



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude de la voie d'accouchement dans l'allo-immunisation  
plaquettaire fœto-maternelle : étude rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2024 à 16 heures  
au Pôle Formation

**par Marie-Hélène EMEKTAS**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Monsieur le Docteur Thameur RAKZA**

**Directrice de thèse :**

**Madame la Professeure Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

---

## **Avertissement**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Liste des abréviations**

AIP : Allo-immunisation plaquettaire

HIC : Hémorragie intracrânienne

PSF : Ponction de sang fœtal

SA : Semaines d'aménorrhée

IgIV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

PTI : Purpura thrombopénique idiopathique

HPA : Human Platelet Antigen

IMG : Interruption médicale de grossesse

MIU : Mort in utero

ARCF : Anomalies du rythme cardiaque fœtal

MAF : Mouvements actifs fœtaux

MAV : Malformation artérioveineuse

ETF : Échographie transfontanellaire

AVB : Accouchement par voie basse

NP : Numération plaquettaire

# Sommaire

<b>Résumé .....</b>	<b>8</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>II. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>8</b>
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>11</b>
<b>A. POPULATION.....</b>	<b>11</b>
<b>B. GROSSESSE ET ACCOUCHEMENT DES CAS INDEX.....</b>	<b>15</b>
1. Gestion de la grossesse.....	15
2. Gestion de l'accouchement.....	16
<b>C. GESTION DES GROSSESSES ULTERIEURES .....</b>	<b>21</b>
1. Description de la population.....	21
2. Gestion de la grossesse.....	21
3. Gestion de l'accouchement.....	23
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>36</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>38</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>42</b>

## **Résumé**

**Contexte :** L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (AIP) est une pathologie rare (1/1000 grossesses) mais elle est la première cause de thrombopénie néonatale. Elle peut entraîner un syndrome hémorragique dont le plus redouté est l'hémorragie intracrânienne (HIC). L'objectif de notre étude était de décrire la voie d'accouchement des patientes présentant une AIP et d'étudier le lien éventuel avec la survenue d'une HIC.

**Matériel et Méthodes :** Étude rétrospective de janvier 1991 à décembre 2022 des grossesses caractérisées par une AIP fœto-maternelle suspectée ou confirmée. Les données concernant les caractéristiques des patientes, la prise en charge des grossesses et les caractéristiques néonatales ont été recueillies dans les dossiers obstétricaux. Une analyse descriptive de la population des cas index ainsi que de la prise en charge des grossesses ultérieures et en particulier de l'accouchement a été réalisée.

**Résultats :** 66 patientes ont été incluses dans notre étude correspondant à 112 grossesses et 113 fœtus/nouveau-nés. La majorité des AIP concernait le système HPA-1a. Parmi les cas index, l'AIP a été découverte dans le cadre d'une HIC dans 19,7% des cas. 4 nouveau-nés ont présenté une HIC découverte en postnatal avec un accouchement par césarienne et 3 accouchements par voie basse (AVB) dont une aide par ventouse. Ils présentaient tous une thrombopénie sévère à la naissance. Parmi les grossesses ultérieures le taux de césarienne pour AIP après exclusion des indications obstétricales était de 71,1%. Les AVB étaient conditionnés par une numération supérieure à 50 000/mm<sup>3</sup> à la ponction de sang fœtal proposée dans notre équipe pour discuter de la voie d'accouchement. 1 cas d'HIC postnatale a été découvert après un AVB simple avec un enfant présentant une thrombopénie très sévère.

**Conclusion** : La discussion de la voie d'accouchement dans l'AIP doit être précédée d'une stratification du risque de thrombopénie sévère chez le nouveau-né. La césarienne ne protégeant pas contre la survenue d'une hémorragie intracrânienne, l'AVB est une option envisageable chez des patientes pour lesquelles le risque de thrombopénie sévère est faible.

**Mots-Clés** : Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle ; hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale ; thrombopénie fœtale/néonatale ; voie d'accouchement ; allo-anticorps antiplaquettaires

# I. INTRODUCTION

L'allo immunisation plaquettaire est une pathologie obstétricale rare, avec une incidence estimée à 1/1000 (1). Elle est la première cause de thrombopénie fœtale et néonatale (2). Elle est due à une incompatibilité entre les plaquettes maternelles et fœtales.

En effet, les plaquettes sont porteuses de glycoprotéines à leurs surfaces, qui assurent l'hémostase primaire. Celle-ci portent des allo-antigènes plaquettaires, appelés HPA (Human Platelet Antigen) (3). 41 antigènes ont été reconnus à ce jour par le comité de nomenclature.

Lorsque le fœtus hérite d'un allèle non présent chez la mère, celle-ci peut développer des anticorps anti-HPA. Ceux-ci traversent la barrière placentaire et peuvent entraîner une thrombopénie fœtale plus ou moins sévère.

Le diagnostic est, dans la majorité des cas, posé en post-partum du fait de la présence de signes cliniques néonataux tels que des pétéchies ou des hématomes. La complication la plus sévère et redoutée de cette pathologie est l'hémorragie intra crânienne. Dans la littérature, l'incidence de celle-ci varie de 10 à 20% (4) et elle apparaît dans 80,5% des cas avant la naissance (5).

L'enjeu majeur lors du diagnostic de l'allo-immunisation plaquettaire est la prise en charge des grossesses ultérieures. Les études semblent concordantes sur la thérapeutique à proposer en cours de grossesse en cas d'antécédent d'allo-immunisation plaquettaire avec hémorragie intra crânienne, à savoir un traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses hebdomadaires (6), afin d'éviter une récurrence.

Il reste néanmoins une zone d'ombre sur la gestion de l'accouchement de ces patientes.

En effet, il n'existe pas de consensus sur la voie et le terme d'accouchement.

L'objectif principal de notre étude est de décrire la voie d'accouchement dans une cohorte rétrospective des patientes prises en charge à la maternité du CHU de Lille.

L'objectif secondaire est d'étudier le lien entre la voie d'accouchement et l'apparition d'hémorragies intracrâniennes.

## II. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective. La population d'étude comprend toutes les patientes pour lesquelles un bilan d'allo-immunisation a été réalisé entre janvier 1991 et décembre 2022. La liste de ces patientes a été obtenue à partir de la base de données de l'Établissement Français du Sang Haut-De-France-Normandie.

Les données des dossiers médicaux et obstétricaux de ces patientes ont été étudiées et ont permis de les classer en trois catégories : absence d'allo-immunisation, allo-immunisation suspectée et allo-immunisation certaine.

L'allo-immunisation a été considérée comme « certaine » lorsqu'il existait une incompatibilité du génotypage HPA dans le couple ou entre le fœtus/nouveau-né et la mère, associée aux critères suivants :

- La présence d'allo-anticorps plaquettaires chez la mère (même sans histoire clinique évocatrice)
- Ou une thrombopénie néonatale avec présence d'allo-anticorps plaquettaires
- Ou une interruption médicale de grossesse pour une hémorragie cérébrale :
  - o Avec une thrombopénie néonatale (avec ou sans d'allo-anticorps plaquettaires)
  - o Ou avec présence d'allo-anticorps plaquettaires (même en l'absence de numération plaquettaire néonatale).

L'allo-immunisation a été considérée comme « suspectée » lorsqu'il existait une incompatibilité du génotypage HPA dans le couple ou entre le fœtus/nouveau-né et la



mère ainsi que des éléments cliniques et/ou biologiques évoquant une allo-immunisation plaquettaire sans que les critères suscités soient tous réunis.

Les patientes pour lesquelles les données recueillies étaient insuffisantes pour poser le diagnostic ont été exclues.

Nous avons recueilli plusieurs types de données à partir du dossier obstétrical de chaque grossesse :

- Les données maternelles : âge au moment de la grossesse, parité, antécédents médicaux, immunologiques et obstétricaux,
- Les données biologiques de l'allo-immunisation : génotypage plaquettaire maternel, groupe sanguin, la compatibilité avec le conjoint via le cross match, la présence d'anticorps antiplaquettaires, leur type et le dosage de ceux-ci en cas d'allo-anticorps anti HPA-1a, génotypage plaquettaire paternel, le génotypage du fœtus ou du nouveau-né,
- Les données de la grossesse et l'accouchement : prescription ou non d'un traitement préventif et en cas de traitement son type, date d'introduction et dose, présence d'éventuelles anomalies morphologiques fœtales lors de la surveillance échographique, complications de la grossesse, issue de grossesse, réalisation ou non d'une ponction de sang fœtal et le résultat de la numération plaquettaire fœtale, voie d'accouchement et indication de celle-ci ainsi que le taux d'hémorragie du post-partum,
- Les données néo-natales : celles-ci ont été recueillies par l'étude du dossier pédiatrique. Nous recueilli le poids de naissance, l'adaptation du nouveau-né à la naissance par le score d'Apgar, les pH artériels et veineux, les symptômes à la naissance, la présence d'une hémorragie cérébrale, le taux de plaquettes à la naissance, les traitements reçus par celui-ci, les données de l'imagerie cérébrale

à la naissance si réalisée et les données de l'autopsie lorsqu'il s'agissait d'une mort in utéro ou d'une interruption médicale de grossesse.

