



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**L'Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle, analyse  
rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 13/10/2023 à 16h  
au Pôle Formation

**Par Elise DEROUBAIX**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Monsieur le Docteur Thameur RAKZA**

**Madame le Docteur Mélissa GILBERT**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

## Liste des abréviations

HIC : Hémorragie intracrânienne

AIP : Allo-immunisation plaquettaire

PSF : Ponction de sang fœtal

IGIV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

IMG : Interruption médicale de grossesse

MIU : Mort in utéro

HPA : Human platelet antigen

# Sommaire

<b>Résumé</b> .....	<b>4</b>
<b>I- Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>II- Matériel et méthodes</b> .....	<b>7</b>
1- Population.....	7
2- Recueil des données maternelles et des grossesses.....	9
3- Analyses statistiques.....	11
<b>III- Résultats</b> .....	<b>12</b>
1- Description de la population.....	12
2- Caractérisation de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle....	14
3- Gestion des grossesses ultérieures.....	17
4- Gestion de l'accouchement des grossesses ultérieures.....	18
5- Caractéristiques post-natales.....	22
6- Recherche des facteurs de risque de thrombopénie sévère.....	25
<b>IV- Discussion</b> .....	<b>29</b>
<b>V- Conclusion</b> .....	<b>37</b>
<b>VI- Bibliographie</b> .....	<b>39</b>

## Résumé

**Contexte :** L'allo-immunisation plaquettaire foëto-maternelle (AIP) est une pathologie rare (1/1500 grossesses vivantes) dont le diagnostic est le plus souvent posé sur des manifestations cliniques hémorragiques néonatales plus ou moins sévères. L'objectif de notre étude était de mettre en évidence des facteurs de risque de thrombopénie foëtale/néonatale sévère en cas d'allo-immunisation plaquettaire foëto-maternelle.

**Matériel et Méthodes :** Etude rétrospective de janvier 1993 à décembre 2022 de grossesses caractérisées par une AIP foëto-maternelle. Les données concernant les caractéristiques des patientes, la prise en charge des grossesses ultérieures et les caractéristiques néonatales ont été recueillies dans les dossiers obstétricaux. Des comparaisons ont été réalisées entre les « cas index » et les « grossesses ultérieures » sur la gestion de la grossesse, l'accouchement et les caractéristiques néonatales. Les caractéristiques anténatales et post-natales des nouveau-nés thrombopéniques sévères ont été comparées à celles des nouveau-nés avec une thrombopénie modérée ou non thrombopéniques. Les caractéristiques des grossesses ultérieures traitées ou non par IGIV ont également été analysées.

**Résultats :** 71 patientes ont été incluses dans notre étude correspondant à 119 grossesses et 120 foëtus/nouveau-nés. Dans 21.1% des cas, une hémorragie intracrânienne foëtale/néonatale avait permis de poser le diagnostic d'AIP foëto-maternelle. 60.6% des allo-immunisations concernaient le système HPA 1a. Un tiers des grossesses ultérieures avaient reçu un traitement par IGIV. Une ponction de sang foëtale avait été réalisée dans 35.4% des grossesses ultérieures avec 52.9% d'accouchements par voie basse au décours. 79.1% des nouveau-nés étaient

thrombopéniques. Moins de thrombopénies sévères étaient survenues dans le groupe « grossesses ultérieures » (65.5% vs 85.5%,  $p = 0.03$ ). Les nouveau-nés présentaient plus de thrombopénie sévère en cas d'allo-immunisation anti-HPA 1a (74.0% vs 55.8%,  $p=0.04$ ), en cas d'absence de traitement par IGIV en anténatal (6.5 % vs 32.6%,  $p<0.001$ ) et lorsqu'ils étaient issus d'une grossesse pour laquelle il existait un antécédent de thrombopénie sévère fœtale/néonatale lors d'une précédente grossesse (100.0 % vs 75.9%,  $p=0.03$ ).

**Conclusion** : L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle doit être repérée et prise en charge de façon adaptée pour limiter ses conséquences dramatiques pouvant aller jusqu'au décès fœtal/néonatal. Après diagnostic, le plus souvent suite à une première grossesse, une stratification du risque de survenue d'une AIP sévère lors d'une prochaine grossesse doit être réalisée pour pouvoir adapter la prise en charge, discuter d'un traitement préventif par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ainsi diminuer la morbi-mortalité fœtale/néonatale.

**Mots-Clés** : Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle ; hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale ; thrombopénie fœtale/néonatale ; allo-anticorps antiplaquettaires ; Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

## I- Introduction

L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (AIP) concerne environ 1 grossesse sur 1500 grossesses vivantes (1). Le diagnostic est le plus souvent posé lors d'une première grossesse (20 à 59% des cas (2)), sur une thrombopénie néonatale ou un syndrome hémorragique néonatal non expliqués. 3% des cas de thrombopénie néonatale à terme (27% des thrombopénies néonatales sévères) ont pour origine une allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (3). Cette dernière peut entraîner des conséquences fœtales ou néonatales dramatiques à type d'hémorragie intracrânienne (HIC) (concernant environ 10 – 20% des nouveau-nés dans ce contexte) (1,4).

L'allo-immunisation plaquettaire repose sur une incompatibilité dans le système plaquettaire au sein du couple. Il existe de multiples polymorphismes génétiques dans le système plaquettaire caractérisés par la présence ou non de certains antigènes (HPA : « Human platelet antigen ») à la surface des plaquettes (5,6). Pendant la grossesse, une allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle a lieu lorsque les antigènes plaquettaires fœtaux hérités du père et différents de la mère entrent en contact avec le système immunitaire maternel et sont non reconnus par ce dernier, entraînant alors la synthèse d'allo-anticorps. Ces allo-anticorps passent la barrière placentaire et se fixent sur les plaquettes fœtales entraînant leur destruction et donc une thrombopénie fœtale plus ou moins sévère (7,8). Il n'existe pas de consensus formel concernant la stratégie de prise en charge lors d'une nouvelle grossesse chez une patiente ayant un antécédent (5), même si des recommandations ont été émises pour certains points. En fonction de la sévérité de l'antécédent, un traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses est recommandé pendant la grossesse

à des âges gestationnels d'introduction et à des doses variables (5). Il n'existe pas non plus de consensus quant au mode et au terme d'accouchement.

L'objectif de notre étude est d'identifier des facteurs de risque de thrombopénie foetale/néonatale sévère en cas d'allo-immunisation plaquettaire foeto-maternelle pour ensuite adapter la prise en charge.

Cette étude rétrospective décrit, tout d'abord, les caractéristiques de la population de patientes ayant eu une première grossesse caractérisée par une allo-immunisation plaquettaire foeto-maternelle, puis s'intéresse à la gestion de la grossesse suivante ainsi que de l'accouchement et le devenir néonatal précoce. Enfin, les caractéristiques de la grossesse ainsi que les caractéristiques néonatales, en fonction de la sévérité de la thrombopénie foetale/néonatale, ont été étudiées.

## **II- Matériel et méthodes**

### **1- Population**

Notre étude est une cohorte rétrospective. Les patientes ayant eu un génotypage plaquettaire pendant ou au décours d'une grossesse entre janvier 1993 et décembre 2022 ont été sélectionnées à partir de la base de données de l'Etablissement Français du Sang Haut-De-France-Normandie. Les dossiers obstétricaux des patientes ayant été prises en charge dans notre maternité et pour lesquelles le diagnostic d'allo-immunisation était suspecté ou confirmé ont été analysés. L'allo-immunisation plaquettaire était considérée comme :

- « certaine » en cas d'incompatibilité plaquettaire dans le couple ou foetus/nouveau-né incompatible avec sa mère associé à :

- La présence d'allo-anticorps antiplaquettaires (même sans histoire clinique évocatrice)
- Ou une thrombopénie néonatale avec présence d'allo-anticorps anti plaquettaires
- Ou une interruption médicale de grossesse pour hémorragie cérébrale :
  - Avec thrombopénie (avec ou sans allo-anticorps antiplaquettaires).
  - Ou avec présence d'allo-anticorps anti plaquettaires (même en l'absence de réalisation d'une numération plaquettaire fœtale)
- « suspectée » en cas d'incompatibilité plaquettaire dans le couple ou fœtus/nouveau-né incompatible associée à un ensemble d'arguments pouvant évoquer une allo-immunisation plaquettaire en première hypothèse, mais sans la présence évidente de l'ensemble des critères sus cités.

Chez ces patientes, nous avons ensuite recueilli les données des différentes grossesses survenues à partir du diagnostic d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle.

Les patientes ou grossesses exclues sont celles dont les données recueillies ne permettaient pas de confirmer ou suspecter l'allo-immunisation plaquettaire comme seule cause de thrombopénie ou de syndrome hémorragique fœtal/néonatal, celles pour qui la thrombopénie néonatale avait une autre cause plus probable que l'allo-immunisation plaquettaire et celles pour lesquelles le fœtus/nouveau-né était compatible avec sa mère (notamment dans les grossesses ultérieures).

Cette étude a été approuvée par le « Comité d'éthique de la recherche en Obstétrique et Gynécologie » (n°#2022-OBS-0402).

## 2- Recueil des données maternelles et données des grossesses

Les dossiers de toutes ces grossesses ont été étudiés. Nous avons recueilli plusieurs données :

- Les caractéristiques des patientes : âge de la mère au moment de la grossesse, la parité, les antécédents personnels de maladies auto-immunes ainsi que les traitements éventuels, les antécédents obstétricaux, le type d'allo-immunisation, les circonstances de découverte de l'allo-immunisation, le groupe sanguin maternel, l'existence d'une incompatibilité dans le couple, la présence d'allo-anticorps antiplaquettaires.
- Les caractéristiques des différentes grossesses : recherche des allo-anticorps plaquettaires pendant la grossesse et l'âge gestationnel de découverte ainsi que leur dosage pour les allo-anticorps anti-HPA 1a, traitement par Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (injection discutée au cas par cas et réservée aux formes sévères d'AIP) ou corticoïdes, réalisation d'une ponction de sang fœtal avec l'âge gestationnel de réalisation ainsi que les complications associées et les raisons en cas de non réalisation, le taux de plaquettes obtenu au laboratoire après la ponction de sang fœtal, l'existence d'une hémorragie intracrânienne à l'imagerie anténatale, l'âge gestationnel ainsi que le mode d'accouchement (déclenchement, interruption médicale de grossesse, césarienne programmée ou en urgence, accouchement instrumental).
- Les caractéristiques néonatales : le sexe du nouveau-né, l'Apgar à 1 et 5 minutes, le pH artériel, les lactates, l'hospitalisation en unités de soins intensifs

néonataux ou en réanimation néonatale, la présence d'un syndrome hémorragique à la naissance, l'existence d'une thrombopénie ainsi que sa sévérité (thrombopénie sévère si plaquettes  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ , modérée si plaquettes comprises entre  $50\ 000/\text{mm}^3$  et  $149\ 999/\text{mm}^3$ , absence de thrombopénie si plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ ), le nadir de la thrombopénie, l'existence d'une transfusion plaquettaire ou d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes, la réalisation de l'échographie transfontanellaire et l'existence de lésions sur celle-ci, en cas de nouveau-né décédé : la réalisation d'une autopsie et la découverte de lésions hémorragiques lors de cet examen.

