ASSISTANCE PUBLIQUE
HÔPITAUX DE PARIS

UNIVERSITÉ PARIS VAL de MARNE
CONNAISSANCE ACTION

Thrombopénie et grossesse

Stéphanie GUILLET

Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte

Service de Médecine Interne, CHU H MONDOR, Créteil

CeReCAI
Centre De Référence
Cytopénies Auto-immunes
de l'Adulte

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Cas clinique 1

Une femme âgée de 32 ans vient accompagnée de son mari

- Antécédent de PTI 10 ans avant
- Elle a été splénectomisée 8 ans avant
- Depuis, les plaquettes sont stables entre 20 et 40 G/L sans traitement
- Elle souhaite être enceinte

Cas clinique 1

Que lui répondez-vous ?

1. La grossesse est contre-indiquée
2. Vous lui proposez un traitement par rituximab avant la grossesse
3. Vous lui proposez un traitement par agonistes de la TPO
4. Vous autorisez la grossesse mais vous indiquez qu'il y a un risque d'aggravation de 50 %
5. Vous lui dites que c'est possible avec un suivi régulier conjoint avec l'obstétricien

Cas clinique 1

Que lui répondez-vous ?

1. La grossesse est contre-indiquée
2. Vous lui proposez un traitement par rituximab avant la grossesse
3. Vous lui proposez un traitement par agonistes de la TPO
4. Vous autorisez la grossesse mais vous indiquez qu'il y a un risque d'aggravation de 50 %
5. **Vous lui dites que c'est possible avec un suivi régulier conjoint avec l'obstétricien**

Données disponibles jusqu'à 2021

- Etudes rétrospectives exclusivement
- Aggravation dans 15 à 30 % des cas avec diminution du taux de plaquettes nécessitant une intervention thérapeutique
- Mais prise en compte d'une diminution de 30 % du taux plaquettes sans signe clinique → relevance
- Pas de groupe comparatif

Webert et al, *Blood*, 2003; Fujita et al, *Int. J. Hematol.*, 2010; Loustau et al, *Br. J. Haematol.*, 2014; Fujimura et al, *Int. J. Haematol.*, 2002; Lourenco et al, *Haematologica*, 1997

Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women

- Analyse rétrospective de 118 grossesses chez 82 femmes
- Diminution significative du taux de plaquettes nécessitant un traitement dans 49% des cas mais seulement 8.5% d'événement hémorragique
- Pas de saignement sévère ni chez les mères ni chez les nouveaux-nés
- FR d'aggravation: ATCD de splénectomie
- A 3 mois post partum, aggravation du PTI chez seulement 11 % des patientes

Risque acceptable

bjh research paper

Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women

Valentine Loustau,[1,2]* Odile Debouverie,[3]* Florence Canoui-Poitrine,[4,5] Lilia Baili,[1] Mehdi Khellaf,[1,2] Claudine Touboul,[6] Laetitia Languille,[1] Marine Loustau,[7] Philippe Bierling,[1,2] Bassam Haddad,[2,6] Bertrand Godeau,[1,2] Olivier Pourrat[3] and Marc Michel[1,2]

[1]APHP, Henri Mondor Hospital, Department of Internal Medicine, French National Referral Centre for Adult's Immune Cytopeniasl, [2]UPEC, Medicine Faculty, Creteil, [3]La Miletrie University Hospital, Department of Internal Medicine, Poitiers, [4]UPEC, LIC EA 4393, [5]APHP, Henri-Mondor Hospital, Department of Public Health, [6]Centre Hospitalier InterCommunal de Creteil, Department of Obstetrics-Gynecology, Creteil, and [7]Simone Veil Hospital, Department of Public Health, Eaubonne, France

Received 13 December 2013; accepted for publication 7 April 2014

Correspondence: Dr Valentine Loustau, Medecine Interne, Henri Mondor Hospital, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil 94000, France.
E-mail: valentine.loustau@gmail.com
*Both authors equally contributed to this study.

Summary

In women with pre-existing immune thrombocytopenic purpura (ITP), the effect of pregnancy on the course of the disease is poorly known. We performed a dual-centre retrospective cohort study of 118 pregnancies in 82 women with primary ITP. In early pregnancy, the platelet count was $<100 \times 10^9$/l in 35·6% of pregnancies. During pregnancy the median platelet count nadir was 66×10^9/l (25th–75th percentile: 42–117), with platelet count $<30 \times 10^9$/l for 26 pregnancies (22%). In 49% of pregnancies, a significant decrease of the platelet count required treatment at least transiently in preparation for delivery. At the time of delivery, the median platelet count was 110×10^9/l (77–155). Compared to before pregnancy, at 3 months post-partum, only 11% of pregnancies [95% confidence interval (95% CI): 6·8–20·2] showed disease worsening. Previous splenectomy was the only factor significantly associated with ITP worsening after pregnancy (53·9% vs. 10·3%, $P < 0·001$). For 8·3% of the pregnancies (95% CI: 3·8–15·1), neonatal thrombocytopenia required treatment, especially in case of previous maternal splenectomy (adjusted odds ratio 16·7, 95% CI: 2·61–106). The overall risk of exacerbation of ITP and severe thrombocytopenia during pregnancy is acceptable.

Keywords: immune thrombocytopenia, pregnancy, neonatal thrombocytopenia.

The course of primary immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy has only been partially explored because most studies mainly investigated the risk of neonatal ITP (Burrows & Kelton, 1993; Iyori *et al*, 1997; Kaplan, 2001; Fujimura *et al*, 2002). However, it is well known that pregnancy affects the course of autoimmune disorders. Pregnancy can enhance the risk of disease flare in some diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE; Clowse, 2007), or promote a transient remission of disease such as in multiple sclerosis (Houtchens, 2007) or rheumatoid arthritis (Borchers *et al*, 2010).