Nous avons séparé la population en 2 groupes :

- « Cas index » : première grossesse ayant permis le diagnostic de l'allo-immunisation,
- « Grossesses ultérieures » : toutes les grossesses survenues après celle des cas index et dont le fœtus n'est pas compatible avec sa mère. Ont été exclues les grossesses avec un fœtus compatible.

Une analyse descriptive de la population des cas index puis de la gestion de la grossesse et de l'accouchement de celle-ci a d'abord été réalisée.

Dans un second temps, une analyse de la prise en charge de grossesses ultérieures et en particulier de l'accouchement a été réalisée.

Dans notre étude, la thrombopénie a été décrite comme :

- « Très sévère » lorsque la NP était inférieure à 30 000 /mm<sup>3</sup>,
- « Sévère » lorsque la NP était entre 30 000 et 50 000 /mm<sup>3</sup>,
- « Modérée » lorsque la NP était entre 50 000 et 150 000 /mm<sup>3</sup>,
- « Normale » lorsque la NP était supérieure à 150 000 /mm<sup>3</sup>.

Lorsqu'une PSF a été réalisée pour discuter de la voie d'accouchement, le protocole appliqué dans notre centre permettant un l'accord pour un AVB était :

- NP à la PSF inférieure à 30 000 /mm<sup>3</sup> : césarienne programmée,
- NP à la PSF supérieure à 50 000 /mm<sup>3</sup> : accord pour un accouchement voie basse,
- NP à la PSF entre 30 000 et 50 000 /mm<sup>3</sup> : discussion au cas par cas selon les conditions obstétricales.

Les données sont exprimées sous forme de médianes pour les variables quantitatives avec intervalles interquartiles et sous forme de fréquence en pourcentage pour les variables qualitatives.

L'objectif principal est l'étude de la voie d'accouchement dans les 2 populations puis le lien entre la voie d'accouchement et l'apparition d'une hémorragie intracrânienne.

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

### **III. RESULTATS**

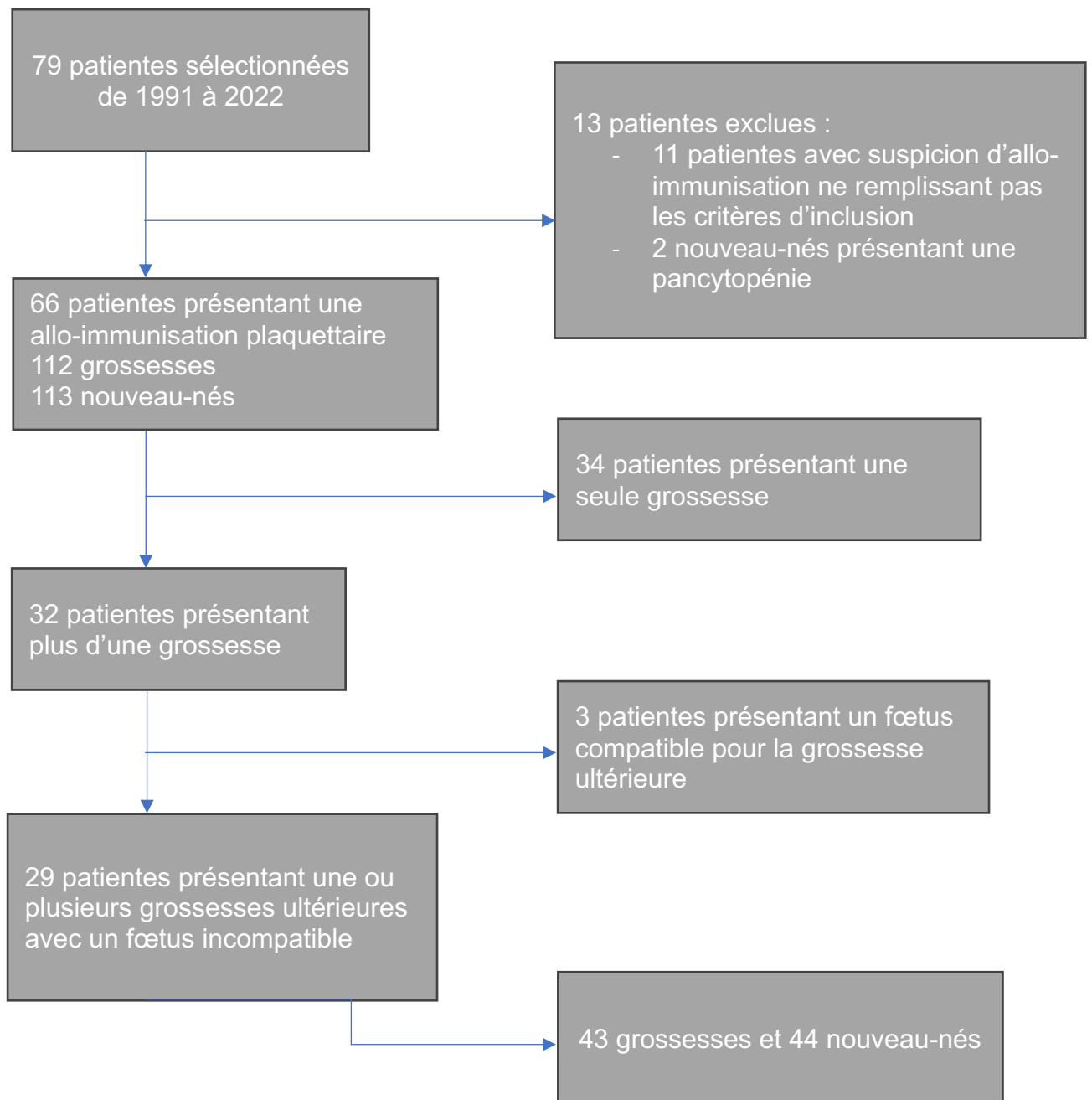
#### **A. POPULATION**

Initialement, 79 patientes ont été sélectionnées. Parmi elles, 13 patientes ont été exclues : 2 pour des nouveau-nés présentant une pancytopenie et 11 patientes avec une suspicion d'allo-immunisation plaquettaire mais ne remplissant pas les critères d'inclusion.

Au total, notre cohorte comporte 66 patientes qui ont présenté 112 grossesses dont une gémellaire et 113 nouveau-nés.

Dans notre population, 34 patientes ont présenté une unique grossesse et 32 patientes plus d'une grossesse. Chez ces dernières, 3 avaient un fœtus compatible sur le génotypage plaquettaire réalisé sur sang maternel.

Le groupe des grossesses ultérieures avec fœtus incompatible est donc composé de 29 patientes, 43 grossesses dont une gémellaire et 44 nouveau-nés (Figure 1).



**Figure 1 : diagramme de flux**

Dans notre cohorte, 83,3% des patientes présentaient une allo-immunisation plaquettaire certaine (Tableau 1). L'âge médian des patientes à la découverte de l'allo-immunisation était de 28 ans et 36,4% d'entre elles étaient primipares. Seule une patiente (1,5%) avait un antécédent familial chez une sœur d'allo-immunisation plaquettaire. Une patiente (1,5%) avait un antécédent d'interruption médicale de grossesse pour un syndrome poly

malformatif et deux patientes (3%) avaient un antécédent de décès périnatal (entre 22 SA et 28ème jour post-partum). L'un des décès était survenu dans le cadre d'un syndrome poly malformatif et l'autre n'avait pas d'étiologie retrouvée.

Dans 19,7% des cas, il existait une hémorragie intra-cérébrale et dans 48,5% des cas, le diagnostic a été posé suite à la présence de signes cliniques néonataux tels que des pétéchies ou des hématomes. Dans 21,2% des cas, celui-ci a été posé après la découverte fortuite d'une thrombopénie lors d'un bilan sanguin réalisé en néonatalogie dans le cadre d'une prise en charge pour une autre pathologie.

On retrouvait majoritairement une allo-immunisation dans le système HPA-1a (59%) et HPA 5b (19,7%). A noter qu'il n'a été retrouvé d'allo-anticorps que chez 56 patientes, soit 84,8%.