Notre population a été divisée en deux groupes :

- « cas index » qui regroupait les premières grossesses ayant entraîné la suspicion ou confirmation d'une allo-immunisation fœto-maternelle
- « grossesses ultérieures » regroupant les grossesses faisant suite au « cas index ».

La gestion de la grossesse, de l'accouchement et les caractéristiques néonatales ont été comparées entre les deux groupes. Les interruptions médicales de grossesse ont été exclues dans l'analyse des caractéristiques néonatales.

Deux autres groupes ont également été créés sur notre population :

- Nouveau-nés avec une thrombopénie sévère (plaquettes  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ) ou une hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale (HIC).
- Nouveau-nés avec une thrombopénie modérée (plaquettes comprises entre  $50\ 000/\text{mm}^3$  et  $149\ 999/\text{mm}^3$ ) ou un taux de plaquettes normal (plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ ).

Des comparaisons concernant la gestion de la grossesse et les caractéristiques néonatales ont été effectuées entre ces deux derniers groupes (IMG comprises).

Le groupe « grossesses ultérieures » a été divisé en deux sous-groupes, qui ont été comparés sur les mêmes paramètres :

- Traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses pendant la grossesse : « IGIV »
- Absence de traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses pendant la grossesse : « non IGIV ».

Enfin, les différences concernant la gestion de la grossesse entre les nouveau-nés non thrombopéniques et n'ayant pas reçu d'IGIV pendant la grossesse (« non thrombopéniques et non IGIV ») et les nouveau-nés thrombopéniques ayant reçu des IGIV pendant la grossesse (« thrombopéniques et IGIV ») ont été analysées.

Le groupe « grossesses ultérieures » a été divisé en deux sous-groupes selon la présence ou non d'allo-anticorps antiplaquettaires. Ces sous-groupes ont ensuite été séparés selon l'introduction ou non IGIV en anténatal et les taux de plaquettes néonatales ont été recueillis.

### 3- Analyses statistiques

Les analyses descriptives ont été décrites sous forme de fréquences (pourcentages) pour les données qualitatives et de médianes avec intervalles interquartiles pour les données quantitatives. Les comparaisons de pourcentages entre les deux groupes : « cas index » et « grossesses ultérieures » en ce qui concerne la gestion de la grossesse, la gestion de l'accouchement et les caractéristiques néonatales ont été effectuées à l'aide du test du CHI2 ou à l'aide du test exact de

Fisher selon les effectifs (Fisher si effectif  $\leq 5$ ). Les données quantitatives ont été comparées entre elles grâce au test non paramétrique de Mann-Whitney. Le seuil de signification statistique retenu était  $p \leq 0,05$ . Les mêmes tests ont ensuite été utilisés pour les comparaisons entre les groupes : « thrombopénie sévère » et « thrombopénie modérée ou non thrombopénique » dans toute la population, puis entre les sous-groupes « IGIV » et « non IGIV » ainsi qu'entre « non thrombopéniques et non IGIV » et « thrombopéniques et IGIV » pour les « grossesses ultérieures ».

### **III- Résultats**

#### **1- Description de la population**

87 patientes ont été sélectionnées pour suspicion ou confirmation d'une allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle selon nos critères entre janvier 1993 et décembre 2022. Parmi ces patientes, 26 ont été exclues – 6 pour données fœtales insuffisantes, 15 pour mort in utéro ou interruption médicale de grossesse et 4 pour thrombopénie néonatale de cause ne remplissant pas les critères d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle « certaine » ou « suspectée », 1 pour compatibilité dans le couple malgré des antécédents familiaux de thrombopénie fœtale. Au final, 71 patientes ont été incluses correspondant à 125 grossesses. Une grossesse a été exclue pour fausse couche tardive à 17 SA avec analyse fœtopathologique non contributive et 5 grossesses ont été exclues pour fœtus/nouveau-né compatible. Au total, 119 grossesses soit 120 fœtus/nouveaux-nés (une grossesse gémellaire dans le groupe « grossesses ultérieures ») ont été inclus.

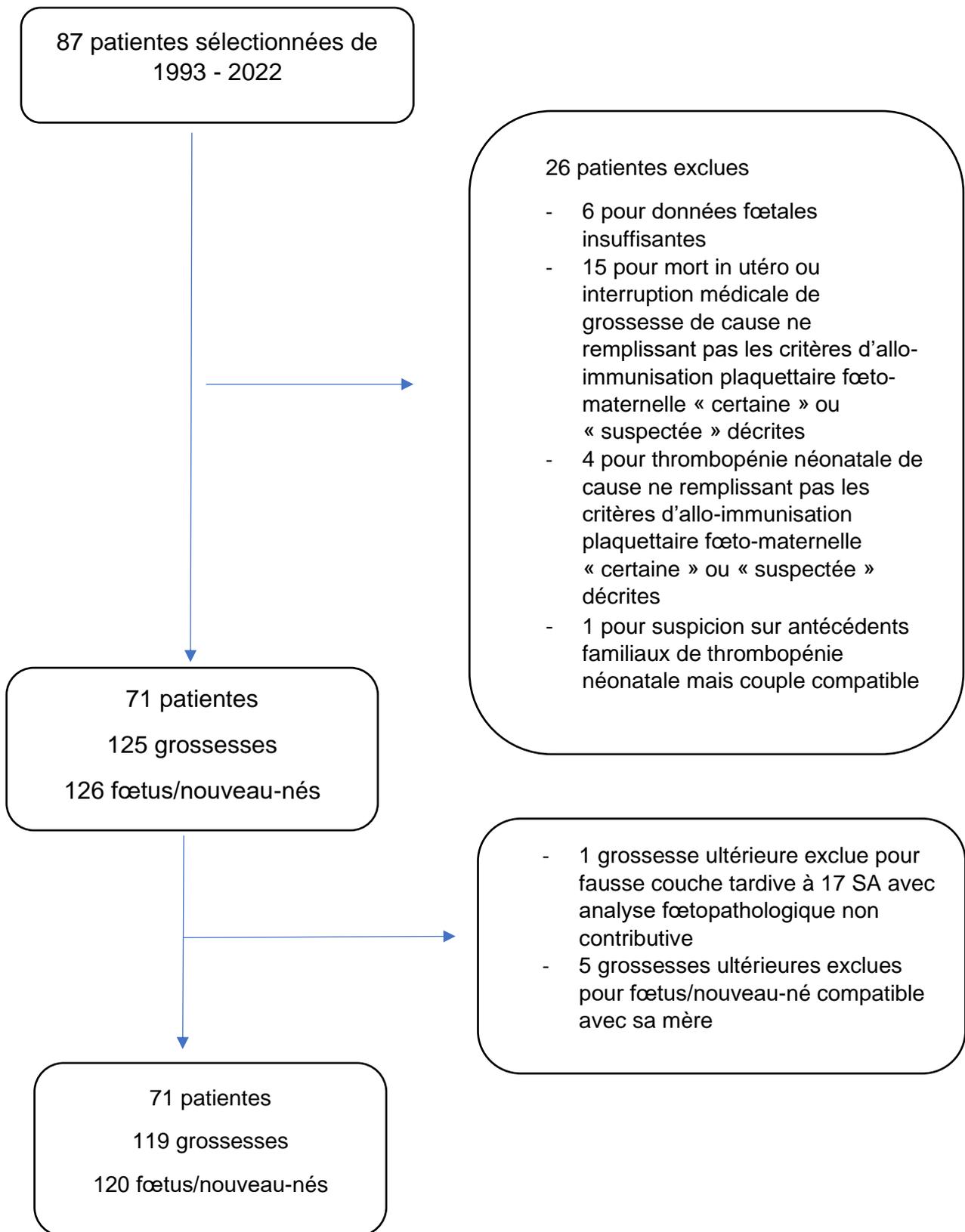


Figure 1 : Flow chart

38.0% des patientes étaient primipares. Seule une patiente (1.4%) présentait un antécédent familial d'allo-immunisation plaquettaire. 10 patientes (14.1%) avaient un antécédent de maladie auto-immune, sans traitement particulier pour 90.0% d'entre elles. Une patiente (1.4%) présentait un antécédent d'interruption médicale de grossesse et deux patientes (2.8%) un antécédent de décès per partum hors interruption médicale de grossesse (l'un suite à syndrome poly malformatif sans information sur le bilan génétique et l'autre suite à une infection materno-foetale sévère). Dans 79.1% des cas le rhésus maternel était positif (tableau 1).

## 2- Caractérisation de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle

Dans 21.1 % des cas, l'existence d'une hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale permettait de poser le diagnostic d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle, mais dans deux tiers des cas (66.2%) la présence de signes cliniques hémorragiques non sévères chez le nouveau-né (pétéchies, hématomes superficiels du corps) évoquait ce diagnostic. Dans 4 cas (5.6%), l'allo-immunisation plaquettaire était diagnostiquée suite au bilan réalisé après découverte d'une thrombopénie maternelle pendant la grossesse et chez 4 autres patientes (5.6%) ce bilan avait été réalisé avant la grossesse (en raison d'un antécédent familial d'allo-immunisation fœto-maternelle chez une sœur ou suite à un bilan dans le cadre d'une thrombopénie maternelle ou maladie de Willebrand) (tableau 1).

80.3% des patientes présentaient une allo-immunisation certaine. La majorité (60.6%) des allo-immunisations concernait le système HPA 1a, puis dans près d'un quart des cas (19.7%) le système HPA 5b, dans 5.6% des cas le système HPA 3a et dans 14.0%

des cas un autre système. Les conjoints étaient majoritairement homozygotes contraires (74.6 %) avec pour moitié une incompatibilité multiple (50.7%). Des allo-anticorps antiplaquettaires ont été retrouvés chez plus de trois quart des patientes (77.5 %) avec une nette prédominance d'allo-anticorps anti HPA 1a (65.5%), suivi des allo-anticorps anti 5b (20.0%) (tableau 1).

