
« Thrombopénie néonatale allo immune par
immunisation anti-HLA, un diagnostic
méconnu »

Laure COTTA

Mémoire DES

Saint Etienne le 23 octobre 2008

INTRODUCTION

- Thrombopénies néonatales alloimmunes (TNAI):
 - 1/800-1000 naissances
 - Alloanticorps anti HPA-1a = 78-90%
 - AC anti-HLA :
 - 1/3 des grossesses
 - peu de cas rapportés

CAS CLINIQUE

- Mère
 - 30 ans, G2P2

- Enfant
 - Sexe féminin, Apgar 10/10/10, PN=3520 g.

- Signes cliniques
 - Pétéchies sur les bras, le thorax, les jambes.
 - Ecchymose jambe gauche.
 - Episode isolé d'hématémèse

-
- Biologie
 - Thrombopénie sévère à 13 G/L
 - Leucopénie à 6,6 G/L
 - Anémie 107 g/L

 - Echographies abdominale et transfontanellaire
 - pas de saignement

ETIOLOGIES ELIMINEES

■ Infectieuse

- Parvo B19, EBV, HSV, CMV, Syphilis, Toxoplasmose

■ Métabolisme B12

- Taux de folates, acide méthyl malonique

■ Myélogramme

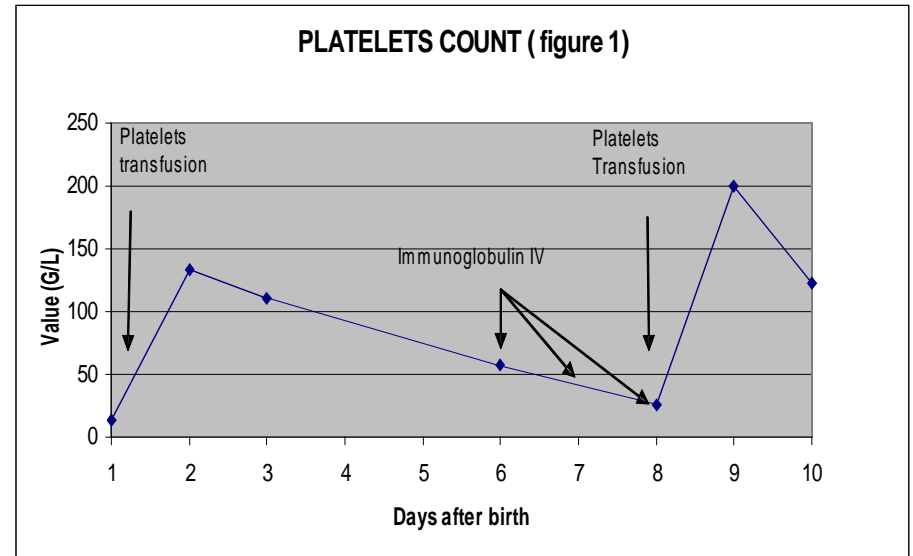
- Cytologie, immunophénotypage, caryotype

■ Anémie de Fanconi

- Taux de cassure caryolysine, radios pouces et avant bras

TRAITEMENT INITIAL

- Transfusions de plaquettes
 - à J1 (plaquettes=13G/L)
 - J8 (plaquettes=26 G/L)
- Immunoglobulines IV
 - (1g/kg/j) à J6,J7,J8
- Transfusion CGR à J8
 - (Hb=84 g/L)



MATERIEL ET METHODE

- Dépistage des AC anti-plaquettes spécifiques
 - Tests immunocapture direct et indirect
 - MAIPA
 - Echantillons avec réaction positive au dépistage
 - 3 GP plaquettaires, et 3 systèmes antigènes plaquettaires (HPA-1,-3,-5) sont testés avec 3 AC monoclonaux murins: GP Ib IX, GP Ia IIa, GP IIb IIIa
 - AC anti β 2 microglobuline ajouté

-
- Dépistage des AC anti-HLA spécifiques
 - Cytométrie en flux
 - Echantillon positif: test de lymphotoxicité
 - Test cross-match
 - Lymphocytes père+enfant, incubés avec sérum mère
 - Si AC de la mère, reconnaissent AG HLA père ou enfant: réaction cytotoxicité

 - Génotypages plaquettaire et HLA

RESULTATS

- Pas de thrombopénie maternelle auto immune
- Groupe sanguin mère et bébé identiques (A Rh1 D+)
- HPA-1, HPA-3, HPA-5 compatibles entre la mère et le bébé
- Sérum maternel à J1 et J 17, positif pour les anticorps anti HLA spécifiques
 - Spécificités contre HLA antigène du père et du bébé (A32 et B44)
 - Cross match:
 - sérum maternel / lymphocytes du bébé
 - sérum maternel / lymphocytes du père
 - fortement positif à J17.