Previous retrospective studies of ITP during pregnancy have shown that severe thrombocytopenia (i.e, $<50 \times 10^9$/l) is relatively uncommon; it was found in only 15% of patients in one study (Webert *et al*, 2003), with extreme values ranging from 8·6% (Fujita *et al*, 2010) to 35·5% (Won *et al*, 2005). However, the studies addressing the outcome of ITP during pregnancy have been heterogeneous in that they included both primary and secondary ITP and/or both chronic ITP cases and cases of newly diagnosed ITP during pregnancy. Furthermore, they did not take into account the recent international consensus definitions (Rodeghiero *et al*, 2009) or provide sufficient data about platelet count outcome during and after pregnancy.

Thus, to better address the impact of pregnancy on ITP, we performed a retrospective cohort study of a homogeneous population of women in whom primary ITP was diagnosed before pregnancy. We aimed to better describe the course and burden of ITP during pregnancy and identify some maternal risk factors of ITP worsening and/or obstetric or neonatal complications.

© 2014 John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2014, **166**, 929–935
First published online 24 June 2014
doi:10.1111/bjh.12976
bjh BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY

Loustau *et al. Br J Haematol* 2014;166(6):929-935.

TIGRO: Immune thrombocytopenia and pregnancy, risk for the mother and neonate: an exposed/non-exposed cohort study

Methods

180 pregnant ITP women

Followed for 15 months or the full pregnancy and 6 months post partum

168 non-pregnant ITP women

Matched on:

- ITP duration
- Splenectomy
- ITP status

131 women in each group

ITP worsening evaluation using a **composite score** including:

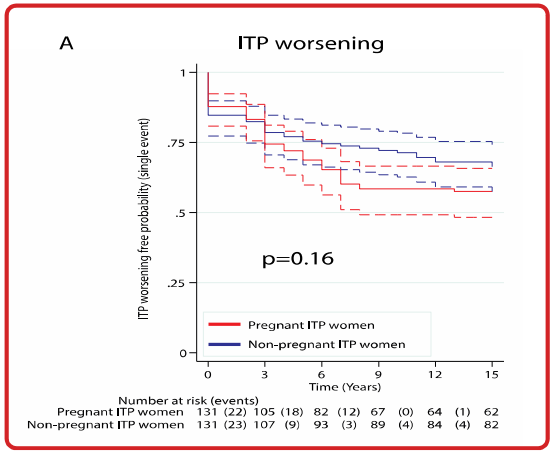
- Severe thrombocytopenia (< $30x10^9$/L))
- And/or bleeding event
- And/or treatment modification

Assessment:

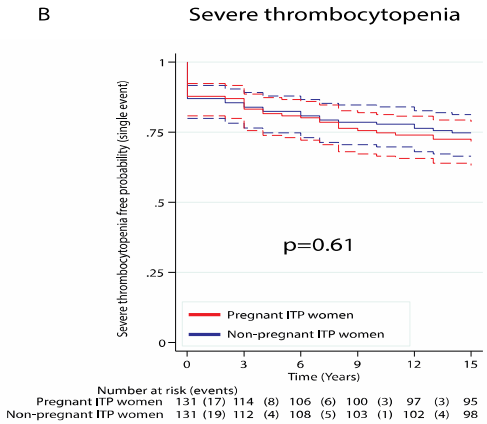
- First event
- Recurrences

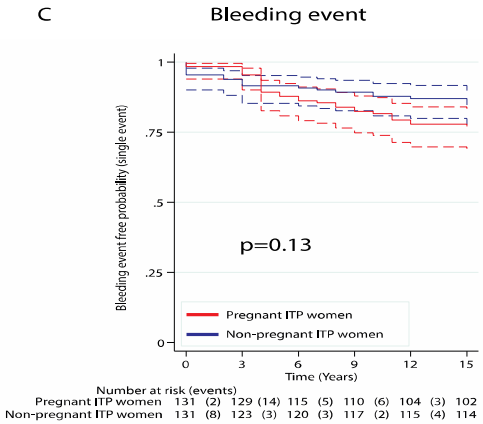
Guillet *et al. Blood*, janv 2023.

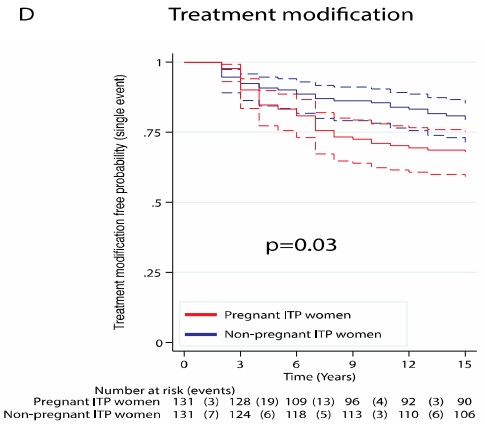
TIGRO: Immune thrombocytopenia and pregnancy, risk for the mother and neonate: an exposed/non-exposed cohort study



Pas d'aggravation du PTI pendant la grossesse







Evolution du PTI pendant la grossesse : 1e évènement

Guillet *et al. Blood* 2022.

Cas clinique 1

La patiente et son mari après les informations que vous leur avez communiquées sont partants pour une grossesse mais ils s'inquiètent du risque de thrombopénie néo-natale.

Parmi les éléments suivants, quelles propositions concernant le risque de thrombopénie néonatale sont exactes ?

1. Le risque est > 15 %
2. Il existe un risque de complications hémorragiques graves de 10 %
3. Le risque est d'autant plus élevé que le PTI de la mère est sévère
4. Il est majoré en cas d'antécédent de splénectomie chez la mère
5. Il est majoré en cas d'antécédent de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure

Cas clinique 1

La patiente et son mari après les informations que vous leur avez communiquées sont partants pour une grossesse mais ils s'inquiètent du risque de thrombopénie néo-natale.

Parmi les éléments suivants, quelles propositions concernant le risque de thrombopénie néonatale sont exactes ?