TABLEAU 1 – Caractéristiques des patientes des cas index

Nombre de patientes	n= 71
Âge médian au moment de la première grossesse caractérisée par une allo-immunisation fœto-maternelle.	28 [24 - 31]
Allo-immunisation :	
- Certaine	57 (80.3)
- Suspectée	14 (19.7)
Type d'allo-immunisation :	
- HPA 1a	43 (60.6)
- HPA 3a	4 (5.6)
- HPA 5b	14 (19.7)
- HPA 5a	1 (1.4)
- HPA 1b	2 (2.8)
- HPA 3b	3 (4.2)
- HPA 15a	2 (2.8)
- HPA 15 b	2 (2.8)
Primipares	27 (38.0)
Antécédents de pathologie vasculo-placentaire (pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire, HELLP syndrome)	2 (2.8)
Antécédents familiaux d'allo-immunisation plaquettaire	1 (1.4)
Antécédents personnels de maladie auto-immune	10 (14.1)
Antécédents de traitement pour une maladie auto-immune	1 (1.4)
Antécédents d'interruption médicale de grossesse	1 (1.4)
Antécédents de décès per partum (entre 22SA et 28 jours de vie)	2 (2.8)
Groupe sanguin maternel (n=51) :	
- O	22 (43.1)
- A	19 (37.3)
- B	8 (15.7)
- AB	2 (3.9)
Rhésus maternel négatif (n=43)	9 (20.9)
Rhésus maternel positif (n=43)	34 (79.1)
Conjoint homozygote contraire	53 (74.6)
Incompatibilité dans le couple :	
- Oui	71 (100.0)
- Unique	35/71 (49.3)
- Multiple	36/71 (50.7)
Cross match compatible (n=42)	3 (7.1)
Cross match incompatible (n=42)	39 (92.9)
Circonstance de découverte de l'allo-immunisation :	
- Hémorragie intra-cérébrale fœtale/néonatale (HIC)	15 (21.1)
- Signes cliniques hors HIC	47 (66.2)
- Antécédents familiaux	1 (1.4)
- Autre*	4 (5.6)
- Découverte avant la grossesse *	4 (5.6)
Présence d'allo-anticorps antiplaquettaires	55 (77.5)
- HPA 1a	36/55 (65.5)
- HPA 3a	2/55 (3.6)
- HPA 3b	1/55 (1.8)
- HPA 5a	2/55 (3.6)
- HPA 5b	11/55 (20.0)
- HPA 15 a	1/55 (1.8)
- HPA 15 b	1/55 (1.8)
- HPA 1a et 5b	1/55 (1.8)
Nombre de grossesses suivantes la grossesse index :	
- 1	33 (46.5)
- 2	12 (16.9)
- 3	4 (5.6)

\* : bilan réalisé devant une thrombopénie maternelle ou un purpura thrombopénique auto-immun découvert pendant ou avant la grossesse.

### 3- Gestion des grossesses ultérieures

69.0% des patientes ont eu au moins une grossesse ultérieure avec un fœtus incompatible (entre 2 grossesses (46.5%) et 4 grossesses (5.6%), tableau 1).

Dans 77.6% des « grossesses ultérieures » des allo-anticorps antiplaquettaires ont été identifiés (figure 2). Les allo-anticorps anti HPA 1a ont été dosés dans 16.7% des cas d'allo-immunisation HPA 1a. Un tiers des patientes (33.3%) ont été traitées par immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses pendant la grossesse, à la dose de 1 mg/kg avec un début de traitement vers 22 SA ([20 SA – 24SA]). 93.8% des grossesses traitées avaient un antécédent d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle sévère. Une patiente a été traitée en raison d'une thrombopénie maternelle sévère dans le cadre d'un purpura thrombopénique auto-immun, cette dernière n'avait pas d'antécédent d'AIP sévère. Cinq cas (31.3 %) ont présenté une complication suite à ce traitement pendant la grossesse, dont 4 (80.0 %) n'ont pas nécessité d'hospitalisation (un syndrome grippal, une éruption cutanée, un cas de douleur thoracique et une veinite) mais un changement de molécule (TEGELINE© versus OCTOGAM©). Dans un cas (20.0%), l'hospitalisation a été nécessaire suite à des vomissements et diarrhées associés à des troubles ioniques (tableau 2).

Des anomalies cérébrales ont été décelées à l'échographie dans 10.4% des « grossesses ultérieures ». Ces patientes avaient un antécédent d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle sévère, mais le bilan n'avait pas été réalisé lors de la première grossesse (non souhait du couple après une interruption médicale de grossesse) ou le bilan avait été réalisé mais n'était pas connu de l'équipe prenant en charge la grossesse ultérieure (tableau 2).

TABLEAU 2 : *Gestion des grossesses ultérieures*

	Total (n=119)	Cas index (n=71)	Grossesses ultérieures (n=48)	p*
Dosage AC anti HPA 1a pendant la grossesse	7/79 (8.9)	1/43 (2.3)	6/36 (16.7)	0.04
Taux AC médian au début du dosage	7 [9-16]	7	12 [9 – 16]	
Age gestationnel du 1 <sup>er</sup> dosage	14+3 [11+0 – 19+6]	35 SA	14 + 3 [12+3-18+3]	
Taux AC avant traitement par IGIV	12,5 [8,25 – 19]	7	16 [9 – 20]	
Corticothérapie d'indication maternelle	4 (3.4)	1 (1.4)	3 (6.3)	0.30
Traitement par IGIV	20 (16.8)	4 (5.6)	16 (33.3)	< 0.001
Indications :				
- Antécédents familiaux	1/20 (5.0)	1/4 (25.0)	0	0.20
- Antécédent de TP sévère maternelle dans le cadre d'un PTAI	3/20 (15.0)	2/4 (50.0)	1/16 (6.3)	0.09
- Antécédent thrombopénie sévère ou HIC dans le cadre de l'AIP	15/20 (75.0)	0	15/16 (93.8)	< 0.001
- Hémorragie cérébrale fœtale	1/20 (5.0)	1/4 (25.0)	0	0.20
Âge gestationnel (médiane)	23 [20 – 24+1]	35 [29 – 35+4]	22 [20 – 24]	0.16
Taux de plaquettes médian avant traitement	204 000 [166750 – 209000]	204 000 et 8000	206 000 [199000 – 213000]	0.29
Complications IGIV :	5/20 (25.0)	0	5/16 (31.3)	
- avec arrêt perfusion et RAD	4/5 (80.0)	0	4/5 (80.0)	
- avec hospitalisation	1/5 (20.0)	0	1/5 (20.0)	
HIC à l'imagerie anténatale	18 (15.1)	13 (18.3)	5 (10.4)	0.30
Age gestationnel médian anomalies échographiques	32+4 [27+0 – 33+5]	32+6 [28+1 - 33+5]	32+0 [27+0-32+4]	0.84

\* : comparaison entre les « cas index » et les « grossesses ultérieures »

#### 4- Gestion de l'accouchement des grossesses ultérieures

Dans la moitié des cas (52.1%), une ponction de sang fœtal (PSF) a été proposée pour adapter le mode d'accouchement selon le taux de plaquettes fœtales. Finalement, cette dernière a été réalisée dans un peu plus d'un tiers des cas (35.4%) et au terme médian de 37 SA + 5 jours ([37 SA +2 – 38 SA + 2]). Les raisons de non réalisation de la PSF étaient :

- Non souhait de la patiente (peur ou souhait de césarienne) (12.5 %),
- Difficultés techniques (2.1 %),
- Accouchement avant la PSF (2.1 %).

Trois ponctions se sont compliquées d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (dans deux cas, l'anomalie du rythme cardiaque fœtale s'est résolue à l'arrêt du geste et dans un cas une césarienne en urgence a été nécessaire).

Le taux médian de plaquettes fœtales après la PSF était de  $65\,500/\text{mm}^3$  [ $13\,500/\text{mm}^3$  –  $175\,750/\text{mm}^3$ ]. La plupart des fœtus avaient une thrombopénie sévère (43.8%) et un tiers avait des plaquettes normales. Les taux de plaquettes en anténatal et en postnatal discordaient dans 3 des situations (18.8 %), (dont deux qui ont eu une césarienne pour thrombopénie sévère à la PSF et chez qui la thrombopénie à la naissance était modérée et une où la thrombopénie à la PSF était modérée alors qu'à la naissance il n'existait pas de thrombopénie).

Après réalisation de ponction de sang fœtal, plus de la moitié (52.9%) des accouchements ont eu lieu par voie basse après déclenchement du travail, avec près d'un quart (23.5%) ayant nécessité une maturation cervicale. Dans 41.2% des cas, une césarienne a été programmée pour thrombopénie sévère à la PSF (il n'y a pas eu de césarienne pour thrombopénie modérée) et une césarienne (5.9%) a dû être réalisée en urgence pour anomalie du rythme cardiaque fœtal post PSF (tableau 3).

TABLEAU 3 : Caractéristique de la ponction de sang fœtale

Nombre de grossesses	Total (n= 119)	Cas index (n=71)	Grossesses ultérieures (n=48)	p
PSF pour discuter la voie d'accouchement :				
- Proposée	28 (23.5)	3 (4.2)	25 (52.1)	< 0.001
- Réalisée	19 (16.0)	2 <sup>c</sup> (66.7)	17 (35.4)	< 0.001
- Age gestationnel médian PSF	37+5 [37+2 – 38+2]	37+2 SA [36+1- 37+4]	37+6 [37+4 – 38+2]	0.30
- PSF non réalisée pour difficulté techniques <sup>A</sup>	1/28 (3.6)	0	1 (2.1)	
- PSF non réalisée pour accouchement avant	1/28 (3.6)	0	1 (2.1)	
- PSF non réalisée pour non souhait patiente <sup>A</sup>	7/28 (25.0)	1 (1.4)	6 (12.5)	0.02
Taux de plaquettes médian au laboratoire	140000 [14000 – 178000]	252500 [250250 – 254750]	65500 [13500 – 175750]	< 0.001
< 50 000/mm <sup>3</sup>	7/18 (38.9)	0/2	7/16 <sup>D</sup> (43.8)	
50 000 – 149 999/mm <sup>3</sup>	5/18 (27.8)	1/2 (50.0)	4/16 (25.0)	0.41
≥ 150 000/mm <sup>3</sup> (non thrombopéniques)	6/18 (33.3)	1/2 (50.0)	5/16 (31.3)	> 0.99
Complications PSF :				
- Non	16/19 (84.2)	2/2 (100.0)	14/17 (82.4)	> 0.99
- Oui (ARCF)	3/19 (15.8)	0	3/17 (17.6)	> 0.99
Echec de prélèvement :	0	0	0	
Déclenchement post-PSF	19/19 (100.0)	2/2 (100.0)	17/17 (100.0)	> 0.99
Maturation cervicale post-PSF	5/19 (26.3)	1/2 (50.0)	4/17 (23.5)	0.47
Mode d'accouchement post-PSF				
- Accouchement voie basse	11/19 (57.9)	2/2 (100.0)	9/17 (52.9)	0.49
- Césarienne pour thrombopénie sévère	7/19 (36.8)	0	7/17 (41.2)	
- Césarienne pour ARCF post PSF	1/19 (5.3)	0	1/17 (5.9)	
Discordance plaquettes post-PSF et plaquettes néonatales	3/18 (16.7)	0	3/16 (18.8)	
TP au PSF alors que nouveau-né non thrombopénique à la naissance <sup>B</sup>	1/3 (33.3)	0	1/3 (33.3)	
Césarienne réalisée pour TP sévère ou modérée à la PSF alors que TP légère en néonatal	2/3 (66.7)	0	2/3 (66.7)	

<sup>A</sup>: dans ces cas, les patientes ont eu une césarienne

<sup>B</sup>: accouchement voie basse pour cette patiente

<sup>c</sup> : les deux ont eu des IGIV

<sup>D</sup> : pas d'information sur le résultat des plaquettes post PSF pour 1 patiente

Finalement, sur la totalité des « grossesses ultérieures », la majorité des patientes a accouché par césarienne par rapport au groupe « cas index » (71.4% vs 29.6%,  $p < 0.001$ ). Dans 80.0% des cas, ces césariennes avaient une indication liée à l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle. Dans un quart des cas (25.0%), la césarienne a eu lieu suite à une thrombopénie sévère à la ponction de sang fœtal. Dans 21.4%, la césarienne a eu lieu pour non souhait de ponction de sang fœtal et

dans un peu moins de la moitié (42.9%) des cas, la césarienne a été réalisée d'emblée suite à l'antécédent connu d'AIP, sans évoquer la ponction de sang fœtal (tableau 4).

