

Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)

Groupe de travail en Immunologie Plaquettaire

Sous-groupe « allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire »

Second thème : prise en charge des grossesses à risque dans un contexte d'incompatibilité fœto-maternelle plaquettaire et/ou d'allo-immunisation

Objectifs :

- Etablir un consensus sur la prise en charge des grossesses à risque.
- Etablir un consensus sur les modalités d'accouchement d'une telle grossesse.

Composition du sous-groupe : 55 membres au démarrage du projet en Septembre 2019 (26 biologistes, 15 hématologues, 7 obstétriciens, 7 pédiatres/néonatalogistes).

Méthodologie :

- Traduction des recommandations publiées par le groupe international ICTMG (Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. British J of Haematology, 2019, 185, 549-562).
- Discussion en réunion présentielle (11 Septembre 2019, Hôpital Robert Debré, Paris).
- Enquête en ligne (recueil des réponses entre le 12/11/2019 et le 29/01/2020).
- Modification du texte en fonction des commentaires.
- Synthèse présentée et discutée en réunion téléphonique le 29/01/2020.
- Document de synthèse validé définitivement le 23/09/2020, sur la base d'un consensus $\geq 90\%$.

Centres ayant répondu au questionnaire (par ordre alphabétique du site) :

Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Créteil/Clamart, Genève, Grenoble, Liège, Lille, Lyon, Marseille, Nantes, Nîmes, Paris (hôpitaux Necker, Robert Debré et Trousseau), Poitiers, Rennes, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours.

Prise en charge anténatale

1/ Women with FNAIT in a previous pregnancy or sisters of women with FNAIT should be referred to fetal medicine centres (very low evidence, strong recommendation).

Les femmes avec un antécédent de TFNAI lors d'une grossesse précédente, ou avec un tel antécédent chez une ou plusieurs de leurs sœurs, devraient être orientées vers des centres de médecine fœtale (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

Les femmes avec un antécédent de TFNAI lors d'une grossesse précédente ou avec un tel antécédent chez une ou plusieurs de leurs sœurs devraient être orientées vers des centres de médecine fœtale en préconceptionnel ou dès le début de la grossesse (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Commentaire :

Les « centres de médecine fœtale » sont les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Pré-Natal (CPDPN) en France ou équivalent dans d'autres pays. Il est à la charge du coordinateur du CPDPN local de déléguer le dossier au « groupe multidisciplinaire local régional TFNAI » lorsque le laboratoire lui transmet les éléments nécessaires à la prise en charge de la grossesse.

2/ Fetal HPA typing, preferably using non-invasive methods, if adequately quality assured, should be performed during pregnancy when the father is unknown, unavailable for testing, or heterozygous for the implicated antigen (moderate evidence, strong recommendation).

Le génotypage HPA du fœtus, de préférence par des méthodes non invasives, devrait être effectué durant la grossesse lorsque le père n'est pas connu, ou non disponible pour un typage HPA, ou hétérozygote pour l'antigène HPA en cause (niveau de preuve modéré, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

Le génotypage HPA du fœtus devrait être effectué durant la grossesse lorsque le père n'est pas connu ou non disponible pour un typage HPA ou hétérozygote pour l'antigène HPA en cause. Ce génotypage HPA devrait être réalisé par des méthodes non invasives, si possible. L'intérêt d'un génotypage fœtal invasif doit être analysé au cas par cas, en fonction des antécédents obstétricaux. Il ne devrait être réalisé que si la décision d'un traitement anténatal maternel dépend du résultat (niveau de preuve modéré, recommandation forte).

Commentaire :

La question du diagnostic prénatal (DPN) non invasif ne se pose que si cette analyse est effectivement réalisable et si elle est remboursée.

3/ In patients identified by screening or sisters of patients with FNAIT, the presence and/or concentration of HPA antibodies in subsequent pregnancies may be useful to determine the risk of FNAIT (low evidence, weak recommendation).

Chez les femmes identifiées par un dépistage ou chez leurs sœurs (à risque d'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire), la détermination de la présence et/ou la concentration des anticorps anti-HPA lors d'une grossesse suivante peut être utile pour déterminer le risque de TFNAI (niveau de preuve faible, recommandation faible).

Reformulation proposée par le groupe :

Chez les femmes à risque, la recherche d'anticorps anti-HPA lors d'une grossesse suivante peut être utile pour déterminer le risque de TFNAI (niveau de preuve faible, recommandation faible).

Commentaires :

Les femmes suivantes sont considérées à risques d'allo-immunisation :

- *Femme avec antécédent de thrombopénie fœtale/néonatale inexpliquée en présence d'une incompatibilité HPA-1 sans mise en évidence d'anticorps anti-HPA-1a (pas de consensus concernant les autres incompatibilités HPA).*
- *Femme HPA-1bb de découverte fortuite (sans antécédent de TFNAI).*
- *Sœur(s) HPA-1bb d'une femme ayant un antécédent de TFNAI sur allo-immunisation anti-HPA-1a.*

4/ Consecutive assessments of levels of anti-HPA-1a antibody in HPA-1a-immunized women, using the monoclonal antibody immobilization of platelet antigen (MAIPA) assay, may be useful in identifying risk of FNAIT. Antibody levels should be expressed in IU/ml and not as titres if used for this purpose (low evidence, weak recommendation).