1. **Le risque est > 15 %**
2. Il existe un risque de complications hémorragiques graves de 10 %
3. **Le risque est d'autant plus élevé que le PTI de la mère est sévère**
4. Il est majoré en cas d'antécédent de splénectomie chez la mère
5. **Il est majoré en cas d'antécédent de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure**

Données disponibles jusqu'à 2021

- Etudes rétrospectives exclusivement
- Incidence de thrombopénie néonatale entre 15 et 30 % (seuil < 100 G/L)
- Saignement sévère difficile à évaluer
- Facteur de risque de thrombopénie néonatale inconstant selon les études en dehors d'un antécédent de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure.
  +/- antécédent de splénectomie chez la mère

Weber et al, *Blood*, 2003; Hachisuga et al, *Blood Res.*, 2014; Fujimura et al, *Int. J. Hematol*, 2002; Van Der Lugt, *Vox. Sang.*, 2013

TIGRO: Immune thrombocytopenia and pregnancy, risk for the mother and neonate: an exposed/non-exposed cohort study

- Le risque de TNN :
  - < 100 G/L : 27 %
  - < 50 G/L : 14 %
  - < 30 G/L : 10 %

Similaire résultats antérieurs d'études rétrospectives

- Facteur de risque de développer une TNN < 50 G/L

	Neonatal thrombocytopenia (platelet count < 50 x 10^9/L)			Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Total (n=136)	No (n=117)	Yes (n=19)	Unadjusted odds ratio [95% CI]	*p*-Value*	Adjusted odds ratio [95% CI]	*p*-Value**
Maternal platelet count at delivery < 50 x 10^9/L (n=127/109/18)	8 (6.3)	6 (5.5)	2 (11.1)	2.15 [0.40-11.57]	0.37		
Maternal platelet count < 50 x 10^9/L within 3 months before delivery	44 (32.4)	33 (28.2)	11 (57.9)	3.5 [1.29-9.47]	0.01	4.07 [1.41-11.73]	0.009
Disease status at pregnancy diagnosis					0.14		
CR	62 (45.6)	57 (48.7)	5 (26.3)	1 (ref)			
R	59 (43.4)	49 (41.9)	10 (52.6)	2.33 [0.74-7.27]			
NR	15 (11.0)	11 (9.4)	4 (21.1)	4.15 [0.96-17.93]			
Disease status worsening between M0 and M9	65 (47.8)	52 (44.4)	13 (68.4)	2.71 [0.96-7.61]	0.06		
Previous history of neonatal thrombocytopenia	20 (14.7)	13 (11.1)	7 (36.8)	4.67 [1.56-13.96]	0.006	5.55 [1.72-17.89]	0.004
Previous Splenectomy	16 (11.8)	13 (11.1)	3 (15.8)	1.50 [0.38-5.85]	0.56		
Need of treatment to prepare delivery	58 (42.7)	47 (40.2)	11 (57.9)	2.05 [0.77-5.47]	0.15		

TNN : Thrombopénie Néonatale

Guillet *et al. Blood* 2022.

TIGRO: Immune thrombocytopenia and pregnancy, risk for the mother and neonate: an exposed/non-exposed cohort study

	Total (n=171)
Neonatal thrombocytopenia (<100 G/L) (n=136)	37 (27.2)
<50 G/L	19 (14)
<30 G/L	13 (9.6)
Hemorrhage complication	2 (1.2)
If yes platelet count x 10^9/L, median (min; max)	6.5 (6; 7)
IgIV treatment	18 (10.5)
If yes platelet count x 10^9/L, median (min; max)	25.5 (6; 56)
Platelet transfusion	8 (4.7)
If yes platelet count x 10^9/L, median (min; max)	13.5 (6; 50)

Complication hémorragique chez 2 nouveaux-nés avec un taux de plaquettes < 10 G/L, évolution fatal pour 1 nouveau-né.

TNN : Thrombopénie Néonatale

Guillet *et al. Blood* 2022.

Thrombopénie néonatale immunologique auto-immune diagnostic et prise en charge

- Contrôle du chiffre plaquettaire au cordon puis si anormal tous les jours jusqu'à normalisation
- Si normal au sang cordon contrôle entre J3 et J5 (recommandé mais non fait systématiquement expérience étude TIGRO)
- Si < 50 G/L -> Echographie transfontanellaire
- Si < 30 G/L -> IgIV +/- Transfusion plaquettaire

Cas clinique 2

Femme de 22 ans G1P0 originaire du Bénin

- Découverte d'un chiffre de plaquettes à 74 G/L confirmé sur tube citraté à 24 SA
- Pas de numération antérieure disponible
- Examen clinique normal, absence d'HTA
- Autres lignées normales, TP TCA normaux
- Bilan hépatique et créatinine normaux

Cas clinique 2

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous en priorité ?