Dans le groupe des grossesses ultérieures ayant reçu des IGIV, moins de césariennes ont été réalisées pour allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (40.0% vs 96.2%,  $p < 0.001$ ) (tableau 7).

TABLEAU 4 : *Gestion de l'accouchement*

	Total (n = 120 <sup>A</sup> )	Cas index (n=71)	Grossesses ultérieures (n=49)	p*
Naissance $\geq$ 22 SA	120 (100.0)	71 (100.0)	49 (100.0)	> 0.99
Age gestationnel à l'accouchement	38+4 [36+6 – 39+1]	39 SA [37+4 – 39+5]	38 SA [36+5 – 39+0]	0.40
IMG $\geq$ 22 SA	5 (4.2)	4 (5.6)	1 (2.0)	0.64
- Pour anomalies cérébrales	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	> 0.99
Age gestationnel moyen	34+6 [30+6 – 38+0]	36+2SA [33+5-38+0]	30+4	
Mort per partum hors IMG ( $\geq$ 22 SA et 28 jours post partum)	3 (2.5)	2 (2.8)	1 (2.0)	0.51
Déclenchement :				
- Oui pour IMG	5 (4.2)	4 (5.6)	1 (2.0)	0.65
- Oui pour MIU	1 (0.8)	1 (1.4)	0	
- Oui post PSF	19 (15.8)	2 (2.8)	17 (34.7)	0.16
- Oui pour raisons obstétricales	6 (5.0)	6 (8.5)	0	
Césarienne en dehors du travail :	56 (46.7)	21 (29.6)	35 (71.4)	< 0.001
- Indication fœtale ou maternelle non lié à l'allo-immunisation	23/56 (41.1)	16/21 (76.2)	7/35 (20.0)	< 0.001
- Indication liée à l'allo-immunisation	33/56 (58.9)	5/21 (23.8)	28/35 (80.0)	< 0.001
Non souhait de PSF	6/33 (18.2)	0	6/28 (21.4)	
PSF non réalisée pour raison obstétricale	2/33 (6.1)	0	2/28 (7.1)	
Thrombopénie sévère à la PSF ou HIC	12/33 (36.4)	5/5 (100.0)	7 (25.0)	< 0.001
ARCF post PSF	1/33 (3.0)	0	1 (3.6)	
Antécédent d'AIP	12/33 (36.4)	0	12 (42.9)	
Tentative d'accouchement voie basse	58 (48.3)	44 (62.0)	14 (28.6)	< 0.001
Césarienne en cours du travail hors AIP	4 (3.3)	4 (5.6)	0	
Voie basse simple	45 (37.5)	32 (45.1)	13 (26.5)	0.04
Voie basse instrumentale	9 (7.5)	8 (11.3)	1 (2.0)	0.08

<sup>A</sup> +1 dans grossesses ultérieures (1 paire de jumeaux mais même grossesse)

\* : comparaison entre les « cas index » et les « grossesses ultérieures »

## 5- Caractéristiques post-natales

Dans toute notre population, une grande majorité des nouveau-nés étaient thrombopéniques (79.1%) mais significativement moins dans le groupe « grossesses ultérieures » par rapport au groupe « cas index » (62.5% vs 95.5%  $p < 0,001$ ), et avec moins de thrombopénies sévères ou d'hémorragies intracrâniennes (65.5% vs 85.5%  $p=0.03$ ). Les nouveau-nés issus des « grossesses ultérieures » avaient moins de syndromes hémorragiques à la naissance (22.9% vs 81.6%,  $p < 0,001$ ).

Les hospitalisations en unités de soins intensifs néonataux étaient moins fréquentes dans le groupe « grossesses ultérieures » (40.7 % vs 80.6%,  $p < 0.001$ ). Aucune lésion hémorragique n'a été décelée lors de l'échographie transfontanellaire dans cette population (tableau 5).

TABLEAU 5 : Caractéristiques post-natales après exclusion des IMG

	Total (n = 115)	Cas index (n=67)	Grossesses ultérieures (n=48 <sup>A</sup> )	p*
Sexe nouveau-né :				
- masculin	70/114 (61.4)	49/66 (74.2)	21 (43.8)	
- féminin	44/114 (38.6)	17/66 (25.8)	27 (56.3)	< 0.001
Apgar médian à 1 minute	10 [10 - 10]	10 [10 - 10]	10 [10-10]	0.31
Apgar médian à 5 minutes	10 [10 - 10]	10 [10 -10]	10 [10-10]	0.83
pH artériel médian	7,23 [7,19 – 7,27]	7,22 [7,15 - 7,26]	7,25 [7,21 – 7,29]	0.02
Lactates médians	3,75 (2,63 – 5,18)	4,5 [3,05 - 6,55]	3 [2,2 – 4,5]	0.02
Nouveau-né vivant à la naissance	108 (93.9)	61 (91.0)	47 (98.0)	0.46
Hospitalisation en Unité de Soins Intensifs Néonataux	40/63 (63.5)	29/36 (80.6)	11/27 (40.7)	< 0.001
Hospitalisation en réanimation néonatale	12/63 (19.0)	7/36 (19.4)	5/27 (18.5)	> 0.99
En lien avec AIP	48/52 (92.3)	33/36 (91.6)	15/16 (93.8)	> 0.99
Syndrome hémorragique à la naissance	69 (60.0)	58 (81.6)	11 (22.9)	< 0.001
- Pétéchies	54/69 (78.3)	48/58 (82.8)	6/11 (54.5)	0.05
- HIC	20/69 (29.0)	15/58 (25.9)	5/11 (45.5)	0.28
- Hématome superficiel	14/69 (20.3)	9/58 (15.5)	5/11 (45.5)	0.04
- Autres	1/69 (1.5)	1/58 <sup>c</sup> (1.7)	0	
Thrombopénie	91 (79.1)	62 (95.5)	29 (62.5)	< 0.001
- Sévère (< 50 000/mm <sup>3</sup> ou HIC)	72/92 (78.3)	53/62 (85.5)	19/29 <sup>e</sup> (65.5)	0.03
- Modérée (50000/mm <sup>3</sup> – 149 999/mm <sup>3</sup> )	19/92 (20.7)	9/62 (14.5)	10/29 (34.5)	0.03
Nadir des plaquettes à la naissance :				
- < 30 000/mm <sup>3</sup>	54/109 <sup>D</sup> (49.5)	37/61 (60.7)	17 (35.4)	0.01
- 30 000/mm <sup>3</sup> – 49 999/mm <sup>3</sup>	11/109 (10.1)	10/61 (16.4)	1 (2.1)	0.02
- 50 000/mm <sup>3</sup> – 149 999/mm <sup>3</sup>	19/109 (17.4)	9/61 (14.8)	10 (20.8)	0.38
- ≥ 150 000/mm <sup>3</sup>	25/109 (22.3)	5/61 (8.2)	20 (37.5)	< 0.001
Jour médian du nadir de la thrombopénie	0 [0 – 1,75]	1 [0 - 2]	0 [0-0]	0.25 [0,009]
Transfusion plaquettaire	40/106 (37.7)	27/61 (44.3)	13/45 (28.9)	0.11
Nombre de culots transfusés (médiane)	1 [1-1,25]	1 [1-2]	1 [1 – 1]	0.09
Traitement par Immunoglobulines	39/106 (36.8)	22/61 (36.1)	17/45 (37.8)	0.86
Nombre de cures IGIV (médiane)	1 [1-2]	1 [1-1]	2 [1,75-2]	0.009
Transfusion plaquettaire + IGIV	27/106 (25.5)	15/61 (24.6)	12/45 (26.7)	> 0.99
Echographie transfontanellaire (ETF)	32/94 (34.0)	21/52 (40.4)	11/42 (26.2)	0.15
Lésions hémorragiques à l'ETF (intra-ventriculaires, parenchymateuses)	7/32 (21.9)	7/21 (33.3)	0	0.07
Autopsie	1 (0.9)	0	1 (2.0) <sup>B</sup>	
Lésions hémorragiques retrouvées à l'autopsie	1/1 (100.0)	0	1 (100.0)	

<sup>A</sup> +1 dans grossesses ultérieures (1 paire de jumeaux mais même grossesse).

<sup>B</sup> : décès péri-partum sur une AIP sévère avec HIC

<sup>c</sup> : découverte sur un épisode de rectorragies

<sup>D</sup> : 6 nouveau-nés avec HIC n'ont pas eu de numération plaquettaire à la naissance

<sup>e</sup> : 1 nouveau-né présentant une hémorragie cérébrale (ventriculomégalie) avec incompatibilité dans le couple, plaquettes à J1 normales (IGIV pendant la grossesse).

\* : comparaison entre les « cas index » et les « grossesses ultérieures »

Plus de la moitié (56.3%) des nouveau-nés issus de grossesses avec allo-anticorps antiplaquettaires et dont les mères ont reçu des IGIV pendant la grossesse étaient non thrombopéniques (figure 2).

