

Plaquettes, auto-immunité, antiphospholipides et grossesse

Françoise Boehlen
Service d'Angiologie et d'Hémostase
HUG

Cours de perfectionnement – Labmed – Neuchâtel – 18 février 2013

Cas cliniques 1 et 2

Mme Céline V., 25 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à **89 G/l**
- Plaquettes à 154 G/l à 8 SA

Mme Ana G., 32 ans



- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à **92 G/l**
- Plaquettes à 181 G/l à 7 SA

Qu'en pensez-vous ?

Thrombopénie et grossesse

- **Souvent découverte fortuite sur prise de sang**
- **Anomalie de la coagulation la plus fréquente durant la grossesse**
- **Généralement, thrombopénie modérée**
 - plaquettes < 150 G/l \Rightarrow 6 à 12%
 - plaquettes < 100 G/l \Rightarrow env. 1%

Thrombopénie durant la grossesse

| | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
|--|------------------------------|-------------------------------|---|
| Spécifique de la grossesse Thrombopénie gestationnelle Prééclampsie – HELLP, etc. | | |   |
| Non-spécifique de la grossesse PTI SaPL Infections Médicaments Thrombop. constitutionnelle Etc. | | | |
| Pseudothrombopénie à l'EDTA | | | |

Thrombopénie gestationnelle

- **Thrombopénie asymptomatique et modérée**
 - typiquement > 70 G/l (2/3 étant entre 130-150 G/l)
- **Apparition en fin de grossesse**
 - typiquement au 3^{ème} trimestre
- **Pas d'histoire antérieure de thrombopénie**
 - sauf durant une grossesse antérieure
- **Pas de thrombopénie chez le fœtus**
- **Correction spontanée après l'accouchement**

PTI (Maladie de Werlhof)

- **Purpura Thrombopénique Immun**
- **Maladie autoimmune due à la présence d'autoanticorps dirigés contre les**
 - plaquettes
 - +/- mégacaryocytes
- **Souvent peu de complications hémorragiques**
 - rares hémorragies graves (intracérébrales) si thrombopénie sévère persistante (< 20 G/l)

