Williamson *et al.* Blood, 1998.

D. Mécanismes interférant avec l'hémostase

La localisation des sites antigéniques plaquettaires impliqués dans l'immunisation et en particulier leurs liens étroits avec les glycoprotéines membranaires laissent à penser que les anticorps maternels sont susceptibles de perturber les phénomènes d'adhésion plaquettaires dans lesquels les glycoprotéines jouent un rôle central. Ainsi, outre la thrombopénie, ces anticorps seraient susceptibles d'induire des perturbations de l'hémostase primaire fœtale. Enfin, la présence de ces sites antigéniques au niveau des cellules endothéliales permet d'évoquer l'hypothèse d'une action directe des anticorps maternels à ce niveau. Ainsi, dans l'allo-immunisation, la possible association d'une thrombopénie, d'une thrombopathie et d'une altération de l'endothélium vasculaire pourrait être à l'origine de complications hémorragiques plus graves que ne le voudrait la

thrombopénie seule, mais ceci reste discuté et la compréhension du phénomène d'allo immunisation et de thrombopénie est encore non totalement élucidé [2].

3. Données clinico-biologiques :

C'est la plus sévère des thrombopénies néonatales. Il est indispensable d'explorer toute thrombopénie néonatale sévère et inexplicée [1].

Une thrombopénie néonatale inférieure à 20.000 plaquettes/mm³ est généralement associée à une immunisation anti HPA-1a et 50% environ des thrombopénies néonatales avec moins de 50.000 plaquettes/mm³ sont dues à une immunisation dans ce système [12, 18].

A. Thrombopénie fœtale

Les hémorragies intracrâniennes (HIC) anténatales surviennent dans 13,8% des cas avant 20 SA et dans 27,6% des cas avant 30 SA [1]. Elles ont été observées quel que soit l'antigène plaquettaire en cause dans l'allo-immunisation, cependant elles seraient plus rares lorsqu'il s'agit de l'antigène HPA-5b. Elles peuvent se manifester par une ventriculomégalie à l'échographie plus ou moins associée à une hyperéchogénicité en fonction du stade de l'hémorragie cérébrale et à une hydrocéphalie. On peut aussi la découvrir à l'occasion d'une mort fœtale *in utero*. Une thrombopénie doit être recherchée dans ces situations, il paraît alors important de rechercher une incompatibilité plaquettaire chez les parents ainsi qu'une allo-immunisation dans ce système afin d'établir un diagnostic et de pouvoir traiter les grossesses ultérieures.

B. Thrombopénie néonatale

L'aspect le plus classique est celui d'un enfant bien portant né d'une grossesse sans particularité chez qui peut apparaître des signes hémorragiques, des pétéchies, un purpura présent dès la naissance ou dans les premières heures de vie. Les hémorragies viscérales sont plus rares et les HIC per ou post-partum sont les complications majeures [1].

Le syndrome hémorragique est plus sévère lorsqu'il s'agit d'une immunisation anti HPA-1a (HIC 25,5% des cas) ou anti HPA-3a (HIC 24% des cas) et anti-HPA-9bw [1]. L'atteinte est généralement moins sévère lorsque l'antigène HPA 5b est impliqué (HIC 15% des cas).

L'enfant est à risque d'hémorragie pendant toute la période thrombopénique et il est important de faire le diagnostic d'AIP afin de mettre en œuvre le traitement adapté. La thrombopénie est transitoire et rentre dans l'ordre en 8 à 15 jours avec cependant une période variable de correction du taux plaquettaire en fonction de la vitesse d'épuration de ces anticorps [1, 7]. Aucun effet de l'allaitement maternel n'a été observé sur l'évolution de la thrombopénie [1].

4. Diagnostic biologique :

A. Thrombopénie

L'existence d'une thrombopénie profonde, isolée et précoce, découverte sur la numération plaquettaire sanguine, permet d'évoquer le diagnostic. Le taux de plaquettes est souvent inférieur à $30\ 000/\text{mm}^3$ et l'absence d'agrégation plaquettaire doit être contrôlée sur lame.

B. Mise en évidence de l'incompatibilité plaquettaire entre les 2 parents

a. Etude du phénotype plaquettaire

L'étude est rapide (10 mn) grâce à l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti HPA-1a (AC SZ21), la lecture est réalisée en cytométrie de flux (CMF).

b. Etude du phénotype complet des parents par technique de biologie moléculaire

Il s'agit d'amplifier spécifiquement la portion d'ADN contenant le polymorphisme responsable de la formation des allo-antigènes (PCR SSP pour Polymerase Chain Reaction Single Strand Polymorphism). Dans un premier temps, on étudie les génotypes maternel et paternel dans les systèmes HPA-1, 3, 5 et 15 car se sont les systèmes antigéniques les plus fréquemment impliqués dans l'AIP. Dans un deuxième temps, si le contexte clinique est fortement évocateur ou si la recherche d'anticorps anti-plaquettes est positive avec les plaquettes paternelles, on réalise alors les génotypes plus rares HPA-2, 4, 6, 9.

C. Mise en évidence de l'allo-immunisation : recherche de l'anticorps par les techniques en CMF et en MAIPA

Dans les cas les plus simples, la présence d'un allo-anticorps dans le sang maternel dirigé contre l'antigène incriminé affirme le diagnostic. Le diagnostic est parfois difficile : dans 20% des cas, la recherche de l'allo-anticorps maternel est négative, rendant nécessaire de tester le sérum maternel à distance de l'accouchement. Enfin, dans d'autres cas, l'allo-

immunisation met en jeu des systèmes antigéniques rares nécessitant la mise en œuvre de techniques plus complexes [19].

-On détecte la présence des anticorps anti plaquettes dans le sang maternel par une technique d'immunofluorescence avec lecture en CMF (technique indirecte)

Il s'agit d'une recherche d'anticorps dirigés contre les plaquettes du père et d'un panel de plaquettes de dépistage (plaquettes phénotypées de groupe sanguin O), ce test peut manquer de sensibilité notamment lorsque le taux d'anticorps est faible ainsi que de spécificité (interférence avec le système HLA, ABO).

-Technique de MAIPA (Monoclonal Antibody Specific Immobilization of platelet antigen) [20]

Il s'agit d'une technique d'immunocapture, par immobilisation des glycoprotéines plaquettaires à l'aide d'anticorps monoclonaux [3, 15]. Ce test est très spécifique mais la technique est longue et difficile à standardiser.

Trois éléments sont importants pour le diagnostic biologique : l'existence d'une incompatibilité plaquettaire, la détection de l'allo-anticorps mais celle-ci n'est pas toujours possible en raison de la présence d'un anti-HLA, d'un taux faible d'anticorps ou d'une apparition tardive de celui-ci, et l'association au phénotype à risque HLA DRB3*0101 (en cas d'incompatibilité plaquettaire avec absence d'anticorps anti-HPA-1a) [11].

5. Pronostic néonatal :

Le pronostic est étroitement lié à la survenue d'une hémorragie intracérébrale. Le risque anténatal hémorragique existe et est en général sévère. Les risques hémorragiques sont importants en période périnatale et pendant toute la période thrombopénique, surtout lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³ [6].

A. Classification des hémorragies intracérébrales néonatales

Grade 1 : hémorragie sous-épendymaire isolée

Grade 2 : hémorragie intraventriculaire modérée sans ou avec petite dilatation ventriculaire

Grade 3 : hémorragie intraventriculaire abondante ou massive avec dilatation ventriculaire plus ou moins importante.

Grade 4 : hémorragie intraventriculaire avec lésions parenchymateuses associées

B. Signes cliniques et échographiques des hémorragies intracérébrales néonatales

-Hémorragies cérébrales :

Le saignement se produit dans la matrice germinale, très vascularisée, située le long du plancher du ventricule latéral, sous l'épendyme. Si la paroi épendymaire se rompt, l'hémorragie diffuse dans le système ventriculaire, puis éventuellement dans les citernes de la base [21].

-Hémorragie sous épendymaire :

C'est la plus fréquente des hémorragies, unilatérale dans la moitié des cas. Elle se marque par une zone hyperéchogène, dans la matrice germinale située au niveau de la tête du noyau caudé, en avant du trou de Monro, bombant sous la cavité ventriculaire qui est refoulée vers

le haut. En coupe coronale, elle apparaît arrondie, en coupe sagittale, elle est plutôt ovalaire. Cet aspect est spécifique.

L'évolution se fait vers la lyse centrale de la zone hémorragique donnant un aspect en cocarde à centre hypoéchogène et à paroi échogène. La disparition de la lésion s'effectue en quelques semaines. Parfois un kyste de la zone germinale peut persister plus longtemps. Les hémorragies sous épendymaires peuvent disparaître sans s'excaver.

Le pronostic de l'hémorragie sous-épendymaire isolée est bon, évoluant en général vers la guérison sans séquelle.

-Hémorragies intraventriculaires :

Elle est le plus souvent secondaire à la rupture d'une hémorragie sous-épendymaire. Parfois le saignement naît du plexus choroïde lui-même. Elle peut être uni ou bilatérale et plus ou moins abondante.

Si le saignement est minime, les signes échographiques se résument à une petite dilatation du ventricule latéral. L'existence d'une hémorragie sous-épendymaire du même côté aide au diagnostic.

Le diagnostic est évident si l'hémorragie est abondante : elle reste modérée si les échogénités des caillots accolés au plexus choroïde occupent moins de la moitié de la lumière ventriculaire. Elle est très abondante si le ventricule latéral dilaté est occupé entièrement par les images échogènes de l'hémorragie, s'accompagnant souvent alors de caillots dans le IIIème ventricule voire dans le IVème.

L'évolution de l'hémorragie se fait vers le caillotage sur les plexus formant une image à pourtour échogène et à centre clair et sur les parois ventriculaires qui paraissent bordées, échogènes. La disparition totale des caillots s'effectue en 1 à 2 mois. L'évolution est d'autant plus courte que l'hémorragie initiale est peu abondante.

Dans un tiers des hémorragies environ, la dilatation ventriculaire s'accroît, évoluant vers une hydrocéphalie avec hypertension intracrânienne. Cette complication survient le plus

souvent lorsque l'hémorragie est très précoce et très abondante. Ces formes peuvent nécessiter une dérivation ventriculaire et laisser des séquelles neurosensorielles.

-Hémorragie intraventriculaire avec lésions parenchymateuses :

Il peut s'agir d'un infarctus hémorragique périventriculaire visible sous forme d'une zone hyperéchogène le plus souvent unilatérale, au contact du ventricule latéral, de forme arrondie, mal limitée ou triangulaire à sommet interne. Son évolution se fait vers la constitution d'une cavité porencéphalique séquellaire s'ouvrant plus ou moins largement dans le ventricule latéral.

Il peut s'agir de lésions de leucomalacie périventriculaire ou d'un infarctus des noyaux gris adjacents.

L'existence de lésions parenchymateuses associées à l'hémorragie intraventriculaire est toujours de pronostic péjoratif avec une mortalité élevée et un pourcentage important de séquelles sévères psychomotrices [21].



Echographie n°1 : Hémorragie intracérébrale



Echographie n°2 : colpocéphalie



Echographie n°3 : Hémorragie intraventriculaire



Echographie n°4 : hématome intracérébral

Echographies réalisées par Dubreil C.

6. Risque de récurrence :

Le risque de récurrence d'une thrombopénie allo-immune materno-fœtale après naissance d'un premier enfant thrombopénique a été estimé à environ 90% pour les grossesses ultérieures. En fait, la récurrence de la thrombopénie a été évaluée en fonction de l'exposition au risque. Il existe des cas décrits d'enfants nés sans thrombopénie lors d'une nouvelle grossesse. Ce risque prend aussi en compte le cas des pères hétérozygotes HPA-1a/1b qui sont susceptibles de transmettre l'allèle 1b compatible avec le phénotype maternel lors d'une grossesse ultérieure [19]. Dans ce cas, il n'y aura aucun risque de récurrence. Le phénotypage fœtal peut se faire par amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales par étude en biologie moléculaire pendant la grossesse permettant ainsi l'abstention thérapeutique en cas de compatibilité du fœtus avec sa mère [2].

Cependant lorsque le père est homozygote HPA-1a, le risque de récurrence paraît proche de 100%. La sévérité de l'atteinte est plus difficile à préciser. Pour Bussel *et al*, l'atteinte des fœtus suivants est toujours au moins égale en sévérité à celle du cas index, et souvent plus

sévère [22]. Il n'existe aucun élément prédictif de la sévérité de la thrombopénie pour les grossesses suivantes en dehors de l'existence d'un antécédent d'HIC survenant en période prénatale qui pourrait être un facteur de sévérité de la thrombopénie pour les grossesses suivantes.

Le risque de récurrence d'hémorragie intracrânienne (en l'absence de traitement), lorsque celle-ci est venue compliquer l'évolution d'une grossesse précédente, est difficile à appréhender. En cas d'antécédent d'HIC, la récurrence de l'accident est estimée à 79% et la survenue d'HIC sans antécédent est estimée à 7% (23). Les incertitudes concernant l'histoire naturelle de cette affection laissent la place à 2 attitudes. La première consiste à traiter systématiquement les grossesses suivantes en arguant l'impossibilité de prédire la sévérité de l'atteinte des fœtus suivants et de la gravité potentielle de la survenue d'une HIC. Cette attitude représente celle retenue par la majorité des équipes dont l'expérience en matière d'allo-immunisation est la plus ancienne [24, 25]. La seconde consiste à réaliser un compte plaquettaire par cordocentèse vers 20 SA avec possibilité de surseoir au traitement en l'absence de thrombopénie sévère ($> 80\ 000/\text{mm}^3$ plaquettes), avec dans ce cas un contrôle de l'évolution de la thrombopénie par cordocentèses répétées.

7. Traitements :

A. Histoire naturelle des traitements

L'existence de l'AIP a été suggérée par Harrington *et al* en 1953 [26], la première famille dans laquelle un anticorps a été observé fut rapportée par Moulinier *et al* en 1958 [27]. Shulman [28, 29] montra le premier que le système plaquettaire PLA, décrit par Van Loghem en 1959 [30] sous le nom du système Zw, était le plus souvent en cause. L'importance de ce système a été depuis confirmée par plusieurs équipes. La mise au point par Soulier *et al* [31] du test de Coombs indirect radioactif plaquettaire a permis de raccourcir considérablement les délais techniques et de développer des méthodes thérapeutiques plus efficaces parce que plus précoces [32]. Par la suite, les techniques de CMF et de MAIPA se sont

développées. Les progrès des techniques de laboratoire ont ainsi permis d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie.

Autrefois, peu d'attitudes thérapeutiques étaient envisageables. On observait des familles où plusieurs enfants avaient présenté des complications hémorragiques et conservaient des séquelles motrices cérébrales. Il était souvent déconseillé d'envisager une grossesse en cas d'AIP.

Par la suite, des traitements par corticoïdes ont été institués et des césariennes prophylactiques ont été réalisées chez les patientes présentant une AIP, afin d'éviter les traumatismes liés à l'accouchement, les nouveau-nés thrombopéniques étaient alors transfusés après la naissance.

La première approche thérapeutique de cette affection a reposé sur la transfusion de plaquettes *in utero* en fin de grossesse pour prévenir le risque hémorragique en per-partum.

Daffos *et al* en 1984 ont décrit la première transfusion de plaquettes chez une patiente présentant une allo-immunisation anti-HPA-1a avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne chez un premier enfant [33]. Dans les 10 années suivantes, de nombreuses équipes ont commencé à réaliser des ponctions de sang fœtal dès 20 SA permettant de mettre en évidence un risque hémorragique même avant cette période [34, 35, 36]. Par la suite, d'autres approches thérapeutiques ont été explorées : la réalisation de transfusions itératives de plaquettes *in utero*, l'utilisation d'IgIV plus ou moins associées à des corticoïdes [37, 38, 39].

Très tôt, des études ont mis en évidence la courte durée de vie des plaquettes transfusées et la difficulté à maintenir un taux de plaquettes à un niveau suffisant. Le risque pour le fœtus de transfusions répétées a été reconnu, Overton *et al* dans une série de 84 transfusions de plaquettes réalisées au cours de 12 grossesses, a rapporté un taux de 1,2% de perte fœtale par transfusion et de 8,3% par grossesse [40]. D'autres études ont retrouvé un taux de perte fœtale identique par transfusion et un taux de 5,5% par grossesse [41, 42, 43]. Notre expérience à Nantes retrouve le taux élevé de bradycardies fœtales lors des transfusions de plaquettes et a abouti à limiter ces indications.

Rapidement des thérapeutiques moins interventionnistes ont été utilisées, reposant initialement sur l'emploi de corticoïdes, puis des immunoglobulines intraveineuses [44]. La majorité des publications réalisées sur ces nouvelles approches thérapeutiques telles que les immunoglobulines n'a concerné que des cas sporadiques. Il n'existe que des petites séries de cas rendant ainsi difficile l'analyse et les résultats significatifs des traitements utilisés.

Il n'existe pas de consensus concernant la meilleure attitude à adopter car le bénéfice risque coût est très difficile à évaluer. Dans la littérature, la prise en charge est très variable allant d'une surveillance échographique seule à l'association d'immunoglobulines polyvalentes et de corticoïdes avec surveillance par cordocentèses itératives et transfusions plaquettaires si nécessaires [5, 41, 42, 43].

B. Immunoglobulines

a. Préparation

Dans l'idéal, les préparations contiennent exclusivement des molécules IgG sous forme monomérique, de structure et de fonction intactes, avec une demi-vie normale, représentatives de la répartition physiologique en quatre sous-classes et dépourvues d'agents infectieux, d'agrégats ou d'autres substances délétères. Elles sont censées contenir aux alentours de 10^6 types d'anticorps spécifiques, réponses aux agents infectieux pathogènes auxquelles la population de donneurs a été exposée. Ces anticorps proviennent d'un pool de plus de 10 000 donneurs sains, retenus après un entretien médical et des tests sérologiques et/ou génomiques vis-à-vis du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC). En France, on utilise généralement la Tégéline. Ces IgIV proviennent de donneurs français et bénévoles.

Fabricant	LFB Tegelene	OTL Pharma Octapharma	Sandoglobuline Octagam	Baxter Bioscience Gammagard-SD	Baxter Bioscience Endobuline
Préparation	K./N. pepsine pH4 Nanofiltration 70/35 nm	K./N. Pepsine pH4 Nanofiltration 50 nm	Cohn Oncley S/D Traitement pH4	Cohn modifié + S/D	Cohn modifié + S/D Hydrolase sur phase solide
Source plasma	Bénévoles	Bénévoles	Bénévoles	Bénévoles	Bénévoles
Demi-vie (j)	28,1 ± 9,3 jours	31 à 32 jours	35 ± 10 jours	29,5 jours	37,7 jours
% IgG	> 97	> 96	> 95	> 92	> 95
Monomères (%)	> 97,6	> 95	> 90	> 93	92
IgA	17 mg/g de protéines	40 mg/g de protéines	2 mg/g de protéines	< 44 µg/g de protéines	1 mg/g de protéines
Taille de lot	20 000 maximum	40 000	14 000	19 000	40 000
PCR	VIH-VHB-VHC-VHA-PVB19	VIH-VHB-VHC	VHC	VIH-VHB-VHC-VHA-PVB19	VIH-VHB-VHC-VHA-PVB19
Indications (substitution et modulation)	première ligne	première ligne	première ligne	AMM restreinte aux patients présentant un déficit en IgA avec Ac anti-IgA	première ligne
Contre-indications	patients présentant un déficit en IgA avec Ac anti-IgA	patients présentant un déficit en IgA avec Ac anti-IgA	patients présentant un déficit en IgA avec Ac anti-IgA	Néant	patients présentant un déficit en IgA avec Ac anti-IgA

Ig : immunoglobulines ; PCR : polynérose chaine reaction ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; PVB19 : parvovirus B19 ; Ac : anticorps ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

Tableau n°6 : tableau récapitulatif des différentes immunoglobulines commercialisées en France, d'après Rachieru *et al.* Utilisation thérapeutique des immunoglobulines polyvalentes en hématologie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie 2004 [45].

b. Pharmacologique et pharmacocinétique

Les IgIV ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration par voie intraveineuse. Les IgIV sont rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre est atteint entre les compartiments intra et extravasculaires en 3 à 5 jours environ. La demi-vie obtenue de 18 à 32 jours est similaire à celle des IgG natives, et se révèle comparable chez les nouveau-nés et les adultes. Il existe des variations individuelles notables en fonction du taux d'Ig avant injection, de la présence d'infections ou de brûlures, du métabolisme des IgG dénaturées, de la formation de complexes immuns circulants et de leur clairance, du catabolisme des Ig enfin.

c. Mécanisme d'action

En immunomodulation, le mode d'action des immunoglobulines est complexe, impliquant la modulation de l'expression et de la fonction des récepteurs Fc, l'interférence avec l'activation du complément et l'activité des cytokines, la provision d'anticorps anti-idiotypiques, l'inhibition de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques, la modulation de l'activation, de la différenciation et de la fonction des lymphocytes B et T [45, 46, 47].