Nombre de patientes	N=66
Age médian (années)	28 [24 - 31]
Allo-immunisation : - Certaine - Suspectée	55 (83,3%) 11 (16,7%)
Parité - Primipare - Multipare	24 (36,4%) 42 (63,6%)
Antécédent familial d'AIP	1 (1,5%)
Antécédent de maladie auto immune	7 (10,6%)
Antécédent de traitement pour maladie auto-immune avant la grossesse	1 (1,5%)
Antécédent de maladies vasculo-placentaires (prééclampsie, HELLP syndrome, hématome rétro-placentaire)	2 (3,1%)
Antécédent d'IMG	1 (1,5%)
Antécédent de décès périnataux (entre 22 SA et 28 <sup>ème</sup> jour post-partum)	2 (3%)
Découverte de l'AIP avant ou en cours de grossesse	14 (21,2%)
Circonstances de découverte de l'AIP - Hémorragie cérébrale suspectée ou confirmée - Signes néonataux (pétéchies, hématomes, autre) - Bilan néonatal sans signes cliniques - Antécédent familial - Découverte sur bilan de thrombopénie maternelle	13 (19,7%) 32 (48,5%) 14 (21,2%) 1 (1,5%) 6 (9,1%)
Type de l'AIP - HPA 1a - HPA 5b - HPA 3a - HPA 3b - HPA 5a - HPA 1b - HPA 15a - HPA 15b - HPA 1a et 5b	39 (59%) 13 (19,7%) 4 (6,1%) 3 (4,5%) 1 (1,5%) 2 (3%) 2 (3%) 1 (1,5%) 1 (1,5%)
Conjoint homozygote contraire	46 (69,7%)
Crossmatch réalisé - Crossmatch positif (incompatible) - Crossmatch négatif (compatible)	N=41 36 (87,8%) 5 (12,2%)
Anomalies échographiques à type d'hémorragie cérébrale en cours de surveillance	9 (13,6%)

**Tableau 1 : caractéristiques de la population des cas index (1<sup>ère</sup> grossesse ayant permis le diagnostic de l'AIP)**

## B. GROSSESSE ET ACCOUCHEMENT DES CAS INDEX

### 1. Gestion de la grossesse

Parmi les 66 patientes, le diagnostic d'allo-immunisation plaquettaire a été suspecté et/ou posé avant ou pendant la grossesse chez 14 d'entre elles (21,2%) : dans 10 cas (71,4%) dans le cadre d'une suspicion d'hémorragie intracrânienne lors d'une échographie de surveillance, dans 3 cas (21,4%) lors d'un bilan de thrombopénie maternelle (découverte d'allo-anticorps) et dans 1 cas, en raison d'un antécédent familial.

Parmi les 9 grossesses (13,6%) pendant lesquelles des anomalies cérébrales fœtales ont été retrouvées, 4 ont abouti à une interruption médicale de grossesse et une s'est soldée par une mort fœtale in utero (Tableau 2).

4 patientes ont été traitées par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses au cours de la grossesse. Les indications de traitement étaient : 1 pour découverte d'anomalies cérébrales à l'échographie, 1 dans le cadre de l'AIP découverte sur un antécédent familial et 2 dans le cadre d'un PTI. L'âge gestationnel médian à l'introduction était de 35 semaines d'aménorrhée. Aucune n'a présenté de complication du traitement. Une patiente présentant un PTI a été traitée par une corticothérapie orale en plus.

Au total, 4 PSF ont été proposées pour numération plaquettaire fœtale : 1 avant IMG dans le cadre du bilan étiologique, et 3 afin de discuter de la voie d'accouchement. Parmi elles une patiente n'en a pas souhaité la réalisation. Les deux autres ont été effectuées à un âge gestationnel médian de 37 semaines d'aménorrhée et 4 jours sans complication. Le taux médian de plaquettes était de 252 000/mm<sup>3</sup>. Il est à noter que lors de la PSF réalisée pour IMG, le taux de plaquettes n'avait pas pu être obtenu au laboratoire.

Nombre de patientes	66
Traitement par IgIV	N=4 (6,1%)
Age médian à l'introduction du traitement (SA)	35 [29 – 35+4]
Complications IgIV	0
Indications IgIV :	
- AIP	2 (50%)
- PTI	2 (50%)
Traitement par corticothérapie maternelle	1 (1,5%)
Ponction de sang fœtal proposée	4 (6,2%)
- Pour discuter de la voie d'accouchement	3 (4,6%)
- Pour obtenir le taux de plaquettes dans le contexte d'une IMG	1 (1,5%)
Ponction de sang fœtal réalisée pour discuter de la voie d'accouchement	2 (3%)
Age gestationnel médian pour PSF (SA)	37+4 [29 – 35+4]
Complications PSF	0
Taux de plaquettes médian au laboratoire après PSF (/mm <sup>3</sup> )	252500 [248000 - 257000]
Interruption médicale de grossesse	4 (6,1%)
Mort in utéro	1 (1,5%)

**Tableau 2 : gestion de la grossesse des cas index**

## 2. Gestion de l'accouchement

L'étude de l'accouchement a été menée sur 61 patientes, après l'exclusion des patientes ayant présenté une interruption médicale de grossesse ou une mort in utero.

L'âge médian à l'accouchement était de 39 semaines d'aménorrhée.

Parmi les 61 patientes, 9 avaient une allo-immunisation plaquettaire suspectée ou diagnostiquée au cours de la grossesse.

La voie d'accouchement de ces 9 patientes était répartie ainsi (Tableau 3) :

- 3 accouchements (33,3%) par voie basse simple : 2 après numération plaquettaire fœtale normale lors d'une PSF (réalisée pour un antécédent familial et une découverte d'AIP sur une thrombopénie maternelle) et 1 pour accompagnement fœtal dans un contexte d'hémorragie cérébrale fœtale massive avec non-souhait d'IMG (fœtus décédé au bloc obstétrical),
- 6 césariennes (66,7%) : 2 (33,2%) programmées pour HIC fœtale, 1 (16,7%) programmée pour non-souhait de PSF, 1 (16,7%) programmée pour une



malformation artérioveineuse du sinus latéral chez le fœtus, 1 (16,7%) programmée pour thrombopénie maternelle sévère et 1 (16,7%) en urgence pour ARCF en dehors du travail chez un fœtus présentant des anomalies cérébrales en échographie.

Pour les 52 patientes dont l'allo-immunisation n'était pas connue ou suspectée, la voie d'accouchement était répartie ainsi :

- 36 patientes (69,2%) ont accouché par voie basse. Parmi elles, 3 (8,3%) ont eu une aide instrumentale par forceps, 4 (11,1%) par ventouse et 1 (2,8%) une aide instrumentale par double instrument,
- 14 patientes (26,9%) ont accouché par césarienne. Les indications étaient :
  - o Césarienne programmée pour pathologie obstétricale (présentation transverse ou utérus cicatriciel) chez 4 patientes (28,6%),
  - o Césarienne programmée pour thrombopénie maternelle sévère chez 2 patientes (14,3%),
  - o Césarienne en urgence pour ARCF chez 8 patientes (57%) : 4 en cours du travail et 4 en dehors du travail.

Les données sur la voie d'accouchement de 2 patientes étaient manquantes.

<b>DONNÉES DES ACCOUCHEMENTS (à l'exclusion des 4 IMG et 1 MIU)</b>			
<b>N=61</b>			
<b>ALLO-IMMUNISATION CONNUE OU SUSPECTÉE EN COURS DE GROSSESSE</b>		<b>ALLO-IMMUNISATION NON CONNUE</b>	
<b>N=9</b>		<b>N=52</b>	
Déclenchement post PSF	1 (11,1%)	Déclenchement pour pathologie obstétricale	5 (9,6%)
Accouchement par voie basse simple	3 (33,3%)	Accouchement par voie basse	36 (69,2%)
- Après NP normale à la PSF	2	- Simple	28 (77,8%)
- Autre indication	1	- Forceps	3 (8,3%)
		- Ventouse	4 (11,1%)
		- Double extraction	1 (2,8%)
Césarienne et indications :	6 (66,7%)	Césarienne et indications :	14 (26,9%)
- Hémorragie intra crânienne fœtale suspectée ou confirmée	2 (33,2%)	- Programmée pour pathologie obstétricale (présentation du siège, utérus cicatriciel)	4 (28,6%)
- Non souhait de PSF	1 (16,7%)	- Programmée pour pathologie maternelle	2 (14,3%)
- Indication fœtale (MAV du sinus latéral)	1 (16,7%)	- ARCF en cours de travail	4 (28,6%)
- Thrombopénie maternelle sévère	1 (16,7%)	- ARCF en dehors du travail	4 (28,6%)
- ARCF en dehors du travail	1 (16,7%)		

**Tableau 3 : caractéristiques de la gestion de l'accouchement**

Au total, 60 enfants sont nés vivants (Tableau 4).

Après la naissance, 43 nouveau-nés (70,5%) présentaient un syndrome hémorragique.

Pour 8 (18,6%) d'entre eux, il s'agissait d'une hémorragie intracrânienne (dont 4 diagnostiquées en anténatal et 4 sur des échographies transfontanellaires réalisées en post partum) et pour 35 (81,4%) il s'agissait d'autres signes cliniques tels que des pétéchies, des hématomes, une épistaxis ou des rectorragies.

Parmi les 8 enfants nés après un accouchement par voie basse instrumental, 4 enfants présentaient une thrombopénie très sévère, 3 une thrombopénie sévère et 1 une thrombopénie modérée. Seul un enfant a présenté une hémorragie intracrânienne découverte en post-natal (avec une thrombopénie très sévère).