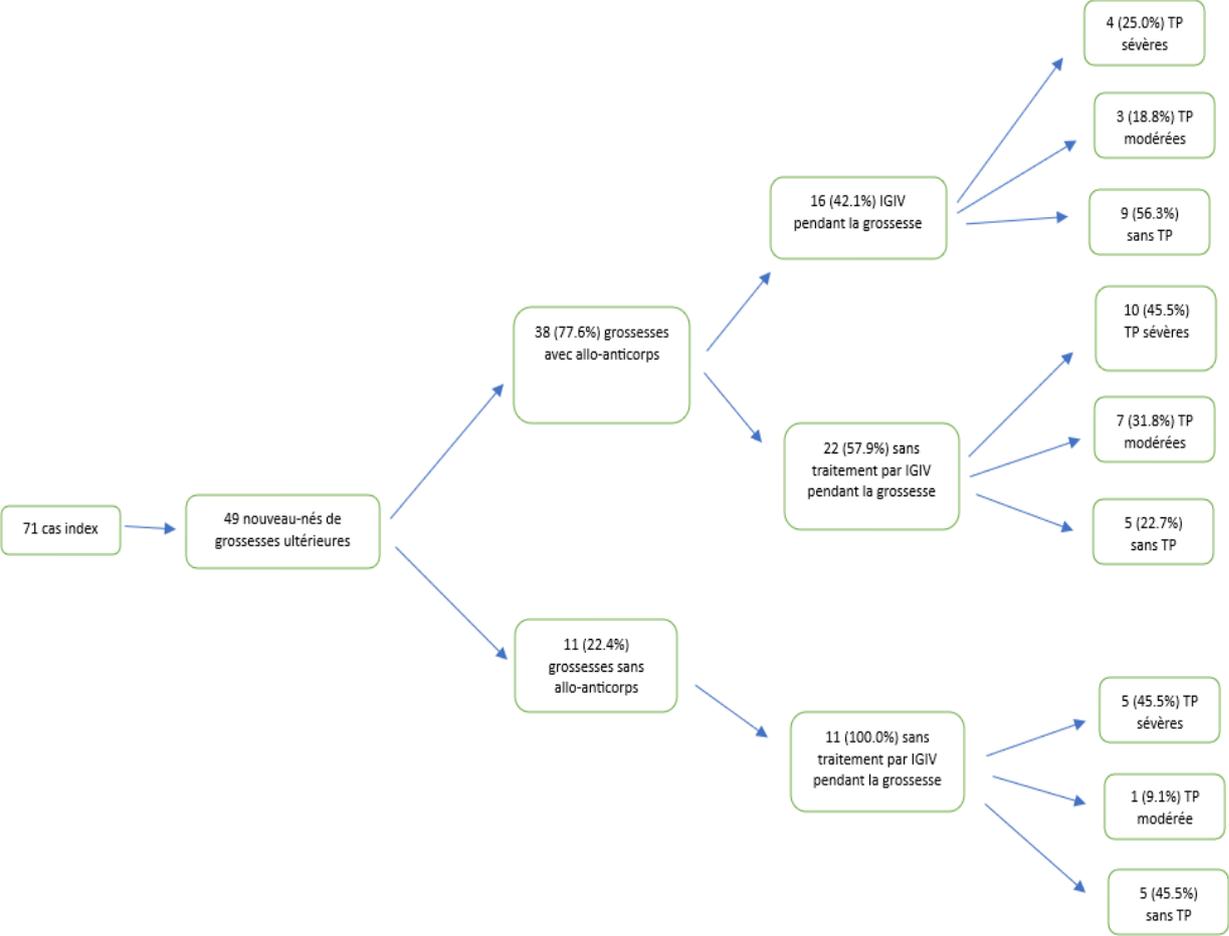


Figure 2 : Grossesses ultérieures séparées en deux sous-groupes : avec allo-anticorps et sans allo-anticorps

## 6- Recherche des facteurs de risque de thrombopénie sévère

Les nouveau-nés thrombopéniques sévères étaient plus souvent issus d'une grossesse pour laquelle il existait un antécédent de thrombopénie sévère fœtale/néonatale lors d'une précédente grossesse (100.0 % vs 75.9%,  $p = 0.03$ ) et avaient tendance à être plus souvent issus d'une grossesse ayant un antécédent de syndrome hémorragique néonatal (75.0% vs 48.3%,  $p = 0.06$ ) (tableau 6).

TABLEAU 6 : Comparaison de tous les nouveau-nés thrombopéniques sévères versus thrombopéniques modérés/non thrombopéniques, IMG comprises

	Thrombopénie sévère ou HIC (n=77)	Thrombopénie modérée ou plaquettes normales (n=43)	p
Circonstances de découverte de l'allo-immunisation :			
- Antécédent HIC fœtale	7/20 (35.0)	5/29 (17.2)	0.19
- Antécédent de thrombopénie néonatale	13/20 (65.0)	24/29 (82.8)	
Syndrome hémorragique du nouveau-né à la dernière grossesse :	15/20 (75.0)	14/29 (48.3)	0.06
Antécédent de thrombopénie sévère néonatale	20/20 (100.0)	22/29 (75.9)	0.03
Délai dernière grossesse (mois)	34,7 [22,5 – 36,75]	34 [24 – 48]	0.94
Type d'allo-immunisation :			
HPA 1 a :	57 (74.0)	24 (55.8)	0.04
HPA 3 a :	4 (5.2)	4 (9.3)	0.45
HPA 5 b :	8 (10.4)	11 (25.6)	0.04
HPA 15 a :	3 (3.9)	0	0.55
HPA 3 b :	1 (1.3)	2 (4.7)	0.29
HPA 5a :	1 (1.3)	1 (2.3)	> 0.99
HPA 15b :	1 (1.3)	1 (2.3)	> 0.99
HPA 1b :	2 (2.6)	0	0.54
Cross match incompatible	42/45 (93.3)	17/21 (80.1)	0.20
Traitement par IGIV pendant la grossesse	5 (6.5)	15 (34.8)	< 0.001
Age gestationnel médian de début de traitement IGIV	21+5 [21+1 – 25+6]	21+5 [19+5 – 23+5]	0.97
Lésions cérébrales à l'imagerie	16 (20.8)	0	
IMG ≥ 22 SA pour lésions cérébrales	5 (5.2)	0	
Césarienne en dehors du travail :	31 (40.3)	25 (58.1)	0.06
- Indication obstétricale	12/31 (38.7)	11/25 (44.0)	0.69
- Indication fœtale liée à l'AIP	19/31 (61.3)	14/25 (56.0)	0.69
Naissance voie basse simple	30 (39.0)	15 (34.9)	0.66
Naissance voie basse instrumentale	7 (9.1)	2 (4.7)	0.49
Nouveau-né vivant à la naissance	71 (92.2)	43 (100.0)	0.30

<sup>A</sup> +1 dans grossesses ultérieures (1 paire de jumeaux mais même grossesse)

En cas d'allo-immunisation anti-HPA 1a, plus de deux tiers des nouveau-nés (70.1%) présentaient une thrombopénie sévère ou une HIC néonatale. En revanche, en cas d'allo-immunisation anti HPA 5b, plus de la moitié (57.9%) des nouveau-nés étaient non thrombopéniques ou présentaient une thrombopénie modérée. Néanmoins, 10.4% des thrombopénies sévères ou HIC concernaient le système HPA 5b. Les nouveau-nés présentant une thrombopénie sévère ont été moins souvent traités *in utero* par IGIV que les nouveau-nés sans thrombopénie ou avec une thrombopénie modérée (6.5 % vs 32.6%,  $p < 0.001$  - tableau 6). En d'autres termes, sur les 20 grossesses ayant été traitées par IGIV, les trois quarts des fœtus/nouveau-nés n'avaient pas de thrombopénie sévère (75.0% vs 25.0%,  $p = 0.01$ ).

Parmi les nouveau-nés des grossesses ultérieures, ceux traités par IGIV (33.3%, tableau 2) étaient issus de grossesses dont le cas index présentait plus d'antécédent d'hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale (62,5% vs 18,2%,  $p < 0.001$ ) et avaient tendance, à la naissance, à être moins thrombopéniques que ceux non traités (43,8% vs 69,7% de thrombopénie,  $p=0.08$  – tableau 7).

TABLEAU 7 : Caractéristiques des grossesses et nouveau-nés selon un traitement ou non par IGIV anténatal dans le groupe « grossesses ultérieures »

	IGIV (n=16)	Non IGIV (n=33)	p
Antécédent d'allo-immunisation :			
- Certaine	9 (56.3)	10 (30.3)	0.08
- Suspectée	7 (43.8)	23 (69.7)	
Circonstances de découverte de l'allo-immunisation :			
- Antécédent HIC fœtale	10 (62.5)	6 (18.2)	
- Antécédent de thrombopénie néonatale	6 (37.5)	27 (81.8)	< 0.001
Syndrome hémorragique du nouveau-né à la dernière grossesse :	9 (56.3)	21 (63.6)	0.62
Antécédent de grossesse caractérisée par une thrombopénie sévère néonatale	13 (81.3)	30 (90.9)	0.38
Délai dernière grossesse (mois médian)	24 [19.5 – 42]	36 [24 – 41]	0.37
Type d'allo-immunisation :			
HPA 1 a :	12 (75.0)	26 (78.8)	> 0.99
HPA 3 a :	1 (6.3)	3 (9.1)	> 0.99
HPA 5 b :	2 (12.3)	4 (12.1)	> 0.99
HPA 15 a :	0	1 (3.0)	> 0.99
HPA 5a :	1 (6.3)	0	
Présence d'allo-anticorps antiplaquettaires	16 (100.0)	22 (64.7)	0.009
Dosage allo-anticorps anti HPA 1a pendant la grossesse	6/12 (50.0)	0	
Taux AC anti HPA 1a au début du dosage (médiane)	10.5 [8.25 – 15]		
Age gestationnel du 1 <sup>er</sup> dosage (médiane)	14+3 [12 +1 – 18+5]		
PSF réalisée pour discuter la voie d'accouchement	8 (50.0)	10 (29.4)	0.22
Taux de plaquettes médian au labo	106 500 [61750 – 166250]	27 000 [14000 – 178000]	0.54
- < 30 000/mm <sup>3</sup>	1/8 (12.5)	5/10 (50.0)	0.15
- 30 000/mm <sup>3</sup> – 49 999/mm <sup>3</sup>	0	1/10 (10.0)	
- 50 000/mm <sup>3</sup> – 149 999/mm <sup>3</sup>	3/8 (37.5)	1/10 (10.0)	0.27
- ≥ 150 000/mm <sup>3</sup>	3/8 (37.5)	3/10 (30.0)	> 0.99
Discordance plaquettes post-PSF et plaquettes néonatales	0	3 (8.9)	
Lésions cérébrales à l'imagerie	1 (6.3)	5 (14.7)	0.64
IMG ≥ 22 SA pour lésions cérébrales	0	1/5 (20.0)	
Césarienne en dehors du travail :	10 (62.5)	26 (76.5)	0.30
- Indication obstétricale	6/10 (60.0)	1/26 (3.8)	< 0.001
- Indication liée à l'allo-immunisation	4/10 (40.0)	25/26 (96.2)	< 0.001
Naissance voie basse	6 (37.5)	8 (24.2)	0.50
Apgar médian à 1 minute	10 [10-10]	10 <sup>A</sup> [10-10]	> 0.99
Apgar médian à 5 minutes	10 [10-10]	10 <sup>A</sup> [10-10]	> 0.99
pH artériel médian	7.29 [7.23-7.31]	7.22 <sup>A</sup> [7.19 – 7.23]	0.17
Lactates médians	3 [2.45 – 3.9]	3.3 <sup>A</sup> [3.25-4.65]	0.86
Nouveau-né vivant à la naissance	16 (100.0)	32 (96.1)	> 0.99
Hospitalisation en Unité de Soins Intensifs Néonataux	1 (6.3)	10/32 <sup>A</sup> (31.3)	0.07
Hospitalisation en réanimation néonatale	2 (12.5)	4/32 <sup>A</sup> (12.5)	> 0.99
En lien avec AIP	3/3 (100.0)	13/14 (92.9)	> 0.99
Syndrome hémorragique à la naissance	2 (0 [0-0]) (12.5)	9 (0 [0-0]) (27.3)	0.30
- Pétéchies	1/2 (50.0)	5 (55.6) <sup>B</sup>	> 0.99
- Hématome	1/2 (50.0)	4 (44.4)	> 0.99
Non thrombopénique (plaquettes ≥ 150 000)	9 (56.3)	10 (30.3)	0.08
Thrombopénie	7 (43.8)	23 (69.7)	0.08
- < 30 000/mm <sup>3</sup> ou HIC	3/7 (42.9)	15/23 (65.2) <sup>B</sup>	0.39
- 30 000/mm <sup>3</sup> – 49 999/mm <sup>3</sup>	1/7 (14.3)	0	
- 50 000/mm <sup>3</sup> – 149 999/mm <sup>3</sup>	3/7 (42.9)	8/23 (34.8)	> 0.99
Nadir des plaquettes	47 500 [13750 - 64750]	22 000 [6000 – 36000]	0.49
Transfusion plaquettaire (nombre de culots)	1 (1) (6.3)	12/32 <sup>A</sup> (1 [1-1]) (37.5)	0.04
IGIV (nombre de cures)	3 (2 [2 – 2.5]) (18.8)	14/32 <sup>A</sup> (2 [2-2]) (43.8)	0.12
Transfusion + IGIV	1 (6.3)	11/32 <sup>A</sup> (34.4)	0.04
Echographie transfontanellaire faite	3/15* (20.0)	8/31 <sup>A</sup> (25.8)	0.73
Lésions cérébrales l'échographie transfontanellaire	0	0	
Décès post-natal	1 (6.3)	0	
Enfant sorti vivant	15/16 (93.8)	32/33 (97.0)	> 0.99