1. Thrombopénie gestationnelle
2. PTI
3. HELLP
4. PTT
5. Prééclampsie

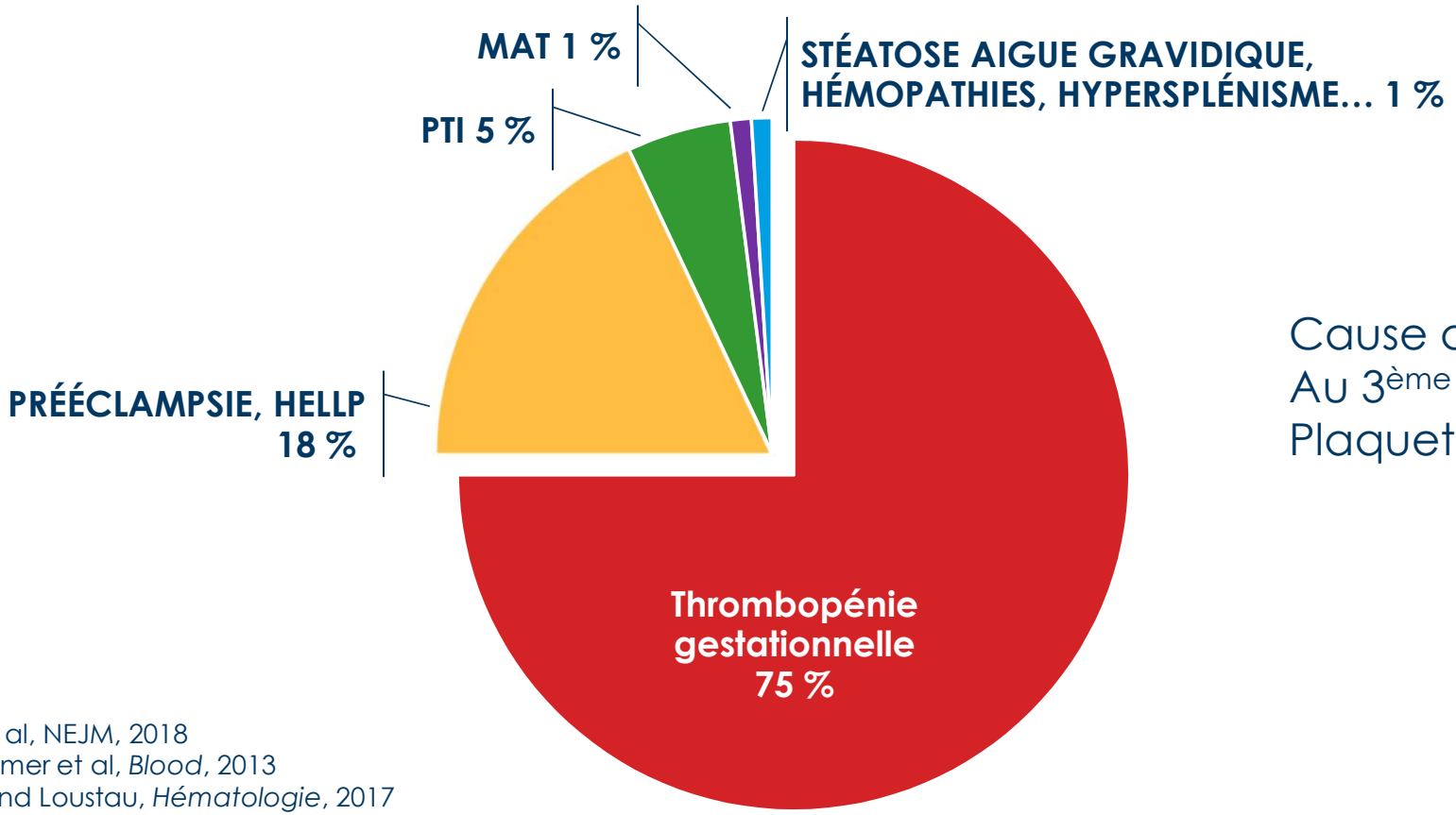
Cas clinique 2

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous en priorité ?