Interaction par la région V avec les auto anticorps et les récepteurs des lymphocytes B :

Les immunoglobulines intraveineuses sont susceptibles d'inhiber la fixation des auto anticorps dans de nombreux modèles du fait de la formation de dimères idiotype/anti idiotype : il en est ainsi d'auto anticorps dirigés contre la thyroglobuline, le facteur intrinsèque, l'acide désoxyribonucléique (ADN), le cytoplasme des neutrophiles (ANCA), l'antigène GP IIb/IIIa plaquettaire, le récepteur à l'acétylcholine, aux phospholipides, des auto anticorps anti facteur VIII ou anti facteur Willebrand. Les interactions entre les immunoglobulines intraveineuses et les lymphocytes peuvent déclencher une suppression à long terme des clones sécrétant les auto anticorps, ou au contraire la stimulation sélective de clones T ou B exprimant les récepteurs antigéniques connectés sur le plan idiotypique aux immunoglobulines IV chez les patients traités [45].

Elles agissent aussi par la saturation des récepteurs Fcγ présents à la surface des macrophages entraînant une inhibition de la destruction des plaquettes.

Il existe aussi une inhibition de la fraction du complément par chélation des fragments activés du complément.

Le mécanisme d'action des immunoglobulines IV dans l'AIP n'est pas clairement élucidé. On peut évoquer un simple ralentissement du turn-over plaquettaire, sans remontée du chiffre. Une autre hypothèse est la dilution des anticorps anti-HPA-1a grâce au passage des immunoglobulines dans la circulation maternelle, entraînant une plus faible quantité d'anticorps traversant le placenta. Les immunoglobulines IV peuvent bloquer le récepteur

placentaire (Fc-R) et diminuer la transmission placentaire des anticorps maternels. Au niveau fœtal, les IgIV peuvent bloquer le récepteur Fc sur les macrophages et inhiber la destruction des plaquettes liées aux anticorps [48].

Le PTI est une indication reconnue d'immunoglobulines. Les situations particulières que constituent le PTI de la femme enceinte, le PTI néonatal ont également été traitées de façon efficace et sans dommage apparent par ces immunoglobulines polyvalentes, mais de façon non contrôlée. Une étude récente sur le suivi à court terme des enfants traités par IgIV, montre une augmentation possible des IgE. Cependant, aucun effet nuisible majeur n'a pu être démontré dans la petite enfance.

Dans les AIP, de nombreuses études ont montré l'efficacité des immunoglobulines administrées à la mère à la dose de 1g/kg/semaine à restaurer la numération plaquettaire fœtale [49, 50]. Cependant les taux de succès en termes de stabilisation ou d'augmentation du taux de plaquettes sont variables. En ce qui concerne les récurrences des HIC, les résultats semblent plus homogènes, le risque est faible et estimé entre 0 et 4% même en cas de thrombopénie sévère [5]. Ces résultats suggèrent qu'en plus de leurs effets immunologiques directs, les immunoglobulines pourraient avoir un effet bénéfique sur la récurrence des HIC. Il pourrait s'agir d'un effet protecteur spécifique des immunoglobulines, présent même lorsque le taux de plaquettes reste bas.

d. Effets secondaires

On retrouve des réactions systémiques : la majorité d'entre elles commencent dans l'heure qui suit le début de la perfusion et sont minimales : céphalées, myalgies, fièvre, frissons, douleurs lombaires basses, nausées voire vomissements sont alors plus fréquents, quelques fois accompagnés de manifestations vasomotrices et cardiovasculaires, voire de dyspnée et de douleurs thoraciques. Leur fréquence varie de 1 à 15 %, dépendant de plusieurs paramètres : caractéristiques du produit, vitesse de perfusion, maladie sous-jacente.

Des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été enregistrées, des réactions anaphylactoïdes sévères voire fatales peuvent s'observer chez les patientes déficitaires en IgA.

Une surveillance rapprochée des constantes doit se faire en début de traitement puis de façon régulière tout au long du passage intra veineux des immunoglobulines.

Quelques cas de véritables anémies hémolytiques ont été rapportés, ainsi que des neutropénies auto-immunes.

Les céphalées imputables aux perfusions d'immunoglobulines IV sont habituellement contrôlées par le paracétamol et/ou les antihistaminiques. Quelques cas de méningites aseptiques ont été décrits, ceux-ci semblent essentiellement survenir chez des enfants traités le plus souvent, mais non toujours, pour PTI.

Des insuffisances rénales oligo-anuriques ont été décrites dans de rares cas ; essentiellement chez des patients âgés, ayant une insuffisance rénale préexistante, un diabète ou un lupus.

L'administration d'IgIV au cours de la grossesse, chez les patientes présentant une allo-immunisation plaquettaire semble très bien tolérée et peu d'effets secondaires sont rapportés. Les plus fréquents sont les céphalées et les malaises liés essentiellement à une vitesse de perfusion des IgIV trop élevée, ceux-ci sont rapidement corrigés par la diminution du débit de la perfusion. La possibilité d'apparition d'une insuffisance rénale doit inciter au dosage de la créatinine sanguine chez ces patientes et à la surveillance de la fonction rénale.

Les immunoglobulines doivent satisfaire à des règles de préparation strictes pour assurer une sécurité, notamment virale, satisfaisante. Des cas de transmission de l'hépatite C ont été décrits mais de nouveaux tests sont depuis utilisés. En revanche à ce jour, aucune séroconversion vis-à-vis du VIH n'a été décrite, cependant que le risque de transmission du VHB est également considéré comme nul. La démonstration récente d'une transmission sanguine de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (vMCJ) a conduit à une exclusion drastique des donneurs à risque.

Le passage d'immunoglobulines entraîne le passage de nombreux anticorps, pouvant ainsi positiver certaines sérologies qui ne l'étaient pas, pouvant ainsi créer des doutes quant à

une séroconversion toxoplasmique ou d'autres virus. Le laboratoire permet, par l'absence d'IgM, en général de confirmer le passage d'immunoglobulines de façon passive et l'absence de séroconversion.

L'administration d'IgIV soulève de nombreuses discussions lorsque les indications thérapeutiques ne sont pas établies surtout en raison de leur coût. Les mécanismes d'action, du moins en immuno-modulation, sont multiples et leur mise en jeu est variable selon les situations. Les études sur les doses elles-mêmes demeurent incomplètes.

Des études sur le coût du traitement anténatal de l'allo-immunisation plaquettaire ont été réalisées, notamment afin de comparer le coût du traitement empirique par immunoglobulines versus ponction de sang fœtal et traitement par immunoglobulines plus ou moins corticoïdes. Pour chaque grossesse, le cout est estimé à 88 850 dollars pour le premier cas versus 76 341 pour le deuxième. L'absence de traitement entrainerait 29,1 décès et 42 enfants porteurs de séquelles neurologiques à long terme pour 1000 cas d'allo immunisation plaquettaire. Le traitement empirique serait associé à 11,8 morts périnatales pour 1000 cas d'AIP versus 31,7 pour un traitement monitoré par une ponction de sang fœtale, et 9,6 enfants porteurs de séquelles neurologiques versus 6,1 pour un traitement monitoré par une ponction de sang fœtal. D'après les analyses, le traitement empirique par IgIV apparaît être une stratégie thérapeutique rentable lorsque le taux d'HIC est inférieur à 28% [51].

II. MATERIEL ET METHODES :

1. Matériel

Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective, réalisée à partir de dossiers provenant de différentes régions françaises sur une période s'étalant de 2002 à 2007.

21 dossiers de femmes ayant une allo-immunisation plaquettaire dans le système HPA-1a avec 23 grossesses ont été analysés afin d'étudier la prise en charge anténatale de ces grossesses à haut risque fœtal, durant cette période, ainsi que les traitements effectués. Les

dossiers inclus dans cette étude proviennent dans la majorité des cas de centres de diagnostic prénatal de la région Parisienne et de la région Ouest. Dix dossiers sont issus de l'Institut National de la Transfusion Sanguine, les onze autres dossiers proviennent des CHU de Nantes, d'Angers, de Rennes et de Tours.

Le choix des dossiers a été fait selon plusieurs critères : l'existence d'une allo-immunisation plaquettaire diagnostiquée sur une grossesse antérieure (accident hémorragique sévère ou thrombopénie), une grossesse ultérieure traitée par immunoglobulines intraveineuses et une prise en charge récente sur les 6 dernières années.

Un tableau de recueil de données a été réalisé pour inclure les différents items, répertoriant ainsi le premier antécédent materno-fœtal avec le taux plaquettaire à la naissance, l'existence d'anticorps anti-HPA-1a avec le taux d'anticorps quand cela a été possible, le traitement instauré pour les grossesses ultérieures et la prise en charge materno-fœtale, le taux de plaquettes à la naissance, le traitement dont a bénéficié l'enfant ainsi que les complications éventuelles.

La prise en charge des patientes a été réalisée sans protocole consensuel avec des différences sur les traitements de ces AIP, sur les périodes de suivis, et en raison de patientes issues de CHU différents avec parfois une modification de la conduite à tenir après une expérience tirée d'un cas précédent dans un même service. Toutes ces patientes ont bénéficié d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses, 7 d'entre elles ont eu une association immunoglobulines-corticoïdes, il a été réalisé une ponction de sang fœtal chez neuf patientes.

2. Méthodes statistiques

A. Description

La description des variables qualitatives repose sur les pourcentages à considérer avec réserve sur un échantillon de 23 grossesses. La description des variables quantitatives repose sur la moyenne et un écart-type de la population, la médiane et le minimum et maximum et la présentation en classes.

B. Comparaison

Pour la comparaison, les tests sont effectués avec un seuil de significativité de $p < 0.05$. Les pourcentages sont comparés avec le test de Fisher selon l'importance des effectifs. Les moyennes sont comparées par les tests de Student ou de Kruskal-Wallis (pour les 2 moyennes en cas d'effectifs insuffisants). Pour comparer les données avant et après traitement, le test apparié de Mac Nemar est utilisé.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epidata et SPSS.

La méthode de recherche de bibliographie a été faite grâce à l'aide du service d'immunologie plaquettaire du CHU de Nantes, du service de gynécologie-obstétrique du CHU de Nantes et grâce à l'aide de Pubmed.

Mots clés: allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale, thrombopénies fœtales et néonatales, hémorragie intracrânienne, immunoglobulines intraveineuses, traitement prénatal.

III. RESULTATS DE L'ETUDE :

1. Tableau de recueil de données (Annexe 1)
2. Tableau récapitulatif de données (Tableau n°7)

Le taux de plaquettes à la naissance est précisé à coté de chaque signe clinique ayant révélé la maladie, permettant ainsi de pouvoir établir la concordance entre les deux.

Abréviations du tableau:

N= numéro du dossier, AIP= allo-immunisation plaquettaire, incom= incompatibilité, HIC= hémorragie intracrânienne, MFIU= mort fœtale in utero, RCIU= retard de croissance *in utero*, TP= thrombopénie, TPN n°1= taux de plaquettes lors de la découverte de l'AIP à la 1^{ère} grossesse, IgIV= immunoglobulines intraveineuses, DT= début de traitement, FT= fin de traitement, cort= corticoïdes, PSF= ponction de sang fœtal, césar= césarienne, TPN n°2= taux de plaquettes à la naissance à la 2^{ème} grossesse, TPNN= transfusion post-natale du nouveau-né, IgIV NN= immunoglobulines intraveineuses du nouveau-né.

Tableau n°7 : tableau récapitulatif de recueils de données

n=23	Type AIP	ATCD	TPN n°1 (/mm ³)	IgIV	DT	FT	Cort	PSF	César	TPN n°2 (/mm ³)	TPNN	IgIV NN	Accident hémorragique
1	HPA-1a incomp HPA-5b	HIC anténatale	10 000	+	26	33	-	-	36	12 000	+	+	-
2	HPA-1a	HIC périnatale	49 000	+	20	32	-	-	38	5 000	+	+	Hémorragie méningée
3	HPA-1a incomp HPA-3b	HIC périnatale	71 000	+	30	37	-	-	38	236 000	-	-	-
4a	HPA-1a	HIC périnatale	3 000	+	22	38	-	+	38	25 000	+	+	-
4b	HPA-1a	HIC périnatale	3 000	+	22	34	+	+	34	40 000	+	+	-
5a	HPA-1a incomp HPA-3b	MFIU	?	+	22	38	-	+	38	139 000	-	-	-
5b	HPA-1a incomp HPA-3b	MFIU	?	+	27	38	-	-	38	30 000	+	+	-
6	HPA-1a	HIC anténatale	11 000	+	19	32	+	+	32	37 000	+	-	-
7	HPA-1a	HIC anténatale	?	+	22	34	-	+	34	70 000	-	-	-
8	HPA-1a	HIC périnatale	6 000	+	18	32	-	-	32	122 000	-	-	-
9	HPA-1a	purpura	33 000	+	31	36	+	-	36	18 000	-	+	-
10	HPA-1a	RCIU, TP	?	+	27	35	-	-	36	17 000	+	+	-
11	HPA-1a	purpura	11 000	+	23	37	-	-	38	232 000	-	+	-
12	HPA-1a	RCIU	<10 000	+	22	38	-	+	39	49 000	+	-	-
13	HPA-1a	TP	20 000	+	23	35	+	-	35	110 000	-	-	-
14	HPA-1a	RCIU, TP	9 000	+	30	38	+	-	38	242 000	-	-	-
15	HPA-1a incomp HPA-5b	RCIU, TP	6 000	+	35	37	+	-	38	19 000	-	+	-
16	HPA-1a incomp HPA-15b	purpura	47 000	+	20	36	-	-	36	85 000	-	+	-
17	HPA-1a	purpura	<10 000	+	21	35	-	+	36	10 000	+	+	-
18	HPA-1a incomp HPA-5b	purpura	8 000	+	22	39	-	+	39	14 000	+	+	-
19	HPA-1a incomp HPA-5b	purpura	11 000	+	22	36	-	+	36	66 000	+	-	-
20	HPA-1a	purpura	80 000	+	28	34	+	-	38	43 000	-	+	-
21	HPA-1a	purpura	7 000	+	28	35	-	-	38	6 000	+	+	-

3. Résultats

Vingt et un dossiers de patientes ont été étudiés, 23 grossesses ont été répertoriées en raison de patientes ayant eu 2 grossesses traitées par immunoglobulines.

A. Incompatibilités dans plusieurs systèmes plaquettaires

Dans notre étude, toutes les patientes présentent une incompatibilité HPA-1a avec allo immunisation dans ce système plaquettaire. On retrouve sept cas d'AIP associés à d'autres incompatibilités dans les systèmes plaquettaires les plus fréquents (HPA-1a, HPA-3b, HPA-5b, HPA-15a). Parmi celles-ci, un cas d'AIP anti-HPA-1a et anti HPA-5b associés avec présence d'anticorps pour ces 2 systèmes a été retrouvé, le premier enfant de ce couple a présenté une thrombopénie très sévère ($6\,000$ plaquettes/mm³) sans accident hémorragique malgré un accouchement voie basse par spatules. Le deuxième enfant est né d'un conjoint différent possédant un système HPA-5 compatible avec son épouse, avec un taux de plaquettes à $19\,000$ /mm³.

B. Répartition du mode de révélation de l'allo-immunisation plaquettaire

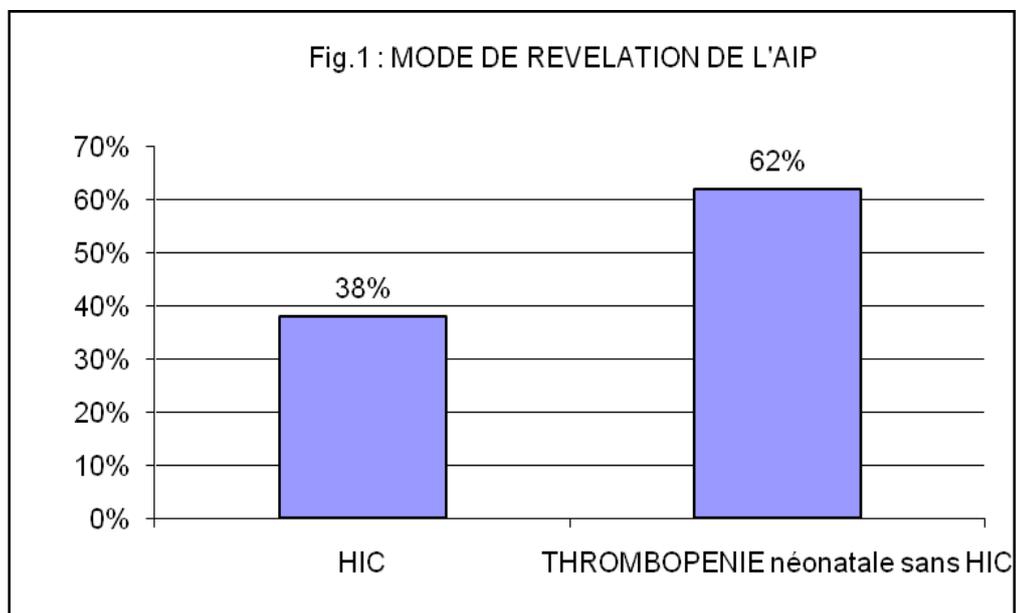
Toutes les patientes ont un antécédent, soit de nouveau-né ayant présenté une thrombopénie néonatale avec ou sans purpura, soit de fœtus ou nouveau-né ayant présenté une hémorragie cérébrale ou une mort fœtale *in utero*. Au total, 8 fœtus ou nouveau-nés sur 21 ont eu des lésions cérébrales sévères permettant la découverte de cette pathologie.

21 patientes	
Mode de révélation	
HIC <i>in utero</i> (± MFIU)	4 (19%)
HIC périnatale	4 (19%)
Thrombopénie néonatale (avec ou sans purpura)	13 (62%) (11 TP sévère, 1 TP non sévère, 1 non précisé)
Type d'allo-immunisation : HPA-1a	21 (100%)
Présence d'anticorps	19/20 (95%) 1 non précisé

Abréviations: HIC= hémorragie intracrânienne, MFIU= mort fœtale *in utero*, TP= thrombopénie.

