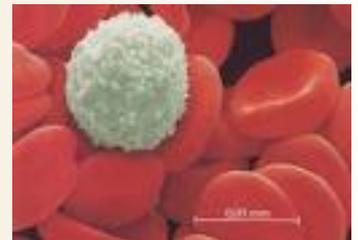
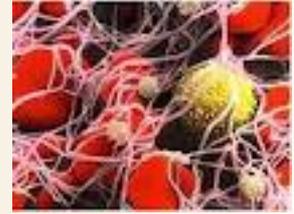


THROMBOPÉNIES AU COURS DE LA GROSSESSE



CARO SFAR Sept 2011

C Fischer. DAR Antoine Béclère

LES QUESTIONS QUE L'ON SE POSE

...

Quel(s) seuil(s) de définition ?

Qui, quand, comment traiter?

Quel(s) seuil(s) de risque hémorragique ?

Quel risque fœtal / néonatal?

Faut-il faire un bilan ?

- Quand ?
- Lequel ?
- Pour en faire quoi ?

ALR et thrombopénie

- Quel(s) seuil(s) ?

QUEL(S) SEUIL(S) DE DÉFINITION ?

Seuil théorique 150.000

THROMBOPÉNIE DU 3^{ÈME} TRIMESTRE

*Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold.
Boehlen F et al. Obstet Gynecol. 2000; 95*

6770 grossesses au 3^{ème} trimestre (témoins non enceintes)

Prévalence < 150.000 = 11.6%

Taux moyen: 213.000 (vs 248.000)

2.5^{ème} percentile: 116.000 (vs 164.000)

Parmi les patientes thrombopéniques (< 150.000)

79% entre 116 et 149.000: aucune complication maternelle relative
aucune thrombopénie néonatale sévère

CUT OFF PROPOSÉ AU 3^{ÈME} TRIMESTRE: 115.000

INCIDENCE TOTALE 6 À 15%

20% Pre eclampsie / HELLP syndrome

5% PTAI

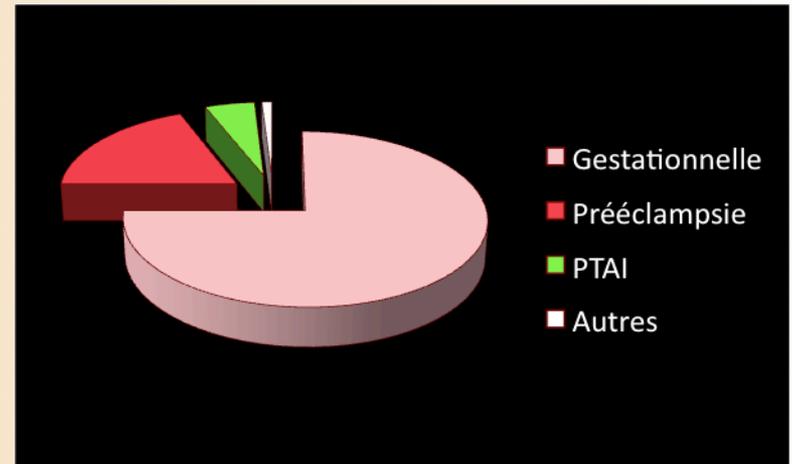
- Précoce (T1 T2) ou antérieure à la grossesse
- +/- Sévère (< 75 000)
- Risque fœtal / néonatal
- Persistance en PP (ou non...)

< 1% Autre

PTT, SHU, CIVD, Hémopathies, Toxiques...

75% Thrombopénie gestationnelle

- Asymptomatique
- Modérée (> 75 000)
- Pas d'atcd (sauf gestationnelle)
- 3^{ème} trimestre
- Pas d'atteinte fœtale
- Guérison spontanée en PP



QUELLES THROMBOPÉNIES (NE PAS) EXPLORER ?

Examen normal, pas d'histoire, thrombopénie modérée du 3^{ème} trimestre
→ Surveillance simple

$75\ 000 < T < 115\ 000$ au 3^{ème} T
→ NFS, Bilan Hépatique, protéinurie, sérologies

- Précoces (T1 / T2) ou antérieures à la grossesse
- Sévères ($< 75\ 000$) et/ou symptomatiques
- Associées à une complication obstétricale

→ QUEL BILAN ?