1. **Thrombopénie gestationnelle**
2. **PTI**
3. HELLP
4. PTT
5. Prééclampsie

Thrombopénie et grossesse

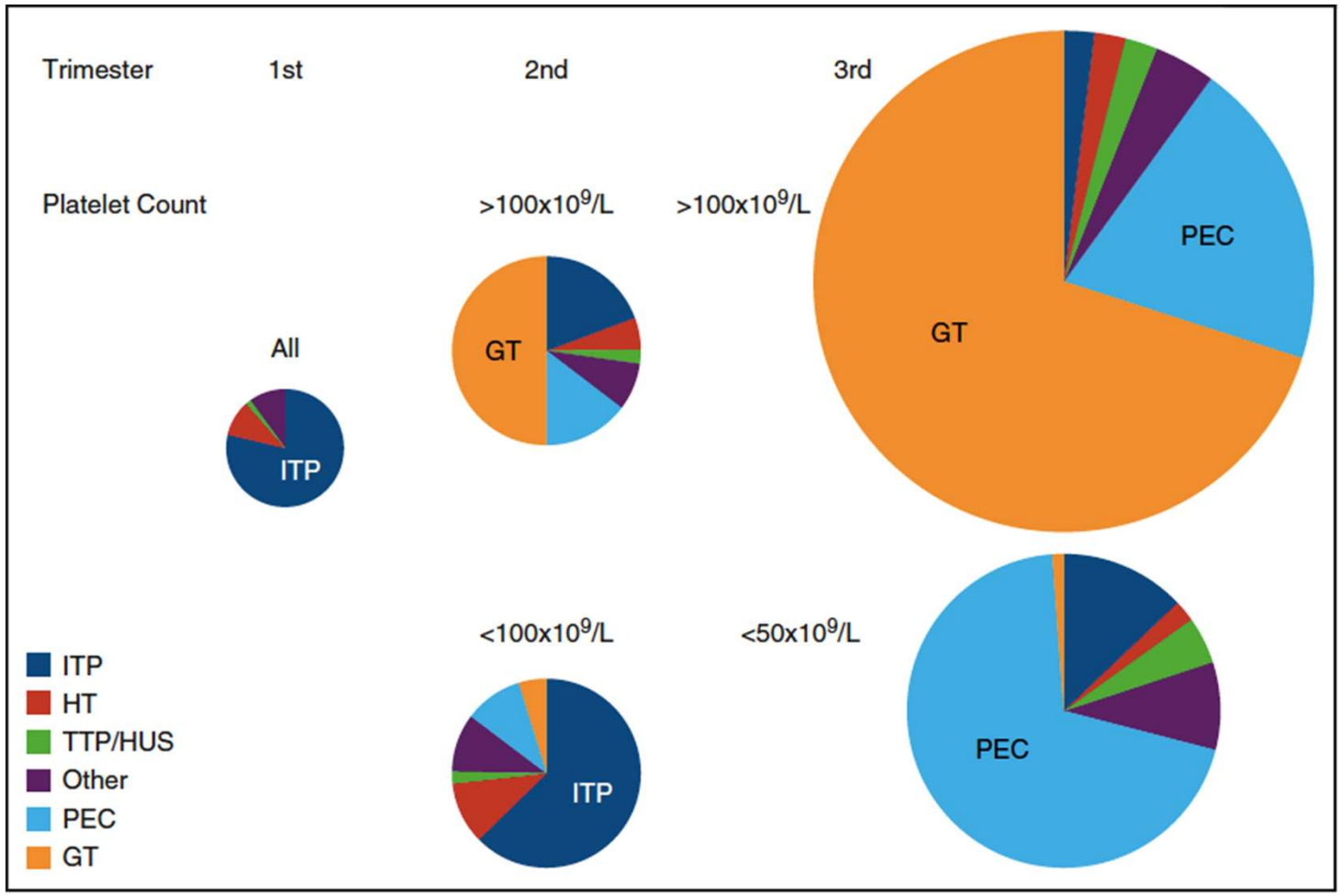
- 10 % des grossesses



Cause de thrombopénie
Au 3ème trimestre
Plaquettes > 100 G/l

Reese et al, NEJM, 2018
Gernsheimer et al, *Blood*, 2013
Michel and Loustau, *Hématologie*, 2017

Thrombopénie et grossesse



Cines et al, Blood Advance, 2017

Thrombopénie et grossesse: *Reeze et al, NEJM, 2018*

- 7500 femmes, 4500 femmes grossesses non compliquées
- Parmi les grossesses non compliquées:

-10 % des grossesses plaquettes < 150 G/L

-1 % avec plaquettes <100 G/L

-0.1% plaquettes entre 60 et 80 G/L -> TG confirmée dans 50% des cas

=> < 80 G/L remettre en cause le diagnostic de TG, +++ si survient avant le 3ème trimestre

Reese et al, NEJM, 2018

Thrombopénie gestationnelle

- **75 % des thrombopénies de la grossesse au 3ème trimestre**
- Habituellement modérée > 80 G/L
- 2e trimestre ou 3e trimestre
- Pas de complication hémorragique
- Résolution spontanée : au plus tard 12 semaines suivant l'accouchement :
  ne pas oublier de contrôler
- Antériorité au cours des précédentes grossesses
- **Diagnostic d'élimination**

Causes de thrombopénie pendant la grossesse

Table 1. Causes and relative incidence of thrombocytopenia in pregnancy

Pregnancy-specific
Isolated thrombocytopenia
Gestational thrombocytopenia (70%-80%)
Thrombocytopenia associated with systemic disorders
Preeclampsia (15%-20%)
HELLP syndrome (< 1%)
Acute fatty liver of pregnancy (< 1%)
Not pregnancy-specific
Isolated thrombocytopenia
Primary immune thrombocytopenia–ITP (1%-4%)
Secondary ITP (< 1%)*
Drug-induced thrombocytopenia (< 1%)
Type IIb VWD (< 1%)
Congenital (< 1%)
Thrombocytopenia associated with systemic disorders
TTP/HUS (< 1%)
SLE (< 1%)
Antiphospholipid antibody syndrome (< 1%)
Viral infections (< 1%)
Bone marrow disorders (< 1%)
Nutritional deficiency (< 1%)
Splenic sequestration (liver diseases, portal vein thrombosis, storage disease, etc; < 1%)

*Secondary ITP includes isolated thrombocytopenia secondary to some infections (HIV, HCV, *H pylori*) and to other autoimmune disorders, such as SLE.

Gernsheimer *et al. Blood* 2013;121(1):38-47.

PTI et grossesse : diagnostics différentiels

Caractéristiques des différentes thrombopénies pouvant survenir au cours de la grossesse								
Diagnostic	Anémie avec schizocytes	Thrombopénie	CIVD	HTA	Atteinte rénale	Atteinte hépatique	Atteinte neurologique	Pic d'incidence
Pré-éclampsie	+	+	±	+++	+	-	+	3ème trimestre
HELLP	++	+++	±	±	+	+++	±	3ème trimestre
SHU	++	++	±	±	+++	-	±	Post-partum
PTT	+++	+++	±	±	+	-	+++	2ème et 3ème trimestre
PTI	Jamais	+++	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	A tous les stades

CIVD: coagulation intravasculaire disséminée; **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet; **PTI**: purpura thrombopénique immunologique; **PTT**: purpura thrombotique thrombocytopénique; **SHU**: syndrome hémolytique et urémique.

Source : Données d'experts.

Cas clinique 2

Femme de 22 ans G1P0 originaire du Bénin

- Découverte d'un chiffre de plaquettes à 74 G/L confirmé sur tube citraté à 24 SA
- Pas de numération antérieure disponible
- Examen clinique normal
- Autres lignées normales, TP TCA normaux
- Bilan hépatique et créatinine normaux

Cas clinique 2

Parmi les examens suivants, lesquels vous semble(nt) indiqué(s) ?

1. Recherche d'Ac antiplaquettes
2. Recherche d'Ac antinucléaires
3. Myélogramme
4. Sérologie *H.Pylori*
5. Recherche d'anticoagulant circulant

Cas clinique 2

Parmi les examens suivants, lesquels vous semble(nt) indiqué(s) ?

1. Recherche d'Ac antiplaquettes
2. **Recherche d'Ac antinucléaires**
3. Myélogramme
4. Sérologie *H. Pylori* ???
5. **Recherche d'anticoagulant circulant**

Bilan de 1e intention chez une femme enceinte avec une thrombopénie

Table 3. Basic laboratory evaluation of pregnant women with isolated thrombocytopenia

Complete blood count and reticulocyte count
Peripheral blood film
Liver function tests
Thyroid function tests
Quantitative immunoglobulin level measurement
Direct antiglobulin test
Antiphospholipid antibodies
ANA
H pylori
HIV
HCV
HBV
VWD type IIB testing*

ANA indicates antinuclear antibody.