HLA et génotype plaquettaire, observés chez la mère, le père, et l'enfant

Systeme plaquettaire	Alleles Mère	Alleles Père	Alleles Enfant
HPA-1	a+, b+	a+, a+	a+, b+
HPA-3	a+, b+	a+, b+	a+, b+
HPA-5	a+, a+	a+, a+	a+, a+
HLA antigens			
Classe I	A 03, B 07, B18	A 32, B 35 B44	A 03, 32, B18, B44

Test du cross match entre le sérum maternel, et les plaquettes du père et de l'enfant à J1 et J17.

Plaquettes du		Père	Enfant
Jour 1	Test	Résultats	Résultats
	Immunocapture Indirect MAIPA	Positif	ND*
	Anti-GP Ialla	Negatif	ND
	Anti-GP IIbIIIa	Negatif	ND
	Anti-GP IbIX	Negatif	ND
	Anti-β2m	Positif	ND
Jour 17	Immunocapture Indirect MAIPA	ND	Positif
	Anti-GP Ialla	ND	Negatif
	Anti-GP IIbIIIa	ND	Negatif
	Anti – GP IbIX	ND	Negatif
	Anti-β2m	ND	Positif

Résultats des allo-anticorps anti-plaquettes et anti-HLA, obtenus à J1 et J17 après la naissance.

	Jours après la naissance	Mère
AC anti plaquettes (Test indirect)	1	Positif
	17	Positif
AC anti plaquettes (MAIPA)	1	Négatif
	17	Négatif
AC anti HLA	1	Positif (A32, B44)
	17	Positif (B44)

DISCUSSION

- Incompatibilité materno foetale
 - Cible des AC = plaquettes

- Diagnostic des TNAI
 - arguments cliniques

- Complications
 - Complication redoutée, Hémorragie intra crânienne
 - 25 à 50% des cas in utero
 - 10 à 30 % des cas dans les premiers jours
 - Séquelles neurologiques, décès dans 25 %

TNAI par AC anti HLA un diagnostic discuté

- *Marshall et al 1994*: 600 femmes enceintes, AC anti plaquettes testés par cytométrie de flux: 15,8 % sont positifs avec AC anti HLA. Pas de thrombopénie retrouvée.
- *Panzer et al 1995*: 933 paires mère-enfant étudiées, 5 nouveaux-nés thrombopéniques avec AC anti-HLA.
- *King et al 1996*: AC anti HLA sont retrouvés chez 31% des femmes enceintes. 13% des sangs de cordon montrent des AC anti HLA, et 25% des nouveaux-nés avec les AC anti HLA sont sévèrement thrombocytopeniques.
- *Taaning 2000*: revue de la littérature; TNAI par AC anti HLA est un mythe.

TNAI par AC anti HLA: un diagnostic méconnu

- *Chow et al 1992*: nouveau-né sexe masculin, thrombopénique à 13 G/L, pas d'AC anti plaquettes retrouvés, mais AC anti HLA A2
- *Sasaki et al 2001*: nouveau-né sexe féminin, pétéchies et épistaxis à la naissance, 6 transfusions de plaquettes inefficaces, pas d'AC anti plaquettes retrouvés, AC anti HLA A2 et A24.
- *Saito et al 2003*: 11 AC anti-HLA spécifiques retrouvés. Leucopénie retrouvée dans les NAIT par AC anti-HLA A et HLA B, et non avec AC anti-HLA C
- *Moncharmont et al 2004*: nouveau-né sexe féminin, pétéchies à la naissance, AC anti HLA A68 et B53
- *Thude et al 2005*: AC anti-HLA B27

Notre observation

- Aucun mécanisme non immun détecté
- AC anti HLA positifs dans le sérum de la mère et de l'enfant après la naissance
- Plaquettes père et enfant réagissent avec ces AC
- Pas d'AC anti-plaquettes dans 2 prélèvements maternels J1 et J17
- AC anti-HLA A 32 et B44 positifs chez la mère (spécificité contre Ag père)
- Nécessité de transfusions plaquettaires

CONCLUSION

- Incidence TNAI par AC anti-HLA n'est pas clairement établie
- Recherche systématique dans les TNAI, quand AC anti HPA négatifs?
- Envisager une étude prospective pour
 - déterminer l'incidence,
 - la fréquence des complications,
 - le risque de récurrence,
 - et la prise en charge
- Evaluer le coût/bénéfice pour le patient
- Diagnostic encore mal connu au sein des services