2 décès en lien avec une allo-immunisation sont survenus en post-partum dans notre population. Un des nouveau-nés est décédé au bloc obstétrical dans un contexte d'anomalies cérébrales sévères découvertes au deuxième trimestre avec un non-souhait d'interruption médicale de grossesse. Le second nouveau-né est décédé au 6<sup>ème</sup> jour de

vie dans un contexte de thrombopénie sévère à  $3\ 000/\text{mm}^3$  avec une hémorragie cérébrale massive. Celle-ci avait été découverte sur une échographie anténatale réalisée à 36 semaines d'aménorrhée et 3 jours dans le cadre d'anomalies du rythme cardiaque fœtal et l'enfant était né par césarienne en urgence au décours (Annexe 1).

Parmi les nouveau-nés, 73,8% étaient de sexe masculin. Le score d'Apgar médian était de 10 avec un pH artériel médian de 7,22 et des lactates au cordon médian à 4,5 mmol/l. La numération plaquettaire a été retrouvée chez 93,4% des nouveau-nés et une thrombopénie a été objectivée chez 56 d'entre eux (91,8%).

Parmi eux, 63,2% présentaient une thrombopénie très sévère, 17,5% une thrombopénie sévère et 14% une thrombopénie modérée.

25 nouveau-nés ont été traités par transfusion plaquettaire.

22 nouveau-nés ont été traités par des immunoglobulines polyvalentes.

Age gestationnel médian à la naissance (SA)	39 [37+6 – 40]
Syndrome hémorragique à la naissance	N=43 (70,5%)
- Hémorragie intra crânienne	8 (18,6%)
- Signes cliniques autres sans hémorragie intra crânienne	35 (81,4%)
Sexe du nouveau-né	
- Masculin	45 (73,8%)
- Féminin	16 (26,2%)
Poids néonatal médian (grammes)	3200 [2540 – 3540]
Apgar médian :	
- A 1 minute	10 [9,75 – 10]
- A 5 minutes	10 [10 – 10]
pH artériel médian à la naissance	7,22 [7,15 – 7,26]
Lactates au cordon médian (mmol/L)	4,5 [3,05 – 6,55]
Thrombopénie à la naissance	
- Oui	56 (91,8%)
- Non	4 (6,6%)
- Pas de données	1 (1,6%)
Taux de plaquettes le plus bas (NADIR) après la naissance (/mm <sup>3</sup> )	N=57/61 (93,4%)
- < 30000	36 (63,2%)
- [30.000-49.999]	10 (17,5%)
- [50.000-150.000]	8 (14%)
- > 150.000	3 (5,3%)
- Données manquantes	4 (6,6%)
Jour médian du NADIR plaquettaire	0 [0 – 2]
Transfusion plaquettaire	N=25 (41%)
Médiane du nombre de culots transfusés	1 [1 – 2]
Jour après la naissance médian de la première transfusion	1 [0 – 1]
Traitement par IgIV	N=22 (36,1%)
Médiane du nombre de cure	1 [1 – 2]
Jour après la naissance médian de la première cure d'IgIV	1 [0 – 1]
Décès post-partum	2 (3,1%)

**Tableau 4 : données néonatales des cas index**

Si on s'intéresse spécifiquement aux nouveau-nés présentant une thrombopénie très sévère, 24 (66,7%) d'entre eux sont nés par voie basse. Parmi eux, 2 (8,3%) ont bénéficié d'une aide instrumentale par ventouse, 1 (4,2%) par forceps et 1 (4,2%) d'une aide instrumentale par double instrument.

Dans ce sous-groupe, 4 hémorragies intracrâniennes ont été découvertes en post natal :

- 1 enfant né par voie basse à l'aide d'une ventouse avec un taux de plaquettes à 15 000/mm<sup>3</sup>,
- 1 enfant né par césarienne avant travail pour métrorragies, diminution des mouvements actifs fœtaux et ARCF avec un taux de plaquettes à 14 000/mm<sup>3</sup>,

- 1 enfant né par voie basse simple avec un taux de plaquettes à 5 000/mm<sup>3</sup>,
- 1 enfant né par voie basse simple avec un taux de plaquettes à 21 000/mm<sup>3</sup>.

Au total, il existe 4 nouveau-nés présentant une hémorragie intracrânienne découverte en post-partum. Ils présentaient tous une thrombopénie < 30 000/mm<sup>3</sup> (Annexe 1).

## C. GESTION DES GROSSESSES ULTERIEURES

### 1. Description de la population

Cette population est composée de 29 patientes. Au total, nous avons étudié 43 grossesses dont 1 gémellaire et 44 nouveau-nés.

La majorité des allo-immunisations était liée au système HPA-1a (67,4%) suivie de celle dans le système HPA-5b (11,6%) et HPA-3a (9,3%).

Dans cette population, 9 patientes présentaient un antécédent d'hémorragie intracrânienne liée à une allo-immunisation lors d'une précédente grossesse. Parmi elles, 3 patientes avaient eu une interruption médicale de grossesse et une patiente a présenté une mort in utéro liée à cette hémorragie (Annexe 1).

Au total, 18 patientes (62,1%) avaient donné naissance à un nouveau-né avec une thrombopénie très sévère et 3 (10,3%) avec une thrombopénie sévère.

### 2. Gestion de la grossesse

Un traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses a été introduit lors de 15 grossesses (34,1%) avec un âge médian à l'introduction du traitement de 22 semaines d'aménorrhée.

L'indication du traitement était :

- Antécédent d'hémorragie intracrânienne chez 6 patientes (dont 2 IMG, 1 MIU et 1 décès per partum),
- Antécédent de thrombopénie néonatale très sévère sans hémorragie cérébrale chez 5 patientes ayant menées 8 grossesses.

Parmi elles, 4 ont présenté des effets secondaires peu sévères, à type de douleur thoracique, éruption cutanée ou veinite ayant nécessité un arrêt de la perfusion. 2 patientes ont présenté des effets secondaires sévères à type de réaction allergique et d'hyponatrémie ayant nécessité une hospitalisation (Tableau 5).

Deux patientes ont bénéficié d'une corticothérapie concomitante aux immunoglobulines. Une patiente a été traitée par corticothérapie seule mais l'indication n'a pas été retrouvée dans le dossier. Cette dernière a dû interrompre le traitement du fait de douleurs épigastriques.

Des anomalies échographiques à type d'hémorragie cérébrale ont été retrouvées chez 2 patientes (4,7%). Parmi elles, une interruption médicale de grossesse a été réalisée avec un taux de plaquettes au cordon à 6 000/mm<sup>3</sup> chez une patiente ayant un antécédent d'allo-immunisation avec thrombopénie sévère sans lésions cérébrales. Cette dernière n'avait pas bénéficié d'un traitement par IgIV du fait d'un défaut d'information de l'équipe médicale quant à l'antécédent d'AIP. Concernant la deuxième patiente, elle présentait un antécédent de thrombopénie néonatale à 8 000 /mm<sup>3</sup> et était traitée par des IgIV lors de la découverte d'une hémorragie intra-ventriculaire à l'échographie anténatale, confirmée par une IRM anténatale. L'enfant est né par césarienne programmée. A la naissance, la numération plaquettaire était finalement à 100 000/mm<sup>3</sup> et les lésions cérébrales n'ont pas été retrouvées lors des examens postnataux.

Nombre de grossesses	43
Nombre de nouveau-nés	44
Anomalies échographiques cérébrales en cours de surveillance	2 (4,5%)
IMG pour anomalies cérébrales	1 (2,3%)
Traitement maternel par IgIV	15 (34,9%)
Médiane de l'âge gestationnel à l'introduction du traitement (SA)	22
Effets secondaires des IgIV	
- Nécessitant un arrêt de la perfusion, sans hospitalisation	4 (26,7%)
- Nécessitant une hospitalisation	2 (13,3%)
Traitement par corticothérapie maternelle	3 (7%)
Effets secondaires des corticoïdes	1 (33,3%)
Ponction de sang fœtal proposée	25 (59,5%)
Ponction de sang fœtal réalisée	17 (40,5%)
Motifs de non-réalisation PSF	N=8
- Non souhait de la patiente	6 (75%)
- Difficultés techniques	2 (25%)
Age gestationnel médian lors de la PSF (SA)	37+6 [37+5 – 38+2]
Médiane de la numération plaquettaire obtenue après PSF (/mm <sup>3</sup> )	65000 [13500 – 175750]
Complications de la PSF	3 (17,6%)
- Nécessitant une césarienne en urgence pour bradycardie fœtale	1 (5,9%)
- Échec de la numération plaquettaire	0

**Tableau 5 : Gestion des grossesses ultérieures avec un bébé incompatible chez 29 patientes**

### 3. Gestion de l'accouchement

L'étude des données de l'accouchement a été menée sur 42 grossesses et 43 nouveau-nés après exclusion d'une interruption médicale de grossesse (Figure 2).

