

Thrombopathies/Thrombopénies héréditaires et grossesse

Session 20 – « Grossesse, thrombopathies et thrombophilie :
conséquences transfusionnelles »

Arnaud Dupuis

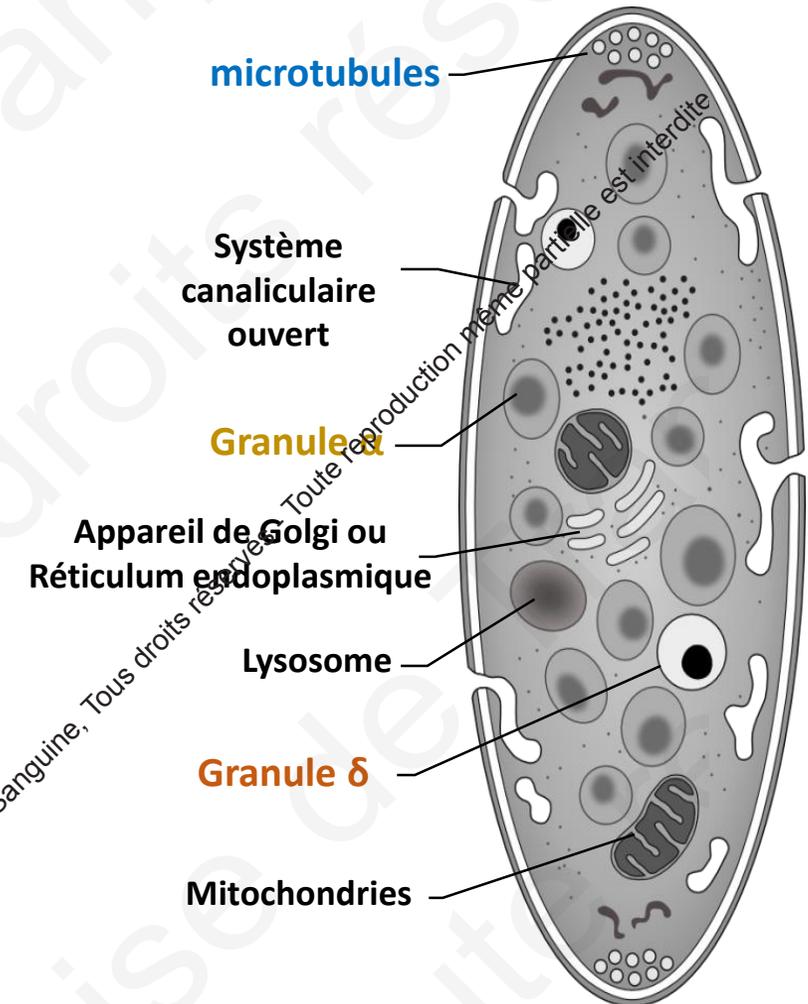
21 Septembre 2017

Plan

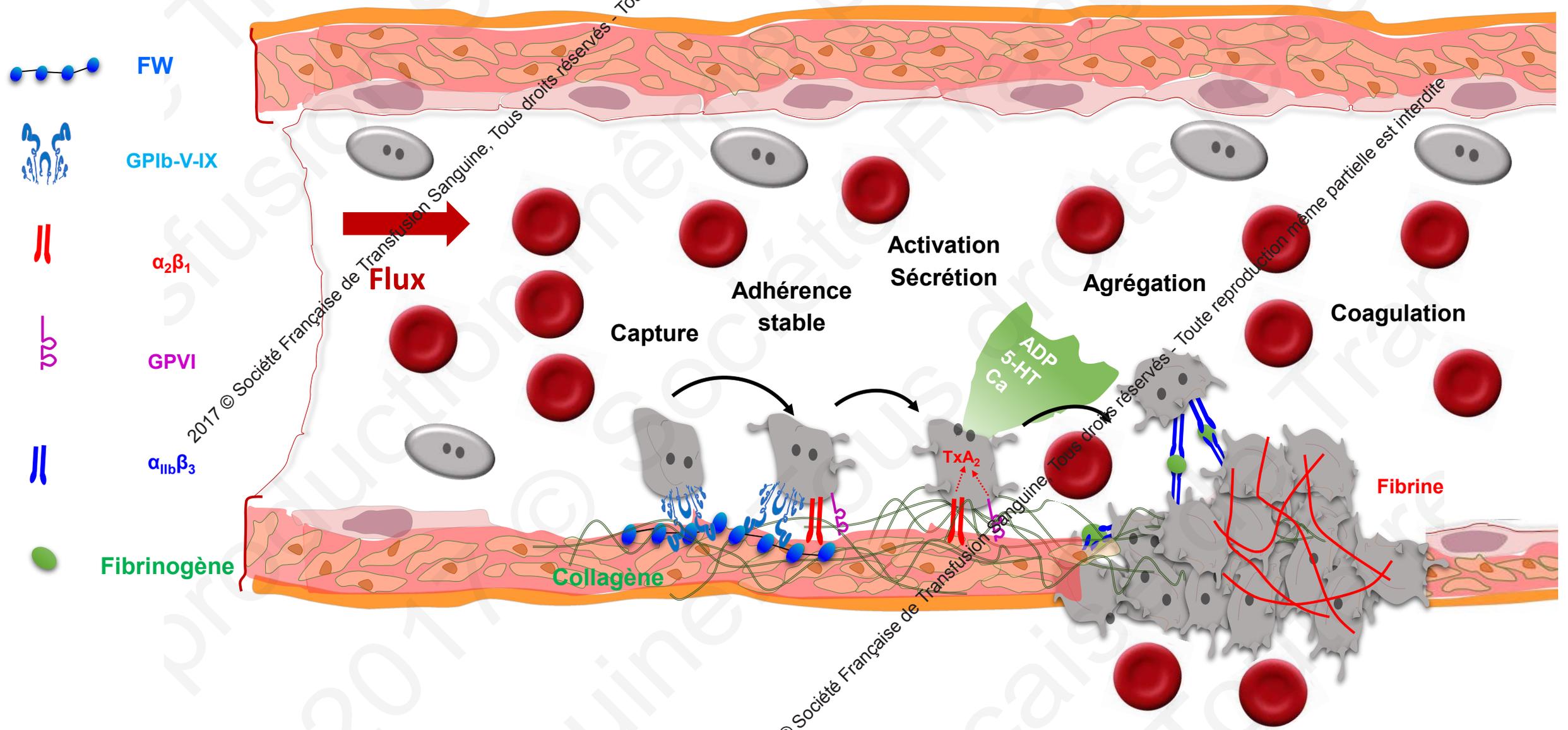
- Rappels sur les plaquettes sanguines
- Les thrombopathies/thrombopénies héréditaires
 - Présentation générale
 - Démarche ou outils diagnostiques
 - Les gènes connus responsables de ces pathologies
 - Thrombopathies et risque hémorragique
 - Thérapeutiques à disposition
- Thrombopathies/thrombopénies héréditaires et grossesse
 - Risque hémorragique en cas de thrombopathie/thrombopénie
 - Présentation des études récentes européennes
 - Recommandation prise en charge française
- Exemples de protocoles de prise en charge et conclusion