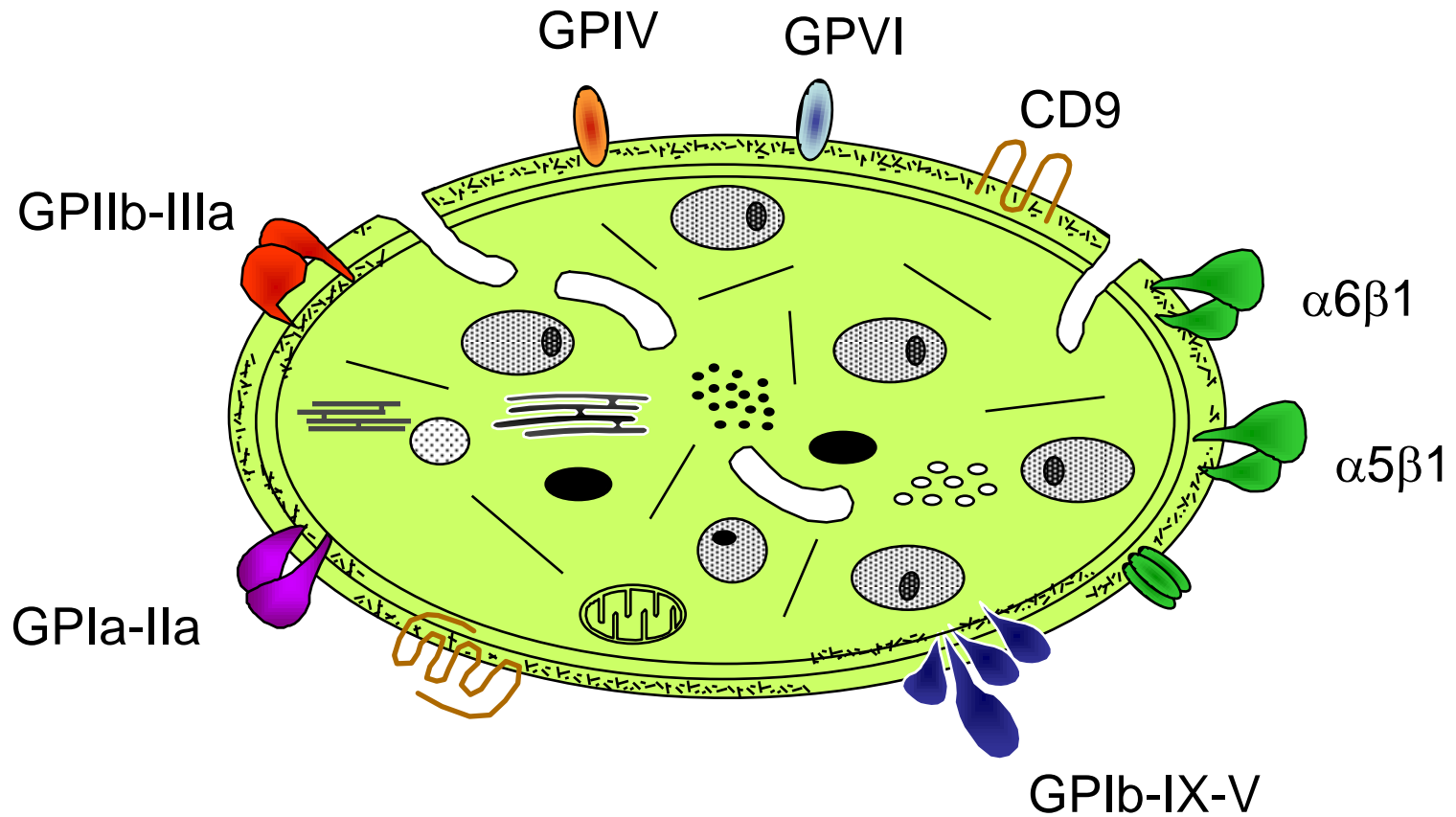
Diagnostic du PTI

- **Diagnostic d'exclusion**
 - **patient < 60 ans**
 - ✓ anamnèse et examen clinique
 - ✓ frottis sanguin
 - ✓ sérologie HIV (si facteurs de risque)
 - **patient > 60 ans**
 - ✓ idem + moelle
- **Autres examens seulement si éléments inhabituels pour un PTI ou suggérant un autre diagnostic**
- **Quid du dosage des anticorps antiplaquettes?**

MAIPA

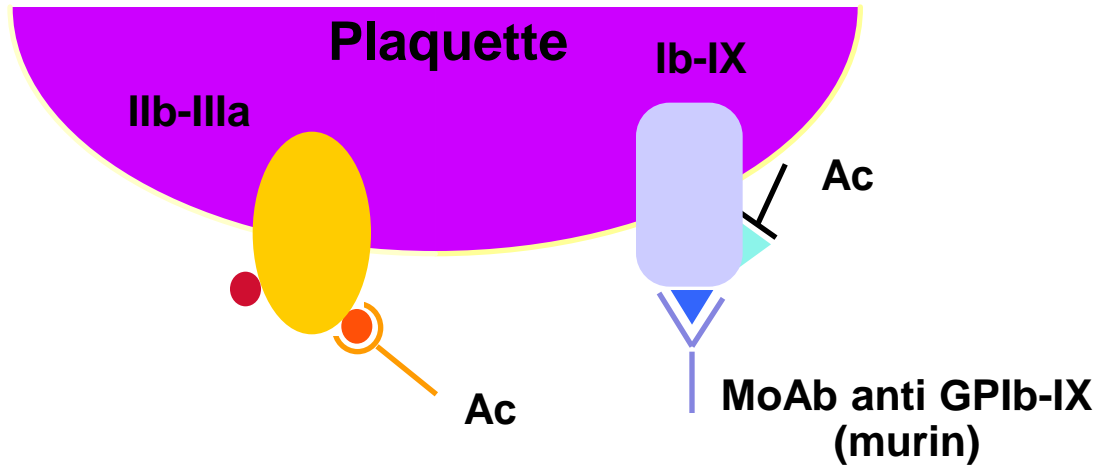
- **Monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens**
- **Trois paramètres**
 - plaquettes (glycoprotéines et antigènes)
 - sérum (auto- et allo-anticorps éventuels)
 - anticorps monoclonal murin (MoAb)
- **Détection sélective d'anticorps dirigés contre les complexes glycoprotéiques plaquettaires**
 - GPIIb-IIIa, GPIb-IX, GPIa-IIa
 - (GP IV, HLA classe I)

Membrane plaquettaire

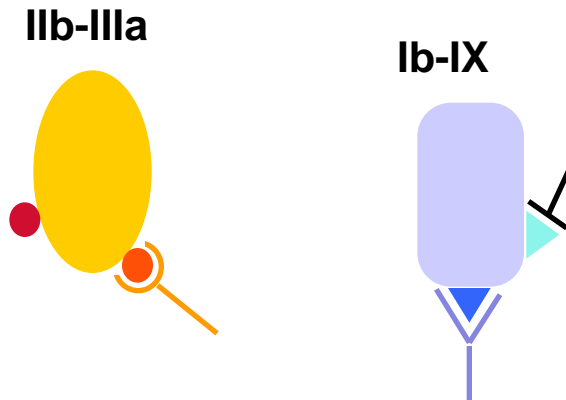


MAIPA (1)

1. Sensibilisation



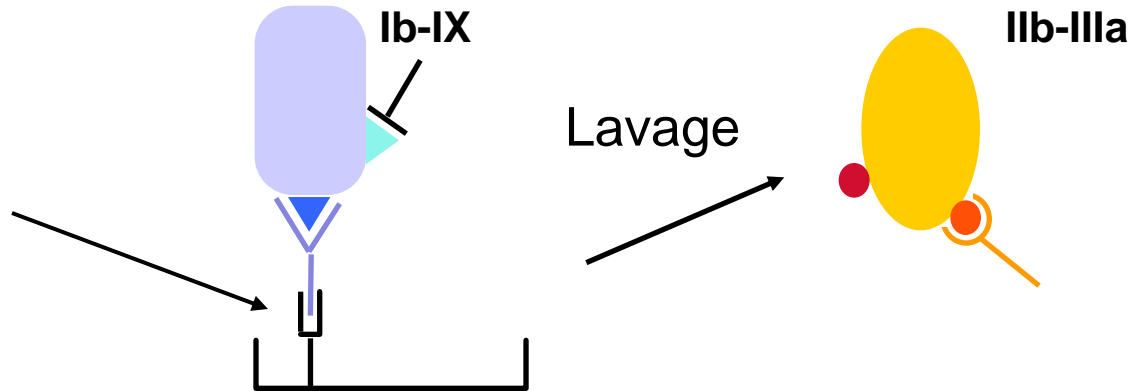
2. Lyse



MAIPA (2)