Sur les 42 grossesses, 4 (9,5%) présentaient des pathologies obstétricales nécessitant une césarienne programmée (présentation podalique, HELLP syndrome à un terme prématuré, utérus bi-cicatriciel) et 11 césariennes programmées (26,2%) ont été réalisées dans le contexte de l'allo-immunisation (5 antécédents d'HIC, 4 antécédents d'AIP avec un utérus uni-cicatriciel et 2 antécédents d'AIP avec thrombopénie très sévère et sévère).

Une tentative d'accouchement par voie basse a été réalisée pour 27 grossesses (64,3%).

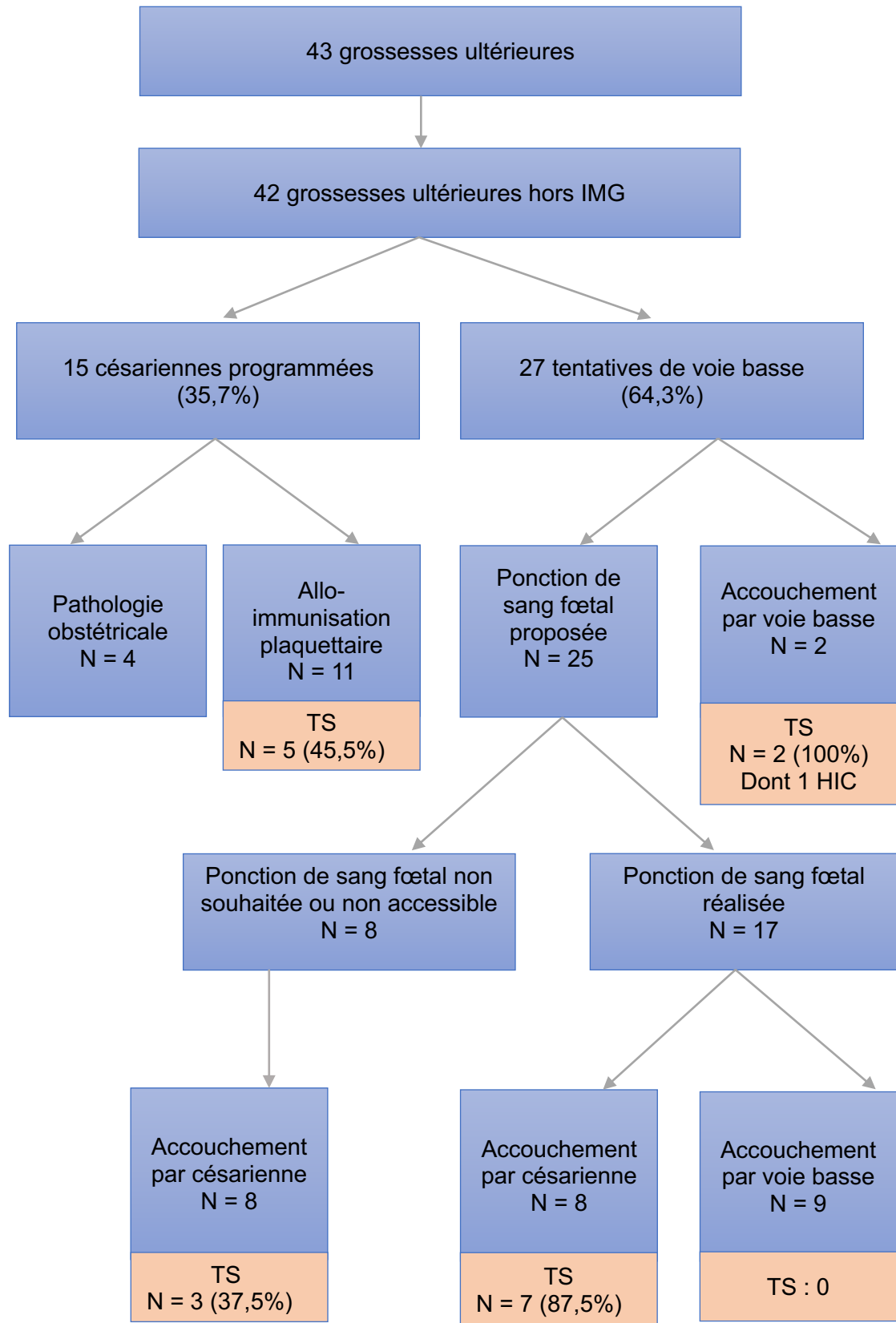
Parmi elles, 2 accouchements sont survenus par voie basse sans qu'une discussion sur la voie d'accouchement n'ait été retrouvée dans le dossier. Pour les 25 grossesses restantes, une ponction de sang fœtal a été proposée aux patientes afin de discuter de la voie d'accouchement. Elle n'a toutefois été réalisée que dans 17 grossesses (40,5%).

Sur les 8 autres grossesses, elle n'avait pas été souhaitée par la patiente dans 6 cas et n'était techniquement pas réalisable dans 2 cas, aboutissant à une césarienne programmée.

Lorsque réalisée, l'âge médian de réalisation de la PSF était de 37 semaines d'aménorrhée et 6 jours. Une seule complication à type de césarienne en urgence pour bradycardie fœtale est survenue. La numération plaquettaire était normale pour cet enfant. 2 autres complications transitoires sont survenues lors de la réalisation de la PSF (bradycardie fœtale spontanément résolutive et malaises vagues maternels à répétition lors du geste). Le taux de plaquettes médian obtenu était de 65 000/mm<sup>3</sup>.

Parmi les 17 grossesses ayant bénéficié d'une PSF, 9 patientes (52,9%) ont eu un accouchement par voie basse en raison d'une numération plaquettaire > 50 000 /mm<sup>3</sup> et 8 (47,1%) ont eu un accouchement par césarienne.





**Figure 2 : Prise en charge de la voie d'accouchement dans notre cohorte**

(TS : nombre de nouveau-né avec une thrombopénie sévère)

Au total, 31 accouchements (73,8%) ont eu lieu par césarienne (Tableau 6). Les indications étaient les suivantes :

- Thrombopénie  $< 50\ 000/\text{mm}^3$  à la ponction de sang fœtal pour 7 grossesses (22,6%),
- Ponction de sang fœtal non accessible pour 2 grossesses (6,5%),
- Non souhait de ponction de sang fœtal pour 6 grossesses (19,4%),
- Bradycardie permanente post ponction de sang fœtal pour 1 grossesse (3,2%),
- Antécédent d'AIP avec hémorragie intracrânienne pour 5 grossesses (16,1%),
- Antécédent d'AIP avec un utérus cicatriciel pour 4 grossesses (12,9%),
- Antécédent d'AIP sans hémorragie intracrânienne pour 2 grossesses (6,5%),
- Pathologie obstétricale (utérus cicatriciels, HELLP syndrome et présentation podalique) pour 4 grossesses (12,9%).

11 accouchements (26,2%) ont eu lieu par voie basse :

- 9 accouchements (81,8%) après l'obtention d'une numération plaquettaire supérieure à  $50\ 000/\text{mm}^3$  à la PSF,
- Pour 2 accouchements (18,2%), il n'a pas été retrouvé de discussion sur la voie d'accouchement.

Sur les 19 césariennes réalisées pour l'allo-immunisation plaquettaire sans PSF, 8 (42,1%) nouveau-nés présentaient une thrombopénie sévère  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ . Sur les 2 accouchements par voie basse survenus sans discussion sur la voie d'accouchement retrouvée du fait de l'ancienneté des dossiers, les deux enfants présentaient une thrombopénie très sévère et un enfant présentait une hémorragie intracrânienne découverte en post partum.

45,5% des césariennes se sont compliquées d'une hémorragie du post partum alors qu'aucune n'en a été constatée pour les accouchements par voie basse.

<b>DONNÉES DES ACCOUCHEMENTS (à l'exclusion d'une IMG)</b> <b>28 patientes, 42 grossesses et 43 nouveau-nés</b>	
Déclenchement :	N=4 (9,5%)
- Post PSF	4
Accouchement par césarienne :	N=31 (73,8%)
- Thrombopénie sévère à la PSF	7 (22,6%)
- PSF non réalisable	2 (6,5%)
- Bradycardie permanente sur PSF	1 (3,2%)
- Programmée pour antécédent d'AIP avec HIC	5 (16,1%)
- Programmé pour antécédent d'AIP et utérus cicatriciel	4 (12,9%)
- Programmée pour antécédent d'AIP avec thrombopénie sévère sans HIC	2 (6,5%)
- Non souhait de PSF et antécédent de thrombopénie sévère sans HIC	6 (19,3%)
- Césarienne programmée pour pathologie obstétricale	4 (12,9%)
Accouchement par voie basse	N=11 (26,2%)
- Après plaquettes > 50 000 /mm <sup>3</sup> à la PSF	9 (81,8%)
- Sans discussion retrouvée sur la voie d'accouchement	2 (18,2%)

**Tableau 6 : Gestion de l'accouchement des grossesses ultérieures**

Au niveau néo-natal, seul un enfant (2,3%) né par voie basse simple (pas de discussion sur la voie d'accouchement retrouvée) présentait une hémorragie intracrânienne découverte en post partum chez une patiente présentant un antécédent de thrombopénie à 12 000 /mm<sup>3</sup>, non traitée par IgIV. Neuf nouveau-nés (20,9%) présentaient des signes cliniques à type de pétéchies ou d'hématomes (Tableau 7).