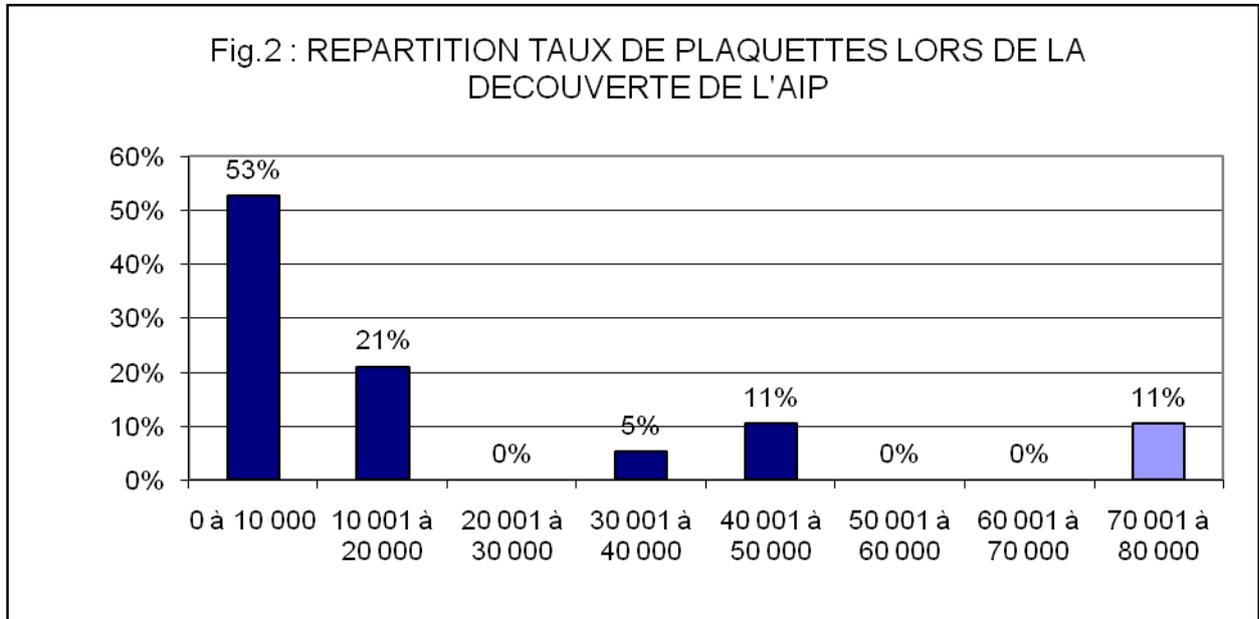
Tableau n°8: Mode de révélation de l'AIP

C. Mode de révélation de l'AIP

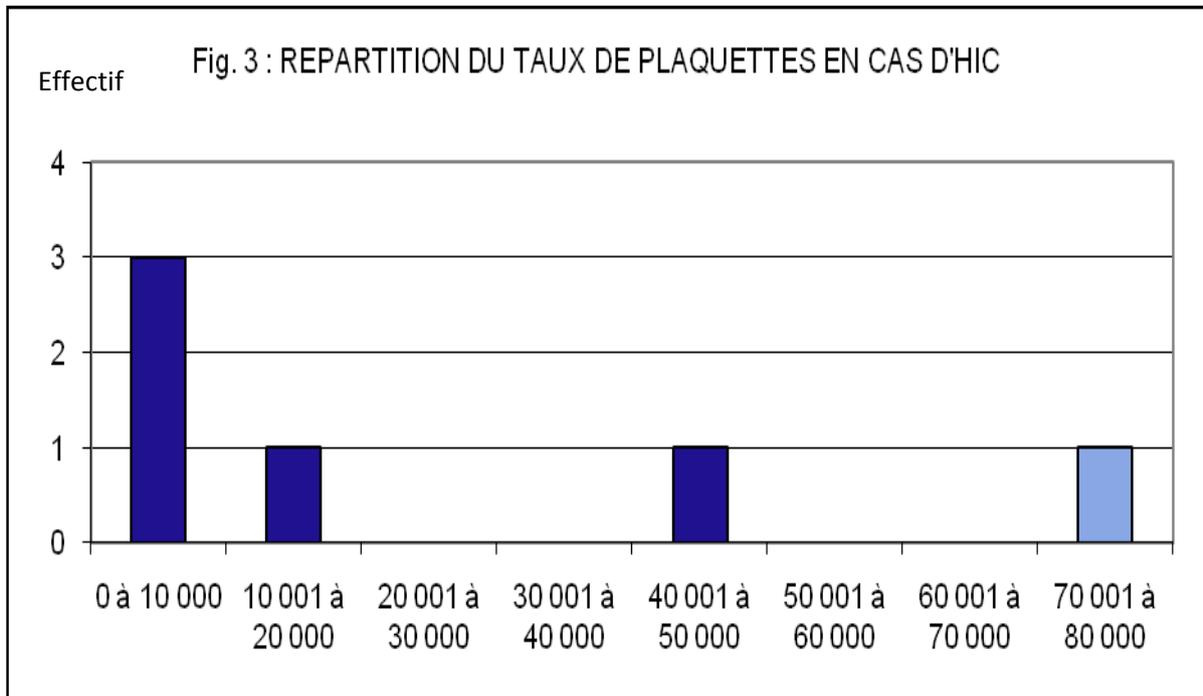


D. Répartition du taux de plaquettes lors de la découverte de l'AIP

Le taux moyen de plaquettes à la naissance lors du premier accident est de 21 000/mm³ ± 23 000/mm³ (médiane 10 000, [3000-80 000]).



E. Répartition du taux de plaquettes en cas d'HIC



L'heure de prélèvement de la numération plaquettaire sanguine n'est pas toujours précisée dans les dossiers. Cependant, 2 des nouveau-nés ayant présenté une HIC avaient un taux de plaquettes à la naissance à 49 000 et 70 000/mm³. Ces 2 enfants sont nés dans des petites maternités et ont été transférés secondairement, en raison de leur état clinique. La numération plaquettaire a pu être prélevée tardivement (possibilité de remontée spontanée des plaquettes après la naissance), expliquant l'HIC malgré un taux de plaquettes supérieur à 20 000/mm³.

F. Tableau des différents items étudiés en fonction des traitements institués

Seize patientes traitées par immunoglobulines seules ont été répertoriées et 7 par traitement combiné immunoglobulines plus corticoïdes.

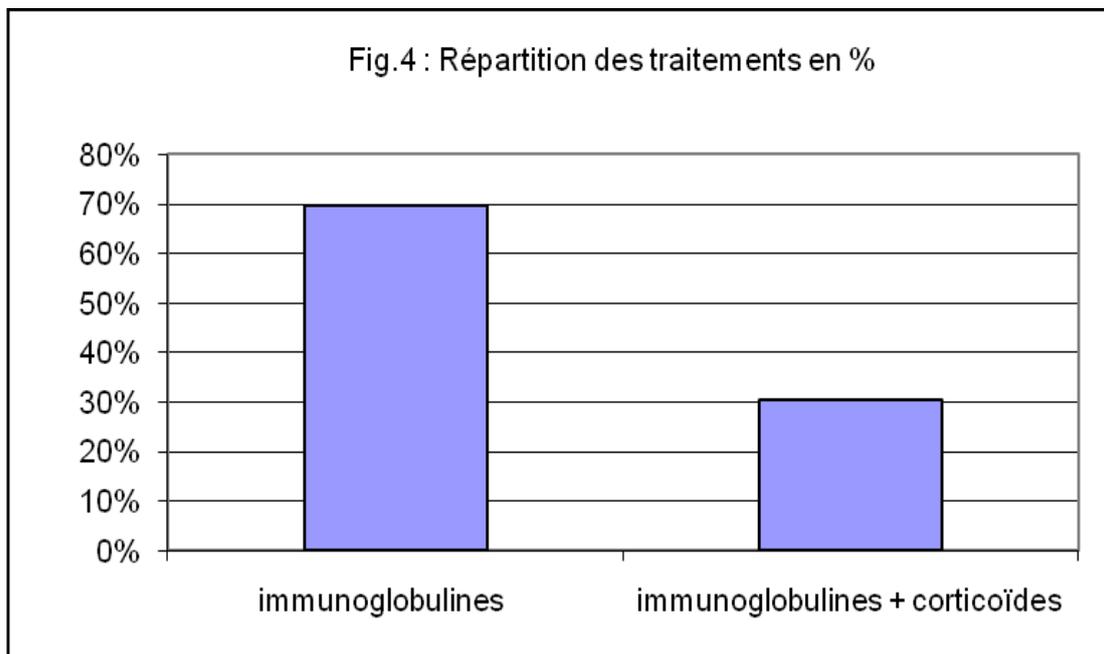
Tableau n°9 : Tableau des différents items étudiés en fonction des traitements institués

	IgIV seules (n=16)	IgIV+corticoïdes (n=7)	total (n=21-23)
Ac (+) 2 ^{ème} gros	16 (100%)	6 (100%), 1 non connu	22 (100%), 1 cas ?
Début ttt IgIV	23 SA (18-29)	26,7 (19-35)	24,2 SA (18-35)
Fin ttt IgIV	35,6 (32-38)	35 (32-37)	35,4 (32-38)
Début corticoïdes		30 (22-35)	
PSF	8 (50%)	1 (14,2%)	9 (39%)
TPIU	0	0	0
Tx plaquettes naissance : 1 ^{ère} gros			
≤ 10 000			10 (52,6%)
10 000<Tx≤20 000			4 (21%)
20 000<Tx≤50 000			3 (15,8%)
≤ 50 000			17 (89,4%)
50 000<Tx≤150000			2 (10,6%)
thrombopénie			100%
Tx plaquettes naissance : 2 ^{ème} gros			
≤ 10 000	3 (18,75%)	0	3 (13%)
10 000<Tx≤20 000	3 (18,75%)	2 (28,6%)	5 (21,7%)
20 000<Tx≤50 000	3 (18,75%)	3 (42,8%)	6 (26%)
≤ 50 000	9 (56,25%)	5 (71,4%)	14 (60,8%)
50 000<Tx≤150000	5 (31,25%)	1 (14,3%)	6 (26%)
thrombopénie	14 (87,5%)	6 (85,7%)	20 (86,9%)
Moyenne Taux plaquettes naissance	69 875 (5 000-236 000)	72 714 (18 000-242 000)	70 739 (5 000-242 000)
césarienne	16 (100%)	7 (100%)	23 (100%)
HIC	1 cas hémorragie méningée minime, ttt IgIV incomplet	0	1
Ttt post natal			
TPNN	10 (62,5%)	2 (28,57%)	12 (52,17%)
IgIV	10 (62,5%)	4 (57,14%)	14 (60,8%)
Pas de traitement	4 (25%)	2 (28,57%)	6 (26%)

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses, Ac : anticorps, Ttt : traitement, PSF : ponction de sang fœtal, TPIU : transfusion de plaquettes in utero, Tx : taux, Gros : grossesse, TPNN : transfusion plaquettaire du nouveau-né,

G. Répartition des traitements

Soixante neuf et demi pour cent (69,5%) des patientes ont bénéficié d'un traitement par IgIV contre trente et demi pour cent (30,5%) qui ont bénéficié d'une association IgIV plus corticoïdes. Il est important de préciser que ces patientes n'ont pas été randomisées et que le traitement combiné n'a pas toujours été choisi pour les mêmes raisons.



Le traitement par immunoglobulines a été débuté en moyenne au terme de 24 SA et arrêté autour de 35 SA. Dans la majorité des cas, le traitement a été poursuivi jusqu'au terme de l'accouchement sauf dans 3 cas. Dans 2 cas, il a été arrêté 3-4 semaines auparavant (taux de plaquettes à la naissance de 6 000 et 12 000/mm³) et dans 1 cas celui-ci a été arrêté 6 semaines avant, une hémorragie méningée minime est survenue dans ce cas (taux de plaquettes à H2= 5 000/mm³) malgré la transfusion plaquettaire néonatale.

Seuls 3 enfants ont présenté, dans le groupe immunoglobulines seules, une thrombopénie très sévère inférieure ou égale à 10 000 plaquettes /mm³, et parmi ceux-ci, 2 d'entre eux

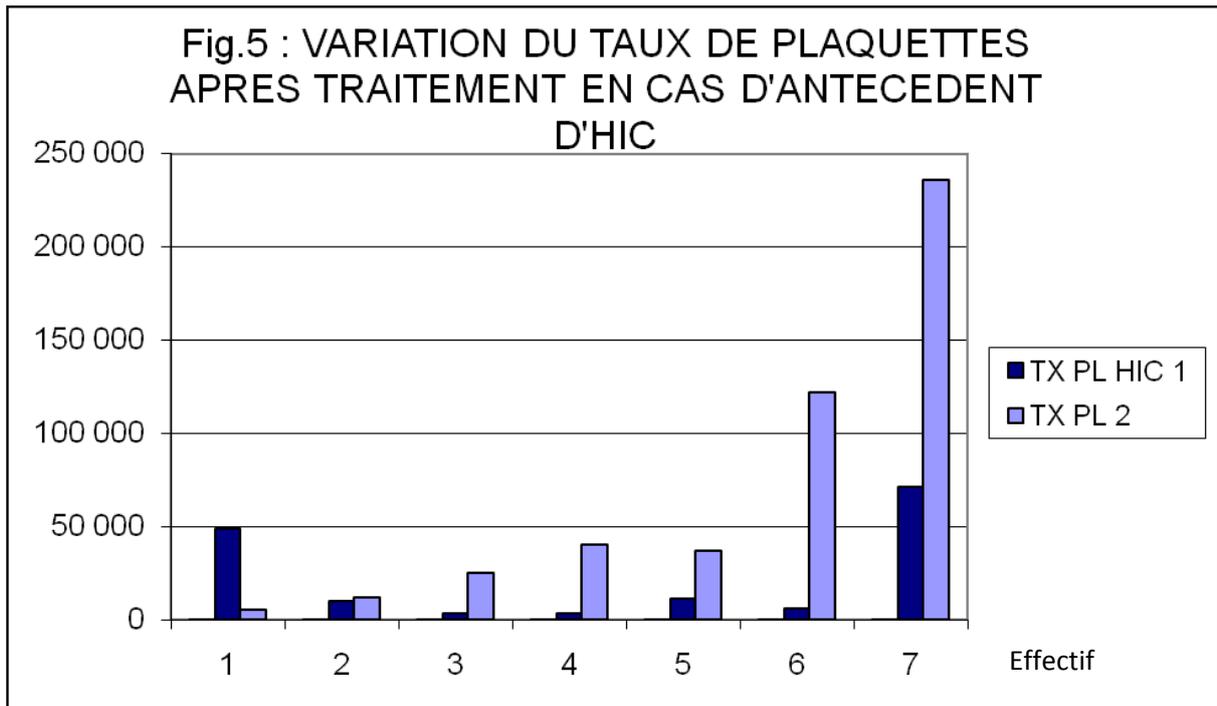
n'ont pas reçu le traitement complet (jusqu'au terme de l'accouchement), un des 2 n'a pas eu la posologie usuelle (dose réalisée : 1g/kg/15 jours).

Le traitement par corticoïdes a été instauré autour de 30 SA en moyenne.

Neuf patientes sur 23 ont eu une ponction de sang fœtal, cela a permis la modification du traitement dans un cas avec l'adjonction de corticoïdes, et dans un autre cas cela a mené à une extraction par césarienne en urgence. Aucune patiente dans cette série n'a reçu de transfusion plaquettaire.

H. Variation du taux de plaquettes après traitements en cas d'antécédents d'HIC

Chez les patientes ayant un antécédent d'HIC (n=8) chez un premier enfant, on retrouve une amélioration du taux de plaquettes à la naissance dans 4 cas, une stagnation dans un cas et une diminution dans un cas par rapport à la première grossesse. Dans 2 dossiers, on ne connaît pas le taux de plaquettes initial. Dans ce groupe, une seule patiente sur les 8 a été traitée par bithérapie, on a pu noter une évolution correcte du taux de plaquettes. Seule une hémorragie méningée minime post-natale avec bonne évolution clinique a été observée après un traitement par immunoglobulines non mené à terme (cas 1 de la figure 5).

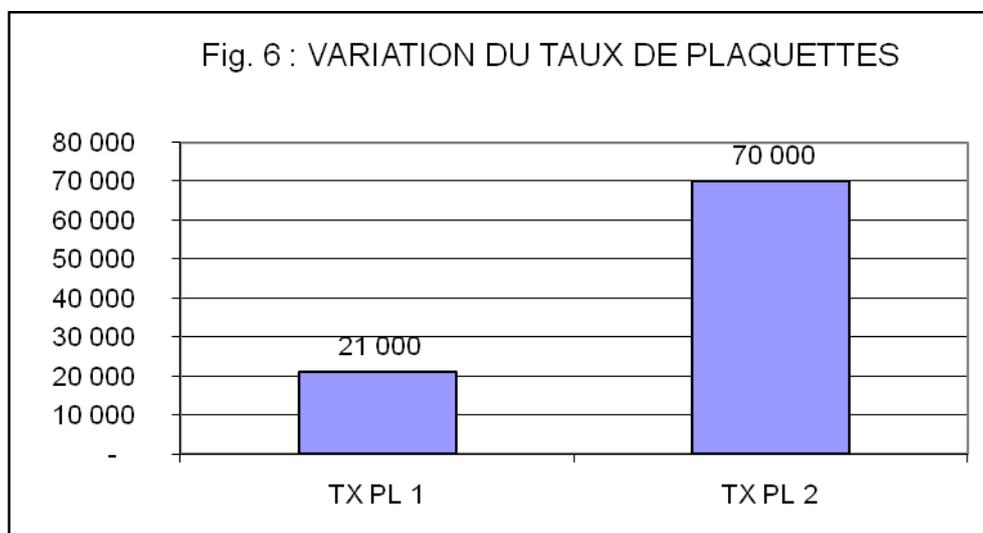


TX PL HIC1= taux de plaquettes lors de la découverte de l'HIC à la première grossesse

TX PL 2 : taux de plaquettes à la naissance lors d'une grossesse ultérieure traitée

On retrouve une amélioration du taux de plaquettes à la naissance après traitement en cas d'antécédent d'HIC mais le résultat n'est pas significatif ($p=0,69$).

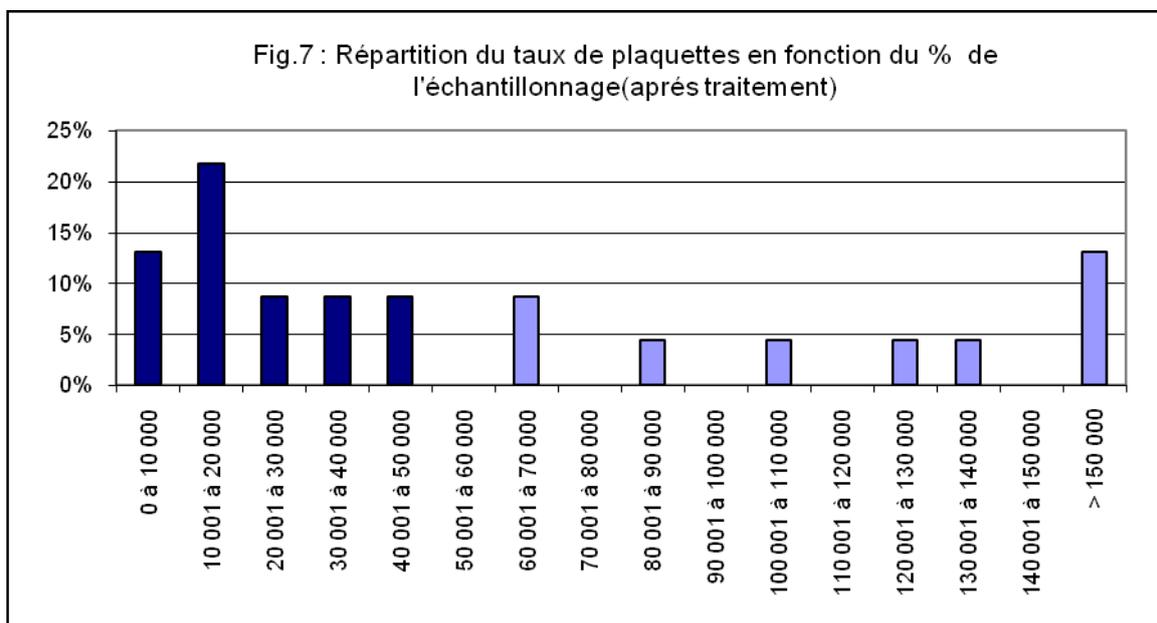
I. Variation du taux de plaquettes après traitements



TX PL1= moyenne du taux de plaquettes lors de la découverte de l'AIP (1^{ère} grossesse)

TX PL2= moyenne du taux de plaquettes lors des grossesses ultérieures traitées

On constate une augmentation significative du taux de plaquettes lors des grossesses ultérieures : le taux moyen de plaquettes à la naissance lors de la première grossesse est de 21 000/mm³, il passe ensuite à 70 000/mm³ (médiane 40 000, [5 000-242 000] quel que soit le traitement avec des résultats quasi identiques dans chaque groupe (p=0.01).



On remarque une diminution du groupe thrombopénie sévère ($\leq 50\,000/\text{mm}^3$) avec un taux qui passe de 89% à 60,8% (NS). Cependant, le taux de thrombopénie sévère passe de 76% lors de la première grossesse à 56% pour la grossesse suivante en cas de traitement par immunoglobulines seules contre 71% en cas de bithérapie.

Le sous-groupe de nouveau-nés ayant un taux inférieur ou égal à 20 000 plaquettes/mm³ a nettement diminué sous traitement lors de la grossesse suivante, il passe de 73,6% à 34,7% ; ce qui est fortement intéressant en raison du risque de saignement majeur dans ce sous-groupe de patientes ($p < 10^{-5}$).

Il existe aussi une diminution du groupe thrombopénie très sévère (taux de plaquettes inférieur ou égal à $10\,000/\text{mm}^3$) qui passe de 52,6% à 13% (il persiste dans ce groupe 3 cas/23 dont les 2 cas traités de façon incomplète) ($p < 10^{-5}$). En cas de traitement combiné, il n'existe pas de thrombopénie inférieure à $10\,000/\text{mm}^3$, cependant il existe une proportion plus importante de thrombopénie comprise entre $10\,000$ et $50\,000$ plaquettes/ mm^3 par rapport au traitement par IgIV seules.