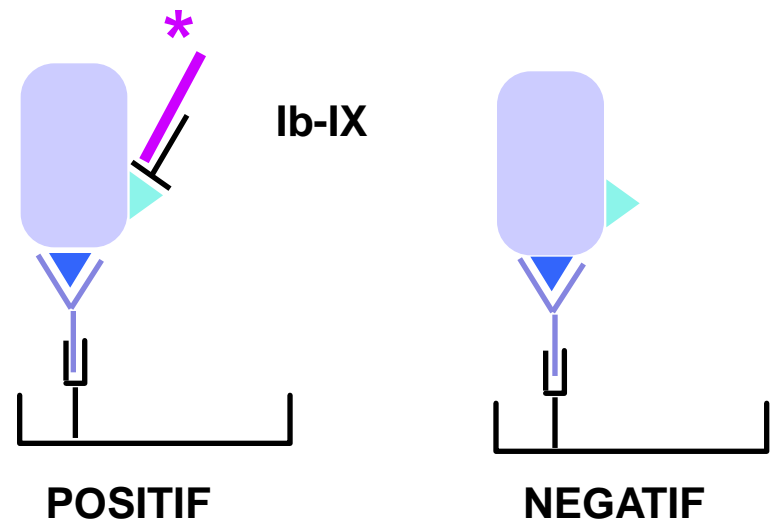
3. Immobilisation

Ac de chèvre anti-souris



4. Révélation

Ac de chèvre anti-IgG humaine couplé à la peroxydase



PTI – Anticorps antiplaquettes

- **MAIPA (anticorps anti-GPIIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa)**
 - ✓ ac liés aux plaquettes dans 60-75%
 - ✓ ac circulants dans 40-50%
- **Absence d'anticorps ne permet pas d'exclure le diagnostic de PTI**
- **Pas de relation entre présence de ces anticorps et importance de la thrombopénie**

Prééclampsie – Syndrome HELLP

- **Prééclampsie** (= *toxémie gravidique*)
 - affection qui apparaît après la 20^{ème} semaine de grossesse
 - caractérisée par une hypertension artérielle et une protéinurie
 - autres symptômes : œdèmes, troubles de la vision, maux de tête, nausée, douleur abdominale
 - complications graves pour la mère et l'enfant
- **Syndrome HELLP**
 - **H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count

Cas cliniques 1 et 2

Mme Céline V., 25 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à **89 G/l**
- Plaquettes à 154 G/l à 8 SA

Mme Ana G., 32 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à **92 G/l**
- Plaquettes à 181 G/l à 7 SA

Quels examens faut-il effectuer ?

1

Thrombopénie vraie et isolée ?

- **FSC avec frottis**
 - ✓ **Thrombopénie vraie vs pseudo-thrombopénie**
→ Morphologie et taille des plaquettes
 - ✓ **Thrombopénie isolée**
→ GR et GB

Oui

Non

Autres investigations

2

Fortuite & asymptomatique ?

- Thrombopénie préexistante ?
- Histoire de thrombopénie familiale ?
- Histoire de thrombopénie néonatale ?
- Symptômes hémorragiques (autres symptômes) ?
- Prise de médicaments, drogues, etc. ?
- Infection chronique ou aiguë ?

Non

Oui

~~Thrombopénie gestationnelle~~

Consultation d'hématologie

3

> 20 semaines de grossesse ?

Prééclampsie, syndrome de HELLP, etc. ?

- **Symptômes**

→ Douleurs abdominales, etc.

- **Examen physique**

→ Hypertension, œdèmes, ictère, hyperréflexie

- **Bilan sanguin et urinaire**

→ FSC avec réticulocytes, LDH

→ Tests de coagulation

→ Créatinine, tests hépatiques, urates, protéinurie

Non

Oui

Urgence obstétricale

4

⇒ Suivi du compte plaquettaire

- **Mère**
 - ✓ Durant la grossesse
 - ✓ Après l'accouchement
- **Nouveau-né**
 - ✓ Naissance
 - ✓ Entre J2 et J5

+/- traitement

**Thrombopénie
gestationnelle**

Oui

Stop

Non

Autres investigations
à discuter

Thrombopénie durant la grossesse

3^{ème} tr. (+/- fin du 2^{ème} tr.)
Plaquettes normales au 1^{er} & 2^{ème} tr.
Plaquettes > 70 G/l

Oui

Non

Thrombopénie gestationnelle

Investigations ?

Suivi des plaquettes
✓ durant la grossesse
✓ après l'accouchement
✓ chez le nouveau-né