PTAI ET GROSSESSE

5% des thrombopénies gestationnelles
1 / 1000 à 10.000 grossesses
1^{ère} cause de thrombopénie du 1^{er} Trimestre

PTAI HORS GROSSESSE

Aucun critère diagnostique spécifique
Incidence 10 à 25/100.000, prédominance féminine
Risque de saignement majeur si < 10.000 plq

Si asymptomatique et > 30.000 plq
⇒ Surveillance simple recommandée

PTAI QUELS ANTICORPS ?

Toute plaquette accumule des IG plasmatiques sur sa surface
(*voie principale de clearance plaquettaire*)

⇒ démonstration « in vitro » de la spécificité des Ac difficile ++

COOMBS plaquettaire

- Auto anticorps **FIXÉS** sur la membrane
- Cibles antigéniques: GP IIb-IIIa / GP Ib-IX / GP Ia-IIa / GP IV

Processus auto-immun

=

Présence d'IG **EN**

EXCÈS

Ig G >> Ig M ...>>>Ig A

PTAI : QUELS TESTS ?

Immunofluorescence ⇒ excès d' IG fixés (anti GPIIb/IIIa et anti GPIb) (pas de auto Ac)
MAIPA ⇒ IG spécifiques (anti GPIIb/IIIa et anti GPIb)

PIFT « Platelet Immunofluorescence Test »

- Sensibilité

MAIS UN RÉSULTAT NÉGATIF N' EXCLUT PAS LE DIAGNOSTIC
MÊME LES MAIPA TESTS PEUVENT ÊTRE POSITIFS

MAIPA : sensible et spécifique

Ac fixés dans 75% des PTAI

Ac circulants dans 50% des PTAI

Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigen

Recommandation American Society of Hematology

« The diagnostic of ITP during pregnancy does not require special laboratory testing »

PTAI QUEL SEUIL HÉMORRAGIQUE ?