Une thrombopénie très sévère a été constatée chez 33,3% des nouveau-nés tandis que 26,2% des nouveau-nés présentaient un taux entre 50 000 et 150 000 /mm<sup>3</sup> et 35,8% avaient une numération plaquettaire normale.

Le taux de plaquettes médian à la naissance était de 56 500 /mm<sup>3</sup>.

13 nouveau-nés (31%) ont été traités par transfusion plaquettaire.

17 nouveau-nés (40,5%) ont été traités par la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses.

Age gestationnel médian à l'accouchement (SA)	38 [37+1 – 39]
Syndrome hémorragique du nouveau-né à la naissance	
- Hémorragie intra crânienne	1 (2,3%)
- Signes cliniques autres sans hémorragie intra crânienne	8 (18,6%)
Médiane du NADIR plaquettaire fœtal (/mm <sup>3</sup> )	56500 [18250 – 180500]
Nombre de nouveau-né présentant une thrombopénie	N=28 (66,7%)
Taux de plaquettes (/mm <sup>3</sup> ) :	
- < 30000	16 /42 (33,3%)
- 30000-50000	1 /42 (2,4%)
- 50000-150000	11 /42 (26,2%)
- > 150000	14 /42 (33,3%)
Sexe fœtal :	
- Masculin	17 (40,5%)
- Féminin	25 (59,5%)
Poids néonatal médian (grammes)	3000 [2830 – 3355]
Apgar médian :	
- A 1 minute	10 [10 – 10]
- A 5 minutes	10 [10 – 10]
pH artériel médian à la naissance	7,24 [7,21 – 7,29]
Lactates au cordon médian (mmol/L)	2,9 [2,15 – 3,98]
Transfusion plaquettaire	13 (31%)
Médiane du nombre de culots transfusés	1 [1 – 1]
Traitement par IgIV	17 (40,5%)
Médiane du nombre de cure	2 [1,75 – 2]
Échographie transfontanellaire réalisée	12
Lésions hémorragiques retrouvées	1 (8,3%)
Décès péri-partum (entre la 22 <sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et le 28 <sup>ème</sup> jour post partum)	0

**Tableau 7 : Données néonatales des grossesses ultérieures**

## IV. DISCUSSION

Dans notre étude composée de 66 patientes, nous avons analysé la voie d'accouchement puis le lien qu'il existait entre celle-ci et l'apparition d'une HIC dans les populations des « cas index » et des « grossesses ultérieures ».

Dans la population « des cas index », la survenue d'une hémorragie intracrânienne a principalement été observée en anténatal (69,2%). Les 4 hémorragies intracrâniennes découvertes en postnatal ont toutes été observées chez des enfants présentant une thrombopénie très sévère avec un accouchement par césarienne et 3 par voie basse dont un à l'aide d'une ventouse.

Dans la population des grossesses ultérieures, 2 récurrences d'hémorragie intracrânienne ont été observées. L'une d'entre elle a été découverte en anténatal et l'autre en post natal. La grande majorité des patientes de cette population a accouché par césarienne (71,1%) et les accouchements par voie basse ont majoritairement eu lieu après une PSF. Dans notre série comme dans la littérature (7–9), l'allo-immunisation concerne principalement l'HPA-1a, suivie de l'HPA-5b.

Dans l'allo-immunisation plaquettaire foëto-maternelle, la crainte principale est la survenue d'une hémorragie intracrânienne du fait de la haute morbi-mortalité que cela entraîne. En effet, dans les études rétrospectives de Tiller et al. (10) et de Winkelhorst et al. (11), un taux de mortalité de 35% et 48% est retrouvé ainsi qu'un taux de séquelles neurologiques de 70% et 53%.

Dans notre cohorte composée de 112 grossesses, 13,4% des grossesses se sont compliquées d'une hémorragie intracrânienne. Dans la population des cas index, un taux d'hémorragie intracrânienne de 19,7% est retrouvé et il est de 4,7% dans la population des grossesses ultérieures. Ces taux correspondent ce qui a été décrit dans la revue de la littérature de Kamphuis et al (12), à savoir une incidence de 7 à 26%.

Au total, 10 des hémorragies intracrâniennes de notre étude ont été découvertes en anténatal et 5 en post-natal. Ces dernières amènent à s'interroger sur la responsabilité de la voie d'accouchement sur leur survenue. La difficulté lors de la découverte d'une hémorragie intracrânienne en post-partum repose en premier lieu sur le lien de temporalité entre celle-ci et l'accouchement. En effet, lors du diagnostic postnatal de l'HIC, il est parfois difficile d'affirmer avec certitude le moment de survenue de celle-ci. Il existe plusieurs études discordantes sur le moment de l'apparition d'une HIC dans le cadre de l'allo-immunisation. Spencer et al. (5) estiment que 80,5% des HIC apparaissent en anténatal tandis que dans l'étude prospective de Ghevaert et al (13) menée sur 123 cas d'allo-immunisation plaquettaire inaugurale, le taux d'ICH était de 18% avec 5 découvertes en anténatal et 17 découvertes en postnatal suggérant un possible lien entre le traumatisme lié à l'accouchement et la survenue de l'HIC. Tiller et al. (10) quant à eux ne retrouvent pas d'hémorragie intracrânienne imputable à l'accouchement dans leur étude rétrospective comportant 43 cas confirmés d'HIC.

L'imputabilité de l'accouchement pourrait aussi se discuter en fonction du type de l'HIC. Dans les études menées par Tiller et al. (10) et Winkelhorst et al. (11), les HIC sont majoritairement des hématomes parenchymateux. Or, les études réalisées par Pollina et al. (14) et Looney et al. (15) sur les hémorragies intracrâniennes liées à l'accouchement lors de grossesses non pathologiques montrent que la grande majorité d'entre elles sont des hématomes sous-duraux. Néanmoins, des hémorragies intra parenchymateuses sont décrites dans 20% des cas dans la série de Pollina et al. (14), rendant difficile de conclure sur la responsabilité de la voie d'accouchement selon type d'HIC présenté par l'enfant.

Une des préoccupations essentielles lors de la prise en charge d'une patiente avec un antécédent d'allo-immunisation plaquettaire est de limiter la survenue d'une hémorragie intracrânienne. Il est donc légitime de s'interroger sur les risques d'un accouchement par voie basse, en particulier lorsqu'il survient à l'aide d'un instrument et la place de la césarienne dans cette indication.

Dans notre série, 5 cas d'hémorragie intracrânienne postnatale ont été retrouvés dont une naissance par césarienne. La césarienne ne semble donc pas nécessairement protéger contre l'apparition d'une HIC. Par ailleurs, 8 enfants sont nés par voie basse avec une aide instrumentale. Parmi ces enfants, 7 présentaient une thrombopénie sévère et une seule hémorragie intra crânienne est survenue.

L'étude de Towner et al. (16) menée sur des primipares avec des grossesses à bas risque montre que le taux d'hémorragie intracrânienne n'est significativement pas différent chez des enfants nés par césarienne programmée et par voie basse simple. Il est suggéré en conclusion que les hémorragies cérébrales seraient plutôt liées au travail qu'à la voie d'accouchement. Dans cette même étude, le taux d'HIC est cependant augmenté lors d'un accouchement voie basse à l'aide d'une ventouse ou d'un forceps.

Par ailleurs, même si toutes les HIC sont survenues dans un contexte de thrombopénie sévère dans notre étude, la thrombopénie sévère isolée se semble pas être le seul facteur déterminant dans l'apparition d'une HIC. De Vos et al. (17), suggèrent dans une revue de la littérature que les HIC pourraient résulter de la combinaison entre une thrombopénie sévère et des dommages endothéliaux liés aux mécanismes d'action des anticorps anti-HPA, phénomène encore peu étudié.

Comme le suggère notre étude, l'allo-immunisation plaquettaire est souvent diagnostiquée en post-partum et le dépistage systématique n'est pas proposé à ce jour

en France. De ce fait, l'enjeu majeur de cette pathologie reste la gestion de la grossesse ultérieure. En effet, Radder et al. (18) décrivent dans leur revue de la littérature un taux de récurrence d'hémorragie intracrânienne de 79% en cas d'antécédent d'HIC lors d'une précédente grossesse. Le taux d'HIC en cas d'antécédent d'AIP sans HIC est estimé à 7% dans cette même étude.

De multiples études ont été réalisées afin d'évaluer différentes stratégies thérapeutiques en cours de grossesse avec un consensus pour un traitement préventif par IgIV en cas d'antécédent d'HIC. Il existe cependant très peu de données et aucun consensus sur la voie d'accouchement optimale.