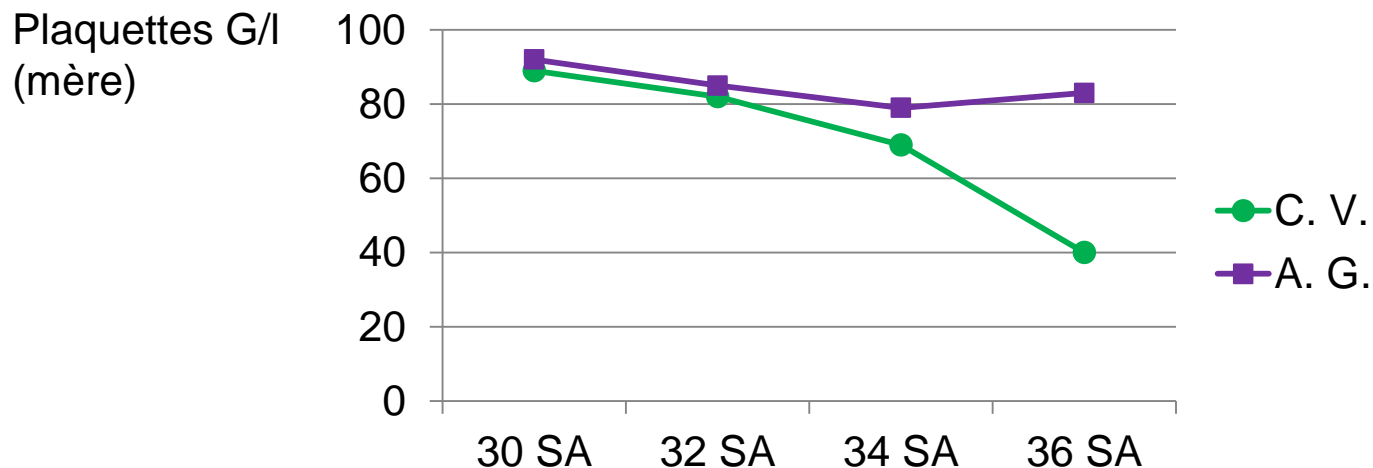
Cas cliniques 1 et 2

Mme Céline V., 25 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à 89 G/l
- Plaquettes à 154 G/l à 8 SA

Mme Ana G., 32 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à 92 G/l
- Plaquettes à 181 G/l à 7 SA



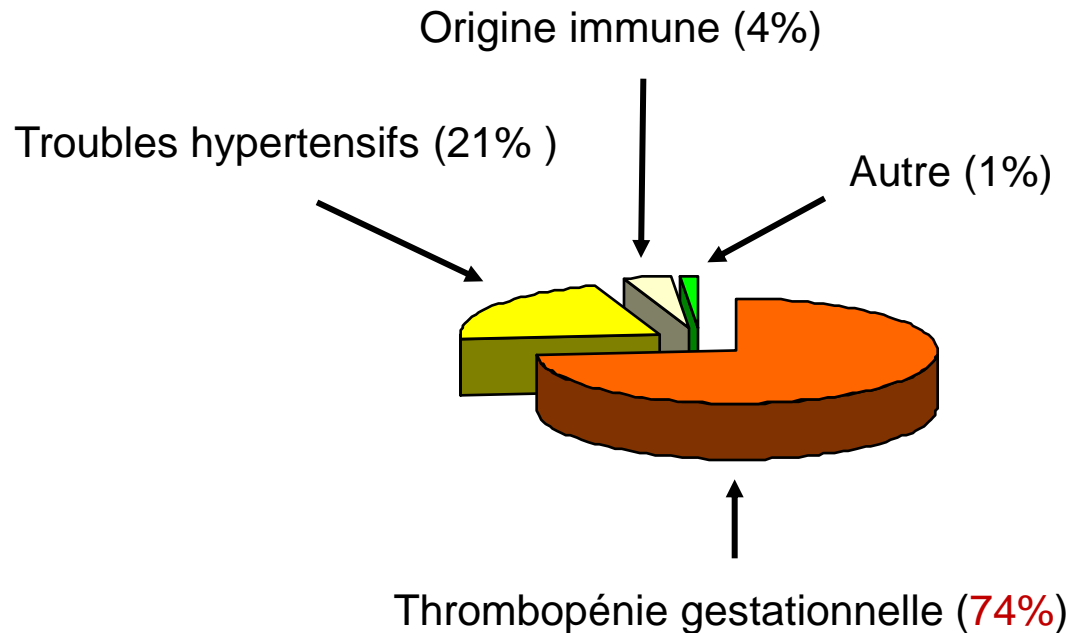
PTI – Grossesse

- **Fréquence de 1-2/1'000**
- **Diagnostic souvent difficile durant la grossesse**
 - diagnostic d'exclusion
- **Evolution du compte plaquettaire non prévisible**
- **Risques maternels durant la grossesse liés à :**
 - à la sévérité de la thrombopénie
 - aux effets secondaires du traitement
 - aux risque liés à la péridurale
- **Attitude « conservative » généralement proposée durant la grossesse**