Les plaquettes sanguines : structure

- 150 à 400 G/L
- VPM: 7 à 12 fL
- Production médullaire
- Durée de vie: 7 à 9 j



Rôle des plaquettes sanguines au cours de l'hémostase primaire



Les thrombopathies héréditaires : des maladies plaquettaires

Déficit fonctionnel
Récepteurs/signalisation

+/-

Anomalie morphologique
Structure plaquettaire

+/-

Thrombopénie
Production plaquettaire

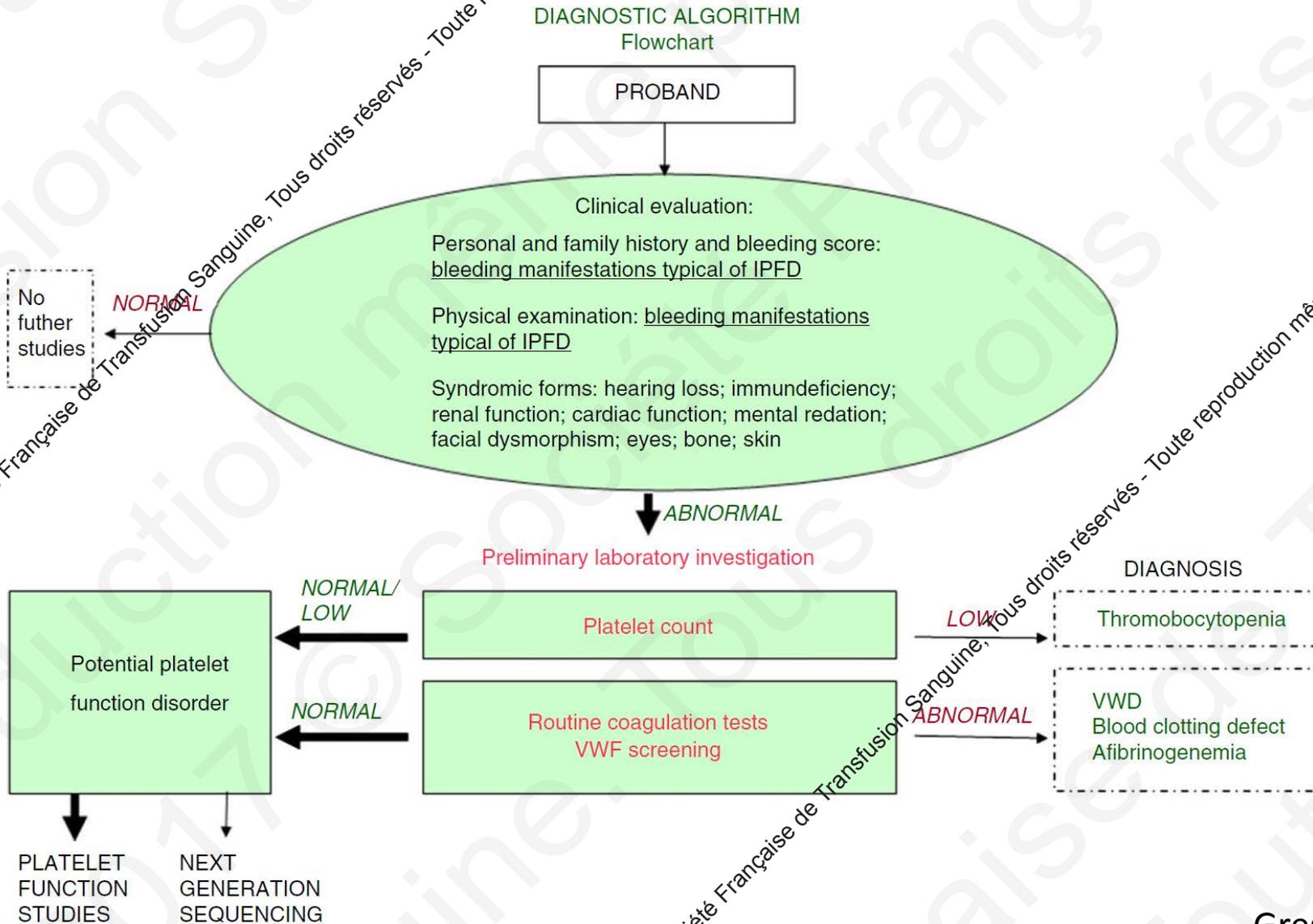


**Syndromes hémorragiques de type cutanéomuqueux
de sévérité très variable**



 **Quid du risque hémorragique au cours de la grossesse et la période périnatale?**

Diagnostic des thrombopathies: stratégie générale



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Diagnostic des thrombopathies

- Rarement possible en urgence
- Passe par des laboratoires spécialisés
- Examens de 1^{ère} intention
 - Agrégations plaquettaires
 - Cytométrie en flux
- Examens complémentaires
 - Etude de sécrétion
 - Etude de l'ultrastructure plaquettaire
 - Génétique
 - Tout le reste...