Dans notre série, une césarienne pour allo-immunisation plaquettaire a été réalisée dans 71,1% des cas après exclusion des cas où il existait une indication obstétricale à celle-ci. Les accouchements par voie basse, quant à eux, étaient majoritairement conditionnés par l'obtention d'une numération plaquettaire supérieure à 50 000/mm<sup>3</sup> à la ponction de sang fœtal.

Dans notre centre, une unique PSF après 37 SA est proposée afin de déterminer la numération plaquettaire et d'adapter la voie d'accouchement en conséquence. Aucun décès fœtal ou néonatal lié aux 17 PSF réalisées dans notre série n'est survenu. Seule une complication sévère à type de bradycardie fœtale avec une césarienne en urgence s'est produite. Une revue de la littérature publiée en 2013 par Berry et al (19) estime le risque de décès in utero à 1,3% après une PSF (pas d'information quant à l'indication de celles-ci). Les autres complications rapportées sont : bradycardie fœtale dans 5 à 10% des cas et saignements au point de ponction dans 20 à 30% des cas, en majorité spontanément résolutive. Dans leur revue de la littérature, Kamphuis et al (20) se sont intéressés spécifiquement aux PSF et transfusion plaquettaire in utero dans le cadre de l'allo-immunisation plaquettaire. Après avoir combiné les données de 3 études, ils



estiment à 6% le risque cumulé de décès lié à ces gestes. Une étude de Paidas et al (21) comparant les caractéristiques de 5 fœtus décédés après une PSF réalisée pour AIP à 44 fœtus en bonne santé après une PSF montrait que le principal facteur de risque de mortalité retrouvé était la thrombopénie très sévère chez les enfants décédés. On retrouvait également une différence significative sur la présence d'un antécédent de d'HIC dans la fratrie dans le groupe des enfants décédés.

Les résultats de ces études sont défavorables à la réalisation d'une PSF dans le cadre de l'AIP. Cependant, il s'agit d'études où la majorité des PSF était réalisée à visée diagnostique et souvent thérapeutique (transfusion plaquettaire in utero) en cours de grossesse. Celles-ci pouvaient être réalisées à des termes précoces et à plusieurs reprises pendant la grossesse. Dans notre centre, il a été choisi de réaliser la PSF après 37 SA afin de connaître la numération plaquettaire et adapter la voie d'accouchement. Afin de limiter les conséquences fatales pour l'enfant, celle-ci est réalisée au bloc obstétrical avec une patiente préparée pour une césarienne si une complication sévère venait à survenir. Cela permet une sécurisation de la prise en charge lors de la réalisation de la PSF puis lors de l'accouchement puisque la numération plaquettaire de l'enfant est alors connue.

Les études concernant la voie d'accouchement dans l'AIP sont peu nombreuses. Dans leur étude prospective, Van den Akker et al. (22) ont étudié le lien entre la voie d'accouchement et la survenue d'une hémorragie intracrânienne chez 29 patientes présentant un antécédent d'AIP avec thrombopénie sévère sans HIC chez le nouveau-né. Les patientes avaient systématiquement été traitées par IgIV au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et avaient bénéficié d'une échographie fœtale cérébrale avant le traitement. Pour la voie d'accouchement, les césariennes étaient uniquement d'indication

obstétricale et l'aide instrumentale contre-indiquée. Le taux d'accouchement voie basse était de 72%. Seuls 3 nouveau-nés présentaient une thrombopénie sévère et aucune hémorragie intracrânienne n'est survenue parmi les 32 enfants.

Kjeldsen-Kragh et al (23) quant à eux ont réalisé une étude interventionnelle dans laquelle un génotypage plaquettaire maternel systématique a été réalisée chez plus de 100 000 patientes afin de dépister celles présentant une allo-immunisation plaquettaire anti HPA-1a, dans le but de leur proposer un protocole de prise en charge. Au total, 170 patientes ont été suivies dans un des 3 centres de référence norvégien avec des échographies anténatales ainsi qu'un dosage du taux d'anticorps anti HPA-1a réguliers dont la fréquence était laissée à l'appréciation de l'obstétricien référent. Une césarienne programmée a été réalisée entre 2 et 4 semaines avant la date du terme dans la majorité des cas, et plus tôt si des signes de gravité comme une augmentation majeure du taux d'anticorps anti HPA-1a ou une HIC venaient à apparaître. Dans cette série, un cas d'hémorragie cérébrale a été retrouvé en cours de grossesse motivant une césarienne à 34 SA. Un cas d'hémorragie cérébrale a été retrouvé en post partum après une césarienne programmée à 38 SA. Après comparaison avec d'autres données de la littérature, le risque de complications sévères liées à une thrombopénie sévère dans un contexte d'allo-immunisation était réduit de 27% grâce à leur prise en charge consistant à dépister les AIP dans la population générale, à monitorer le taux d'anticorps anti HPA-1a et à faire une césarienne systématiquement avant terme. Cependant, 37 nouveau-nés (21,5%) ont présenté une complication liée à la césarienne et à la prématurité comme une maladie des membranes hyalines ou une hypoglycémie. A noter que parmi ces 37 enfants, seuls 11 avaient une thrombopénie sévère.

La seule étude décrivant la gestion de la grossesse et la voie d'accouchement dans la prise en charge d'une grossesse ultérieure rapporte un taux de césarienne à 73,3% (24),

similaire au taux obtenu dans notre étude.

Du fait de l'absence de consensus international à ce propos, la prise en charge thérapeutique des patientes avec une allo-immunisation plaquettaire est très variable selon les pays. En Norvège, comme décrit dans l'étude de Tiller et al. (25), une stratification du risque d'AIP sévère est faite, basée sur l'antécédent d'hémorragie intracrânienne lors de la grossesse précédente et sur le dosage du taux d'anticorps anti HPA-1a. En cas d'antécédent d'HIC, un traitement par IgIV est introduit à 20 SA, un dosage mensuel des anticorps anti HPA-1a ainsi qu'une échographie fœtale mensuelle à partir de 28 SA sont réalisés et une césarienne est programmée aux alentours de 37 SA. Lorsqu'il n'existe pas d'antécédent d'HIC, un dosage des anticorps est réalisé mensuellement. Si celui-ci reste inférieur à 3 UI/mL, le risque d'AIP sévère est considéré comme faible et un accouchement par voie basse spontané est autorisé. Si le taux d'anticorps dépasse 3 UI/mL, une échographie anténatale mensuelle à partir de 28 SA est réalisée et une césarienne est programmée aux alentours de 38 ou 39 SA. A noter que dans notre étude, le taux d'anticorps avait seulement été dosé lors de 6 grossesses ultérieures. Seule une patiente présentait un taux inférieur à 6 UI/mL (seuil de détection de notre laboratoire).

Aux Pays-Bas, il est proposé un traitement hebdomadaire par IgIV à partir de 28 SA aux patientes présentant un antécédent d'AIP même sans HIC puis un accouchement par voie basse après déclenchement à 37 SA. En cas d'antécédent d'HIC, un traitement hebdomadaire par IgIV est proposé à partir de 16 SA. Selon le contexte et bien que très peu réalisé en pratique, ils laissent la possibilité à l'équipe de réaliser une PSF ou une transfusion in utero avant l'accouchement afin d'autoriser un accouchement par voie basse en cas de numération plaquettaire satisfaisante. A noter que pour les accouchements par voie basse, les procédures invasives (électrode au scalp, réalisation

d'un pH au scalp, aide instrumentale) sont contre-indiquées.

La principale limite de notre étude réside dans son caractère rétrospectif avec un recueil de données s'étendant sur plus de 30 ans. Les pratiques ont progressivement évolué dans notre centre, notamment concernant les indications de prise en charge thérapeutique par IgIV. De plus, le nombre d'HIC survenues en post-partum reste trop faible pour conclure.

Cependant, notre étude demeure intéressante car elle confirme que la réalisation d'une césarienne ne protège pas nécessairement contre l'apparition d'une HIC. Il est également montré que le risque d'HIC est majoré par la thrombopénie très sévère et par un accouchement avec une aide instrumentale. Par ailleurs, la PSF réalisée en fin de grossesse a toute sa place afin de sécuriser la prise en charge de l'accouchement.

## **V. CONCLUSION**

Il ressort de notre étude que le taux de césarienne dans notre équipe reste élevé chez les patientes ayant un antécédent d'allo-immunisation plaquettaire et que la césarienne ne protège pas de la survenue d'une hémorragie intracrânienne.

La question de la voie d'accouchement dans l'allo-immunisation plaquettaire réside donc principalement dans l'évaluation du niveau de risque d'HIC pour cette grossesse. La place de l'accouchement par voie basse dans l'allo-immunisation nécessite de ce fait une meilleure évaluation du risque de thrombopénie sévère. Pour cela, la présence d'une HIC lors d'une précédente grossesse semble être le facteur de risque le plus important à considérer (17). Parmi les antécédents obstétricaux de la patiente, la parité est également à prendre en compte afin de prédire d'éventuelles difficultés en cours d'accouchement.