Saignement majeur →

Saignement spontané requérant des soins →

Saignement spontané auto limité →

Saignement mineur post traumatique →

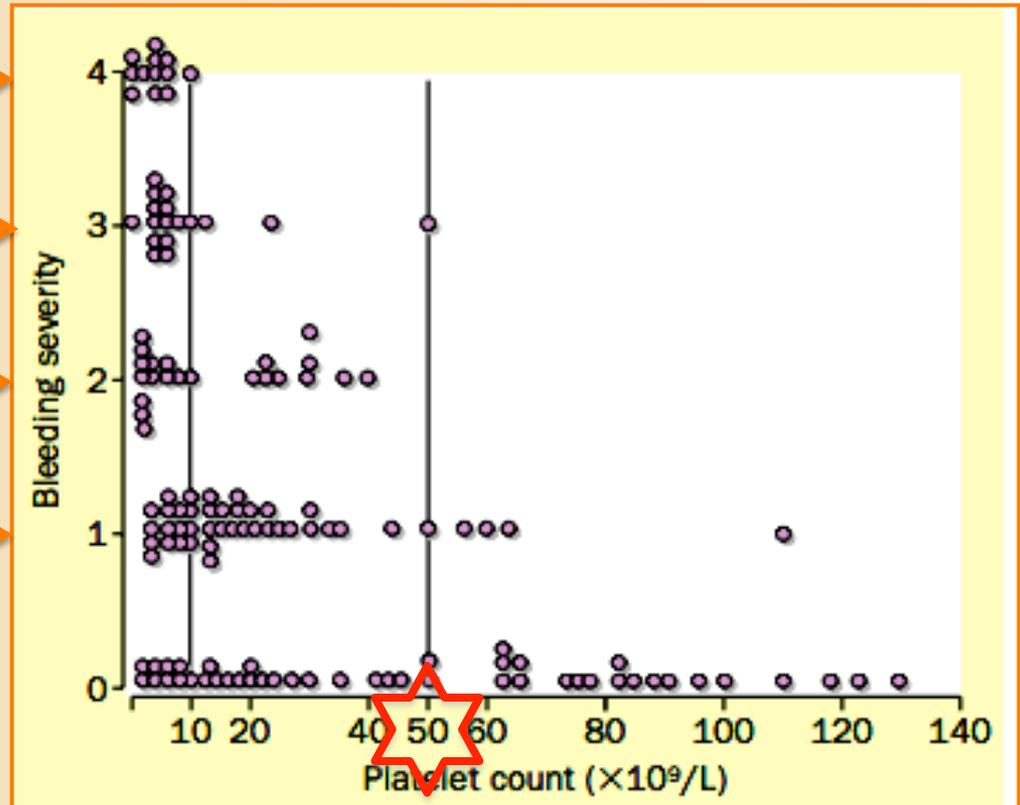


Figure 2: **Bleeding severity in relation to the platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura**

PTAI: QUEL RISQUE FOËTAL?

Passage transplacentaire d'Ig: non prédictible
→ 5 à 15% des nouveaux nés seront thrombopéniques

Aucune corrélation retrouvée entre taux de plaquettes néonatales et

- Sévérité de la thrombopénie maternelle
- Taux d'anticorps circulants maternels

Intervient sûrement:

- Maturité du SRE fœtal
- Taux de mégacaryocytopoïèse foetale

SEUL FACTEUR PRÉDICTIF
GROSSESSES ANTÉRIEURES AVEC THROMBOPÉNIE NÉONATALE

LE TRAITEMENT DE LA MÈRE N' A AUCUN BÉNÉFICE
SUR LA THROMBOPÉNIE FŒTALE OU NÉONATALE

- Mortalité néonatale < 1%
- Incidence de thrombopénie néonatale sévère (<50.000) 8.9 à 14.7%
- HIC : 0 à 1.5% (parmi nouveaux nés thrombopéniques)
- Risque hémorragique maximum à 24-48h de vie
- Pas de preuve du bénéfice de la césarienne



**LE MODE D' ACCOUCHEMENT NE DÉPEND QUE DES INDICATIONS OBSTÉTRICALES
NIVEAU III, RECOMMANDATION GRADE B**

~~Ponction de sang foetal~~

PTAI : LES TRAITEMENTS

CORTICOÏDES

Aucun essai randomisé comparatif chez la femme enceinte

IMMUNOGLOBULINES

SPLÉNECTOMIE

AUTRES (Immunosuppresseurs, rituximab...)

PTAI Réponse aux traitements

	TOTAL	RÉPONSE COMPLÈTE	RÉPONSE PARTIELLE	NON RÉPONSE	NON DOCUMENTÉ
Aucun traitement	82				
Tous traitements	37	6	11	9	11
Corticoïdes	8	8	1	2	1
Immunoglobulines	20	4	7	5	4
Corticoïdes + Immunoglobulines	7	1	1	3	2
Corticoïdes + Immunoglobulines + anti D	1	0	0	0	1
Corticoïdes + anti D	1	0	1	0	0

*A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura
Webert K et al. Blood 2003;102*

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Au cours des 2 1ers trimestres un traitement est indiqué si

- ★ Symptomatologie hémorragique
- ★ Plaquettes < 20.000 (à 30.000)
- ★ Procédure invasive

Au 3^{ème} trimestre le traitement est fonction du risque hémorragique maternel

Un taux de 50.000 plq est compatible avec la réalisation d'une césarienne

« Un seuil de 75.000 plq est requis par les anesthésistes pour la réalisation d'une ALR... »

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

1^{ère} ligne: Prednisone faible dose (10-20mg/j)
puis ajustée à la dose minimum (niveau IV)

2^{nde} intention: Ig IV 1g/kg/j 1 à 2 jours
éventuellement répétée (niveau IV)

Ig anti D (patiente Rh+): 50 à 75 µg/kg (niveau II b)

Si échec

Methylprednisolone forte dose (1g) + Ig IV (niveau III)

Splénectomie (< 3^{ème} T)

PTAI / THROMBOPÉNIE GESTATIONNELLE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ?