*Laboratory investigation of type IIB VWD may be indicated if there is a history of bleeding or family history of thrombocytopenia or if therapy for ITP is ineffective. First-tier tests will include VWF activity (VWF:RCo) and antigen, ristocetin-induced platelet aggregation, and multimeric analysis of VWF.

Gernsheimer *et al. Blood* 2013;121(1):38-47.

Cas clinique 2

La patiente reconsulte à 27 SA. Elle est asymptomatique. L'examen clinique est normal, elle n'a aucun signe hémorragique. Les plaquettes sont à 31 G/L.

Quelle est votre attitude thérapeutique ?

1. Prednisone, 1mg/kg/j pendant 2 semaines
2. Immunoglobulines intraveineuses
3. Rituximab
4. Agonistes de la TPO
5. Abstention thérapeutique

Cas clinique 2

La patiente reconsulte à 27 SA. Elle est asymptomatique. L'examen clinique est normal, elle n'a aucun signe hémorragique. Les plaquettes sont à 31 G/L.

Quelle est votre attitude thérapeutique ?

1. Prednisone, 1mg/kg/j pendant 2 semaines
2. Immunoglobulines intraveineuses
3. Rituximab
4. Agonistes de la TPO
5. **Abstention thérapeutique**

Thrombopénie immunologique
Modalités thérapeutiques durant la grossesse

Risque maternel

- Pas plus d'événements hémorragiques pendant la grossesse et post-partum (6 mois)
- Aucun décès, aucune séquelle, pas plus de risque obstétrical, pronostic maternel favorable sur une série de 171 femmes (TIGRO)

Traitement à débuter si :

- Syndrome hémorragique
- Plaquettes < 20-30 G/L (une thrombopénie inférieure à ce seuil peut occasionnellement être respectée)

➔ **Eviter les traitements par excès** ➔ TIGRO (femmes enceintes plus traitées)

Risque fœtal

- Difficile à évaluer
- TIGRO : 1 décès sur 171 nouveau-nés (mère en NR)

Webert *et al. Blood* 2003 ; Loustau *et al. Br J Haematol* 2014, Tigro, under revision

Therapeutic options during pregnancy

Table 4. Therapeutic options for ITP in pregnancy

First-line therapy	Intravenous gammaglobulin (IVIg) oral corticosteroids
Second line*	Combination therapy with corticosteroids and IVIg
	Splenectomy (second trimester)
Other therapeutic options†	
Relatively contraindicated	Anti-D immunoglobulin [C]
	Azathioprine [D]
Not recommended but use in pregnancy described	Cyclosporine A [C]
	Dapsone [C]
	Thrombopoietin receptor agonists [C]‡
	Campath-1H [C]
	Rituximab [C]
Contraindicated	Mycophenolate mofetil [C]
	Cyclophosphamide [D]
	Vinca alkaloids [D]
	Danazol [X]

*For refractory thrombocytopenia or poorly tolerated side effects.
†FDA designated pregnancy category in brackets.
‡As reported on the official package inserts (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm), although no studies have been published.

Gernsheimer *et al. Blood* 2013.

Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study

- 10 en préparation à l'accouchement, 4 PTI chroniques réfractaires, 3 au début de la grossesse
- Temps moyen d'exposition AR-TPOs : 4 semaines (1-39)
- Pas d'événement thrombotique chez les mères, 1 thrombocytose chez un nouveau-né
- 77 % de réponse le plus souvent associé à un autre traitement du PTI

➔ **Utilisation transitoire pour PTI sévère et réfractaire**

Michel *et al. Blood* 2020;136(26):3056-61.

Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab

- Possible si pas d'alternative, pas d'AMM
- Serait à éviter en fin de grossesse, car déplétion B plus marquée chez le nouveau-né
- Léger sur risque d'infection virale chez le nouveau-né mais faible
- Expérience du service, cas cliniques rapportés dans la littérature, données rassurantes

Chakravarty *et al. Blood* 2011;117(5):1499-1506.

Cas clinique 3

- A 36 SA, vous êtes contacté par l'équipe obstétricale en vue de la préparation de l'accouchement
- La patiente n'a reçu aucun traitement
- NFS : plaquettes 42 G/L
- Absence de syndrome hémorragique, examen clinique normal

Cas clinique 3

Quels conseils donnez-vous en vue de l'accouchement ?

1. Aucun traitement avant l'accouchement
2. Accouchement par césarienne programmée
3. Corticothérapie orale pour des plaquettes > 50 G/L si accouchement par voie basse
4. Corticothérapie orale pour des plaquettes > 75 G/L en cas de péridurale
5. IgIV pour des plaquettes > 150 G/L en cas de péridurale

Cas clinique 3

Quels conseils donnez-vous en vue de l'accouchement ?

1. Aucun traitement avant l'accouchement
2. Accouchement par césarienne programmée
3. **Corticothérapie orale pour des plaquettes > 50 G/L si accouchement par voie basse sans péridurale**
4. **Corticothérapie orale pour des plaquettes > 75 G/L en cas de péridurale**
5. IgIV pour des plaquettes > 150 G/L en cas de péridurale

Thrombopénie immunologique
Gestion de l'accouchement

- Equipe médico-obstétricale
- Le choix de la voie d'accouchement n'est dicté que par des motifs obstétricaux (pas d'indication de césarienne prophylactique)
- Chiffres de plaquettes recommandés :
  - > 50 G/L pour l'accouchement
  - > 75 G/L pour la réalisation d'une péridurale
- Pas de transfusion de plaquettes systématique
- Corticothérapie orale (ou IgIV en cas de corticorésistance ou de syndrome hémorragique important) en prévision de l'accouchement si nécessaire

Cas clinique 3

- La patiente reçoit une corticothérapie orale avant l'accouchement, permettant une remontée des plaquettes au dessus de 100 G/L
- L'accouchement par voie basse permet la naissance d'un bébé de 3,6 kg et 53 cm
- La NFS sur le sang de cordon retrouve des plaquettes à 55 G/L
- Le bébé ne présente aucun syndrome hémorragique

Cas clinique 3

Quelle conduite à tenir proposez-vous pour le nouveau-né ?