Le suivi de la concentration des anticorps anti-HPA-1a (par la méthode MAIPA) chez les femmes immunisées peut être utile pour identifier le risque de TFNAI. La concentration des anticorps devrait être exprimée en UI/mL et pas en titre (niveau de preuve faible, recommandation faible).

Reformulation proposée par le groupe :

Le suivi de la concentration des anticorps anti-HPA-1a (par la méthode MAIPA) chez les femmes immunisées peut aider à évaluer le risque de TFNAI, même s'il n'y a pas d'attitude clairement définie concernant l'introduction et l'adaptation du traitement en fonction de la concentration des anticorps anti-HPA-1a. La concentration des anticorps devrait être exprimée en UI/mL et pas en titre (niveau de preuve faible, recommandation faible).

Commentaires :

- La détermination de la concentration n'est actuellement disponible que pour les allo-anticorps anti-HPA-1a. Les quantifications doivent être réalisées dans un centre expert, identique pendant toute la grossesse, de façon à pouvoir suivre la cinétique durant la grossesse. Les laboratoires en capacité de réaliser les quantifications doivent être identifiés. Ils doivent réaliser une quantification du sérum antérieur en parallèle du sérum d'intérêt, afin de pouvoir interpréter correctement l'évolution de la concentration.*
- S'il est décidé de suivre la concentration des anticorps anti-HPA-1a, il est important que les résultats soient rendus par le laboratoire dans un délai raisonnable (< 15 jours), pour permettre d'adapter éventuellement la prise en charge de la grossesse (traitement anténatal, voie d'accouchement, mise à disposition de concentrés plaquettaires HPA-compatibles, etc.).*
- Lorsqu'elle est mesurée avant tout traitement anténatal, la concentration peut aider à évaluer le risque de thrombopénie fœtale. Le suivi de la concentration pendant le traitement anténatal aux IVIg peut permettre d'évaluer le risque de thrombopénie néonatale sévère.*
- La question de la facturation de cet examen et du cadre réglementaire dans lequel il est réalisé.*

5/ HLA DRB3*01:01 typing of HPA-1b1b women (including sisters) considering pregnancy should be used to identify women who have a low risk of developing anti-HPA-1a antibodies (moderate evidence, strong recommendation).

*Le typage HLA-DRB3*01:01 des femmes HPA-1bb (y compris leurs sœurs) envisageant une grossesse devrait être réalisé pour identifier les femmes à faible risque de développer des anticorps anti HPA-1a (niveau de preuve modéré, recommandation forte).*

Reformulation proposée par le groupe :

*Le typage HLA-DRB3*01:01 des femmes HPA-1bb non-immunisées (y compris leurs sœurs) envisageant une grossesse est recommandé pour identifier les femmes à faible risque de développer des anticorps anti HPA-1a.*

Commentaires :

- Le résultat du typage HLA-DRB3 doit être discuté au cas par cas de façon pluridisciplinaire.*
- Le suivi de l'apparition des anticorps anti HPA-1a reste indispensable quel que soit le typage HLA-DRB3. Toutefois la fréquence du suivi pourra être adaptée selon le typage HLA-DRB3 de la femme enceinte (par exemple mensuellement en cas de présence de l'allèle HLA-DRB3*01:01 et trimestriellement en l'absence de l'allèle).*
- La question se pose également pour le typage HLA-DRB4*01:01.*

6/ Antenatal intravenous immunoglobulin (IVIg) administration to the mother, commencing at 12–16 weeks gestation, should be suggested to all women in a subsequent pregnancy with maternal fetal incompatibility who have had a previous fetus or neonate with FNAIT-related ICH (very low evidence, strong recommendation).

L'administration anténatale d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) à la mère devrait être proposée à partir de 12-16 semaines d'aménorrhée (SA) à toutes les femmes lors d'une grossesse suivante en présence d'une incompatibilité fœto-maternelle avec antécédent de TFNAI associée à une HIC (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

En cas d'antécédent d'HIC due à une TFNAI lors d'une grossesse précédente, l'administration anténatale d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) devrait être proposée à la mère lors de la grossesse suivante en présence d'une incompatibilité fœto-maternelle. Les IVIg devraient être administrées au plus tôt à 12 SA, idéalement avant 20 SA, à discuter au cas par cas (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Commentaires :

- *Les IVIg ne doivent être prescrites que si l'HIC survenue lors d'une précédente grossesse peut être attribuée à une allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire.*
- *Il n'y a pas de consensus dans le groupe concernant la nécessité de moduler le moment de l'introduction des IVIg en fonction du moment où l'HIC est survenue (in utero ou périnatale ou postnatale).*
- *L'indication à un traitement par IVIg et les modalités doivent aussi être discutées au-delà de 20 SA en cas de consultation tardive ou de découverte fortuite d'une allo-immunisation.*

7/ For all other pregnancies with a previous neonate with FNAIT (without ICH), administering antenatal IVIG to the mother should be discussed prior to a subsequent pregnancy or when pregnancy with maternal fetal incompatibility is confirmed (very low evidence, strong recommendation).