~~Immunofluorescence
AIPA test
Peuvent être positifs...
ou négatifs...
dans les 2 cas~~

RISQUE FŒTAL ET NÉONATAL

- PTAI: 5 à 15% (risque HIC < 1%)
 - TG: 0.1% (risque HIC = 0)

ARGUMENTS

- Antécédents
- Sévérité
- Terme de survenue
- Cinétique
- Evolution en post partum

Une thrombopénie gestationnelle peut être une manifestation modérée et transitoire d'un PTAI

EVALUER LE RISQUE HÉMORRAGIQUE FOËTAL ET NÉONATAL

Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia
Burrows R. N Eng J Med 1993; 329

15 932 naissances

Incidence thrombopénie neonatale < 50.000 = 0.12%

Incidence thrombopénie maternelle < 150.000 = 6.6%

6 nouveaux nés < 20.000 tous par allo immunisation
 Dont 3 avec HIC in utéro (1 décès)

	< 150.000				> 150.000		
	T G	HTA	PTAI	Allo immun	HTA	PTAI	Allo immun
n	756 (73.5%)	216 (21%)	31 (3%)	3	1198	15	15
Plq nv-né < 50.000	1 (T21)	4	2	3	1	2	6

Aucune complication hémorragique fœtale ou néonatale imputables dans les autres groupes

THROMBOPÉNIE FOËTALE ALLOIMMUNE

Equivalent plaquettaire de l'alloimmunisation Rh
Ag HPA-1 et 2 (allèles a et b). HPA-1a dans 50% des cas

Incidence: 1 à 2/1000 naissances
Risque de récurrence: 10% (A-1a)

RIEN A VOIR.....

PAS DE THROMBOPÉNIE MATERNELLE

RISQUE HÉMORRAGIQUE FOËTAL ET NÉONATAL +++ (10 À 20% IC)

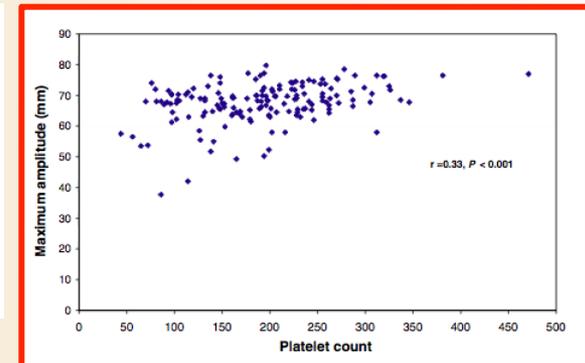
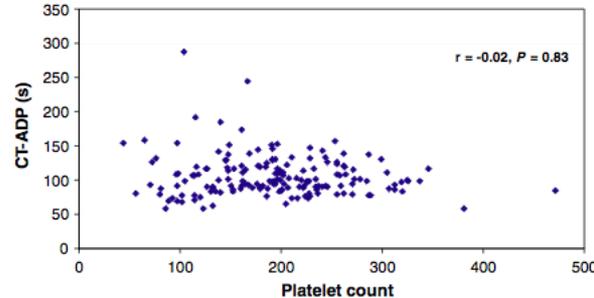
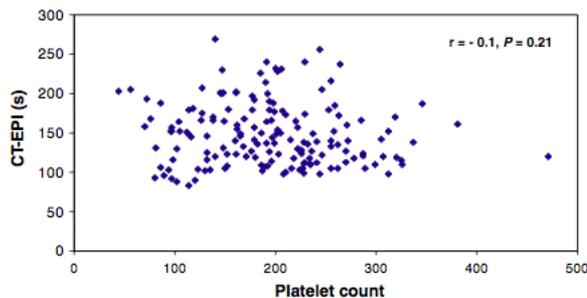
PEUT-ON ÉVALUER LA FONCTION PLAQUETTAIRE EN CAS DE THROMBOPÉNIE?

PFA-100® Platelet Function Analyzer: simulation l' hémostase primaire
passage de sang total citraté à travers un orifice membranaire collagène
recouvert d' un activateur plaquettaire: EPI ou ADP.