Thrombopénie et grossesse

1^{er} & 2^{ème} trimestre **PTI** = 1^{ère} cause de thrombopénie

3^{ème} trimestre



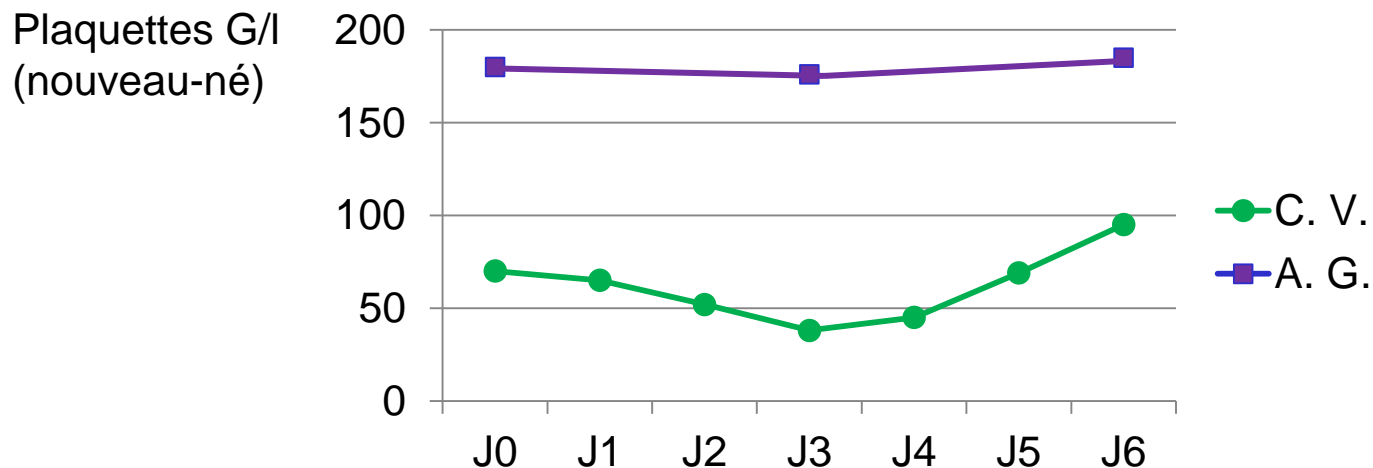
Cas cliniques 1 et 2

Mme Céline V., 25 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à 89 G/l
- Plaquettes à 154 G/l à 8 SA

Mme Ana G., 32 ans

- Bonne santé
- Consult. prénatale à 30 SA
⇒ thrombopénie à 92 G/l
- Plaquettes à 181 G/l à 7 SA



PTI – Nouveau-né

- **Passage transplacentaire des IgG**
 - thrombopénie chez 20-25% des nouveau-nés
 - plaquettes < 50 G/l chez 10%
 - hémorragie cérébrale chez 1-2% des nouveau-nés
- **Facteurs prédictifs de thrombopénie néonatale**
 - pas de relation entre pl. maternelles et foétales
 - pas d'influence du traitement maternel sur le compte plaquettaire foetal

Questions & remarques ?



Cas clinique 3

Mme Carla K., 35 ans

- Bonne santé
- Grossesse sp
⇒ accouchement à 40 SA
- Plaquettes
⇒ 221 G/l à 9 SA
⇒ 189 G/l à 41 SA (péridurale)