\* 1 patiente avec anomalies cérébrales en anténatal, pas d'information retrouvée sur la réalisation d'une échographie transfontanellaire

<sup>A</sup> : 1 IMG exclue

<sup>B</sup> : IMG : examen clinique retrouvant des pétéchies et numération plaquettaire faite à la naissance : 6 000/mm<sup>3</sup>

7 nouveau-nés (43.8%) dont les mères ont été traitées par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses pendant la grossesse étaient thrombopéniques. Tous étaient issus d'une grossesse avec présence d'allo-anticorps antiplaquettaires, majoritairement des allo-anticorps anti HPA 1a, et ce de façon plus importante que les nouveau-nés non thrombopéniques et issus de grossesses non traitées par IGIV (71.4% vs 22.2%,  $p = 0.04$  - tableau 8).

TABLEAU 8 : Comparaison des caractéristiques de la grossesse entre les nouveau-nés non thrombopéniques et n'ayant pas reçu IGIV vs nouveau-nés thrombopéniques ayant reçu des IGIV

	Non thrombopénique et non IGIV (n=9)	Thrombopénie sévère (plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> ) et IGIV (n=4 <sup>A</sup> )	Thrombopénie modérée à légère (50 000/mm <sup>3</sup> » et 149 999/mm <sup>3</sup> ) et IGIV (n=3)	p*
Allo-immunisation :				
- Certaine	4 (44.4)	3 (75.0)	3 (100.0)	0.15
- Suspectée	5 (55.6)	1 (15.0)	0	
Circonstances de découverte de l'allo-immunisation :				
- Antécédent HIC fœtale	1 (11.1)	3 (75.0)	1 (33.3)	0.11
- Antécédent de thrombopénie sévère (< 30000/mm <sup>3</sup> ) sans HIC	6 (66.7)	0	2 (66.7)	0.31
- Antécédents TP néonatale entre 30 000/mm <sup>3</sup> et 149999/mm <sup>3</sup>	2 (22.2)	1 (15.0)	0	> 0.99
Syndrome hémorragique du nouveau-né à la dernière grossesse :	3 (33.3)	3 (75.0)	3 (100.0)	0.06
Présence d'allo-anticorps antiplaquettaires	4 (44.4)	4 (100.0)	3 (100.0)	0.03
Type d'allo-immunisation :				
- HPA 1 a	2 (22.2)	2 (50.0)	3 (100.0)	0.13
- HPA 3 a	3 (33.3)	1 (15.0)	0	0.58
- HPA 5 b	3 (33.3)	1 (15.0)	0	0.58
- HPA 3 b	1 (11.1)	0	0	
Dosage allo-anticorps anti HPA 1a pendant la grossesse Taux allo-anticorps anti HPA 1a au début du dosage (médiane) Age gestationnel du 1er dosage (médiane)	0	1/2 (50.0) 26 21+4 SA	1/ 3 (33.3) 12 8 SA	
PSF réalisée pour discuter la voie d'accouchement Taux de plaquettes médian au labo	3 (33.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	> 0.99
- < 30 000/mm <sup>3</sup>	0	1/2 (50.0)	0	0.40
- 30 000/mm <sup>3</sup> – 49 999/mm <sup>3</sup>	0	0	0	
- 50 000/mm <sup>3</sup> – 149 999/mm <sup>3</sup>	0	0	2/2 (100.0)	0.14
- ≥ 150 000/mm <sup>3</sup>	3/3 (100.0)	1/2 <sup>B</sup> (50.0)	0	
Discordance plaquettes post-PSF et plaquettes néonatales	0	0	0	

<sup>A</sup> La patiente présentant un antécédent HIC et TP sévère a récidivé sous forme d'AI sévère

<sup>B</sup> : Le fœtus présentant des anomalies cérébrales type hémorragique en anténatal, présentait au PSF un taux de plaquettes normal ainsi qu'à la naissance

\* : comparaison entre le groupe « non thrombopénique et non IGIV » et le regroupement des deux groupes « thrombopénie sévère et IGIV » et « thrombopénie modérée à légère et IGIV »

## IV- DISCUSSION

Notre étude rétrospective de 71 patientes soit 119 grossesses correspondant à 120 fœtus/nouveau-nés a montré que dans le cadre de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle, les nouveau-nés présentaient plus de thrombopénie sévère en cas d'allo-immunisation anti-HPA 1a, en cas d'absence de traitement par IGIV pendant la grossesse et lorsqu'ils étaient issus d'une grossesse ayant un antécédent de thrombopénie fœtale/néonatale sévère lors d'une grossesse antérieure.

Les cas d'allo-immunisations considérées comme « certaines » comportaient tous les éléments que l'on retrouve dans une allo-immunisation plaquettaire et les « suspectées » une partie des éléments dont l'ensemble posait le diagnostic d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle.

Dans notre étude, les circonstances de découverte de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle étaient principalement des points d'appels cliniques néonataux non sévères, mais dans presque un quart des cas (21.1%), c'était l'existence d'une hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale qui a orienté le diagnostic. Pour éviter cette complication sévère, la Norvège propose un screening HPA 1a chez toutes les femmes enceintes de façon systématique pour dépister une incompatibilité plaquettaire (9,10). Cela pourrait permettre de proposer un traitement préventif adapté, qui diminuerait ainsi les HIC fœtales/néonatales (11,12). Cependant, Marc L. Turner dans son étude prospective montre qu'un screening généralisé HPA 1a des patientes enceintes aurait un coût défavorable dans la balance coûts-risques (13). Pour J. Peterson, ainsi que d'autres auteurs, un screening peut être utile en cas d'antécédent familial (sœur) de grossesse caractérisée par une allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (5,14).

L'allo-immunisation foëto-maternelle anti-HPA 1a est retrouvée comme la plus fréquente (60.6% de nos patientes), ce qui est concordant avec la littérature. En effet, dans la série de Davoren A. et al. qui recense 1162 cas d'allo-immunisations plaquettaires néonatales, 79.0% sont des AIP anti-HPA 1a (2,5,15). La découverte d'autres systèmes plaquettaires a permis d'identifier d'autres types d'HPA. D'après l'étude de J. Peterson et al., 95% des AIP foëto-maternelles confirmées sont dues aux systèmes HPA 1, 2, 3, 5 ou 15, plus ou moins immunogènes en fonction des origines ethniques (5). Par exemple, les allo-immunisations du système HPA 4b sont plus fréquentes chez les japonais, celles des systèmes HPA 1a et 5b plus fréquentes chez les caucasiens (6). Les systèmes HPA 9b, 4b, 6b et 21b semblent les moins immunogènes chez les caucasiens (5). En 2020, T.W. Vos et al. rapporte que le système HPA 5b concernerait 10% des allo-immunisations plaquettaires foëto-maternelles (1). Dans la série de A. Davoren et al., 8% à 9% des AIP concerneraient le système HPA 3a (2).

Chez trois quart de nos patientes, des allo-anticorps antiplaquettaires ont été retrouvés avec pour presque deux tiers des cas des allo-anticorps anti HPA 1a. L'absence de détection d'allo-anticorps en cas de tableau clinique évocateur d'AIP foëto-maternelle et d'incompatibilité plaquettaire dans le couple a été constatée par plusieurs auteurs avec une fréquence variable de 37% (2) à 80% (16). Cela peut s'expliquer par le fait que les techniques actuelles restent peu sensibles et ne sont pas encore suffisantes à la détection de certains allo-anticorps (épitopes fragiles difficilement détectables pour les système HPA 2 et 3 par exemple) (2,16–18).

Actuellement, seuls les allo-anticorps anti HPA 1a sont dosables dans le cadre de l'AIP, ce dosage a été réalisé dans 16.7% des cas dans notre étude. Le dosage de

ces allo-anticorps pourrait prédire la sévérité de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (2,12,19). Pour certains auteurs, le fait de détecter des allo-anticorps tôt pendant la grossesse serait signe de sévérité de l'AIP (13,15,20), indiquant ainsi un traitement plus précoce. En revanche, pour Bessos et al., le taux d'allo-anticorps varie pendant la grossesse et la concentration a tendance à augmenter rapidement avant l'accouchement : pour les patientes où l'AIP est déjà diagnostiquée, le dosage des allo-anticorps anti HPA 1a ne semblerait pas prédire la gravité de la thrombopénie (13,18,21). Cependant, Gérald Bertrand et son équipe, après analyse rétrospective de cas d'AIP fœto-maternelle, ont mis en évidence un lien entre un taux important d'allo-anticorps plaquettaires anti HPA 1a mesuré à 28 SA (> 28 UI/L) et avant traitement par IGIV, et l'existence d'une thrombopénie fœtale/néonatale sévère (22). Il n'existe pas assez de données actuellement pour conclure sur l'intérêt d'un dosage des allo-anticorps antiplaquettaires pendant la grossesse.

Dans notre série, les nouveau-nés atteints d'une allo-immunisation anti HPA 1a présentaient plus souvent une thrombopénie sévère ou une HIC (70.4 % de nouveau-nés avec une thrombopénie sévère versus 68.9% des nouveau-nés avec une thrombopénie modérée ou des plaquettes normales). Ce résultat est concordant avec la littérature. En effet, en cas d'incompatibilité HPA 1a, 1/3 des fœtus auraient une thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup> et 10% - 20% des AIP pourraient se compliquer d'une HIC fœtale/néonatale (5,9,11,23). Moins de thrombopénies sévères ont été retrouvées dans le cadre des allo-immunisations HPA 5b comme ont pu le décrire J. Rousseau et son équipe rapportant 39 cas d'allo-immunisation plaquettaire dans le système HPA 5b et retrouvant des conséquences moins sévères dans ce système en comparaison avec le système HPA 1a (24,25). Cependant, dans notre série, parmi les AIP du

système HPA 5b, huit (42.1%) fœtus/nouveau-nés avaient une thrombopénie sévère. Le système HPA 3a semble quant à lui entraîner des allo-immunisations aussi sévères que HPA 1a (10).