→ Mesure du « Temps d' Occlusion (TO) »

TEG Thromboelastogramme mesure l' élasticité du caillot
(coagulation totale et fibrinolyse)

→ Amplitude Maximum (MA) corrélée à la fonction et au taux plaquettaire



Pas de corrélation entre taux de plq et TO

Corrélation MA / Taux de plq

PRE ECLAMPSIE ET HELLP SYNDROME

➤ N' est définie qu' à partir de 20 SA

➤ La thrombopénie peut être inaugurale

- Adhésion plaquettaire à l' endothélium activé
→ ↗ clearance plaquettaire
- Activation plaquettaire par ↗ génération de thrombine

➤ Thrombopénie foetale possible

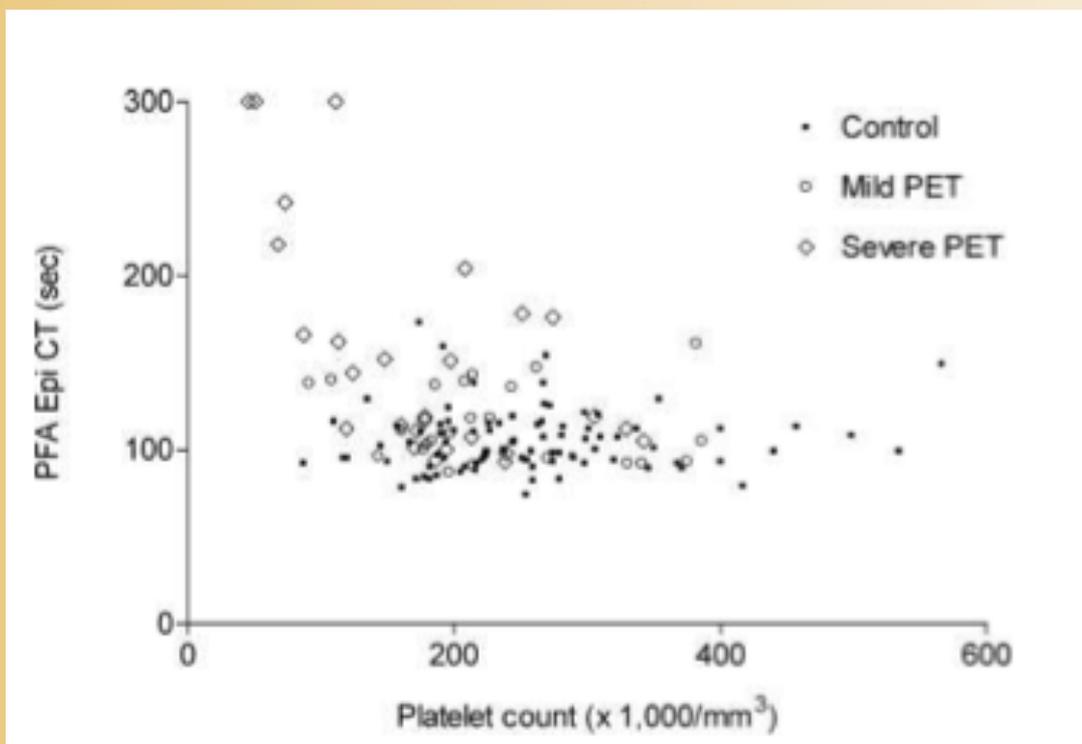
Liée au RCIU et à l' hypoxémie / acidose

Liée à la prématurité

Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyser (PFA-100® and thromboelastograph®)

Davies J et al. Anesth Analg 2007; 104

30 à 50% de thrombopénies < 150.000 dans la pré éclampsie sévère
 + Dysfonction plaquettaire intrinsèque indépendante du taux (activation endothéliale)



Population générale
TO 110 s

	Controls (n = 93)	Mild PET (n = 23)	Severe PET (n = 27)
r (mm)	4.5 (1.8)	4.9 (1.9)	5.2 (2.5)
K (mm)	1.4 (0.5)	1.4 (0.4)	2.0 (1.7)*
MA (mm)	73 (5)	73 (5)	71 (8)
α-angle (°)	70 (9)	71 (6)	66 (11)
PFA-100® CT (s)	105 (18)	115 (22)	155 (65)†