La proportion de thrombopénie peu sévère représente $\frac{1}{4}$ des cas.

Il n'existe pas d'amélioration du taux moyen de plaquettes en cas de traitement combiné IgIV + corticoïdes par rapport au traitement par IgIV seules. Il semble même exister un pourcentage plus important de thrombopénie sévère ($\leq 50\,000/\text{mm}^3$) avec le traitement combiné (71% versus 56% avec IgIV seules). Néanmoins, la proportion de thrombopénie $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ est nulle en cas de bithérapie.

On retrouve une amélioration du taux de plaquettes par rapport à la première grossesse dans 63% des cas, une stabilisation de ce taux dans 21% des cas et une chute du taux de plaquettes dans 16% des cas. Dans 4 cas, on ne connaît pas l'évolution de celui-ci. L'amélioration du taux de plaquettes est définie par une augmentation du taux de plaquettes de plus de $20\,000/\text{mm}^3$ par rapport à la 1^{ère} grossesse ou un chiffre de plaquettes à la naissance d'au moins $\sim 20\,000$ plaquettes/ mm^3 lors de la grossesse ultérieure avec augmentation du taux de plaquettes par rapport à la 1^{ère} grossesse.

Si l'on considère le groupe de patientes traitées par immunoglobulines seules ($n=16$), il y a une amélioration du taux de plaquettes dans 58% des cas, une stabilisation du taux dans 33% des cas et une diminution dans 9% des cas. Dans 4 cas, on ne connaît pas l'évolution du taux de plaquettes.

Si l'on étudie le groupe bénéficiant d'un traitement combiné ($n=7$), le taux de plaquettes augmente dans 71% des cas et il chute dans 29% des cas.

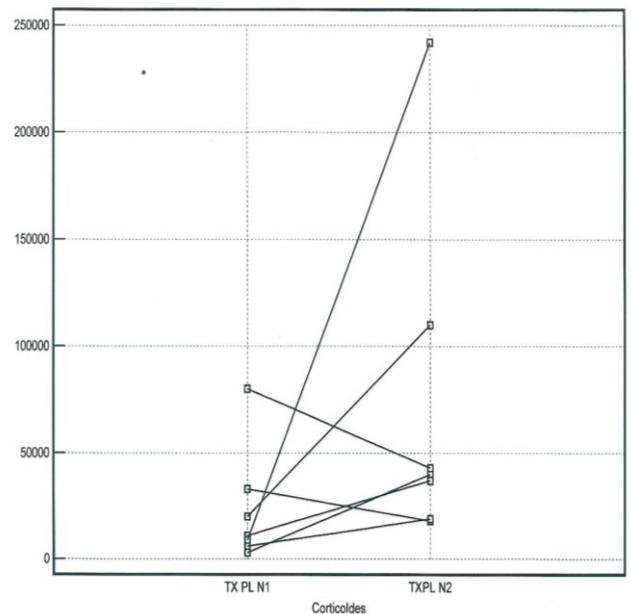
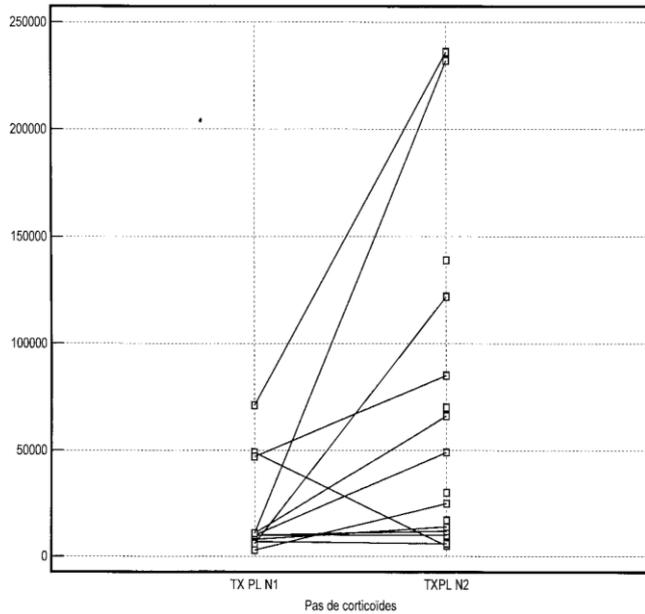


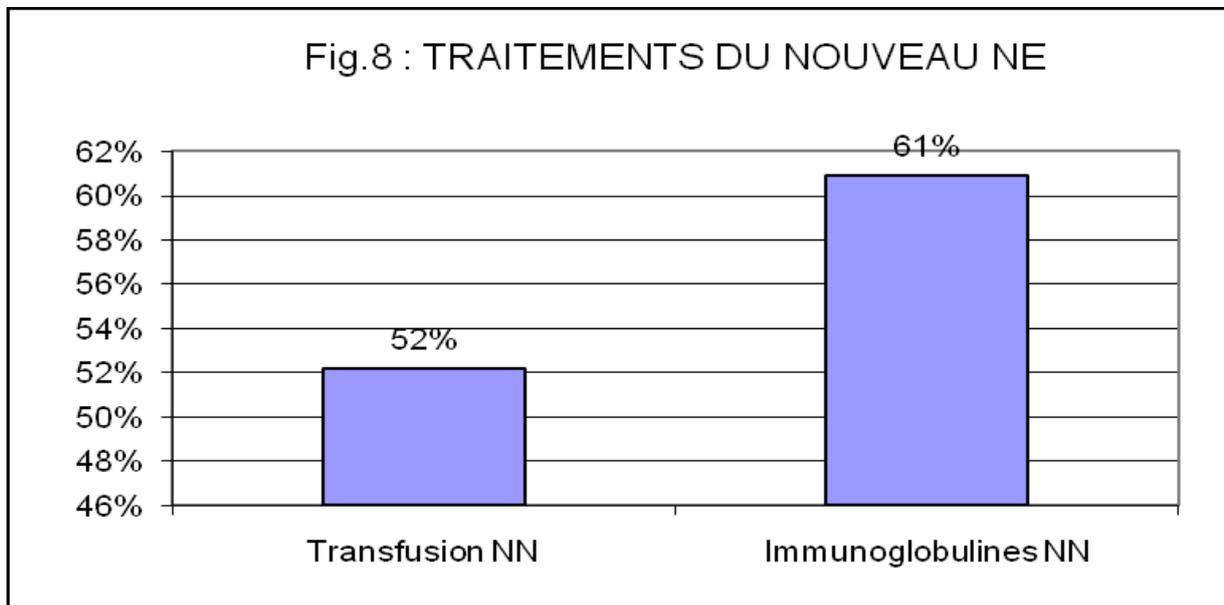
Tableau n°10 : variation du taux de plaquettes avec IgIV seules

Tableau n°11 : variation du taux de plaquettes avec IgIV + corticoïdes

Si l'on étudie des sous-groupes, chez les patientes ayant un antécédent de thrombopénie néonatale inférieure ou égale à 10 000 plaquettes/mm³ (n=10), on constate une amélioration du taux de plaquettes dans 43% des cas et une stabilisation dans 57% des cas sous immunoglobulines seules contre une amélioration de 100% en cas de traitement combiné. Chez les patientes avec antécédent de thrombopénie néonatale entre 10 000 et 20 000 plaquettes/mm³ (n=3), on constate une amélioration du taux de plaquettes dans 100% des cas quel que soit le traitement instauré.

On peut tout de même remarquer que l'heure de diagnostic de la thrombopénie varie entre les 2 groupes (1^{ère} et 2^{ème} grossesse), pour la 2^{ème} grossesse, la numération plaquettaire est réalisée dès la naissance alors que pour la 1^{ère} grossesse, la prise de sang est réalisée à des moments variés en fonction de l'apparition des signes cliniques.

J. Traitements post-nataux



NN= nouveau-né

En ce qui concerne la prise en charge post natale, on retrouve 52% de transfusions plaquettaires à la naissance et 60,8% de traitements par immunoglobulines.

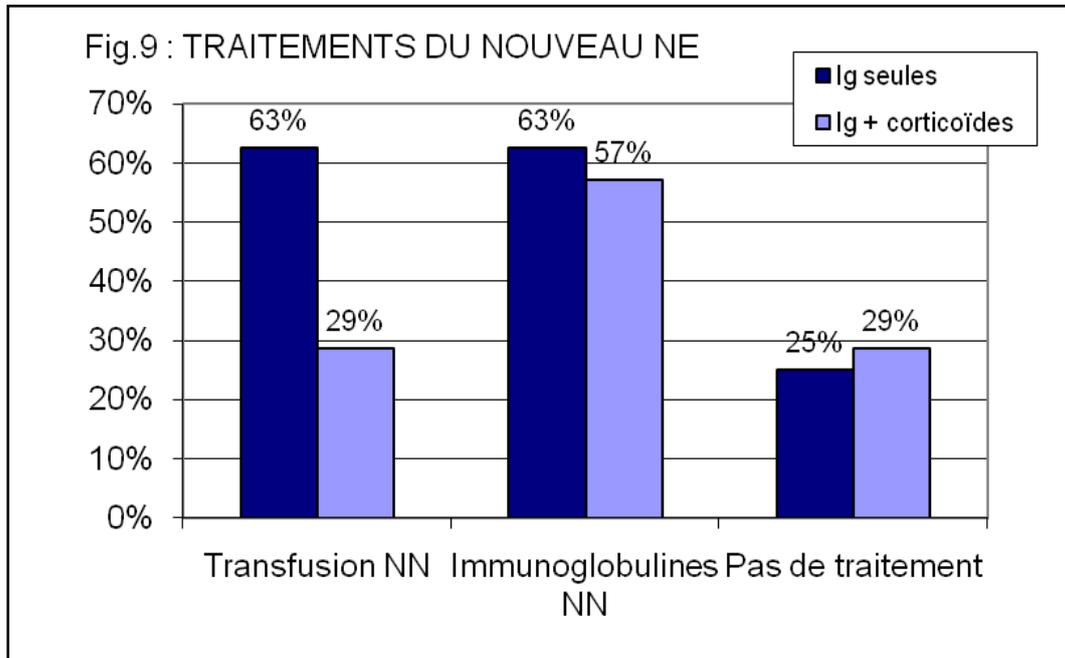
Les nouveau-nés présentant un taux de plaquettes inférieur ou égal à $66\ 000/\text{mm}^3$ ont été transfusés avec des plaquettes compatibles le plus souvent, mais pas toujours. Dans 3 cas, ces enfants n'ont pas été transfusés malgré une thrombopénie sévère, la raison n'est pas précisée, cependant ils ont reçu des IgIV. Certains ont bénéficié d'une transfusion de plaquettes et d'IgIV, même en cas d'administration de plaquettes compatibles.

Dans 2/8 cas où le nouveau-né présentait un taux de plaquettes initial supérieur à $66\ 000/\text{mm}^3$, un traitement par IgIV a été instauré.

On retrouve une absence de traitement dans 25% des cas. Il existe une majoration des traitements dans le groupe immunoglobulines seules (NS).

Dans un seul cas sur les 23 étudiés, la remontée des plaquettes a été lente et a nécessité 7 jours.

On observe une diminution du taux de transfusion sanguine néonatale dans le groupe bithérapie (IgIV + corticoïdes), cependant le résultat n'est pas significatif.



Si l'on compare la vitesse de remontée des plaquettes après la naissance lors de la 1^{ère} grossesse avec celle des grossesses ultérieures traitées, on note une correction plus rapide du taux de plaquettes dans le 2^{ème} cas, cela peut être expliqué par la rapidité de prise en charge de la thrombopénie après la naissance, par la transfusion de plaquettes compatibles souvent disponibles dès la naissance et éventuellement par le traitement d'IgIV réalisé en anténatal.

Peu de complications néonatales en rapport avec l'AIP ont été observées. Des pétéchies et hématomes ont tout de même été décrits chez quelques nouveau-nés, un enfant a présenté une hémorragie méningée minime sans HIC, celui-ci n'a pas gardé de séquelles neurologiques.

IV. DISCUSSION :

L'analyse de la prise en charge de l'AIP au cours de ces 23 grossesses retrouve une augmentation significative du taux de plaquettes après traitement. Ce taux augmente dans 63% des cas. De plus, on retrouve une diminution importante du sous-groupe de thrombopénie inférieure ou égale à 20 000 plaquettes/mm³. Ceci est fortement intéressant car il s'agit d'un sous-groupe à risque majeur d'hémorragie ou de saignements fœtaux ou néonataux.

Il persiste cependant un taux de 60,8% de thrombopénie sévère ($\leq 50\,000$ plaquettes/mm³) après traitement mais il y a une diminution importante des taux de plaquettes très sévères inférieurs ou égal à 10 000/mm³ (et sur les 3 cas restants, 2 patientes ont reçu un traitement incomplet, arrêté plusieurs semaines avant l'accouchement). Cette amélioration du taux de plaquettes dans ce sous-groupe paraît importante car les risques d'HIC sont probablement majeurs quand la thrombopénie est inférieure ou égale à 10 000 plaquettes/mm³.

Chez les patientes ayant un antécédent d'HIC lors d'une grossesse précédente, on remarque une augmentation du taux de plaquettes après traitement (NS).

Seul un cas d'hémorragie méningée minimale a récidivé sur les 23 grossesses suivies et traitées, la patiente ayant bénéficié d'un traitement incomplet par immunoglobulines. Ce cas (taux de plaquettes 5 000/mm³ à la naissance) ainsi que celui d'un enfant né avec une thrombopénie à 6 000 plaquettes/mm³ ont pour point commun un traitement par IgIV arrêté plusieurs semaines avant l'accouchement et font discuter la nécessité de ne pas interrompre le traitement, la période per-partum étant particulièrement à risque d'hémorragique néonatale.

Le taux moyen de plaquettes est quasiment identique dans le groupe IgIV seules et IgIV + corticoïdes. L'absence de taux de plaquettes $\leq 10\,000$ /mm³ en cas de traitement combiné pourrait justifier l'utilisation des corticoïdes associés aux IgIV en cas d'antécédent de thrombopénie très sévère, cependant l'échantillon est trop petit pour en tirer des conclusions formelles. Ceci est en accord avec la série de Berkowitz *et al* qui ont retrouvé une augmentation significative du taux de plaquettes en utilisant un traitement combiné

immunoglobulines plus prednisolone (82% versus 18% avec immunoglobulines seules) lorsque le taux initial de plaquettes était inférieure à 10 000/mm³ [12].

Néanmoins, il ne nous paraît pas raisonnable de généraliser la bithérapie avec antécédent de thrombopénie > 10 000/mm³ car les effectifs sont suffisamment faibles et hétérogènes pour rester prudent. De plus, le taux global de thrombopénie entre 10 000 et 50 000/mm³ apparaît plus important dans le groupe bithérapie (71,4% versus 37,5% dans le groupe IgIV seules).

Les résultats doivent être analysés de façon prudente en raison d'un faible échantillon de patientes, et d'une hétérogénéité de la prise en charge. Cependant, la majorité des études réalisées jusqu'à ce jour le sont sur des petites séries, et la notre permet d'envisager la possibilité d'une prise en charge moins invasive des AIP au cours de la grossesse.

1. Récidive des hémorragies intracrâniennes

A. Sévérité de la thrombopénie

Le diagnostic d'AIP lors de la première grossesse se fait souvent sur la découverte anténatale ou néonatale d'une hémorragie intracrânienne ou d'une thrombopénie symptomatique.

Dans notre série, on retrouve un taux de 38% d'HIC, réparti pour la moitié en anténatal et l'autre moitié en périnatal. En ce qui concerne la thrombopénie, on remarque que celle-ci est symptomatique pour un taux moyen de 21 000 plaquettes/mm³. Le risque d'hémorragies sévères ante, per ou post-natales est majeur pour un taux inférieur à 20 000 plaquettes/mm³ [52], ceci encourage à traiter les patientes dans ce cas pour les grossesses ultérieures.

Le risque réel de survenue d'une hémorragie intracrânienne dans l'allo-immunisation n'a jamais été clairement défini. Ce risque paraît cependant majoré par un antécédent d'hémorragie intracrânienne survenue en période prénatale lors d'une grossesse précédente. Il augmente par ailleurs avec la sévérité de la thrombopénie avec un risque

important pour des numérations plaquettaires inférieures à 30 000/mm³ et peut-être même autour de 10 000/mm³, on retrouve d'ailleurs dans notre étude un risque majoré d'hémorragie intracrânienne pour un taux de plaquettes inférieur ou aux environs de 10 000 plaquettes/mm³.

Radder *et al* ont réalisé une revue de la littérature en 2003, le taux de récurrence d'hémorragie intracrânienne pour les grossesses ultérieures chez les femmes ayant eu un enfant avec une hémorragie intracrânienne était de 72% (intervalle de confiance 46-98%) sans l'inclusion des morts fœtales et de 79% (intervalle de confiance 61-97%) en les incluant [23]. Le risque d'hémorragie intracrânienne en cas d'antécédent de thrombopénie allo-immune est estimé à 7% (intervalle de confiance 0,5-13%). Ces données fournissent une justification de traitement anténatal des patientes allo-immunisées notamment celles ayant eu un antécédent fœtal d'hémorragie intracrânienne afin de réduire les risques de morbidité et de mortalité secondaires à une hémorragie sévère.

On constate dans notre série, l'existence de 2 cas d'HIC sévères avec un taux de plaquettes à 49 000 plaquettes/mm³ et 70 000 plaquettes/mm³. Ces taux élevés de plaquettes peuvent soulever la possibilité d'une prise de sang néonatale tardive, après une remontée progressive du taux de plaquettes après la naissance. L'existence d'une HIC antérieure à l'accouchement peut aussi être évoquée. On peut de même envisager la possibilité d'une thrombopathie associée dont la physiopathologie n'est pas bien élucidée (fixation des anticorps sur la GP IIIa près du site d'action du fibrinogène, saturation du site par des taux élevés d'anticorps, rôle plus sévère de certains anticorps). Ce qui pourrait expliquer l'existence d'une aggravation des risques de saignement avec des taux de plaquettes parfois élevés et inversement l'absence de saignement malgré des taux de plaquettes extrêmement bas.

B. Rôle de l'anticorps dans la sévérité de la thrombopénie

L'hypothèse d'une réaction immune importante ou d'un taux élevé d'anticorps dans la sévérité de l'AIP a été émise. Williamson *et al* [15] ont trouvé qu'un titre élevé d'anti-HPA-1a

($\geq 1/32$) au troisième trimestre de la grossesse était significativement associé à un taux de plaquettes inférieur à $50\,000/\text{mm}^3$. Des observations similaires entre l'association de taux élevés d'anticorps anti-HPA-1a et la sévérité de la thrombopénie ont été faites par Jaetvik [10] *et al*, Bertrand *et al* [53] et Killie *et al* [54]. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cette association [55, 56]. Le manque de paramètres biologiques prédictifs de gravité de l'AIP est une barrière importante à l'optimisation de ces traitements.

La présence d'anticorps est retrouvée dans 95% des cas dans cette étude (l'existence d'anticorps n'a pas été clairement précisée dans un cas) lors du diagnostic primitif de la thrombopénie fœtale et de l'AIP. En cas d'absence d'anticorps lorsque l'on suspecte fortement le diagnostic, il semble important de réitérer le dosage d'anticorps à distance de l'accouchement afin d'essayer de confirmer cette allo-immunisation [1]. Dans notre étude, il semble difficile d'analyser le taux d'anticorps car celui-ci n'est disponible que dans la moitié des grossesses répertoriées.

Les diagnostics différentiels doivent être éliminés car toute incompatibilité plaquettaire n'entraîne pas d'allo-immunisation. L'interrogatoire doit rechercher une prise médicamenteuse pendant la grossesse et les examens cliniques et biologiques doivent éliminer une cause infectieuse, une malformation, une anomalie chromosomique, un antécédent maternel d'auto-immunité.