Nouveau-né

- Apgar 9/9/10
- Pétéchies à 12h de vie
⇒ thrombopénie à **11 G/l**

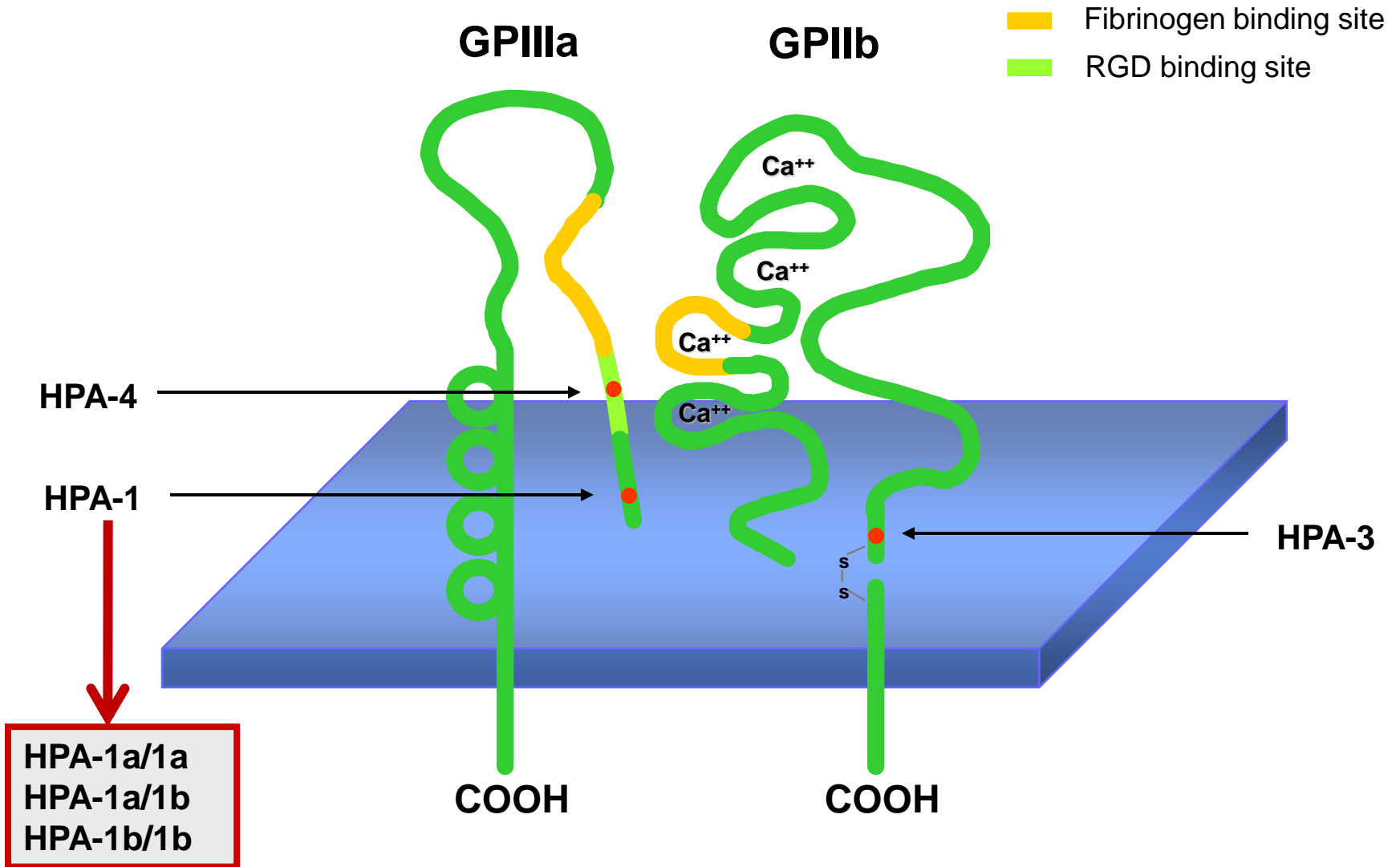


Qu'en pensez-vous ?

Allo-immunisation foeto-maternelle

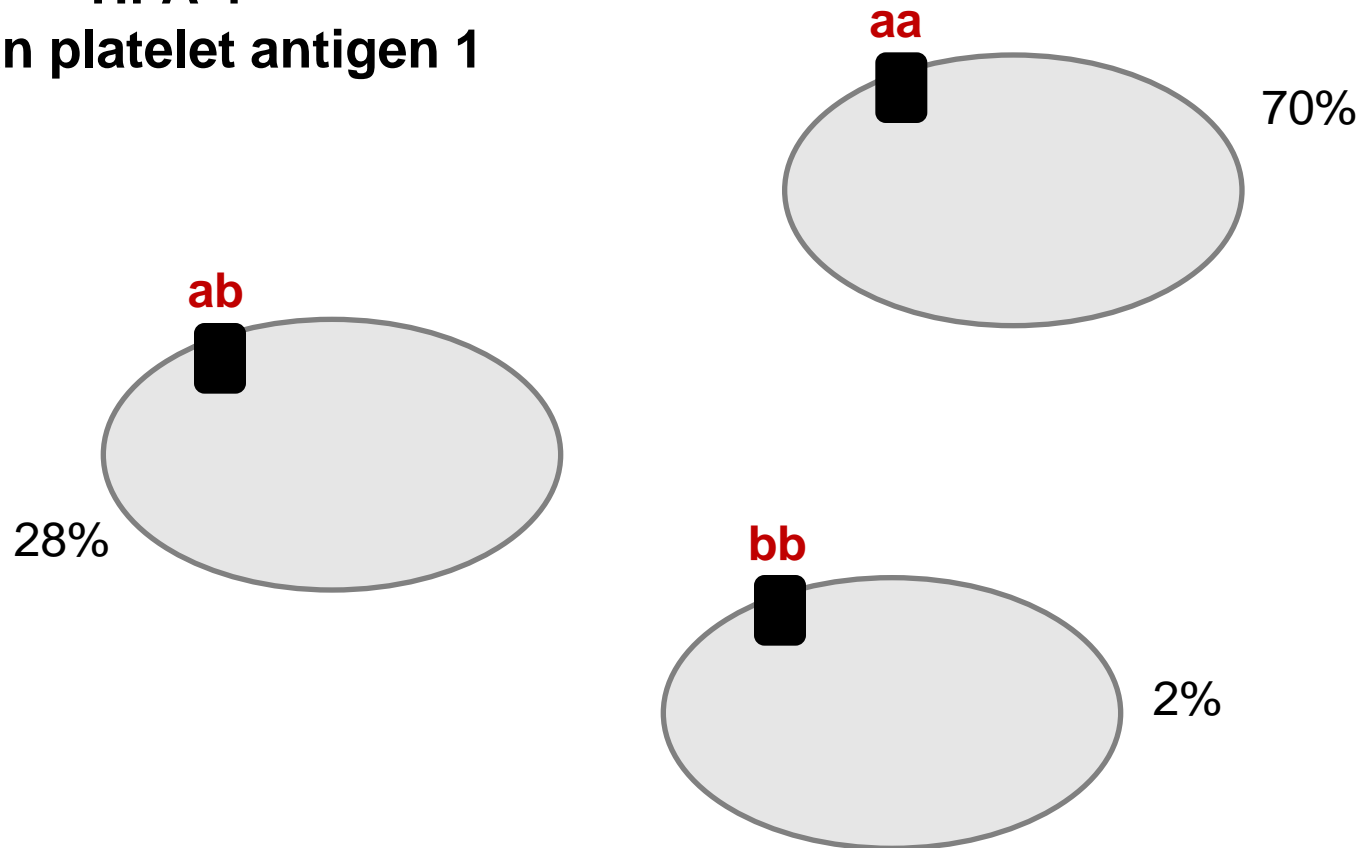
- **Anticorps maternels dirigés contre un antigène paternel présent sur les plaquettes fœtales**
- **Passage transplacentaire de l'anticorps (IgG) ⇒ destruction des plaquettes fœtales (in utero)**
- **Etudes prospectives : 1/1'000 naissances**
- **TNN dès la première grossesse dans 50% des cas**
- **Récidive lors des grossesses suivantes**
 - dans 90% des cas
 - thrombopénie souvent plus sévère