Microangiopathies Thrombotiques PTT et SHU atypique

Incidence 1/25.000 grossesses

Non spécifiques de la grossesse mais favorisée par... (effet trigger)

- Anémie Hémolytique Microangiopathique
- Thrombopénie
- Troubles neurologiques (PTT)
- Fièvre
- Insuffisance rénale (SHU)

Ne guérit pas (ou survient) en post partum
Répondent aux échanges plasmatiques
Transfusions plaquettaires aggravantes

PTT Physiopathologie

↘ ↘ ADAMTS 13 (mutation ou acquis)

A Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin-1-like domains

Adhésion des multimères vWF aux cellules endothéliales

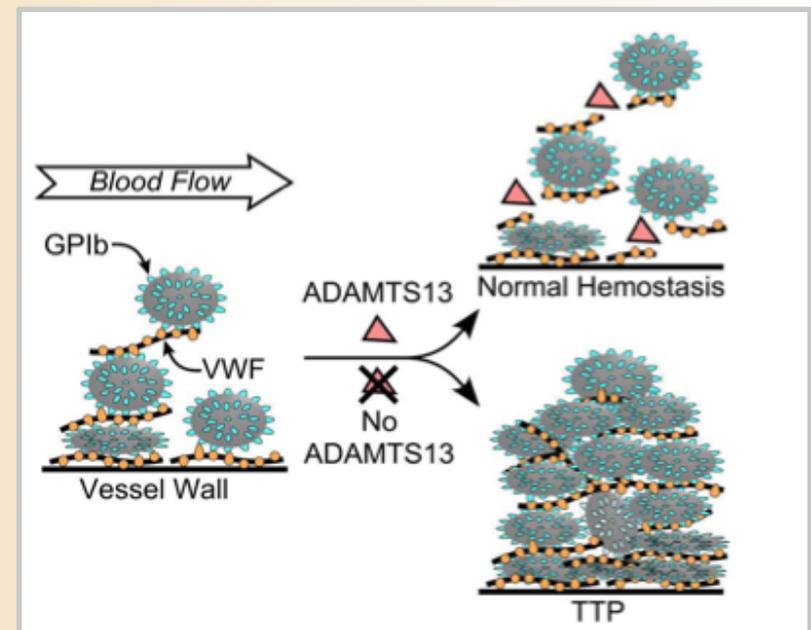
Adhésion plaquettaire au vWF via GPIb

ADAMTS 13 clive multimères de vWF

En l'absence d'ADAMTS 13 l'accumulation plaquettaire n'est pas régulée

→ formation de thrombi microvasculaires

→ thrombopénie par consommation



WILLEBRAND 2B

Anomalie qualitative

Autosomale dominante

↗ affinité du vWF pour la GPIb α plaquettaire

Thrombopénie fluctuante (plq géantes, amas)

Peut apparaître pendant la grossesse

Diagnostic parfois difficile

vWF ↘ ou N

vWF:RCo ↘ ou N

⇒ Biologie moléculaire

AUTRES ÉTIOLOGIES

SHAG

Pathologie rare du 3^{ème} trimestre
La thrombopénie s'inscrit dans le cadre d'une CIVD
(↘ synthèse hépatique de l'antithrombine)

SAPL

Thrombopénie 20 à 30%
En relation avec AC spécifiques et/ou fixation des APL sur les plqs
Les conséquences ne sont pas les mêmes +++

Autres

HIV
LED
Médicamenteuses (quinine, rifampicine, Bactrim... ≈ 100) TIH
CIVD (HRP, ELA, MFIU...)
May Hegglin, Wiskott-Aldrich, Bernard Soulier
SAM

Fausses thrombopénies

Agrégation in vitro par AC anti plq « naturels » EDTA dépendants
Incidence (population générale) = 1/1000
Non sensible sur citrate de Na