C. Modalités d'accouchement

Dans cette série, toutes les patientes ont accouché par césarienne. Ce mode d'accouchement reste controversé, la notion qu'un accouchement par césarienne réduit le risque d'hémorragie intracrânienne en per-partum est très largement répandue sans qu'une valeur seuil n'ait pu être clairement définie [57]. Il semble que la voie vaginale puisse être autorisée pour des numérations plaquettaires supérieures ou égales à $50\,000/\text{mm}^3$ [19, 58]. La réalisation d'une ponction de sang fœtal est recommandée par plusieurs auteurs [59, 60]. Elle permet en cas de thrombopénie sévère une correction immédiate du taux de plaquettes par transfusion *in utero*, qui autorise alors une naissance par les voies naturelles [33].

Cependant, en raison des risques d'accidents au cours de la ponction de cordon pouvant entraîner des bradycardies et césariennes en urgence, certaines équipes préfèrent la césarienne systématique en cas d'allo-immunisation plaquettaire [5].

2. Variation du taux de plaquettes avec traitements

L'augmentation du taux de plaquettes dans 63% des cas dans cette étude rejoint celle de 2 séries importantes qui ont retrouvé une efficacité de 64% des traitements pour Bussel *et al* [61] et de 67% pour Birchall *et al* [62].

Pour Bussel *et al*, l'administration maternelle d'IgIV (1g/kg/semaine) a permis d'améliorer la numération plaquettaire dans 62 à 85% des cas. Plusieurs critères de réponse au traitement ont été retenus par cette équipe : un taux de plaquettes à la naissance supérieur à $30\,000/\text{mm}^3$, une augmentation du taux de plaquettes de plus de $20\,000/\text{mm}^3$ entre la première et la seconde cordocentèse ou un taux de plaquettes à la naissance supérieur ou égal à $20\,000/\text{mm}^3$ par rapport à la numération plaquettaire chez le premier enfant. De plus, ces auteurs ont mené une étude randomisée ayant porté sur 54 cas comparant gammaglobulines seules versus gammaglobulines + dexaméthasone [61]. Ils concluent à l'absence de bénéfice supplémentaire des corticoïdes. En 1997, la même équipe a rapporté les données concernant 107 fœtus porteurs d'une thrombopénie allo-immune et traités par administration de gammaglobulines. Un seul cas d'hémorragie intracrânienne a été enregistré dans cette étude (contre 20/98 dans les grossesses précédentes). Ainsi les immunoglobulines pourraient réduire le taux de complications hémorragiques fœtales [25].

Kaplan, dans une étude européenne collaborative a étudié 37 cas de thrombopénie allo-immune traités, pour 27 cas par immunoglobulines seules (1g/kg/semaine), et pour 10 cas par corticoïdes seuls (0,5mg/kg/jour) [59]. Le critère de succès retenu a été une augmentation significative du taux de plaquettes et l'absence de survenue d'une hémorragie intracrânienne. Un succès thérapeutique a été obtenu dans 7 cas sur 27 (26%) pour les gammaglobulines et dans un cas sur 10 (10%) pour les corticoïdes. Par ailleurs, un taux stable de plaquettes a été observé dans 41% des cas pour le groupe immunoglobulines et

dans 20% des cas pour le groupe corticoïdes. Pour cet auteur, cette stabilisation du taux de plaquettes sous traitement doit être interprétée avec précaution. En effet, si elle peut traduire un effet favorable du traitement, elle peut aussi correspondre à une évolution naturellement peu sévère de l'allo-immunisation dans un groupe de fœtus à bas risque. Enfin, une évolution défavorable a été observée dans 33% des cas (9/27) (chute du taux de plaquettes malgré le traitement) : 2 hémorragies intracrâniennes, une mort fœtale dans les suites d'une cordocentèse et une mort fœtale inexpliquée ont été observées. Les taux de mortalité et d'hémorragie intracrânienne sont plus faibles dans le groupe traité (7%) que dans le groupe des fœtus issus des grossesses précédentes qui n'ont pas été traitées (10% de mortalité et 19% d'hémorragies intracrâniennes).

L'efficacité des gammaglobulines a été contestée par plusieurs auteurs mais au travers de cas sporadiques. Murphy *et al* concluaient à l'inefficacité des immunoglobulines dans les cas sévères d'allo-immunisation à travers une étude regroupant 15 fœtus avec une prise en charge hétérogène et non standardisée [41]. Plusieurs éléments sont susceptibles d'expliquer la grande variabilité des résultats des traitements par immunoglobulines [63, 64] :

- Différence dans les niveaux de risque des populations étudiées (en particulier des variations dans la proportion du taux d'hémorragie intracrânienne pour les fœtus précédents)
- Différence dans la composition des gammaglobulines utilisées
- Absence de critères comparables d'efficacité ou d'échec
- Recours pour certaines équipes à la réalisation de plusieurs transfusions plaquettaires en parallèle au traitement médical, transfusions dont la répétition pourrait induire une accélération de la réaction immunologique.

3. Modalités de traitement et de prise en charge en fonction des équipes

A. Transfusions plaquettaires *in utero*

La prise en charge de l'AIP varie en fonction des différents pays, ainsi certaines équipes continuent la réalisation de transfusions plaquettaires dans cette indication [65].

Le recours systématique aux transfusions itératives de concentrés plaquettaires *in utero* dans la prise en charge des thrombopénies allo-immunes est très controversé [59, 66, 67].

Dans une étude portant sur 56 fœtus, Birchall *et al* en 2003 ont analysé l'efficacité d'un traitement maternel par immunoglobulines versus transfusions plaquettaires [62]. Le premier traitement a entraîné un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ dans 67 % des cas. Aucun des fœtus traités par transfusions maternelles itératives n'a présenté d'hémorragie intracrânienne. Cependant les plus sérieuses complications survenues l'ont été lors de ponction de sang fœtal associée à une transfusion plaquettaire. De plus, cette étude a permis de montrer que les patientes ayant un antécédent sévère d'AIP (fœtus ou enfant nés avec une HIC ou un taux de plaquettes $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$) avaient un fort risque d'avoir un enfant porteur d'une thrombopénie très sévère lors des grossesses ultérieures. Dans 92% des cas lors d'un antécédent d'HIC, on peut observer une thrombopénie sévère avant tout traitement à 24 SA, celle-ci est observée dans 66% des cas lors d'un antécédent de thrombopénie $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$ à 28 SA lors des grossesses ultérieures. La forte probabilité de thrombopénie sévère dans ce groupe à haut risque permettrait d'après cet auteur de réserver la ponction de sang fœtal au monitoring du taux de plaquettes et à l'adaptation du traitement. Les IgIV pourraient être débutées dans ces cas plus précocement dès 16-18 SA. Une vigilance semble tout de même nécessaire en cas d'antécédent de thrombopénie $> 20\ 000/\text{mm}^3$ car dans 35% des cas, il existe une thrombopénie $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$ à 26 SA lors d'une grossesse suivante.

B. Ponction de sang fœtal

Les cordocentèses à visée diagnostique sont réalisées par de nombreuses équipes, permettant dans certains cas une intensification du traitement [39, 68, 69].

L'étude multicentrique américaine selon l'atteinte fœtale du cas index propose une classification en 4 groupes à risque décroissant pour la prise en charge d'une grossesse ultérieure [24] :

-Risque extrêmement élevé : HIC *in utero* avant 28 SA lors de la première grossesse.

-Risque très élevé : HIC *in utero* entre 28 et 36 SA

-Risque élevé : HIC de découverte périnatale ou chiffre néonatal initial de plaquettes $\leq 20\,000/\text{mm}^3$.

-Risque standard : pas d'HIC et chiffre de plaquettes initial néonatal $> 20\,000/\text{mm}^3$.

La thérapeutique initiale est, suivant les protocoles, fonction du risque évalué puis adapté en fonction de la réponse au traitement (association des corticostéroïdes aux immunoglobulines, augmentation des doses d'immunoglobulines (2g/kg/semaine) et des corticostéroïdes (2mg/kg/j).

Dans notre étude, une ponction de sang fœtal a été réalisée dans 9 cas, cela a permis la modification du traitement dans un cas, des corticoïdes ont alors été associés aux IgIV en raison d'une mauvaise réponse au traitement par immunoglobulines seules (taux de plaquettes très bas autour de $7\,000$ plaquettes/ mm^3 à 21 SA).

Pour Gaddipati *et al*, le taux de plaquettes initial au cordon a une valeur prédictive importante pour la réponse maternelle au traitement [70]. Dans une étude multicentrique, 74 patientes porteuses de l'allo-immunisation anti-HPA-1a ont été incluses. Le taux de réponse aux immunoglobulines chez les fœtus ayant un taux de plaquettes supérieur à $20\,000/\text{mm}^3$ était de 89% mais était seulement de 51% chez ceux ayant un taux inférieur à

20 000/mm³. Cependant, le faible gain obtenu par l'intensification du traitement chez les faibles répondeurs semble annulé par les complications surajoutées de la cordocentèse. Paidas *et al* ont montré que tous les fœtus morts après cordocentèse avaient un taux de plaquettes inférieur à 20 000/mm³ et que chaque décès était attribuable à une cause hémorragique [71].

La ponction de sang fœtale est un geste qui comporte un risque de complications évalué à 1 à 1,5% [72, 73]. Il s'agit majoritairement de souffrances fœtales aiguës pouvant conduire à un décès *in utero*. Dans le contexte de prise en charge de l'AIP materno-fœtale, le taux de pertes fœtales directement attribuables à la procédure est compris entre 3,6 et 8,4% [12, 39, 49, 61, 62, 65, 74]. La répétition des ponctions dans cette augmentation du risque joue un rôle indéniable [12, 40]. Ces chiffres, comparés à l'estimation de 7% du risque d'HIC en l'absence d'antécédent d'HIC par Radder *et al* justifient de rechercher des attitudes moins invasives permettant d'éviter le recours aux ponctions de sang fœtal et a fortiori aux ponctions itératives [39].

C. Traitement par immunoglobulines

Mackenzie *et al* en 1999 ont réalisé une étude sur 14 femmes ayant présenté une allo immunisation anti-HPA-1a et une naissance d'enfants thrombopéniques [37]. Sur 16 grossesses, 3 patientes ont bénéficié de transfusions plaquettaires itératives à partir de 27 SA et 2 enfants sont décédés en période néonatale en raison de complications au moment de la transfusion. 11 patientes ont reçu des immunoglobulines à la dose de 1g/kg/semaine de 20 à 36 SA et l'accouchement a été réalisé par césarienne. L'évolution a été favorable pour tous ces enfants, seuls 4 étaient thrombopéniques à la naissance. Il a été retenu dans cette étude que le traitement médical par immunoglobulines est une option possible pour la prise en charge des allo-immunisations plaquettaires.

L'évolution naturelle du taux de plaquettes chez un fœtus porteur d'une allo-immunisation plaquettaire en l'absence de traitement ne peut être approchée que par l'étude de cas sporadiques et de petites séries. Ainsi Bussel *et al* ont rapporté des données concernant 8

foetus porteurs d'une allo-immunisation plaquettaire pour lesquels une première cordocentèse réalisée entre 24 et 28 SA retrouvait un taux de plaquettes supérieur à $80\,000/\text{mm}^3$. Ces 8 foetus n'ont pas été traités en première intention. Le taux de plaquettes 2 à 8 semaines plus tard a mis en évidence une chute du taux de plaquettes d'environ $10\,000/\text{mm}^3$ par semaine. Dans ce groupe de 8 foetus, 4 étaient porteurs d'une allo-immunisation HPA-1a. Pour ceux-ci, la chute du taux de plaquettes a été encore plus marquée : $23\,000/\text{mm}^3$ par semaine. Finalement, tous les foetus de ce groupe ont été traités secondairement [25]. Il n'existe a priori aucune observation rapportant une amélioration spontanée d'une thrombopénie fœtale grave en l'absence de traitement.

Ces données rendent difficile la réalisation d'étude randomisée comprenant un groupe abstention thérapeutique [25, 44, 60].

Cependant, une étude récente a été réalisée par Deruelle *et al* regroupant 18 cas d'allo-immunisation fœto-maternelle sur 10 ans pris en charge de manière non invasive. Les immunisations concernaient les systèmes HPA-1a pour 15 patientes, HPA-3 pour deux et HPA-5 pour une [5]. Seules 5 patientes ayant eu un enfant atteint d'une HIC ont été traitées par immunoglobulines, 2 enfants étaient thrombopéniques à la naissance dont une forme sévère. Les 13 autres n'ont pas eu de traitement, 11 enfants sur 14 avaient une thrombopénie sévère à la naissance. Pour l'ensemble des 19 enfants, aucune complication hémorragique n'a été observée dans la période néonatale. Cette étude montre que la prise en charge de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle par injection hebdomadaire d'immunoglobulines polyvalentes chez des patientes considérées comme à haut risque (antécédent d'HIC) en excluant la réalisation de ponctions de sang fœtale itératives est possible avec de bons résultats pédiatriques. En effet, 58% des enfants présentaient une thrombopénie sévère à la naissance et aucun n'avaient d'HIC. L'absence de traitement lors d'une grossesse ultérieure des patientes ayant eu des enfants thrombopéniques et l'absence de complications néonatales soulèvent la nécessité de mettre en place des études prospectives afin de déterminer quelles sont les patientes nécessitant un traitement et à partir de quel taux de plaquettes ce traitement doit être mis en place.

Le traitement par IgIV semble réduire l'incidence d'HIC même lorsqu'une thrombopénie sévère persiste. L'équipe de Kanhai a montré que l'administration hebdomadaire d'IgIV sans

réalisation de cordocentèse (en cas d'antécédent de nouveau-né ayant présenté une thrombopénie sévère mais sans HIC) est possible et efficace. Dans une étude portant sur 7 cas, celui-ci a mis en évidence cette même efficacité dans les cas sévères d'AIP avec antécédent d'HIC [65]. Toutefois, le nombre de patientes est limité et l'on ne peut pas écarter formellement le risque d'HIC puisqu'il existe dans la littérature des cas d'échecs de prévention des HIC en cas d'administration d'immunoglobulines polyvalentes seules [63].

Au total, plusieurs études ont montré l'efficacité des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses administrées à la mère permettant ainsi de restaurer la numération plaquettaire fœtale. Cependant, si l'on considère l'ensemble des travaux publiés, les taux de succès en termes de stabilisation ou d'augmentation du taux de plaquettes peuvent être très variables allant de 0 à 75%. Deux séries importantes ont retrouvé une efficacité d'ordre comparable de 64% pour Bussel *et al* et 67% pour Birchall *et al* [61, 62]. En revanche, si l'on considère la récurrence des HIC, les résultats sont plus homogènes puisque le risque d'HIC chez les patientes traitées est faible compris entre 0 et 4% même en cas de thrombopénie néonatale sévère. Ces résultats suggèrent qu'en plus de leur effet immunologique direct, les immunoglobulines pourraient avoir un effet bénéfique sur la récurrence des HIC. Il pourrait s'agir d'un effet protecteur spécifique des immunoglobulines, présent même lorsque le taux de plaquettes reste bas [65].

D. Classification des patientes en sous-groupes et intérêt des corticoïdes

L'efficacité des corticoïdes est controversée [12, 39, 61, 75, 76]. Les effets secondaires au long cours pendant la grossesse ne sont pas négligeables, ils sont actuellement bien connus : un excès de liquide amniotique ou un hydramnios peuvent être observés, de même qu'un diabète, une irritabilité et une ostéoporose. Dans une étude récente comparant 2 groupes de patientes traitées soit par immunoglobulines seules à la dose de 2g/kg/semaine soit par immunoglobulines à la dose de 1g/kg/semaine associées à des corticoïdes, on retrouve de bons résultats en terme de taux de plaquettes dans les 2 groupes avec un chiffre autour de 130 000/mm³, cependant on retrouve un chiffre élevé de complications dans le 2^{ème} groupe

en raison des effets secondaires liés aux corticoïdes [77], et une asthénie majorée chez les patientes bénéficiant d'immunoglobulines à la dose de 2g/kg/semaine.

Berkowitz *et al* ont rapporté 2 études randomisées de patientes ayant présenté un enfant porteur d'une thrombopénie allo-immune néonatale [12, 78]. Le premier groupe concernait des patientes considérées à haut risque, aux antécédents d'HIC ou de thrombopénie inférieure à 20 000/mm³ lors de la grossesse en cours. Les patientes ont bénéficié d'une ponction de sang fœtal à 20 SA et elles ont été randomisées pour recevoir soit un traitement par immunoglobulines à la dose de 1g/kg/semaine soit une association immunoglobulines-prednisolone 1mg/kg/jour. Il y eut une amélioration satisfaisante du taux de plaquettes chez 89% des patientes bénéficiant d'un traitement combiné versus 35% chez les autres. Chez celles présentant un taux de plaquettes inférieur à 10 000/mm³, 82% ont eu une réponse satisfaisante avec le traitement combiné versus 18% pour les autres ($p < 0,001$).

Dans le deuxième groupe, les patientes à risque standard (taux de plaquettes compris entre 20 000 et 100 000 plaquettes/mm³) ont été randomisées. Une ponction de sang fœtal (PSF) a été réalisée à 20 SA et les patientes ont reçu soit un traitement par immunoglobulines soit un traitement par prednisolone à la dose de 0,5mg/kg/jour. Une PSF a été réalisée afin de surveiller l'évolution du taux de plaquettes. La réponse a été similaire chez les patientes ayant un risque standard qu'elles soient traitées par immunoglobulines ou corticoïdes seuls. 2 HIC ont été notées, une chez un fœtus né à 38 SA avec un taux de plaquettes à 172 000/mm³ et une chez un enfant né avec un taux de plaquettes à 68 000/mm³ né à 28 SA suite à une bradycardie fœtale post PSF [12].

L'utilisation d'un traitement combiné immunoglobulines plus corticoïdes pourrait avoir un effet chez les fœtus ne répondant pas aux immunoglobulines seules dans les antécédents les plus sévères. Les séries sont toutefois trop limitées en nombre et taille pour vérifier avec certitude cet effet.

E. Traitement post-natal

Le traitement post-natal est assez standardisé, cependant on retrouve dans notre étude des variations sur les indications de transfusion et de traitement par immunoglobulines chez le nouveau-né, probablement en raison des différents centres de prise en charge de ces enfants [79, 80].

Le traitement post natal doit être réalisé en urgence en cas de thrombopénie sévère (taux de plaquettes inférieur ou égal à $30\ 000/\text{mm}^3$) ou en cas d'hémorragie [81, 82] et doit être organisé dans une cohérence multidisciplinaire.

THROMBOPENIES NEONATALES	
Situation clinique	Seuil transfusionnel (NP en G.L-1)
Thrombopénie néonatale immune <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Allo-immunisation plaquettaire materno-foetale ⊗ Thrombopénie néonatale auto-immune d'origine maternelle <ul style="list-style-type: none"> - Nouveau-né asymptomatique - Survenue d'un syndrome hémorragique ou naissance traumatique avec une NP < 30 G.L-1 	30 pendant les 24 premières heures ou hémorragie* Surveiller la NP Pas d'indication à la transfusion** (dans les cas les plus graves l'exsanguino transfusion a pu être proposée)
Thrombopénie néonatale non-immune <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Transfusion prophylactique <ul style="list-style-type: none"> - Prématuré stable - Prématuré avec facteurs de risque hémorragique - Nouveau-né à terme <ul style="list-style-type: none"> - geste effractif, chirurgie mineure - chirurgie majeure ⊗ Transfusion curative <ul style="list-style-type: none"> - Survenue de signe(s) hémorragique(s) - CIVD 	20 50 50 100 Pas de seuil défini < 50

* Transfusion de plaquettes compatibles avec l'anticorps circulant
 ** Perfusion d'immunoglobulines polyvalentes IV (+/- corticoïdes)

Tableau n°12 : Transfusion plaquettaire, d'après l'AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques.

Il est donc nécessaire de prévoir une transfusion plaquettaire (0,2 unités/kg pour remonter le taux de plaquettes de 50 000/mm³), avec des plaquettes compatibles pour ne pas qu'elles soient détruites par les anticorps, le recours aux plaquettes lavées et irradiées d'origine maternelle est préférable [4, 81, 83, 84]. En cas d'impossibilités, des plaquettes de donneurs compatibles peuvent être fournies par des centres de transfusion [4]. La date d'accouchement doit être programmée à l'avance si possible notamment en cas de recours à des plaquettes de donneurs afin que le centre de transfusion sanguine puisse les contacter et pouvoir disposer de ces plaquettes dès la naissance. Des plaquettes non phénotypées peuvent tout de même être transfusées en première intention en raison des difficultés logistiques d'obtention de ces plaquettes [82, 85]. Cependant, leur effet est transitoire, cette transfusion doit alors être réalisée sous couvert d'un traitement du nouveau-né par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses aux doses soit de 400 à 500mg/kg/j pendant 5 jours soit de 1000mg/kg/j pendant 2 jours [83]. Les immunoglobulines ne sont pas recommandées seules en cas de situation d'urgence en raison de l'effet retardé de 12 à 24 heures. Des plaquettes compatibles doivent être disponibles rapidement en raison de l'effet transitoire des plaquettes tout venant [6].