Tous les nouveau-nés thrombopéniques sévères étaient issus d'une patiente ayant un antécédent de thrombopénie sévère fœtale/néonatale lors d'une précédente grossesse et un tiers étaient issus d'une patiente ayant pour antécédent une HIC fœtale/néonatale lors d'une précédente grossesse. En cas d'antécédent de grossesse avec thrombopénie néonatale sévère et/ou HIC fœtale/néonatale, les patientes doivent être suivies de façon rapprochée et rigoureuse puisqu'elles présentent un risque pour la nouvelle grossesse de thrombopénie néonatale sévère (1,5,6,10,14,26). Certaines séries, estiment le taux de récurrence d'HIC pouvant aller jusqu'à 80.0% en l'absence de traitement (1,4,6,10,14,26). Les hémorragies intracrâniennes fœtales étaient principalement survenues au troisième trimestre (32 SA + 4 jours [27 + 0 SA – 33 + 5 SA]). Dans la littérature, un âge gestationnel précoce de survenue d'une hémorragie intracrânienne est un facteur de sévérité pour les prochaines grossesses. Cet aspect n'a pas été analysé dans notre étude (4,10).

La majorité de nos patientes ont eu au moins une seconde grossesse. 1/3 de ces grossesses ont été traitées par immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses. Lors d'une étude pilote en 1988, Bussel et al. ont montré que l'injection d'immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses pendant la grossesse augmentait le taux de plaquettes fœtales (augmentation moyenne de  $72\ 500/\text{mm}^3$ ) (27). Ils retrouvaient un taux de récurrences d'HIC diminué après traitement par IGIV *in utero* chez

les patientes ayant eu un antécédent sévère d'AIP lors d'une précédente grossesse. Dans notre étude, les nouveau-nés des « grossesses ultérieures » ayant reçu un traitement in utero par IGIV avaient tendance à présenter moins de thrombopénies (43.8 % vs 69.7%,  $p = 0.08$ ) sans différence significative sur la thrombopénie sévère, mais notre effectif restait faible. Moins de transfusions plaquettaires néonatales ont été réalisées dans notre étude chez les patientes traitées par IGIV, réduisant également la morbidité secondaire à cette transfusion néonatale (28). Par la suite, de nombreuses études évoquent le traitement par IGIV pendant la grossesse comme seul traitement efficace pour diminuer les thrombopénies néonatales (4,29). Cependant, dans l'étude de Tiller et al., le taux de plaquettes néonatales chez les patientes avec un antécédent d'AIP anti-HPA 1a sévère lors d'une précédente grossesse augmente ou stagne spontanément sans traitement anténatal dans deux tiers des cas (30). Le traitement par IGIV pendant la grossesse diminuerait le taux HIC foétale/néonatale mais n'aurait pas d'impact sur le taux de plaquettes, recommandant alors un traitement par IGIV en cas d'antécédent d'AIP sévère caractérisée par une HIC foétale/néonatale (31,32).

Les immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses sont des produits dérivés du sang. Peu d'effets indésirables ou de complications ont été décrites dans notre série (5 cas dont 1 ayant nécessité une hospitalisation). Il en est de même dans la littérature, ce traitement étant considéré comme sûr et moins dangereux qu'un geste invasif (PSF ou transfusion in utero) (4,26,29,34). Donald M. Arnold et al, rapportent un faible taux d'effets indésirables des IGIV : 10% de cas de fièvre et de rares cas de douleur thoracique, trouble de la pression artérielle, bronchospasme, œdème laryngé, hémolyse, insuffisance rénale aiguë, méningite aseptique (12). Ce traitement a cependant un coût financier non négligeable, ainsi qu'un stock épuisable, aspects peu décrits dans la littérature et qui devraient entrer également dans la balance pour établir

des critères de sélection des grossesses à traiter. En 2021, du fait du défaut d'approvisionnement en IGIV, l'ANSM a émis des recommandations de hiérarchisation des indications des IGIV. En cas d'allo-immunisation plaquettaire, ce traitement est recommandé s'il s'agit d'une AIP anti-HPA 1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale (35).

Plusieurs auteurs proposent un protocole stratifié d'injection IGIV pendant la grossesse. En fonction des caractéristiques et de la sévérité de l'antécédent personnel de thrombopénie fœtale/néonatale suite à une AIP fœto-maternelle, la dose d'immunoglobulines polyvalentes, le terme d'administration et la fréquence d'administration sont adaptés (1,4,5,11,12,29,34). Après revue de la littérature, en 2019 Regan F. et al dans le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* ainsi que Lieberman et al., émettent un protocole consensuel dans lequel il est recommandé de débiter les IGIV à partir de 12-16 semaines de grossesse chez les patientes ayant un antécédent d'AIP fœto-maternelle sévère ( $< 30\ 000/\text{mm}^3$  ou HIC fœtale/néonatale) à 1g/kg/semaine puis 2g/kg/semaine à partir de 20 semaines de grossesse ; chez les patientes avec antécédent d'AIP non sévère, un traitement par IGIV est conseillé à partir de 20 – 22 semaines de grossesse à 1 ou 2 g/kg/semaine (14,33). Il est également possible d'ajouter un traitement par corticostéroïdes en anténatal au traitement par IGIV (niveau de preuve faible, (14)). Dans notre série, aucune patiente n'a reçu de traitement par corticostéroïdes en anténatal dans le cadre de l'AIP fœto-maternelle.

Pour optimiser l'utilisation de ces IGIV, il serait intéressant de catégoriser les grossesses selon le risque de donner naissance à un enfant avec une thrombopénie sévère ou une HIC, pour pouvoir ainsi adapter le traitement, en étant plus interventionnistes sur les grossesses les plus à risque et en ne surtraitant pas celles

présentant moins de risques. Des essais contrôlés randomisés comparant les différentes doses d'IGIV existent (36) mais aucun comparant un traitement anténatal par IGIV avec un placebo (33).

Une ponction de sang fœtale a été réalisée dans un peu plus d'un tiers des « grossesses ultérieures » de notre série. Trois PSF ont été réalisées chez les cas index, suite à une anomalie hémorragique cérébrale fœtale identifiée à l'échographie anténatale, une histoire familiale (sœur ayant eu une AIP fœto-maternelle pendant la grossesse), ou un antécédent personnel de purpura thrombopénique idiopathique. L'objectif de la ponction de sang fœtal dans notre centre est d'autoriser par la suite un accouchement voie basse s'il n'existe pas de thrombopénie sévère fœtale. Parmi les 17 PSF réalisées, aucun échec de prélèvement n'a été relevé mais un taux de 18.8% de discordances du taux de plaquettes a été identifié entre l'anténatal et le post-natal. Trois cas se sont compliqués d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, dont un ayant nécessité une césarienne, sans décès fœtal ou néonatal au décours. Peu d'études de la littérature traitent des ponctions de sang fœtal pour discuter de la voie d'accouchement dans le cadre de l'AIP fœto-maternelle. Les auteurs décrivent principalement la ponction de sang fœtal comme outil d'orientation pour adaptation d'un traitement anténatal éventuel mais tous sont en accord pour dire qu'il s'agit d'un geste augmentant de façon non négligeable la morbi-mortalité fœtale/néonatale (11,29,37,38). En effet, dans la série de Berkowitz et al., 175 PSF ont été réalisées (dans le cadre de l'adaptation du traitement anténatal) et 6% se sont compliquées, dont 2 ayant entraîné un décès fœtal ou néonatal (26).

De façon générale, la PSF est un geste technique, tant dans sa réalisation que dans la sécurisation du circuit du tube, nécessitant des équipes entraînées (39). Les patientes doivent être référées à des centres experts (26,40).

Dans notre série, la majorité des patientes ont eu une césarienne liée à l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle. Dans la plupart des cas des « grossesses ultérieures », la césarienne a été réalisée d'emblée, devant l'antécédent d'AIP, sans proposer de ponction de sang fœtale (42.9%). En 2008, Donald M. Arnold et al, autorisaient un accouchement par voie basse en cas de plaquettes fœtales  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$  (après prélèvement in utero des plaquettes fœtales), mais insistaient sur le fait que la réalisation d'une césarienne permet de programmer l'accouchement et d'anticiper un éventuel traitement à la naissance (12). En 2006, dans l'étude de ESA van den Akker et al., 72% des patientes avec une allo-immunisation plaquettaire ont accouché par voie basse et aucun des 32 nouveau-nés n'a développé d'HIC, malgré 4 nouveau-nés avec une thrombopénie sévère à la naissance ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ) (41). Plus tard, en 2020, T W de Vos et al. ont comparé les différentes caractéristiques des nouveau-nés avec HIC et sans HIC. Il n'existait pas de différence concernant le mode d'accouchement, constaté également Bussel et al. en 2005 (1,42).

Plusieurs auteurs, dont Lieberman et al. recommandent un accouchement programmé à partir de 37 SA avec une contre-indication aux accouchements instrumentaux par forceps ou ventouse ainsi qu'aux pH au scalp (14,34). Dans les séries Norvégiennes, une césarienne programmée est réalisée entre 2 et 4 semaines avant le terme pour les grossesses avec AIP fœto-maternelle (9). Peterson et al. recommandent également une césarienne, à des termes différents en fonction de la sévérité de la thrombopénie (5). Il n'existe pas de consensus établi concernant le mode

d'accouchement dans l'AIP fœto-maternelle mais un minimum de précautions pour limiter le risque hémorragique sont nécessaires (8,43).

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif. De plus, les cas recueillis s'étalaient sur une durée d'environ trente ans. Les pratiques ont évolué pendant cette période, notamment le dosage des allo-anticorps anti HPA 1a, ainsi que l'indication d'un traitement anténatal non invasif plus large pour limiter la morbi-mortalité fœto-maternelle, mais aucun cas de transfusion plaquettaire anténatal n'a été retrouvé dans notre étude (5,7,12,16,29,34,44). Les techniques d'exploration des différents systèmes plaquettaires ont évolué avec une meilleure sensibilité de détection permettant la découverte de nouveaux allo-antigènes plaquettaires. Dans la littérature, en 2019, Gérald Bertrand et al. décrivaient 39 allo antigènes antiplaquettaires (45). Dans notre série, 10,4% des fœtus des grossesses ultérieures ont présenté des lésions cérébrales anténatales. Dans ces cas, un long délai entre les grossesses ou un changement de lieu de suivi de grossesse pourrait expliquer l'absence de prise en charge adéquate.