ALR ET THROMBOPÉNIE

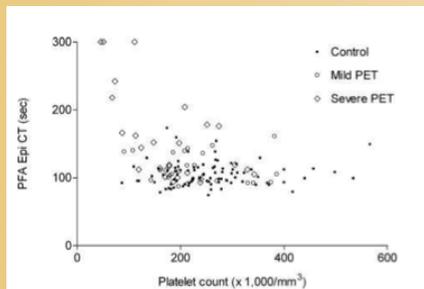
	ALR			Complications	
	n				
	P<100.000	50<P<100.000	P<50.000		
Robin 1988	7	3	0	0/3	
Rasmus 1989	24	10	4★	0/14	★1 transfusion
Shalev 1996	45	45	0	0/45	
Beilin 1997	80	30	0	0/30	
Webert 2003	?	25	1	0/26	
Frenk 2005	177	166	4★	0/170	★4 transfusions
Deruddre 2006	32	6	0	0/6	
Tanaka 2008	75	47	0	0/47	
Total	440+	332	9	0/341	

Attention aux plaquettes « prééclamptiques »...

CASE REPORT

Spinal haematoma following epidural anaesthesia in a patient with eclampsia

T. S. T. Yuen,¹ J. S. W. Kua² and I. K. S. Tan³



Summary

A patient with a twin pregnancy required a Caesarean section for severe pre-eclampsia. Her platelet count was $71 \times 10^9 \cdot l^{-1}$. Epidural anaesthesia was performed after platelet transfusion. A spinal epidural haematoma was diagnosed postoperatively. A generalised tonic-clonic seizure sparing the lower limbs enabled early diagnosis to be made. The patient recovered with no permanent neurological damage after laminectomy and clot removal. The risks and benefits of regional techniques require careful consideration, and postoperative monitoring for recovery of neural blockade is essential.

Malgré le tableau précédent....

Parce que la fréquence de cette complication est très rare
(1/150.000 à 1/500.000)

RPC SFAR 2006

« En cas de thrombopénie connue, isolée et stable en fin de grossesse, Une numération $> 75\ 000$ plaquettes/ml n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie péri médullaire....

En dessous de cette valeur seuil, le risque hémorragique est inconnu et La décision de réaliser l'APM doit se faire en fonction de l'évaluation de la balance bénéfice risque pour chaque patiente.

....Le retrait d'un cathéter est une période à risque identique à la ponction...

QUEL SEUIL DE PLAQUETTES POUR L'ALR CHEZ LA PATIENTE PRÉ ÉCLAMPTIQUE ?

« En cas de prééclampsie avec thrombopénie, une APM est réalisable si la numération plaquettaire est stable avec des valeurs > 80 000 plaquettes/ml pour la péridurale (50 000 pour la rachianesthésie), qu'il n'existe pas de troubles de la coagulation associés et que le geste soit le moins invasif possible et réalisé par un praticien expérimenté.

RPC SFAR 2006

- ✓ Un taux de plaquettes seul ne suffit pas
- ✓ Tenir compte d'une altération fonctionnelle potentielle
- ✓ Cinétique des paramètres
- ✓ Clinique (sévérité de la PE++)
- ✓ Balance bénéfique / risque +++

Quelques réponses aux questions précédentes...

SEUIL DE DÉFINITION

150.000 T1 T2,
Plutôt 120.000 au 3^{ème} trimestre

BILAN

Pas d'indication pour Coombs, MAIPA, PIFT....
Le diagnostic différentiel PTAI / TG n'est pas biologique
Examens orientés si signes associés (HTA...)

RISQUE FCËTAL

Ne justifie pas la PSF

Quelques réponses aux questions précédentes....

RISQUE HÉMORRAGIQUE SPONTANÉ

Très bas dans le PTAI, nul en cas de TG

Surtout lié à la pathologie associée (Prééclampsie, PTT, Willebrand)

TRAITEMENTS

Surtout à discuter au moment de l'accouchement

ALR

Le seuil de 80.000 est-il à moduler ?

- Peut être à la baisse en cas de TG et de PTAI
- Peut être à la hausse en cas de PE sévère