GPIIb-IIIa

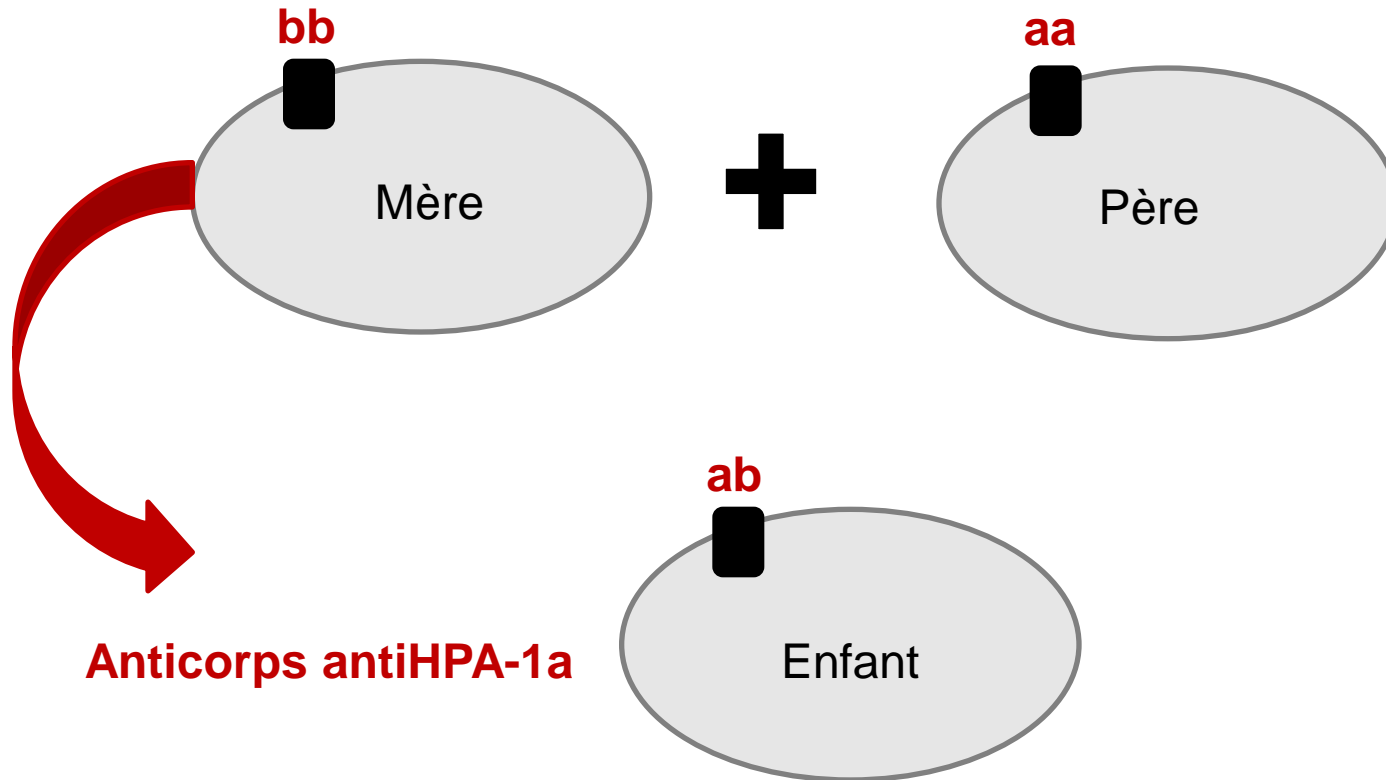


Les antigènes plaquettaire

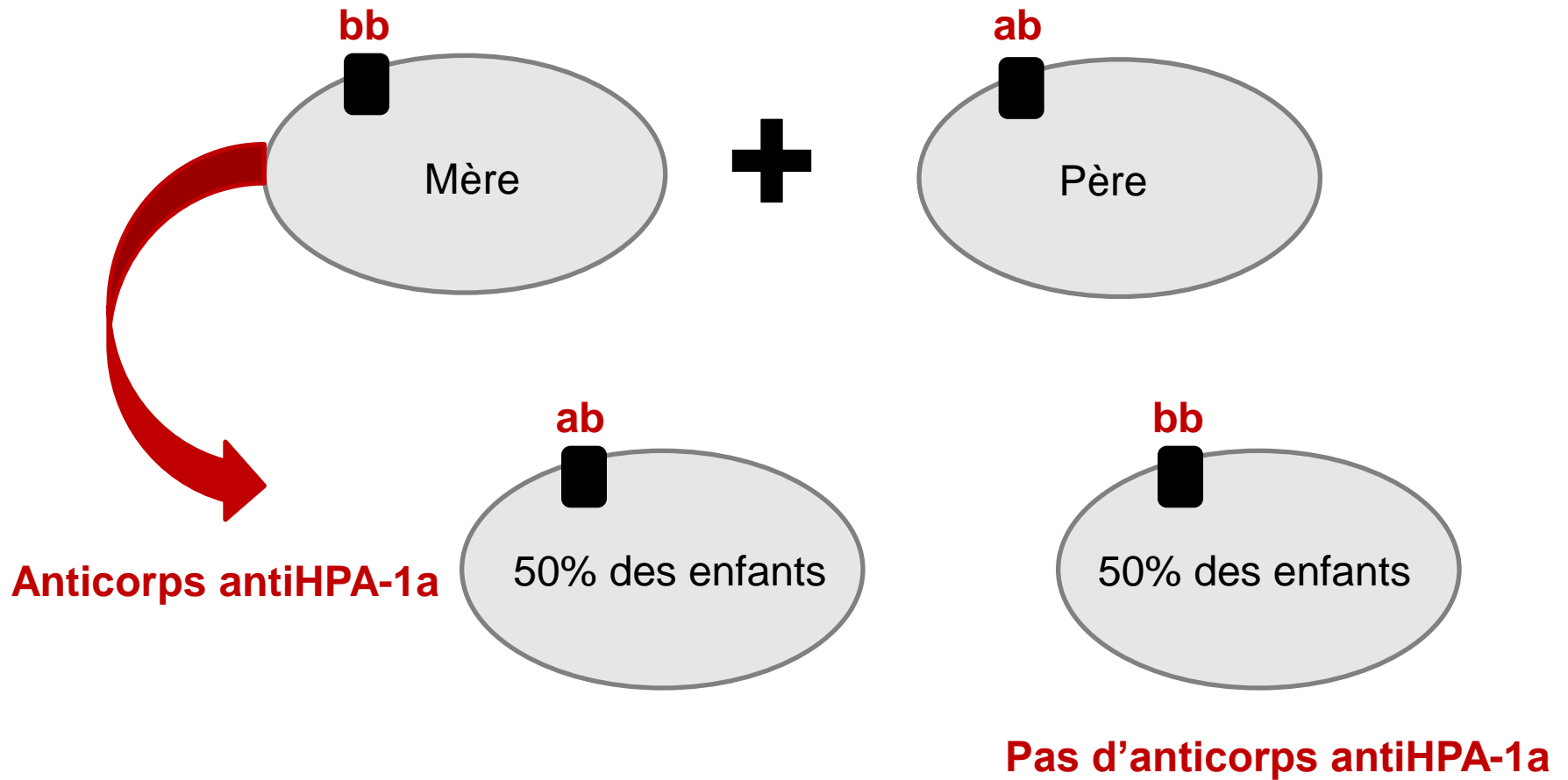
HPA-1 Human platelet antigen 1



Mère – Père – Enfant



Mère – Père – Enfant



TNN allo-immune

Dans population caucasienne

| Génotype maternel | Anticorps | Fréquence |
|-------------------|-------------|-----------|
| HPA-1b/1b | anti-HPA-1a | 75% |
| HPA-5a/5a | anti-HPA-5b | 20% |
| Autres | | 5% |

Questions & remarques ?



Cas clinique 4

Mme Clothilde A., 27 ans

- Bonne santé
 - Ill-geste, I-pare :
 - ✓ 22 ans : accouchement à 35 SA; RCIU important (1,7 kg)
 - ✓ 25 ans : FC à 7 SA
 - ✓ 27 ans : FC à 9 SA
- ⇒ plaquettes à 120 G/l
- ⇒ consultation car souhaite 2^{ème} enfant

Qu'en pensez-vous ?

Synd. des anticorps antiphospholipides

- Thromboses veineuses et/ou artérielles
 - Complications obstétricales
- et**
- Lupus anticoagulant
 - Anticorps anticardiolipines
 - Anticorps anti- β 2GPI

} clinique

} tests de laboratoire

Présents à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle



Premier(s) symptôme(s) d'un SaPL

| | |
|------------------------------------|------------|
| Thrombose veineuse profonde | 32% |
| Phlébite superficielle | 9% |
| Embolie pulmonaire | 9% |
| AVC | 20% |
| AIT | 7% |
| Infarctus du myocarde | 3% |
| Amaurose fugace | 3% |
| Gangrène digitale | 2% |

Premier(s) symptôme(s) d'un SaPL

Thrombopénie (< 100 G/l) 22%

Pertes fœtales 9%

Livedo réticulaire 20%