## **V- CONCLUSION**

L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle est une pathologie rare et peu connue des patients mais aussi du milieu médical. Plus de thrombopénies sévères fœtales/néonatales étaient identifiées dans les grossesses caractérisées par une AIP du système HPA 1a, dans celles présentant un antécédent d'AIP sévère lors d'une grossesse antérieure ainsi que chez celles non traitées par IGIV. Il est important

d'informer le couple et les professionnels de santé sur l'AIP fœto-maternelle ainsi que ses conséquences en cas de future grossesse, de façon claire et compréhensible, afin d'obtenir une relation de confiance, permettre une prise en charge précoce, adaptée et limiter les cas de thrombopénies sévères (4,19). L'organisation d'une consultation post-natale et même d'une consultation pré-conceptionnelle, ainsi que la transmission du dossier obstétrical complet si le suivi se fait dans un autre centre permet d'éviter de perdre de vue les patientes et de se retrouver face à des récurrences d'HIC. Aucune étude concernant l'information n'est retrouvée dans la littérature. Des réunions de concertation pluridisciplinaire ont été mises en place dans certains centres mais également au niveau national. Un flyer d'information sur l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle a été rédigé par le GFHT (groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombopénie composé de gynécologues-obstétriciens, biologistes médicaux, hématologues et pédiatres).

Le traitement anténatal par IGIV doit être instauré en cas de risque d'AIP sévère mais des études complémentaires sont nécessaires pour mieux cibler les indications de traitement anténatal.

Les avis divergent concernant la voie d'accouchement et il pourrait être intéressant d'analyser les différentes modalités d'accouchement dans le cadre de l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle, afin de peser la balance bénéfices/risques.

Une étude de cohorte prospective, multicentrique nationale, intitulée AFOE (identification et suivi des femmes avec bilan d'allo-immunisation fœto-maternelle (AIFM) plaquettaire) est actuellement en cours depuis 2020 avec pour objectif de créer une base de données observationnelle de la thrombopénie allo-immune fœto-maternelle et de décrire les pratiques par présentation clinique et par centre.

## VI- BIBLIOGRAPHIE

1. de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, Lopriore E, Oepkes D. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. févr 2020;59(1):102704.
2. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris)*. 2004;44(8):1220-5.
3. Curtis BR, Bussel JB, Manco-Johnson MJ, Aster RH, McFarland JG. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancies involving in vitro fertilization: A report of four cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1 févr 2005;192(2):543-7.
4. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1 août 2010;203(2):135.e1-135.e14.
5. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. avr 2013;161(1):3-14.
6. Arinsburg SA, Shaz BH, Westhoff C, Cushing MM. Determination of human platelet antigen typing by molecular methods: Importance in diagnosis and early treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87(5):525-8.
7. de Vos TW, Winkelhorst D, Baelde HJ, Dijkstra KL, van Bergen RDM, van der Meeren LE, et al. Placental Complement Activation in Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: An Observational Study. *Int J Mol Sci*. 23 juin 2021;22(13):6763.
8. Cook TJ, Qiu CC, Dickinson JE. A review of the contemporary management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in an Australian tertiary obstetric hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(4):321-6.
9. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 1 août 2007;110(3):833-9.
10. Bussel JB, Sola-Visner M. Current Approaches to the Evaluation and Management of the Fetus and Neonate with Immune Thrombocytopenia. *Semin Perinatol*. 1 févr 2009;33(1):35-42.

11. Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* août 2021;225(2):120-7.
12. Arnold DM, Smith JW, Kelton JG. Diagnosis and Management of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 1 oct 2008;22(4):255-67.
13. Turner ML, Bessos H, Fagge T, Harkness M, Rentoul F, Seymour J, et al. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion (Paris).* déc 2005;45(12):1945-56.
14. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol.* mai 2019;185(3):549-62.
15. Matusiak K, Patriquin CJ, Deniz S, Dzaja N, Smith JW, Wang G, et al. Clinical and laboratory predictors of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris).* 2022;62(11):2213-22.
16. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2012;156(2):155-62.
17. Salomon O, Rosenberg N. Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* août 2013;162(3):304-12.
18. Bessos H, Killie MK, Seghatchian J, Skogen B, Urbaniak SJ. The relationship of anti-HPA-1a amount to severity of neonatal alloimmune thrombocytopenia – Where does it stand? *Transfus Apher Sci.* 1 avr 2009;40(2):75-8.
19. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(s1):253-7.
20. Burrows RF, Kelton JG. Fetal Thrombocytopenia and Its Relation to Maternal Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 11 nov 1993;329(20):1463-6.
21. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, et al. The Natural History of Fetomaternal Alloimmunization to the Platelet-Specific Antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as Determined by Antenatal Screening. *Blood.* 1 oct 1998;92(7):2280-7.
22. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 17 mars 2011;117(11):3209-13.
23. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris).* mai 2007;47(5):901-10.

24. Rousseau J, Goldman M, David M. HPA-5b (Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia in Quebec: incidence and clinical outcome in 31 cases. *Transfusion (Paris)*. juin 2004;44(6):844-8.
25. Alm J, Duong Y, Wienzek-Lischka S, Cooper N, Santoso S, Sachs UJ, et al. Anti-human platelet antigen-5b antibodies and fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; incidental association or cause and effect? *Br J Haematol*. juill 2022;198(1):14-23.
26. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M, Primani A, Lesser M, et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. janv 2006;107(1):91-6.
27. Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, Lynch L, Chitkara U. Antenatal Treatment of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 24 nov 1988;319(21):1374-8.
28. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang*. 2021;116(4):366-78.
29. Vinograd CA, Bussel JB. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. *Haematologica*. 1 nov 2010;95(11):1807-11.
30. Tiller H, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Kjær M. True risk of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in subsequent pregnancies: a prospective observational follow-up study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(5):738-44.
31. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussel JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 mai 2011;(5):CD004226.
32. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, David AL, Sainio S, et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ Open*. 22 mars 2013;3(3):e002490.
33. Regan F, Lees CC, Jones B, Nicolaidis KH, Wimalasundera RC, Mijovic A, et al. Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT): Scientific Impact Paper No. 61. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. sept 2019;126(10):e173-85.
34. Winkelhorst D, Oepkes D. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. juill 2019;58:15-27.
35. ANSM [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Actualité - Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>

36. Paridaans NP, Kamphuis MM, Taune Wikman A, Tiblad E, Van den Akker ES, Lopriore E, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Immunoglobulin to Prevent Fetal Intracranial Hemorrhage in Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 1 août 2015;38(2):147-53.
37. Radder CM, Brand A, Kanhai HHH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2001;185(3):683-8.
38. Yinon Y, Spira M, Solomon O, Weisz B, Chayen B, Schiff E, et al. Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2006;195(4):1153-7.
39. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood, sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 15 nov 1985;153(6):655-60.
40. Gaddipati S, Berkowitz RL, Lembet AA, Lapinski R, McFarland JG, Bussel JB. Initial fetal platelet counts predict the response to intravenous gammaglobulin therapy in fetuses that are affected by PLA1 incompatibility. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2001;185(4):976-80.
41. van den Akker E, Oepkes D, Brand A, Kanhai HHH. Vaginal delivery for fetuses at risk of alloimmune thrombocytopenia? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juill 2006;113(7):781-3.
42. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C, et al. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(2):176-83.
43. Kamphuis MM, Tiller H, van den Akker ES, Westgren M, Tiblad E, Oepkes D. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Management and Outcome of a Large International Retrospective Cohort. *Fetal Diagn Ther.* mai 2017;41(4):251-7.
44. Murphy MF, Pullon HWH, Metcalfe P, Chapman JF, Jenkins E, Waters AH, et al. Management of Fetal Alloimmune Thrombocytopenia by Weekly in utero Platelet Transfusions. *Vox Sang.* 1990;58(1):45-9.
45. Bertrand G, Danger Y, Croisille L, Le Toriellec E, Verite F, Renac V, et al. A new platelet alloantigen (Efsa , HPA-35bw) on glycoprotein IIIa leading to neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris).* juill 2019;59(7):2463-4.

**AUTEUR(E) : Nom : DEROUBAIX**

**Prénom : Elise**

**Date de soutenance : 13/10/2023**

**Titre de la thèse : L'Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle, analyse rétrospective**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Gynécologie – Obstétrique**

**DES + FST/option : Gynécologie – Obstétrique**

**Mots-clés :** Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle ; hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale ; thrombopénie fœtale/néonatale ; allo-anticorps antiplaquettaires ; Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

**Résumé :**

**Contexte :** L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (AIP) est une pathologie rare (1/1500 grossesses vivantes) dont le diagnostic est le plus souvent posé sur des manifestations cliniques hémorragiques néonatales plus ou moins sévères. L'objectif de notre étude était de mettre en évidence des facteurs de risque de thrombopénie fœtale/néonatale sévère en cas d'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle.

**Matériel et Méthodes :** Etude rétrospective de janvier 1993 à décembre 2022 de grossesses caractérisées par une AIP fœto-maternelle. Les données concernant les caractéristiques des patientes, la prise en charge des grossesses ultérieures et les caractéristiques néonatales ont été recueillies dans les dossiers obstétricaux. Des comparaisons ont été réalisées entre les « cas index » et les « grossesses ultérieures » sur la gestion de la grossesse, l'accouchement et les caractéristiques néonatales. Les caractéristiques anténatales et post-natales des nouveau-nés thrombopéniques sévères ont été comparées à celles des nouveau-nés avec une thrombopénie modérée ou non thrombopéniques. Les caractéristiques des grossesses ultérieures traitées ou non par IGIV ont également été analysées.

**Résultats :** 71 patientes ont été incluses dans notre étude correspondant à 119 grossesses et 120 fœtus/nouveau-nés. Dans 21.1% des cas, une hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale avait permis de poser le diagnostic d'AIP fœto-maternelle. 60.6% des allo-immunisations concernaient le système HPA 1a. Un tiers des grossesses ultérieures avaient reçu un traitement par IGIV. Une ponction de sang fœtal avait été réalisée dans 35.4% des grossesses ultérieures avec 52.9% d'accouchements voie basse au décours. 79.1% des nouveau-nés étaient thrombopéniques. Moins de thrombopénies sévères étaient survenues dans le groupe « grossesses ultérieures » (65.5% vs 85.5%,  $p = 0.03$ ). Les nouveau-nés présentaient plus de thrombopénie sévère en cas d'allo-immunisation anti-HPA 1a (74.0% vs 55.8%,  $p=0.04$ ), en cas d'absence de traitement par IGIV pendant la grossesse (6.5 % vs 32.6%,  $p<0.001$ ) et lorsqu'ils étaient issus d'une grossesse pour laquelle il existait un antécédent de thrombopénie sévère fœtale/néonatale lors d'une précédente grossesse (100.0 % vs 75.9%,  $p=0.03$ ).

**Conclusion :** L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle doit être repérée et prise en charge de façon adaptée pour limiter ses conséquences dramatiques pouvant aller jusqu'au décès fœtal/néonatal. Après diagnostic, le plus souvent suite à une première grossesse, une stratification du risque de survenue d'une AIP sévère lors d'une prochaine grossesse doit être réalisée pour pouvoir adapter la prise en charge, discuter d'un traitement préventif par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ainsi diminuer la morbi-mortalité fœtale/néonatale.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur SUBTIL Damien

**Assesseurs :** Professeur GARABEDIAN Charles, Docteur RAKZA Thameur, Docteur GILBERT Mélissa

**Directeur de thèse :** Professeur HOUFFLIN-DEBARGE Véronique