Les femmes porteuses de l'anticorps anti HPA-1a peuvent développer lors d'une transfusion sanguine un purpura post transfusionnel en raison de cette immunisation mais ceci n'est pas systématique, et celui-ci devra être suspecté en cas d'apparition d'une thrombopénie chez ces patientes transfusées [7].

F. Hétérogénéité de la prise en charge

Il n'existe pas de consensus concernant la meilleure attitude à adopter. Un forum international réunissant huit experts dans la prise en charge de l'allo-immunisation plaquettaire maternelle définissait 6 protocoles différents, dont 3 ne réalisaient pas de ponction de sang fœtal *in utero* (86).

En France, l'équipe de Kaplan propose réaliser une première PSF autour de 22 semaines d'aménorrhée (SA). Une seconde ponction peut être réalisée vers 32 SA. En cas de

thrombopénie sévère, des corticoïdes (prednisone 0,5mg/kg) sont associés jusqu'au terme. Lorsque la cordocentèse n'est pas réalisée, les corticoïdes sont associés à partir de 32 SA [69]. En cas d'antécédent d'HIC *in utero*, le traitement peut être démarré beaucoup plus précocement dès 18-19SA.

Ces études récentes montrent le succès des stratégies thérapeutiques moins invasives, l'évolution des pratiques est en faveur d'une diminution des cordocentèses avec instauration du traitement par immunoglobulines de façon empirique, et identification des patientes non répondeuses par une ponction de sang fœtal 4 à 8 semaines après le début du traitement [18]. D'autres équipes préfèrent même abandonner les cordocentèses en raison des risques importants inhérents à la ponction de sang fœtal et aux effets secondaires non négligeables des corticoïdes [5, 87].

4. Modalités de prise en charge – Proposition de protocoles

Au terme de cette revue de la littérature et de l'analyse de ces 23 cas, nous proposons une prise en charge protocolisée.

A. Information des patientes

Une information sur les risques de récurrences pour les grossesses ultérieures devra être donnée au couple dès le diagnostic d'allo-immunisation posé afin de prendre en charge ces patientes de façon adaptée. Les difficultés liées à cette pathologie ainsi que les incertitudes sur les modalités du traitement devront être expliquées aux patientes.

Il est important de dépister les membres de la famille et notamment les sœurs qui seront elles aussi à risque d'allo-immunisation plaquettaire pour leurs grossesses en cas de phénotype HPA-1b [4]. Les frères pourront aussi être dépistés afin de répertorier des donneurs plaquettaires compatibles dans ce système.

B. Recommandations

Quel que soit le traitement, des mesures simples sont de mise, il sera recommandé à la patiente une vie calme afin d'éviter les traumatismes inutiles et une abstention de prise de médicaments pouvant interférer avec l'hémostase (aspirine, anti-inflammatoire) [1].

C. Organisation du suivi

Une consultation avec un spécialiste de l'AIP et un obstétricien sera recommandée en préconceptionnel.

Les couples dont le mari est hétérozygote pour le système HPA-1 auront 50% de risque d'avoir un enfant hétérozygote pour ce système. Un prélèvement de villosités chorales ou de liquide amniotique en début de grossesse pourra être réalisé permettant ainsi d'éviter un traitement inutile lorsque l'enfant a un phénotype identique à sa mère [7, 88], la recherche du phénotype plaquettaire fœtal dans le sang maternel n'étant pas encore fiable.

Le suivi échographique sera renforcé et mensuel afin de rechercher des signes d'hémorragie intra cérébrale, l'étude de la vitesse systolique cérébrale à la recherche d'une anémie, bien que celle-ci soit très rarement associée, peut aussi être réalisée [89, 90, 91, 92, 93].

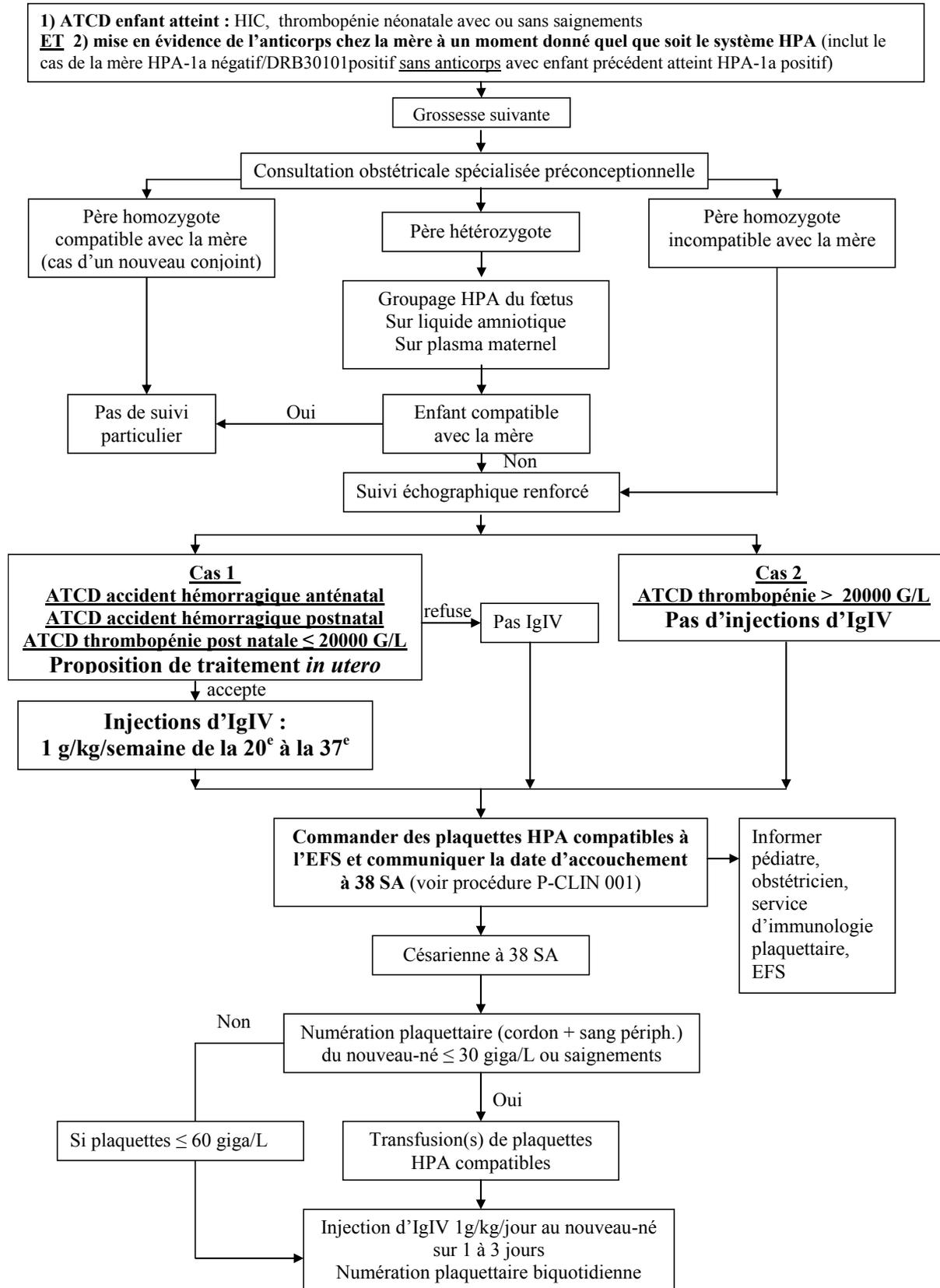
Une IRM peut être envisagée en cas de doute sur des signes d'appels échographiques ou au troisième trimestre afin d'évaluer une éventuelle HIC non diagnostiquée par l'échographie [94, 95, 96].

L'organisation du traitement par immunoglobulines se déroule en général en hôpital de jour, les infirmières devant être formées au passage des immunoglobulines, au respect absolu du rythme de la perfusion, ainsi qu'aux effets secondaires possibles pour assurer le bon déroulement du traitement.

En raison des thérapeutiques variables, parfois très interventionnistes et itératives pendant la grossesse, il nous semble important d'établir un protocole pour gérer de façon optimale ces cas. Le suivi multidisciplinaire de la grossesse et de l'accouchement est nécessaire avec une collaboration pédiatrique pour une bonne coordination des soins et l'absence d'accidents néonataux évitables [97, 98].

D. Proposition de protocoles

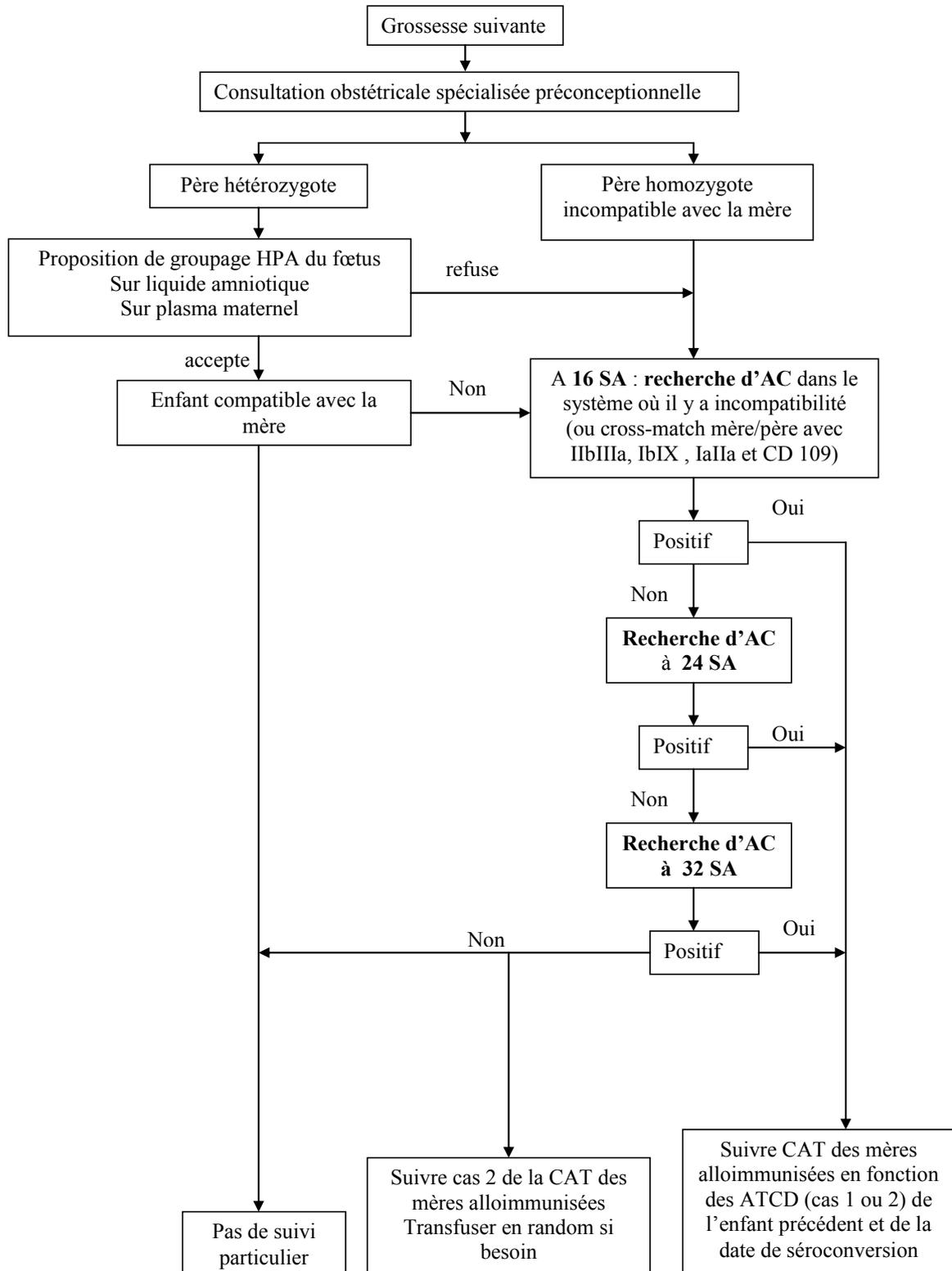
Conduite à tenir pour une future grossesse chez les mères immunisées avec enfant précédent atteint



Conduite à tenir pour une future grossesse chez les couples avec incompatibilité(s) plaquettaire(s) sans anticorps et enfant(s) atteint(s)

(Exclut le cas de la mère HPA-1a négatif/DRB30101 positif sans anticorps avec enfant précédent atteint HPA-1a positif)

Définition enfant atteint: **Thrombopénie** ante- ou post-natale avec ou sans saignements



L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pourrait être envisagée en fin de grossesse (dès 32 SA) chez les patientes ayant un antécédent d'enfant né avec une thrombopénie supérieure à 20 000 plaquettes/mm³ afin de couvrir la période du péri-partum, période à risque importante d'apparition d'HIC [19].

L'association de corticoïdes aux IgIV en cas d'antécédent de thrombopénie très sévère \leq 10 000/mm³ nous semble justifiée et doit être discutée au cas par cas.

5. Perspectives pour l'avenir

Une des perspectives pour le futur serait la réalisation d'un dépistage systématique des femmes à risque afin de prévenir les HIC, le diagnostic d'AIP étant actuellement fait après un accident chez un premier enfant. L'objectif serait la prévention de l'AIP tout comme cela se fait déjà dans l'allo-immunisation rhésus [12]. Cependant, le coût de ce dépistage reste un obstacle majeur à ce type de prise en charge [99].

Berkowitz *et al* ont rapporté 3 études réalisées sur 100 000 patientes présentant une incompatibilité HPA-1a avec leur conjoint. Aucune de ces études n'a démontré une morbidité et mortalité foetale ou néonatale assez importante pour mandater un programme national de dépistage de cette pathologie [12, 100, 101]. Cependant, Killie *et al* ont retrouvé dans une étude publiée en 2007 une amélioration de 210 à 230 années de vie pondérée pour la qualité gagnée pour 100 000 grossesses avec une réduction des coûts de 1,7 millions d'euros et a conclu à l'efficacité et à la rentabilité d'un programme de dépistage de l'AIP [102].

Les femmes apparentées de patientes présentant une allo-immunisation anti-HPA-1a pourront être testées, en cas de statut HPA à risque, la réalisation d'un typage HLA de classe II (HLA-DRB3*0101) permettrait de déterminer 2 groupes de patientes à risque d'AIP : un groupe HLA DRB3 négatif et donc à faible risque d'AIP et un groupe HLA DRB3*0101 positif, beaucoup plus à risque [103]. Un suivi plus rapproché de ces patientes pourra être réalisé

par la recherche régulière d'apparition d'un anticorps au cours de la grossesse témoignant alors d'une allo-immunisation dans ce système.

Les progrès dans la détection de l'antigène plaquettaire foetal dans le sang maternel pourraient de plus éviter la réalisation d'amniocentèse lorsque le père est hétérozygote [1].

De même, la découverte de paramètres biologiques de gravité tels que la valeur prédictive des taux d'anticorps, les différents types d'anticorps, leur affinité ainsi que leur mode d'action pourrait permettre de préciser les modalités de traitements, notamment déterminer quelles sont les patientes à traiter, avec quelles doses d'immunoglobulines et l'intérêt d'associer des corticoïdes.

Le traitement optimal des AIP au cours de la grossesse reste à déterminer, et les perspectives d'avenir semblent s'orienter vers une diminution des gestes invasifs et idéalement dans l'éviction complète des procédures invasives.

Une étude prospective norvégienne réalisée sur 100 448 patientes a conclu à une diminution de $\frac{1}{4}$ de la morbi-mortalité foetale et néonatale en cas de dépistage systématique des patientes incompatibles HPA-1a, notamment en réalisant un suivi rapproché des patientes allo-immunisées au troisième trimestre de la grossesse et en programmant un accouchement par césarienne 2 à 4 semaines avant le terme avec dosage du taux de plaquettes au cordon et transfusion de plaquettes compatibles lorsque cela est nécessaire évitant ainsi tout retard de prise en charge, comme cela est souvent le cas lorsque le diagnostic est méconnu [98].

V. CONCLUSION :

L'AIP dans le système HPA-1 est une pathologie sévère, et la compréhension des mécanismes physiopathologiques ainsi que des mécanismes d'efficacité des immunoglobulines est encore incomplète. Les immunoglobulines tendent à devenir le traitement standard des AIP. Récemment, un groupement d'experts canadiens recommande dans leurs « guidelines » l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans l'AIP [104]. Les traitements par immunoglobulines diminuent les risques de récurrence d'HIC et ont une action modérée en termes d'élévation du taux de plaquettes [103]. Les protocoles actuels de prise en charge, bien que différents semblent efficaces. Cependant, des accidents fœtaux ou néonataux sont encore observés et le traitement optimal de cette pathologie reste à déterminer [103, 105, 48]. Le développement de voies de recherche concernant les critères de sévérité de ces AIP est importante afin de mieux cibler les thérapeutiques et d'éviter des traitements lourds et coûteux inutiles ou avec des effets secondaires certains [12]. Les études récentes, bien que portant sur un nombre restreint de cas semblent en faveur d'une prise en charge moins invasive de ces grossesses [106]. Il apparaît qu'une prise en charge organisée et protocolisée de ces grossesses comme le montre l'étude norvégienne, entraîne une diminution d'un quart des complications fœtales et néonatales en dehors de tout traitement pendant la grossesse [98]. Une meilleure connaissance de cette pathologie et une prise en charge plus consensuelle entre les différentes équipes pourrait permettre d'évaluer l'efficacité des traitements et de nos conduites à tenir. Des études prospectives incluant des sous groupes de patientes pourraient être mises en place afin de réaliser des analyses sur un nombre de cas plus important, permettant ainsi d'obtenir des résultats significatifs [107].

VI. BIBLIOGRAPHIE :

- 1 Kaplan C. Incompatibilités sanguines plaquettaires maternofoetales. *Encycl Med Chir, pédiatrie* 2005 ; 4-002-R-26.
- 2 Jouannic J.M, Kaplan C, Benachi A, Daffos F. Thrombopénies alloimmunes foetales: physiopathologie, histoire naturelle et modalités de prise en charge prénatale. *Gynecol Obstet* 2000 ; 7 : 43-47.
- 3 Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood* 2002, 16: 69-72.
- 4 Kaplan C. Les thrombopénies foetales et néonatales allo-immunes: problèmes en suspens. *Transf Clin biol* 2005 ; 12 : 131-134.
- 5 Deruelle P, Wibaut B, Manessier L *et al.* Peut-on prendre en charge l'allo-immunisation plaquettaire foeto-maternelle de manière non invasive ? Expérience sur 10 ans. *Gynecol Obstet Fertil* 2007, 35 : 199-204.
- 6 Sann L, Trouyez R. Syndromes hémorragiques du nouveau-né. *Encycl Med Chir, pédiatrie*, 1998 ; 4-002-R-20.
- 7 Delobel J. Thrombopénies. *Encycl Med Chir, hématologie* 1997 ; 13-020-B-10.
- 8 Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. *Encycl Med Chir, hématologie*, 2006 ; 13-021-A-10.
- 9 Daffos F, Pedron-Grossetete B, Sterkens G, Mirlesse V. Données d'hématologie, d'hémostase et d'immunologie chez le fœtus normal. *Encycl Med Chir, hématologie* 2004 ; 13-051-A-10.
- 10 Jaegtvik S, Husebeckk A, Aune B *et al.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a antibodies predicts the severity of thrombocytopenia in the newborn. *British J Obstet Gynecol* 2000; 107: 691-694.
- 11 Muller JY. Cytopénies immunologiques. *Revue française des laboratoires* 2002; 341: 63-71.
- 12 Berkowitz R.L, Bussel J.B, Mc Farland J.G. Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 907-913.
- 13 Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the fetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Trans Clin Biol* 2001; 8: 311-314.