Autres symptômes

SaPL – Complication obstétricales

- ❑ **≥ 3 fausses couches spontanées ≤ 10 SA** (sans cause anatomique, hormonale ou génétique = caryotype normal)
ou
- ❑ **≥ 1 décès inexpliqué > 10 SA** (foetus sans anomalie morphologique)
ou
- ❑ **≥ 1 accouchement prématuré < 34 SA** d'un enfant morphologiquement normal, associé à une prééclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire

Cas clinique 4

Mme Clothilde A., 27 ans

- Bonne santé
 - Ill-geste, I-pare :
 - ✓ 22 ans : accouchement à 35 SA; RCIU important (1,7 kg)
 - ✓ 25 ans : FC à 7 SA
 - ✓ 27 ans : FC à 9 SA
- ⇒ plaquettes à 120 G/l
- ⇒ consultation car souhaite 2^{ème} enfant

Bilan sanguin :

Présence d'anticorps anticardiolipines et anti-B2GPI

Traitement

- **Prévention des fausses couches et des thromboses**
 - ✓ aspirine – HBPM à dose prophylactique dès test de grossesse positif ou confirmation de la grossesse par US (vers 6 SA)
 - ✓ toute la grossesse et 6 semaines postpartum

Résumé

- **Thrombopénie durant la grossesse = fréquent**
 - parfois difficile d'identifier une cause spécifique
 - pas de bons tests pour déterminer la cause
 - origine immune assez fréquente
 - thrombopénie gestationnelle = cause la plus fréquente de la thrombopénie du 3^{ème} trimestre
- **Suivi des plaquettes = très important**
 - chez la mère (risque hémorragique lors de la grossesse et surtout lors de l'accouchement, péridurale)
 - chez le nouveau-né