De plus, plusieurs études ayant montré l'efficacité d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses afin d'augmenter la numération plaquettaire fœtale (6), la présence d'un traitement par IgIV ou non en cours de grossesse est un élément important à prendre en compte. Enfin, certaines équipes considèrent le taux d'anticorps anti HPA-1a comme un facteur prédictif de la sévérité de l'AIP (26) et s'en servent dans la stratification de ce risque.

Au total, la voie d'accouchement doit se discuter au cas par cas en prenant en compte l'antécédent d'hémorragie intracrânienne ou de thrombopénie très sévère ainsi que la prescription ou non d'un traitement par IgIV pendant la grossesse. L'intérêt d'un dosage du taux d'anticorps anti HPA-1a doit être évaluée sur une plus grande cohorte.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* févr 2007;136(3):366-78.
3. Bertrand G, Lecompte T. Glycoprotéines et antigènes plaquettaires : mise au point. *Mise Au Point.* 2023;5.
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.* août 2010;203(2):135.e1-135.e14.
5. Spencer JA, Burrows RF. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* févr 2001;41(1):45-55.
6. 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.
7. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris).* août 2004;44(8):1220-5.
8. 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.
9. Mueller-Eckhardt C, Grubert A, Weisheit M, Mueller-Eckhardt G, Kiefel V, Kroll H, et al. 348 CASES OF SUSPECTED NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA. *The Lancet*. févr 1989;333(8634):363-6.
  10. 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*. 2013;3(3):e002490.
  11. Winkelhorst D, Kamphuis MM, Steggerda SJ, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E, et al. Perinatal Outcome and Long-Term Neurodevelopment after Intracranial Haemorrhage due to Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(3):184-91.
  12. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and Consequences of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *Pediatrics*. 1 avr 2014;133(4):715-21.
  13. 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.
  14. Pollina J, Dias MS, Li V, Kachurek D, Arbesman M. Cranial Birth Injuries in Term Newborn Infants. *Pediatr Neurosurg*. 2001;35(3):113-9.
  15. Looney CB, Smith JK, Merck LH, Wolfe HM, Chescheir NC, Hamer RM, et al. Intracranial Hemorrhage in Asymptomatic Neonates: Prevalence on MR Images and Relationship to Obstetric and Neonatal Risk Factors. *Radiology*. févr 2007;242(2):535-41.

16. Towner D. Effect of Mode of Delivery in Nulliparous Women on Neonatal Intracranial Injury. *N Engl J Med.* 1999;
17. de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, Lopriore E, Oepkes D. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci.* févr 2020;59(1):102704.
18. Radder CM, Brand A, Kanhai HHH. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox Sang.* mai 2003;84(4):318-25.
19. Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2013;209(3):170-80.
20. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenat Diagn.* juill 2011;31(7):712-9.
21. Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, Lockwood CJ, Lapinski R, McFarland JG, et al. Alloimmune thrombocytopenia: Fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* févr 1995;172(2):475-9.
22. Van Den Akker E, Oepkes D, Brand A, Kanhai H. Vaginal delivery for fetuses at risk of alloimmune thrombocytopenia? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juill 2006;113(7):781-3.
23. 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.
24. Sainio, Teramo, Kekomäki. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* déc 1999;9(4):321-30.



25. Tiller H, Ahlen MT, Akkök ÇA, Husebekk A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia – The Norwegian management model. *Transfus Apher Sci.* févr 2020;59(1):102711.
26. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica.* 1 juin 2008;93(6):870-7.

Numéro du cas et année	Cas index ou grossesse ultérieure	Découverte anténatale ou post natale	Traitement en cours de grossesse	Issue de la grossesse	Voie d'accouchement	NADIR du taux de plaquettes (/ mm <sup>3</sup> )	Type de l'AIP
Cas 1 (1996)	Cas index	Anténatale à 35 SA	/	MIU HIC confirmée à l'autopsie	/	Non connu	HPA-1a
Cas 2 (2001)	Cas index	Anténatale à 28 SA	/	IMG HIC confirmée à l'autopsie	/	Non connu	HPA-1a
Cas 3 (2007)	Cas index	Anténatale à 37 SA	/	IMG HIC confirmée à l'autopsie	/	Non connu	HPA-5b
Cas 4 (2017)	Cas index	Anténatale à 28 SA + 4 j	/	IMG HIC confirmée à l'autopsie	/	28 000	HPA-3b
Cas 5 (2018)	Cas index	Anténatale à 33 SA	/	IMG	/	Non connu	HPA-5a
Cas 6 (2005)	Cas index	Anténatale à 32 SA + 6 j	/	Nouveau-né vivant	Césarienne pour HIC	9 000	HPA-1a
Cas 7 (2011)	Cas index	Anténatale à 22 SA	/	Non souhait IMG Mort per partum à 39 SA + 1j Pas d'autopsie réalisée	Voie basse simple	Non connu	HPA-1a
Cas 8 (2019)	Cas index	Anténatale à 36 SA + 3 j	/	Nouveau-né vivant. HIC confirmée en post-partum. Décédé à J6 de vie	Césarienne en urgence pour ARCF	3 000	HPA-15a
Cas 9 (2020)	Cas index	Anténatale à 33 SA + 4 j	IgIV après découverte	Nouveau-né vivant	Césarienne programmée à 39 SA + 4 j	18 000	HPA-1a
Cas 10 (2014)	Cas index	Post-natale	/	Nouveau-né vivant. HIC découverte à H14 de vie	Voie basse simple à 39 SA + 1 j	5 000	HPA-1a

<b>Cas 11 (2015)</b>	Cas index	Post-natale	/	Nouveau-né vivant	Voie basse simple	21 000	HPA-1a
<b>Cas 12 (2015)</b>	Cas index	Post-natale	/	Nouveau-né vivant. HIC découverte à J2 de vie	Voie basse avec ventouse	15 000	HPA-1a
<b>Cas 13 (2022)</b>	Cas index	Post-natale	/	Nouveau-né vivant HIC découverte à J0 de vie	Césarienne avant travail pour ARCF à 36 SA + 3 j	14 000	HPA-5b
<b>Cas 14 (2003)</b>	Grossesse ultérieure	Post-natale	/	Nouveau-né vivant HIC découverte à J0 de vie	Voie basse simple	11 000	HPA-1a
<b>Cas 15 (2020)</b>	Grossesse ultérieure	Anténatale à 24 SA + 2 j	/	IMG	/	6 000	HPA-1a

**Annexe 1 : Cas d'hémorragie intra crânienne dans notre cohorte composée de 112 grossesses.**

**AUTEURE : Nom : EMEKTAS**

**Prénom : Marie-Hélène**

**Date de soutenance : 23/04/2024**

**Titre de la thèse : Étude de la voie d'accouchement dans l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle : étude rétrospective**

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique**

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

**Mots-clés :** Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle ; voie d'accouchement ; hémorragie intracrânienne fœtale/néonatale ; thrombopénie fœtale/néonatale ; allo-anticorps antiplaquettaires

**Résumé :**

**Contexte :** L'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle (AIP) est une pathologie rare (1/1000) mais est la première cause de thrombopénie néonatale. Elle peut entraîner un syndrome hémorragique dont le plus redouté est l'hémorragie intracrânienne (HIC). L'objectif de notre étude était de décrire la voie d'accouchement et le lien éventuel avec la survenue d'une HIC.

**Matériel et Méthodes :** Étude rétrospective de janvier 1991 à décembre 2022 de grossesses caractérisées par une AIP fœto-maternelle suspectée ou confirmée. 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. Une analyse descriptive de la population des cas index ainsi que de la prise en charge des grossesses ultérieures et en particulier de l'accouchement a été réalisée.

**Résultats :** 66 patientes ont été incluses dans notre étude correspondant à 112 grossesses et 113 fœtus/nouveaux-nés. La majorité des AIP concernait le système HPA-1a. Parmi les cas index, l'AIP a été découverte dans le cadre d'une HIC dans 19,7% des cas. 4 nouveaux-nés ont présenté une HIC découverte en postnatal avec un accouchement par césarienne et 3 accouchements par voie basse (AVB) dont un avec aide par ventouse. Ils présentaient tous une thrombopénie sévère à la naissance. Parmi les grossesses ultérieures le taux de césarienne pour AIP après exclusion des indications obstétricales était de 71,1%. Les AVB étaient conditionnés par une numération supérieure à 50 000/mm<sup>3</sup> à la ponction de sang fœtal proposée dans notre équipe pour discuter de la voie d'accouchement. 1 cas d'HIC postnatale a été découvert après un AVB simple avec un enfant présentant une thrombopénie très sévère.

**Conclusion :** La discussion de la voie d'accouchement dans l'AIP doit être précédée d'une stratification du risque de thrombopénie sévère chez le nouveau-né. La césarienne ne protégeant pas contre la survenue d'une hémorragie intracrânienne, l'AVB est une option envisageable chez des patientes pour lesquelles le risque de thrombopénie sévère est faible.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Damien SUBTIL**

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

**Directrice de thèse : Professeure Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**