- 14 Valentin N, Vergracht A, Bignon JD *et al.* HLA-DRw52a is involved in alloimmunization against PLA-a1 antigen. *Human immunology* 1990; 27: 73-79.
- 15 Williamson L.M, Hackett G, Rennie J *et al.* The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet- specific antigen HPA-1a (Pla1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998; 7: 2280-2287.
- 16 Ouwehand W.H, Smith G, Ranasinghe E. Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: 173-175.
- 17 Wu S, Maslanka K, Gorski J. An integrin polymorphism that defines reactivity with alloantibodies generates an anchor for MHC class II peptide binding: a model for unidirectional alloimmune responses. *J Immunol* 1997; 158: 3221-3226.
- 18 Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 136: 366-378.
- 19 Jouannic J-M. Syndrome hémorragique foetal. *Encycl Med Chir* 2004; 13-052-A-10.
- 20 Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987; 70: 1722-1726.
- 21 Andre C, Adamsbaum C, Kalifa G. Echographie transfontanellaire. *Encyc Med Chir pédiatrie* 1998; 4-090-B10.
- 22 Bussel J.B, Skupski D.W, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia: consensus and controversy. *J matern Fetal Med* 1996; 5: 281-292.
- 23 Radder CM, Brand A, Kanhai HH. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial hemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox Sang* 2003; 84: 318-325.
- 24 Bussel JB, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia. *Bailliere's Clin Haematol* 1998; 11: 391-408.
- 25 Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, Mc Farland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *New Engl J Med* 1997; 337: 22-26.
- 26 Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V *et al.* Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953; 38: 433.
- 27 Moulinier J. Iso-immunisation maternelle antiplaquettaire et purpura néonatal. Le système du groupe « Duzo ». *Proc 6th Congr Europ Soc Haemat.* (Copenhagen 1957) 1958; 817.

- 28 Shulman NR, Marder VJ, Hiller MC, Collier EM. Platelet and leucocyte isoantigens and their antibodies. Serologic physiologic and clinical studies. In progress in Hematol 1964; 4: 222.
- 29 Shulman NR, Aster RH, Leitner A, Hiller MC. Immuno-reaction involving platelets. Post-transfusion purpura due to a complement-fixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in "autoimmunity". J. Clin Invest 1961; 40: 1597.
- 30 Van Loghem JJ, Dorfmeijer H, Van Der Hart M, Schreuder F. Serological and genetical studies on a platelet antigen (Zw). Vox Sang 1959; 4: 161.
- 31 Soulier JP, Patereau C, Drouet J. Platelet Indirect radioactive Coombs test. Its utilization for PLA1 grouping. Vox Sang 1975; 29: 275.
- 32 Muller JY, Patereau C, Reznikoff-Etievant, Kaplan C, Simonney N. les thrombopénies néonatales alloimmunes. Rev Fr Transfus Immunohématol 1985; 28:625-41.
- 33 Daffos F, Forestier F, Muller JY *et al.* Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Lancet 1984; 2: 632.
- 34 De Vries LS, Connell J, Bydder GM *et al.* Recurrent intracranial hemorrhages in utero in an infant with alloimmune thrombocytopenia. British J Obstet Gynecol 1988; 95: 299-302.
- 35 Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C *et al.* Very early intracranial hemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. Lancet 1990; 336: 310.
- 36 Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH *et al.* Antenatal management of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. Blood 1993; 81: 2174-2179.
- 37 Mackenzie F, Brennand J, Peterkin M *et al.* Management of fetal alloimmune thrombocytopenia-a less invasive option? J Obstet Gynecol 1999; 19: 119-121.
- 38 Lynch L, Bussel JB, McFarland JG *et al.* Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1992; 80: 67-71.
- 39 Radder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 683-688.

- 40 Overton TG, Duncan KR, Jolly M, Letsky E, Fisk NM. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 826-831.
- 41 Murphy MF, Waters AH, Doughty AH *et al.* Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: report of 15 affected pregnancies. *Transf Med* 1994; 4: 281-292.
- 42 Kanhai HH, Porcelijn L, van Zoeren D *et al.* Antenatal care in pregnancies at risk of alloimmune thrombocytopenia: report of 19 cases in 16 families. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68: 67-73.
- 43 Sainio S, Teramo K, Kekomaki R. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Trans Med* 1999; 9: 321-330.
- 44 Bussel JB, Berkowitz RL, Mc Farland JG, Lynch L, Chitkara U. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1988; 319: 1374-1378.
- 45 Rachieru P, Schmidt A, Pellier I *et al.* Utilisation thérapeutique des immunoglobulines polyvalentes en hématologie. *Encyc Med Chir, hématologie* 2004 ; 13-065-A-10.
- 46 Kazatchkine M, Mouthon L, Kaveri SV. Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. *Ann Med Interne* 2000, 151: 1S13-1S18.
- 47 Knezevic-Maramica I, Kruskall S. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transf* 2003; 43: 1460-1480.
- 48 Van den Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol* 2007; 10: 1-12.
- 49 Jolly MC, Letsky EA, Fisk NM. The management of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Prenat Diagn* 2002; 22: 96-98.
- 50 Silver RM, Porter TF, Branch DW, Esplin MS, Scott JR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1233-1238.
- 51 Thung SF, Grobman WA. The cost effectiveness of empiric intravenous immunoglobulin for the antepartum treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1094-1099.
- 52 Maury B, Lachassine E, Eclache V, Aourousseau MH, Gaudelaus J. Diagnostic d'une thrombopénie néonatale. *Med Ther* 2002 ; 5 : 59-64.

- 53 Bertrand G, Martageix C, Jallu V, Vitry F, Kaplan C. Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 628-637.
- 54 Killie MK, Husebekk A, Kaplan C, Taaning E, Skogen B. Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: a retrospective study. *Transfusion* 2007; 47: 55-58.
- 55 Ghevaert C *et al.* HPA-1a antibody potency and bioactivity do not predict severity of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transf* 2007; 47: 1296-1305.
- 56 Bessos H, Turner M, Urbaniak SJ. Is there a relationship between anti-HPA-1a concentration and severity of neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Immunohaematol* 2005; 21: 102-109.
- 57 Cook RL, Miller R, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 578-583.
- 58 Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH. Antenatal screening for fetal alloimmune thrombocytopenia: the results of a pilot study. *Br J Haematol* 1995; 90: 321-325.
- 59 Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH for the European Working group on FMAIT. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IVIG and steroids. More questions than answers. *Br J Haematol* 1998; 100: 62-65.
- 60 Kaplan C, Daffos F, Forestier F *et al.* Management of alloimmune thrombocytopenia : antenatal diagnosis and *in utero* transfusion of maternal platelets. *Blood* 1988; 72: 340-343.
- 61 Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L *et al.* Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gammaglobulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1414-1423.
- 62 Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003; 2: 275-288.
- 63 Kroll H, Kiefel V, Giers G *et al.* Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial hemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med* 1994; 4: 293-296.

- 64 Nicolini U, Tannirandom Y, Gonzalez P *et al.* Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia: fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1144-1146.
- 65 Kanhai HH, Van den Akker ES, Walther FJ, Brand A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 55-60.
- 66 Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S *et al.* Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transf Med* 1992; 2: 265-271.
- 67 Murphy MF, Pullon HW, Metcalfe P *et al.* Management of fetal thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sang* 1990; 58: 45-49.
- 68 Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 433-435.
- 69 Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Saada P, Darbois Y, Kaplan C. Alloimmunisation plaquettaire materno-fœtale découverte devant une hémorragie intracérébrale fœtale *in utero*. Proposition de prise en charge pour la grossesse suivante. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29 : 73-76.
- 70 Gaddipati S, Berkowitz RL, Lembet AA *et al.* Initial fetal platelet counts predict the response to intravenous gammaglobulin therapy in fetuses that are affected by PLA1 incompatibility. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 976-980.
- 71 Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L *et al.* Alloimmune thrombocytopenia: fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 475-479.
- 72 Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling-techniques related losses. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 169-175.
- 73 Tsongsong *et al.* Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719-723.
- 74 Tiblad E, Olsson I, Petersson K *et al.* Experiences with fetomaternal alloimmune thrombocytopenia at a Swedish hospital over a 10 year period. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 803-806.
- 75 Daffos F, Forestier F, Kaplan C. Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1988; 2: 910.

- 76 Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a 50 year story. *Immunohematol* 2007; 23: 9-13.
- 77 Berkowitz RL, Lesser ML, McFarland JG *et al.* Antenatal treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 249-255.
- 78 Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG *et al.* Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 91-96.
- 79 Te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ES *et al.* Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : the role of matched platelet transfusion and IGIV. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1057-1063.
- 80 Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C *et al.* A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transf* 2008; 48: 92-98.
- 81 Kaplan C, Michallet M, Nouyrigat E *et al.* Transfusion de plaquettes, recommandations de bonnes pratiques. AFSSAPS 2003.
- 82 Arnaud F, Simeoni U. Transfusion de produits sanguins labiles en période néonatale. *Encycl Med Chir, hématologie* 2006 ; 13-054-D-10.
- 83 Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Kellmann JR. Platelet therapy in newborn infants. *Transf Med Rev* 1995; 9: 215-230.
- 84 Muller JY. Transfusion sanguine: produits sanguins labiles. *Encycl Med Chir* 2003 ; 13-054-A-10.
- 85 Kiefel V, Bassler D, Kroll H *et al.* Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006 ; 107 : 3761-3763.
- 86 Engelfriet CP, Reesink HW, Kroll H *et al.* Prenatal management of alloimmune thrombocytopenia in the fetus. *Vox Sang* 2003; 84: 142-149.
- 87 Akker VD, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Non invasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG* 2007; 114: 469-473.
- 88 Mc Farland JG, Aster RH, Bussel JB *et al.* Prenatal diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia using allele-specific oligonucleotide probes. *Blood* 1991; 78: 2276-2282.

- 89 Murphy MF, Hambley H, Nicolaides K, Waters AH. Severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting with fetal hydrocephalus. *Prenatal Diagn* 2001; 16: 1152-1155.
- 90 Stanworth SJ, Hackett GA, Williamson LM. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting antenatally as hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2001; 21: 423-424.
- 91 Achiron R, Pinchas OH, Reichmann B. Fetal intracranial hemorrhage: clinical significance of in utero ultrasonographic diagnosis. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 995-999.
- 92 Ben Chitrit A, Anteby E, Zacut D, Yagel S. Increased middle cerebral artery blood flow impedance in fetal subdural hematoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 357-358.
- 93 Haidi HA, Finley J, Malette JQ, Strckland D. Prenatal diagnosis of cerebellar hemorrhage: Medicolegal implications. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170: 1392-1395.
- 94 Adamsbaum C, Antoun H, Lalande G, Kalifa G. Neuro-imagerie. Indications et principaux résultats. *Encycl Med Chir* 2003; pédiatrie, 4-090-B-05.
- 95 Garel C. Imagerie du cerveau foetal pathologique. *Atlas IRM* 2002. Sauramps Médical.
- 96 Boyer-Neumann C. Ventriculomégalie et allo-immunisation maternofoetale plaquettaire. Approches thérapeutiques. <http://www.communications-médecine.com/web>
- 97 Murphy MF, Verjee S, Greaves M. Inadequacies in the postnatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia (FMAIT). *Br J of haematology* 1999; 105: 123-126.
- 98 Kjeldsen-Kragh J *et al.* A screening and intervention program aimed to reduced mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833-839.
- 99 Durand-Zaleski I *et al.* Dépistage des femmes primipares et des nouveau-nés pour la thrombopénie materno-foetale et néonatale alloimmune: une comparaison prospective de l'efficacité et des couts. <http://infodoc.inserm.fr>
- 100 Turner ML *et al.* Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transf* 2005; 45: 1945-1956.

- 101 Kjeldsen-Kraghl J *et al.* An intervention program for reducing morbidity and mortality associated with neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. 8th European Symposium on Platelet Granulocyte Immunobiology, Rust, 2004.
- 102 Killie MK *et al.* Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. BJOG 2007; 114: 588-595.
- 103 Busnel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. Blood Reviews 2007.
- 104 Anderson *et al.* Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transf Med Rev 2007; 21: S9-S56.
- 105 Althaus J, Blakemore KJ. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: the questions that still remain. J Matern Fetal Neonatal Med 2007; 20: 633-637.
- 106 Yinon Y, Spira M, Solomon O *et al.* Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage. Am J of Obstet and Gynecol 2006; 195: 1153-1157.
- 107 Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S *et al.* Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25: CD004226.

VII. ANNEXES :

Annexe 1:

Abréviations:

AIP= allo-immunisation plaquettaire, Ig= immunoglobulines, DAN= diagnostic anténatal, NN= nouveau-né, AVB= Accouchement voie basse, IMG= interruption médicale de grossesse, RCIU= retard de croissance intra utérin, AVP= accident de la voie publique, DCD= décédé, MMH= maladie des membranes hyalines, HIV= hémorragie intraventriculaire, ETF= échographie transfontanellaire, TDM= tomodensitométrie, MFIU= mort foétale *in utero*, PSF= ponction de sang foetal, ARCF= altération du rythme cardiaque foetal, HIC= hémorragie intracrânienne, MS= marqueurs sériques, FCS= fausse couche spontanée, IVG= interruption volontaire de grossesse, ATCD= antécédents.

Nom	Année	Type d'AIP	Typage plaquettaire de la mère	Présence d'anticorps	Taux d'anticorps	Typage plaquettaire du père	Typage plaquettaire de l'enfant	Technique de dosage anticorps	Antécédent foetal	Taux de plaquettes à la naissance/mm3
GOU C 23 ans G4P2 2 FCS	2004	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-5a/5b HPA-3a/3b HPA-2a/2a	?	?	HPA-1a/1a HPA-5a/5a HPA-3a/3a HPA-2a/2b	HPA-1a/1b HPA-2a/2b	?	2000: AVB thrombopénie néonatale 33 000 plaquettes ictère précoce ecchymose rétroauriculaire et circulaire sur le tiers de la jambe gauche	J1: 33 000 J2: 47 000 J3: 59 000 J4: 101 000
BEN A 25 ans G4P3 1 AVB sous X 1 IMG 1 enf bien portant? 4 conjoints différents	2005	HPA-1a incompatibilité HPA-5b	HPA-1b/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5a HPA-15a/15a	HPA-1a en début de grossesse absence HPA- 5b	oui	HPA-1a/1a HPA-5a/5b HPA-3a/3b HPA-15a/15a	HPA-1a/1b HPA-3b/3b HPA-5a/5b HPA-15a/15a	CMF MAIPA taux variable douteux ou négatif avant 30 SA positifs à 30 SA négatifs après 33 SA	2004: IMG 39 SA hémorragie intraventriculaire	10 000
RIO P K 26 ans G7P2 3FCS 2GEU	2006	HPA-1a	HPA-1b/1b	oui	taux fort d'anticorps à 27 SA	HPA-1a/1a	HPA-1a/1b	CMF+ MAIPA+	2001: Césarienne 40 SA SFA ,échec de forceps RCIU garçon 2170g thrombopénie néonatale	thrombopénie
FAR A 35 ans G2P2	2006	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a HPA-15a/15a	oui	CMF MAIPA taux d'ac variable 16 SA + 20 SA taux ac idem 27 SA diminution du taux d'anticorps 33 SA négatifs 37 SA positifs	HPA-1a/1a HPA-3a/3b HPA-5a/5a	HPA-1a/1b	CMF MAIPA	36 SA: AVB rapide Hémorragie intraventriculaire post- natale garçon 2410g apgar 10 thrombopénie DCD 3 semaines AVP 5ème mois	49 000
BRE B 33 ans G2P2	2007	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a HPA-15a/15a HLA:DRB3*0101	oui	?	HPA-1a/1a HPA-3a/3a HPA-5a/5a	HPA-1a/1b	CMF MAIPA	AVB Ventouse hémorragie conjonctivale et rétinienne post- natale,céphalhématome,pétéchies de la région iliaque droite,ictère néonatal précoce.	J0: 11 000 J1: 25 000 J15: 150 000

Signes Echographiques	Présence d'anticorps grossesse précédente	Sérologie toxoplasmose	Traitement d'immunoglobulines	Date de début de traitement	Date d'arrêt de traitement	Dose d'Ig	Corticothérapie	DAN	Ponction de sang fœtal	taux de plaquettes in utero/mm3	Transfusion de plaquettes in utéro
non	MAIPA indirect +	présence Ig G transmises de façon passive	oui, Tégéline	31 SA	36 SA	1g/kg/semaine	30mg/jour	non	non	non	non
hydrocéphalie majeure	oui, taux anticorps HPA-1a fort	présence IgG transmises de façon passive	oui, Tégéline	26 SA	33 SA	1g/kg/semaine	non	non	non	non	non
non	oui	présence IgG transmises façon passive	Tégéline Aspégic	27 SA	35 SA	1g/kg/semaine	non	non	non	non	non
post natal: hémorragie ventriculaire bilatérale avec aspect hyperéchogène en pariétal G+hémorragie intraparenchymateuse stade IV	oui	présence Ig G transmises de façon passive	Tégéline réaction allergique éruption cutanée 2ème cure	20 SA	32 SA	1g/kg/15 jours	non	non	non	non	non
non	non CMF MAIPA	présence Ig G transmises de façon passive	Tégéline céphalées, changement pour Gammagard	23 SA	37 SA	1g/kg/semaine	non	non	non	non	non

Accident pendant la grossesse	Mode d'accouchement	Terme d'accouchement	Taux de plaquettes au cordon/mm3	Evolution du taux de plaquettes/mm3	Transfusion du nouveau né (NN)	Immunoglobulines NN	Complications NN	Sequelles NN
Suspicion HRP	Césarienne en urgence fille 2450 Apgar 10	36 SA	18 000	J2: 49 000 J3: 209 000 520 000	non	1g/kg/j pendant 2 j	pas d'hémorragie extériorisée quelques hématomes au niveau du front, de l'oreille gauche, de la vulve et de la cuisse gauche difficultés alimentaires	non
non	Césarienne programmée utérus cicatriciel 2780g Apgar 9/10	35 SA+6j	12 000	126 000 J9: 272 000	oui, plaquettes HPA-1b/1b HPA-5a/5a disponibles à l'accouchement	tégélines 1g/kg/j pendant 2 j	Ictère avec photothérapie Détresse respiratoire MMH	non
non	Césarienne programmée utérus cicatriciel	36 SA garçon 2360g apgar 10	17 000	J1: 157 000 J2: 161 000 J5: 201 000	oui	oui, immunoglobulines 1g/kg/jour pendant 2 j	Ecchymose du voile du palais, de la lèvre supérieure et du creux axillaire droit	non
non	Césarienne programmée garçon 2700g apgar 10	38 SA	coagulé H2: 5 000	J1: 80 000 J5: 300 000	transfusion plaquettes tout venant puis plaquettes compatibles	tégélines 1g/kg/j pendant 2 j solumédrol pendant 2j	discrète hémorragie méningée pas d'HIV pétéchies et hématomes périorbitaires	évolution favorable ETF sortie: hémorragie méningée en phase résiduelle étendue sur 15/8 mm sans HIV
non	Césarienne programmée fille 2660 Apgar 9/10	38 SA	232 000	J1: 211 000 J3: 219 000	non	Tégélines 1g/kg/j pendant 2 j	non	non

Nom	Année	Type d'AIP	Typage plaquettaire de la mère	Présence d'anticorps	Taux d'anticorps	Typage plaquettaire du père	Typage plaquettaire de l'enfant	Technique de dosage anticorps	Antécédent fœtal	Taux de plaquettes à la naissance/mm3
DES P 37 ans G3P2 1 IVG	2007	HPA-1a incompatibilité dans le système HPA-3b	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a HLA:DRB3*0101	oui	?	HPA-1a/1a HPA-3a/3b HPA-5a/5a	HPA-1a/1b	?	césarienne pour stagnation de la dilatation crises convulsives post-natales hémorragie cérébrale modérée, lésions parasagittales au TDM pas de séquelles	H12: 71 000 J1: 80 000 J2: 92 000 J3: 123 000 J4: 184 000
BIE C 29 ans G2P2	2006	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5b HPA-15a/15b	oui	35 SA: tit= 30 UA/ml	HPA-1a/1a HPA-3a/3a HPA-5a/5a HPA-15a/15b	HPA-1a/1b	MAIPA direct négatif MAIPA indirect positif	2000: césarienne 36 SA Hellp syndrome garçon 2120g MMH, thrombopénie sévère difficultés alimentaires	< 10 000 112 000 après transfusion J1+Immunoglobulines 1g/kg/j pendant 2 j 36 000 50 000 J7: 150 000
GIR S 25 ans G2P2	2006	HPA-1a	?	oui	24 SA: tit= 32 UA/ml	?	?	MAIPA indirect	2005: thrombopénie néonatale garçon 2750g AVB suites simples	20 000
PAV V 41 ans G2P2	2006	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5b	oui	taux faible d'anticorps seuil limite de détection 24 SA: tit= 50 UA/ml 28 SA: tit= 50 UA/ml 32 SA: tit= 52 UA/ml 38 SA: tit= 50 UA/ml	HPA-1a/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a	HPA-1a/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5b	MAIPA indirect	2000: césarienne 36 SA hypotrophie fœtale garçon 1630g thrombopénie,transfusion plaquettes+tégélines évolution favorable pas d'hémorragie	9000
VAN M 33 ans G3P2	2006	HPA-1a incompatibilité HPA-5b avec 1er conjoint	HPA-1b/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5a	oui	38 SA: tit= 54 UA/ml post-partum: tit= 100 UA/ml	1er conjoint: HPA-1a/1a HPA-3b/3b HPA-5a/5b 2ème conjoint HPA-1a/1a HPA-5a/5a	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	AVB spatules 39 SA fille 2300g hypotrophie thrombopénie néonatale, sandoglobulines	J1: 6 000 J3: 18 000 J5: 45 000 J6: 69 000 J9: 255 000