Pour toutes les autres grossesses avec un antécédent de TFNAI sans HIC, l'administration anténatale d'IVIg devrait être discutée avant la grossesse suivante ou dès confirmation que le fœtus est incompatible (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

En cas d'antécédent de TFNAI sans HIC, le dossier doit être discuté de façon pluridisciplinaire, au cas par cas, pour la gestion de la grossesse suivante dans sa globalité (traitement anténatal avec IVIg, place de la PSF, mode d'accouchement, prise en charge transfusionnelle de l'enfant).

8/ If antenatal intervention is required, IVIG administration to the mother should be started between 20 and 22 weeks (and not later than 24 weeks) gestation (very low evidence, strong recommendation).

S'il est décidé d'instaurer un traitement anténatal (TNFAI sans HIC), l'administration d'IVIg à la mère devrait commencer entre 20 et 22 SA (et au plus tard à 24 SA) (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

S'il est décidé d'instaurer un traitement anténatal (TNFAI sans HIC), l'administration d'IVIg à la mère devrait commencer à partir de 20 SA (et si possible avant 24SA).

9/ If corticosteroids are used with IVIG, dexamethasone should not be used because of the associated risk of oligohydramnios (low evidence, strong recommendation).

Si des corticostéroïdes sont utilisés avec les IVIg, la dexaméthasone ne devrait pas être utilisée en raison du risque associé d'oligohydramnios (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation des corticostéroïdes en association aux IVIg comme traitement maternel anténatal en cas de TFNAI. Toutefois, si des corticostéroïdes sont prescrits avec

les IVIg, la dexaméthasone ne devrait pas être utilisée (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Prise en charge de l'accouchement

1/ If the fetal platelet count is unknown, a planned delivery should be performed (very low evidence, strong recommendation).

Si la numération plaquettaire fœtale n'est pas connue, l'accouchement devrait être planifié (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

Si la numération plaquettaire fœtale n'est pas connue, les modalités de l'accouchement (y compris le mode d'accouchement) doivent être organisées de manière pluridisciplinaire en prenant en compte la disponibilité de spécialistes sur place (obstétricien, néonatalogue/pédiatre, anesthésiste, médecin responsable du conseil transfusionnel à l'EFS +/- hématologue) et d'un plateau adapté dans la maternité, ainsi que de la disponibilité d'au moins un concentré plaquettaire HPA-compatible dans la mesure du possible.

2/ If the fetal platelet count is unknown, assisted delivery and invasive procedures on the fetus during delivery should be avoided, including forceps, vacuum-assisted delivery, scalp blood sampling and scalp electrodes (very low evidence, strong recommendation).

Si la numération plaquettaire fœtale n'est pas connue, les techniques d'assistance à l'accouchement (instrumentation) et les procédures invasives sur le fœtus pendant l'accouchement devraient être évitées, y compris l'utilisation de forceps, de ventouses, le prélèvement de sang et la mise en place d'électrodes au niveau du scalp) (niveau de preuve très faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

Si la numération plaquettaire fœtale n'est pas connue, les procédures invasives sur le fœtus pendant le travail et l'accouchement sont contre-indiquées (prélèvement de sang au scalp, mise en place d'électrodes de scalp, utilisation de ventouse). L'extraction prudente par forceps doit être évaluée au cas par cas.

Commentaire :

La voie d'accouchement (césarienne ou voie basse) doit être discutée en fonction des antécédents obstétricaux et de la sévérité de la thrombopénie du précédent enfant.

3/ A cord blood sample should be sent for platelet count determination immediately after delivery (low evidence, strong recommendation).

Une numération plaquettaire au sang de cordon devrait être réalisée immédiatement après l'accouchement (niveau de preuve faible, recommandation forte).

Prise de position du groupe :

Le groupe est d'accord avec cet avis.

4/ HPA-selected platelets should be available at the time of delivery (low evidence, strong recommendation).

Des plaquettes HPA-compatibles devraient être disponibles au moment de l'accouchement (niveau de preuve faible, recommandation forte).

Reformulation proposée par le groupe :

Lors de la programmation de l'accouchement, la disponibilité d'au moins un concentré plaquettaire HPA-compatible devrait être prévue dans le centre de transfusion.

Commentaires :

- *Il est important que le centre de transfusion le plus proche du lieu d'accouchement soit averti de la grossesse en cours (dès la connaissance de l'allo-immunisation) et de la date d'accouchement en cas de césarienne programmée.*
- *Le groupe de travail propose la mise en place d'une fiche de liaison entre les différents intervenants.*