1. Contrôle du chiffre plaquettaire tous les jours jusqu'à normal
2. Echographie transfontanellaire
3. Corticothérapie orale
4. IgIV
5. Transfusion de plaquettes
6. Aucun traitement dans l'immédiat

Cas clinique 3

Quelle conduite à tenir proposez-vous pour le nouveau-né ?

1. **Contrôle du chiffre plaquettaire tous les jours jusqu'à normal**
2. Echographie transfontanellaire
3. Corticothérapie orale
4. IgIV
5. Transfusion de plaquettes
6. **Aucun traitement dans l'immédiat**

Allaitement autorisé ?

OUI

Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers

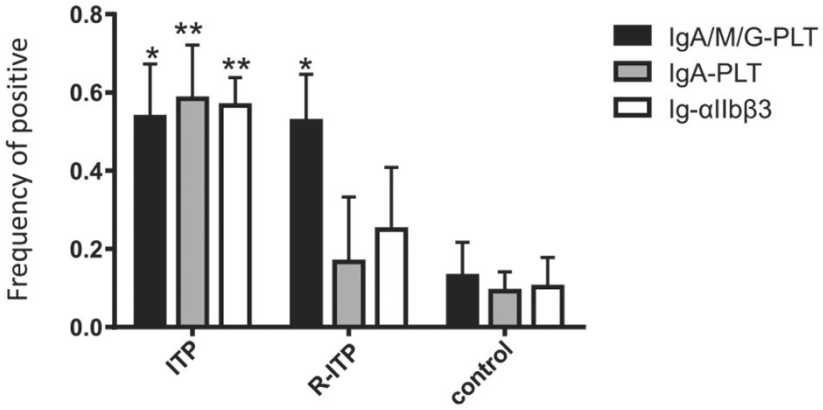
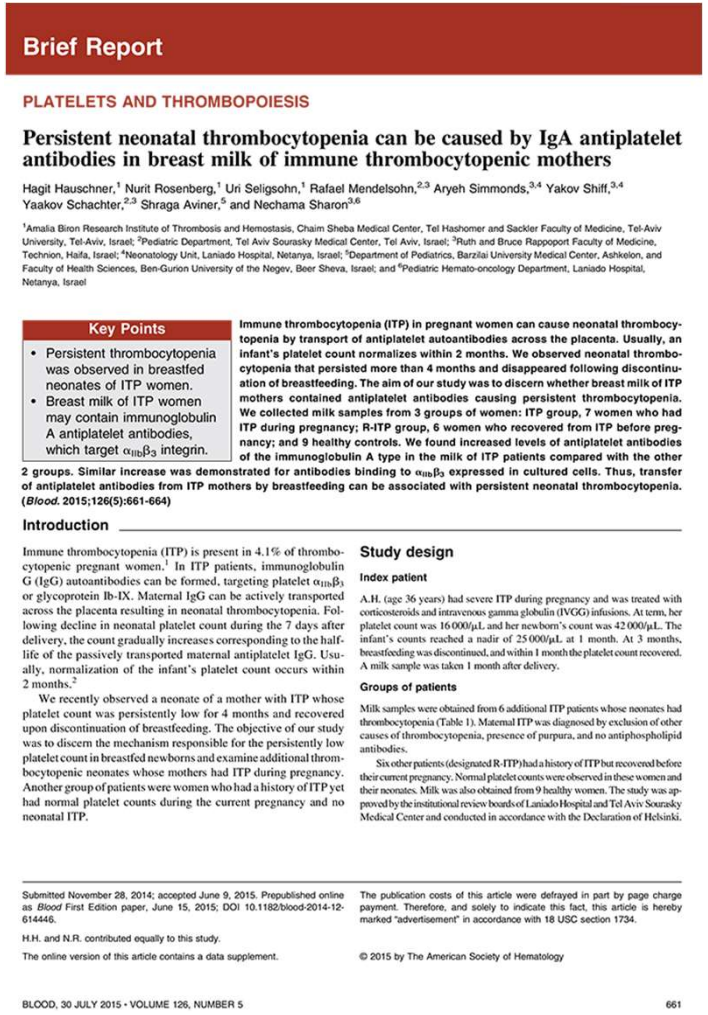


Figure 1. Antiplatelet antibodies in Ig extracts of breast milk.

Key Points

- Persistent thrombocytopenia was observed in breastfed neonates of ITP women.
- Breast milk of ITP women may contain immunoglobulin A antiplatelet antibodies, which target $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin.

Hauschner *et al. Blood.* 2015.



Brief Report

PLATELETS AND THROMBOPOIESIS

Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers

Hagit Hauschner,[1] Nurit Rosenberg,[1] Uri Seligsohn,[1] Rafael Mendelsohn,[2,3] Aryeh Simmonds,[3,4] Yakov Shiff,[3,4] Yaakov Schachter,[2,3] Shraga Aviner,[5] and Nechama Sharon[3,6]

[1]Amalia Biron Research Institute of Thrombosis and Hemostasis, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer and Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; [2]Pediatric Department, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; [3]Ruth and Bruce Rappoport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; [4]Neonatology Unit, Laniado Hospital, Netanya, Israel; [5]Department of Pediatrics, Barzilai University Medical Center, Ashkelon, and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel; and [6]Pediatric Hemato-oncology Department, Laniado Hospital, Netanya, Israel

Key Points

- Persistent thrombocytopenia was observed in breastfed neonates of ITP women.
- Breast milk of ITP women may contain immunoglobulin A antiplatelet antibodies, which target $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin.