Signes Echographiques	Présence d'anticorps grossesse précédente	Sérologie toxoplasmose	Traitement d'immunoglobulines	Date de début de traitement	Date d'arrêt de traitement	Dose d'lg	Corticothérapie	DAN	Ponction de sang foetal	taux de plaquettes in utero/mm3	Transfusion de plaquettes in utéro
non	positifs CMF MAIPA, dilution au titre de 8	non	Tégéline	29 SA+6j	37 SA	1g/kg/semaine	non	non	non	non	non
non	oui	immunisée	Tégéline aspégic 100	22 SA	37-38 SA	1g/kg/semaine	non	22 SA: PSF 37 SA: Amniocentèse+ponction de sang foetal hyperéchogénicité digestive,oligiamnios,AIP	22 SA 37 SA	10 000 53 000	non
?	?	?	oui	23-24 SA	35 SA	1g/kg/semaine	oui	non	non	non	non
non	oui	?	oui	30 SA	37 SA+5j	1g/kg/semaine	oui 32 SA-38 SA cortancyl 30 mg/j	oui conjoint hétérozygote marqueurs sériques 1/47 ,age maternel 41 ans caryotype+groupage plaquettaire foetal	non	non	non
non	oui MAIPA indirect identification d'anticorps sériques anti HPA-1a anti HPA-5b et anti HLA	immunisée	oui	35 SA	37 SA+6j	1g/kg/semaine	oui 35 SA 30 mg/j	non	non	non	non

Accident pendant la grossesse	Mode d'accouchement	Terme d'accouchement	Taux de plaquettes au cordon/mm3	Evolution du taux de plaquettes/mm3	Transfusion du nouveau né (NN)	Immunoglobulines NN	Complications NN	Sequelles NN
non	Cesarienne programmée fille 2510 apgar 8	37 SA+5	236 000	J1: 185 000 J4: 250 000 J15: 463 000	non	non	non	non
non	cé�arienne avant travail pour utérus cicatriciel, bassin transversalement rétréci,RSM et LA sanglant,thrombopénie	38 SA+6j fille 2600 g,apgar 10	49 000	J1: 185 000 J2: 176 000 J6: 271 000	oui plaquettes compatibles	non	non	non
non	cé�arienne	35 Sa fille 2520, apgar 10	110 000	J8: 240 000	non	non	non	non
non	cé�arienne prophylactique utérus cicatriciel et AIP	37 SA+5 fille 2680 apgar 10	242 000	J1: 64 000 J2: 284 000	non	non	non	non
non	cé�arienne garçon 3020g apgar 10	37 SA+6j	19 000	J0: 23 000 H18: 62 000 J2: 123 000 J4: 189 000 J7: 384 000	non	tégélines 1g/kg/j pendant 2 j	quelques pétéchies sur les fesses et au niveau des plis inguinaux	non

Nom	Année	Type d'AIP	Typage plaquettaire de la mère	Présence d'anticorps	Taux d'anticorps	Typage plaquettaire du père	Typage plaquettaire de l'enfant	Technique de dosage anticorps	Antécédent foetal	Taux de plaquettes à la naissance/mm3
BILL R 25 SA G5P3 1 IVG 1 FCS	2001	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5b	oui	?	HPA-1a/1a HPA-3a/3b HPA-5a/5b	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	2000 AVB purpura pétéchial post-natal à H4 hématome intracérébral droit avec hémiplegie motrice séquellaire	naissance: 3 000 H10: 5 000 transfusion culots plaquettaires d'origine maternelle 130 000
BILL R 25 SA G5P3 1 IVG 1 FCS	2006	idem	idem	oui	16 SA: tit= 161 UA/ml 22 SA: tit= 50 UA/ml 25 SA: tit= 58 UA/ml 28 SA: tit= 57 UA/ml 31 SA: tit= < 50 UA/ml	idem	idem	idem	idem	idem
FRID S 33 ans G2P2	2007	HPA-1a incompatibilité HPA-15a	HPA-1b/1b HPA-2a/2b HPA-3a/3b HPA-4a/4a HPA-5a/5a HPA-6a/6a HPA-15b/15b	oui	23 SA: tit= 797 UA/ml 28 SA: tit= 784 UA/ml 35 SA: tit= 701 UA/ml 37 SA: tit= 876 UA/ml 39 SA: tit= 859 UA/ml	HPA-1a/1a HPA-2a/2a HPA-3a/3a HPA-4a/4a HPA-5a/5a HPA-6a/6a HPA-15a/15b	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	AVB Pétéchies à la naissance, pas d'hémorragie	47 000 J0: 54 000 Jg: 84 000 J6: 152 000 octagam sur 2j
NEB E 39 ans G6P4 2 FCS	2000	HPA-1a incompatibilité HPA-3b sans anticorps	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5b	oui	?	refus prise de sang	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	1996: césarienne fille 3700 g, pas de complications 1998: MFIU 40 SA AIP 2001: césarienne prophylactique AIP, fille 3100g, pas de complications	?
NEB E 39 ans G6P4 2 FCS	2006	idem	idem	oui anti HPA-1a et anti HLA	22 SA: tit= 716 UA/ml 25 SA: tit= 444 UA/ml 30 SA: tit= 376 UA/ml 32 SA: tit= 233 UA/ml	idem	HPA-1a/1b HPA-3a/3b	MAIPA indirect	idem	?

Signes Echographiques	Présence d'anticorps grossesse précédente	Sérologie toxoplasmose	Traitement d'immunoglobulines	Date de début de traitement	Date d'arrêt de traitement	Dose d'Ig	Corticothérapie	DAN	Ponction de sang foetal	taux de plaquettes in utero/mm3	Transfusion de plaquettes in utéro
non	oui 2000: 288 UA/ml MAIPA indirect	?	oui	22 SA	38 SA	1g/kg/semaine	non	non	oui 22 SA	15 000	non
idem	oui	présence d'IgG transmises de façon passive	oui Octogam	22 SA	34 SA	1g/kg/semaine	oui 30 SA prednisone 0,5mg/kg/j	non	non	non	non
non	oui	?	oui	20 SA	36 SA	1g/kg/semaine	non	non	non	non	non
non	oui	immunisée	Tégéline	22 SA	37-38 SA	1g/kg/semaine	non	oui PSF 22 SA et 37 SA	oui 22 SA 37 SA	38 000 120 000	non
non	oui	immunisée	Tégéline	27 SA	38 SA	1g/kg/semaine	non	oui age maternel 39 SA caryotype+groupage plaquettaire	non	non	non

Accident pendant la grossesse	Mode d'accouchement	Terme d'accouchement	Taux de plaquettes au cordon/mm3	Evolution du taux de plaquettes/mm3	Transfusion du nouveau né (NN)	Immunoglobulines NN	Complications NN	Sequelles NN
non	césarienne 2001 garçon 2940 g apgar 10	38 SA	25 000	91 000 J5: 219 000	oui 1 culot plaquettes compatibles	1g/kg/j pendant 2 j	non	non
non	césarienne prophylactique utérus cicatriciel et AIP	34 SA (faux travail) garçon 2840g	40 000	240 000	oui	oui octagam 1g/kg/jour pendant 2 j	non	non
non	Césarienne en urgence	36 SA	85 000	H16: 72 000 après Ig: 157 000 J5: 320 000	pas de plaquettes disponibles en périphérie	oui	non	non
non	césarienne programmée pour raison obstétricale	37-38 SA	139 000	J1: 153 000 J2: 130 000 J5: 158 000	non	non	non	non
non	césarienne programmée pour utérus bicatriciel et AIP garçon 3270g Apgar 9 et 10	38 SA + 4j	30 000	J0: 15 000 J1: 67 000 J2: 81 000 J3: 154 000	oui	tégélines 1g/kg/j pendant 2 j	trigonocéphalie ex neurologique normal ictère modéré	non

Nom	Année	Type d'AIP	Typage plaquettaire de la mère	Présence d'anticorps	Taux d'anticorps	Typage plaquettaire du père	Typage plaquettaire de l'enfant	Technique de dosage anticorps	Antécédent foetal	Taux de plaquettes à la naissance/mm3
LOH I 27 ans G2P2	2006	HPA-1a	HP1-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a	oui	13 SA: tit= 326 UA/ml 17 SA: tit= 276 UA/ml 20 SA: tit= 354 UA/ml 25 SA: tit= 732 UA/ml 28 SA: tit= 835 UA/ml 34 SA: tit= 818 UA/ml	HPA-1a/1a HPA-3a/3b HPA-5a/5a	HPA-1a/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a	MAIPA indirect	2002: AVB forceps 38 SA+5j pour ARCF 2770 g, apgar 9 et 10 pétéchies extensives sur le tronc et la racine des membres+ détresse respiratoire hémorragie conjonctivale œil gauche, pneumothorax et pneumomédiastin de faible abondance ictère lésion hémorragique sous corticale frontale interne G sans signes cliniques petite séquelle hémorragique frontale et de la tente du cervelet à J9	< 10 000 transfusion: 100 000 J1: 140 000 J15: 600 000
AOU C 41 ans G3P3 1998 AVB 2000 césarienne	2006	HPA-1a incompatibilité HPA-5b sans anticorps	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a	MAIPA indirect	18 SA: tit= 102 UA/ml 30 SA: tit= 68 UA/ml 34 SA: tit= 118 UA/ml 37 SA: tit= 136 UA/ml 39 SA: tit= 230 UA/ml	HPA-1a/1a HPA-3a/3a HPA-5a/5b	HPA-1a/1b HPA-5a/5a	MAIPA indirect	2000:Césarienne après échec de déclenchement pour macrosomie à 39 SA+4j ARCF et présentation de la face garçon apgar 7/9/10 thrombopénie pétéchies sur ventre, thorax, cuisses et pubis hypotonie axiale majeure et périphérique modérée, bonne évolution neurologique	8 000 J0: 26 000 transfusion:121 000 J2: 106 000 J3: 80 000 tégélines sur 2 jours J4: 139 000 J16: 210 000
BLA A 29 ans G2P2	2007	HPA-1a incompatibilité dans le système HPA-3b	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5a	oui	16 SA: tit= 229 UA/ml 19 SA: tit= 171 UA/ml 23 SA: tit= 117 UA/ml 27 SA: tit= 85 UA/ml 31 SA: tit= 67 UA/ml	HPA-1a/1a HPA-3a/3b HPA-5a/5b	HPA-1a/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5a	MAIPA indirect	césarienne en 2004 pour échec de déclenchement 37 SA fillette 2320 g thrombopénie petit hématome du front droit et pétéchies diffuses un épisode de vomissements avec filets sanglants	11 000 Ig: 15 000 puis 22 000 transfusion de plaquettes (2 culots standards puis compatibles): 170 000 puis 50 000 puis 140 000 3ème dose d'Ig pour chute des plaquettes jusqu'à 24 000 à J3J4 J10: 60 000

Signes Echographiques	Présence d'anticorps grossesse précédente	Sérologie toxoplasmose	Traitement d'immunoglobulines	Date de début de traitement	Date d'arrêt de traitement	Dose d'Ig	Corticothérapie	DAN	Ponction de sang foetal	taux de plaquettes in utero/mm3	Transfusion de plaquettes in utéro
non	oui	non immunisée	oui	21 SA	35 SA	1g/kg/semaine	non	non ?	22 SA 33 SA	40 000 15 000	non
non	oui	immunisée	oui	22 SA	38-39 SA	1g/kg/semaine	non	oui age maternel+typage plaquettaire 22 SA PSF 36 SA PSF	22 SA 36 SA	66 000 27 000	non
non	oui	?	Tégéline	22 SA	36 SA	1g/kg/semaine	non	non	36 SA(voie accouchement)	66 000	non

Accident pendant la grossesse	Mode d'accouchement	Terme d'accouchement	Taux de plaquettes au cordon/mm3	Evolution du taux de plaquettes/mm3	Transfusion du nouveau né (NN)	Immunoglobulines NN	Complications NN	Sequelles NN
non	césarienne programmée MAP	35 SA+5j fille 2550 Apgar 10	10 000	correction rapide du taux de plaquettes	oui plaquettes compatibles	oui	non	non
non	Césarienne prophylactique	39 SA fille 4410 g Apgar 10	14 000	correction rapide du taux de plaquettes	oui	oui	non	non
oui	césarienne en urgence pour ARCF post PSF	36 SA garçon 2800g apgar 4/8/9/10	66 000	? Correction du taux de plaquettes	plaquettes compatibles	non	non	non

Nom	Année	Type d'AIP	Typage plaquettaire de la mère	Présence d'anticorps	Taux d'anticorps	Typage plaquettaire du père	Typage plaquettaire de l'enfant	Technique de dosage anticorps	Antécédent fœtal	Taux de plaquettes à la naissance/mm3
KAZ G 39 ans G2P2	2002	HPA-1a	HPA-1b/1b	oui	?	HPA-1a/1a	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	IMG 36 SA hémorragie intracérébrale avec hydrocéphalie majeure	11 000
TIF S 28 ans G3P3 2001:AVB 3820g Terme 2003: césarienne 38 SA enfant DCD	2003	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5a HPA-15a/15a HLA DRB3*0101	oui	?	HPA-1a/1a HPA-3a/3b HPA-5a/5a HPA-15a/15a	HPA-1a/1b	CMF + MAIPA indirect +	2003: césarienne 38 SA disproportion foetopelvienne macrosomie+ macrocéphalie majeure: hydrocéphalie par HIC massive anténatale DCD à J9	thrombopénie sévère
BEL L 25 ans G2P2	2002	HPA-1a	HPA-1b/1b	oui	?	HPA-1a/1a	HPA-1b/1b	MAIPA indirect	2001: AVB 39 SA garçon 2260g HIV mise en évidence en post-natal J4: convulsions J15: décès	6 000
CRE M 37 ans G3P3 1998: AVB garçon RAS 2000: AVB ventouse garçon thrombopénie	2007	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3b HPA-5a/5a	oui	?	HPA-1a/1a HPA-3b/3b HPA-5a/5a	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	2000: AVB ventouse garçon 2900g purpura étendu à la naissance	80 000 traitement par immunoglobulines
FRE C 28 ans G3P2 1 IVG	2006	HPA-1a	HPA-1b/1b HPA-3a/3a HPA-5a/5b	oui ++++	?	HPA-1a/1a HPA-3a/3a HPA-5a/5a	HPA-1a/1b	MAIPA indirect	2005: AVB 40 SA garçon 3280g purpura pétéchiol et échyмотique diffus. Transfusion 2 culots plaquettaires standards+ 2 compatibles+ 3 cures de tégelines en raison de difficultés à faire remonter le taux de plaquettes arrêt de l'allaitement maternel	7000

Signes Echographiques	Présence d'anticorps grossesse précédente	Sérologie toxoplasmose	Traitement d'immunoglobulines	Date de début de traitement	Date d'arrêt de traitement	Dose d'Ig	Corticothérapie	DAN	Ponction de sang fœtal	taux de plaquettes in utero/mm3	Transfusion de plaquettes in utéro
36 SA HIC + hydrocéphalie majeure	oui	présence Ig G Toxoplasmose transmises de façon passive	oui, Octagam migraines, vertiges diminution du débit de passage des Ig	19 SA	32 SA	1g/kg/semaine	oui Prednisone 0,5mg/kg/j soit 30mg/j débutée à 22 SA	oui 21+3SA: Caryotype age maternel+MS 46XX typage plaquettaire fœtal+taux de plaquettes	21 SA +3j	7 000	non
non	oui	immunisée	oui, Tégéline	22 SA	34 SA	1g/kg/semaine	non	oui PSF	26 SA	167 000	non
non	oui	présence Ig G Toxoplasmose transmises de façon passive	oui, Tégéline quelques céphalées	18-19 SA	32 SA	1g/kg/semaine	non	oui PSF	23 SA	113 000	non
non	oui	immunisée	Tégéline	27 SA+5j	34 SA	1g/kg/semaine	30 mg cortancyl dès 32 SA	non	non	non	non
non	oui	immunisée	Tégéline	28 SA	35 SA	1g/kg/semaine	non	non	non	non	non

Accident pendant la grossesse	Mode d'accouchement	Terme d'accouchement	Taux de plaquettes au cordon/mm3	Evolution du taux de plaquettes/mm3	Transfusion du nouveau né (NN)	Immunoglobulines NN	Complications NN	Sequelles NN
ncn	césarienne programmée	32 SA filie 2200g apgar 10	37 000	J0: 32 000 H7: 217 000 puis stable	plaquettes maternelles compatibles	non	non hématomes multiples joue gauche, aine discret élargissement des cornes frontales à l'ETF bonne évolution clinique/terme	non
non	Césarienne pour utérus cicatriciel, AIP et ATCD décès néonatal	34 SA garçon 2100g Apgar 10	70 000	correction rapide du taux de plaquettes en 48 h J 35: 925 000 (thrombocytose)	non	non	entérocologie ulcéronécrosante peu sévère ictère du prématuré ETF normale	non
non	césarienne prophylactique garçon 1740g apgar 10 ETF normale	32 SA	122 000	correction rapide du taux de plaquettes J2: 211 000	non	non	MMH bonne évolution/terme	non
non	Césarienne en début de travail	38 SA+4J filie 2890g Apgar 8/10	43 000	J1: 63 000 J2: 67 000	non	tégélines	non	non
non	césarienne programmée	37 SA+5j garçon 2880g Apgar 10/10	6 000	J1: 81 000 J2: 67 000 J3: 60 000 J4: 44 000 J5: 40 000 J6: 37 000 J7: 229 000	oui J0 et J6 plaquettes compatibles	oui	pétéchies	non

NOM : MECHOULAN

PRENOM : Agnès

TITRE : Prise en charge médicale et obstétricale des grossesses avec allo-immunisation plaquettaire : proposition d'un protocole régional à partir d'une étude multicentrique de 23 dossiers.

RESUME

Les thrombopénies allo-immunes sont les plus fréquentes des thrombopénies sévères du fœtus et du nouveau-né. Elles sont le résultat d'une destruction des plaquettes fœtales par des anticorps maternels dirigés contre des sites antigéniques des plaquettes fœtales hérités du père, impliquant le plus souvent le système antigénique HPA-1. La gravité de cette affection réside essentiellement dans le risque de survenue d'hémorragie intracrânienne *in utero* ou post-natale à l'origine de décès ou de séquelles neurologiques graves.

La prise en charge de cette pathologie n'est pas consensuelle en raison de la faible prévalence de cette pathologie et des difficultés de compréhension des mécanismes physiopathologiques. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles, cependant actuellement les transfusions *in utero* semblent laisser place à des attitudes moins invasives telles que l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses parfois associées à des corticoïdes en cas de thrombopénie sévère.

Cette étude montre un intérêt des traitements dans la diminution du risque de récurrence d'HIC et dans l'augmentation même modeste du taux de plaquettes par rapport aux grossesses antérieures. Une prise en charge multidisciplinaire et coordonnée des grossesses avec allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale semble diminuer de façon importante la morbidité et mortalité fœtales. La réalisation d'une consultation préconceptionnelle et d'un protocole de prise en charge de cette pathologie apparaît donc être une étape nécessaire à une stratégie thérapeutique optimale.

MOTS-CLES

ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE MATERNO-FŒTALE, THROMBOPENIES FŒTALES ET NEONATALES, HÉMORRAGIES INTRACRANIENNES, IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES, TRAITEMENT PRENATAL