Immune thrombocytopenia (ITP) in pregnant women can cause neonatal thrombocytopenia by transport of antiplatelet autoantibodies across the placenta. Usually, an infant's platelet count normalizes within 2 months. We observed neonatal thrombocytopenia that persisted more than 4 months and disappeared following discontinuation of breastfeeding. The aim of our study was to discern whether breast milk of ITP mothers contained antiplatelet antibodies causing persistent thrombocytopenia. We collected milk samples from 3 groups of women: ITP group, 7 women who had ITP during pregnancy; R-ITP group, 6 women who recovered from ITP before pregnancy; and 9 healthy controls. We found increased levels of antiplatelet antibodies of the immunoglobulin A type in the milk of ITP patients compared with the other 2 groups. Similar increase was demonstrated for antibodies binding to $\alpha_{IIb}\beta_3$ expressed in cultured cells. Thus, transfer of antiplatelet antibodies from ITP mothers by breastfeeding can be associated with persistent neonatal thrombocytopenia. (*Blood.* 2015;126(5):661-664)

Introduction

Immune thrombocytopenia (ITP) is present in 4.1% of thrombocytopenic pregnant women.[1] In ITP patients, immunoglobulin G (IgG) autoantibodies can be formed, targeting platelet $\alpha_{IIb}\beta_3$ or glycoprotein Ib-IX. Maternal IgG can be actively transported across the placenta resulting in neonatal thrombocytopenia. Following decline in neonatal platelet count during the 7 days after delivery, the count gradually increases corresponding to the half-life of the passively transported maternal antiplatelet IgG. Usually, normalization of the infant's platelet count occurs within 2 months.[2]

We recently observed a neonate of a mother with ITP whose platelet count was persistently low for 4 months and recovered upon discontinuation of breastfeeding. The objective of our study was to discern the mechanism responsible for the persistently low platelet count in breastfed newborns and examine additional thrombocytopenic neonates whose mothers had ITP during pregnancy. Another group of patients were women who had a history of ITP yet had normal platelet counts during the current pregnancy and no neonatal ITP.

Study design

Index patient

A.H. (age 36 years) had severe ITP during pregnancy and was treated with corticosteroids and intravenous gamma globulin (IVGG) infusions. At term, her platelet count was 16 000/μL and her newborn's count was 42 000/μL. The infant's counts reached a nadir of 25 000/μL at 1 month. At 3 months, breastfeeding was discontinued, and within 1 month the platelet count recovered. A milk sample was taken 1 month after delivery.

Groups of patients

Milk samples were obtained from 6 additional ITP patients whose neonates had thrombocytopenia (Table 1). Maternal ITP was diagnosed by exclusion of other causes of thrombocytopenia, presence of purpura, and no antiphospholipid antibodies.

Six other patients (designated R-ITP) had a history of ITP but recovered before their current pregnancy. Normal platelet counts were observed in these women and their neonates. Milk was also obtained from 9 healthy women. The study was approved by the institutional review boards of Laniado Hospital and Tel Aviv Sourasky Medical Center and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Submitted November 28, 2014; accepted June 9, 2015. Prepublished online as *Blood* First Edition paper, June 15, 2015; DOI 10.1182/blood-2014-12-614446.

H.H. and N.R. contributed equally to this study.

The online version of this article contains a data supplement.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

© 2015 by The American Society of Hematology

PTI et grossesse
Take Home Messages

- **Attention aux surtraitements +++**
- Pendant la grossesse, pas de majoration du risque hémorragique
- Si thrombopénie profonde et/ou symptomatique chez la mère pendant la grossesse, les traitements utilisables sont : corticoïdes, IgIV
- Accouchement par voie basse : seuil 50 G/L ou 75 G/L si péridurale
- Si thrombopénie néonatale :
  - Ne rien faire si plaquettes > 50 G/L
  - Echo fontanelle si plaquettes < 50 G/L
  - IgIV +/- transfusion si saignement ou plaquettes < 30 G/L

Les rendez-vous du PTI

Thrombopénie et grossesse: *Reeze et al, NEJM, 2018*

Table 2. Platelet Counts during Pregnancy and at the Time of Delivery.*

Platelet count (per mm^3), According to Type of Pregnancy	First Trimester	Second Trimester	Third Trimester	Delivery
	number of women (percent)			
Women with uncomplicated pregnancies†				
≥150,000	2264 (98.2)	2430 (95.2)	2062 (91.5)	4115 (90.1)
125,000–149,000	36 (1.6)	89 (3.5)	128 (5.7)	293 (6.4)
100,000–124,000	5 (0.2)	29 (1.1)	48 (2.1)	126 (2.7)
80,000–99,000	1 (<0.1)	2 (0.1)	12 (0.5)	27 (0.6)
60,000–79,000	0	0	2 (0.1)	4 (0.1)
<60,000	0	0	0	0
Women with uncomplicated pregnancies, platelet counts <80,000 per cubic millimeter, and an alternative cause for thrombocytopenia†				
60,000–79,000	0	2 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
<60,000	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
Women with pregnancy-related complications‡				
≥150,000	1060 (97.9)	1264 (95.5)	1506 (90.5)	2279 (88.1)
125,000–149,000	18 (1.7)	47 (3.5)	99 (5.9)	178 (6.9)
100,000–124,000	1 (0.1)	10 (0.7)	39 (2.3)	82 (3.2)
80,000–99,000	1 (0.1)	1 (0.1)	13 (0.8)	22 (0.9)
60,000–79,000	0	1 (0.1)	6 (0.4)	16 (0.6)
<60,000	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.3)
Women with preexisting disorders associated with thrombocytopenia§				
≥150,000	73 (85.8)	95 (79.2)	105 (75.0)	158 (80.2)
125,000–149,000	5 (5.9)	3 (2.5)	10 (7.1)	12 (6.1)
100,000–124,000	2 (2.4)	10 (8.3)	6 (4.3)	12 (6.1)
80,000–99,000	2 (2.4)	4 (3.3)	8 (5.7)	7 (3.6)
60,000–79,000	0	3 (2.5)	5 (3.6)	2 (1.0)
<60,000	3 (3.5)	5 (4.2)	6 (4.3)	6 (3.0)