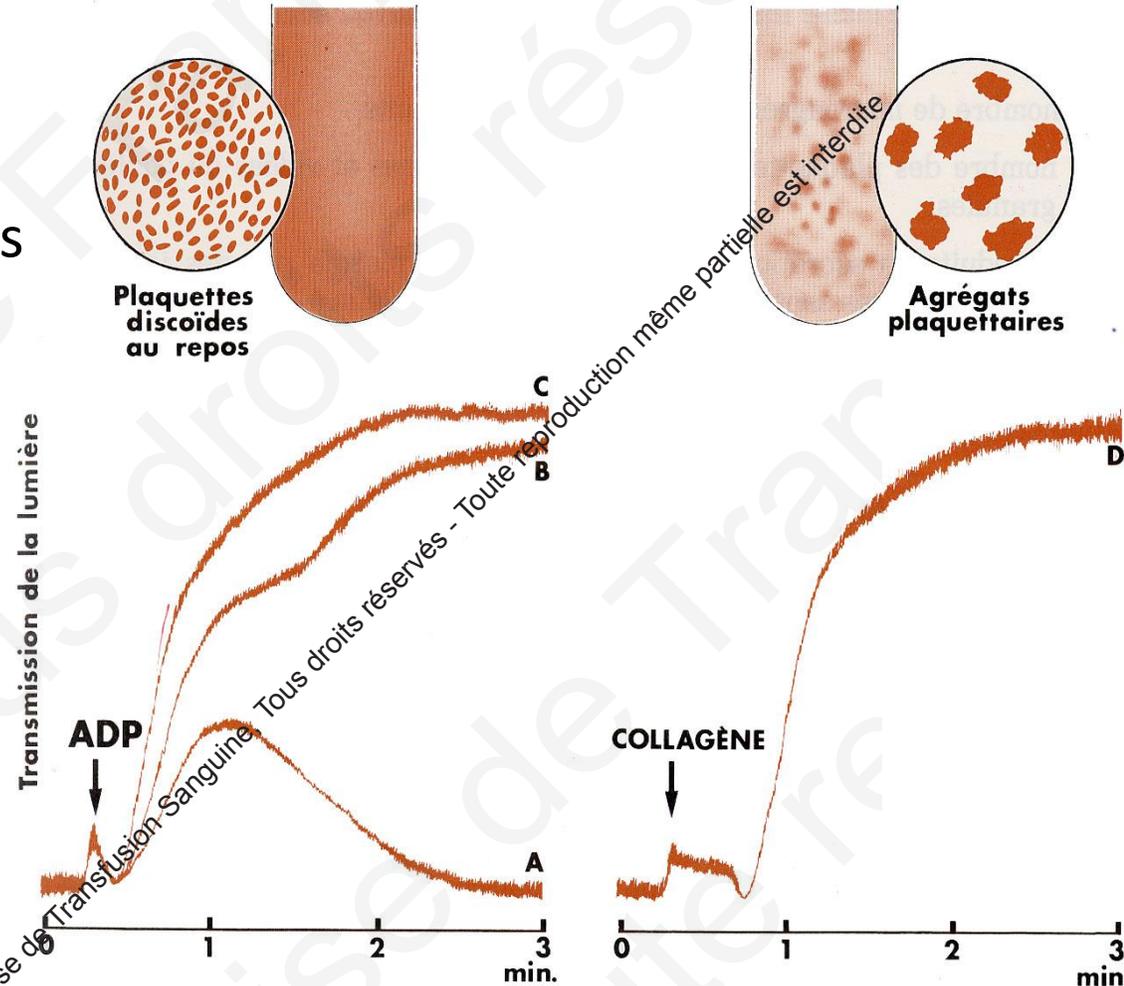
Le diagnostic doit être posé en amont de la grossesse...

Dans le cas contraire, disposer de recommandations de prise en charge du saignement lié à une thrombopathie/thrombopénie...

Diagnostic des thrombopathies

Agrégations plaquettaires

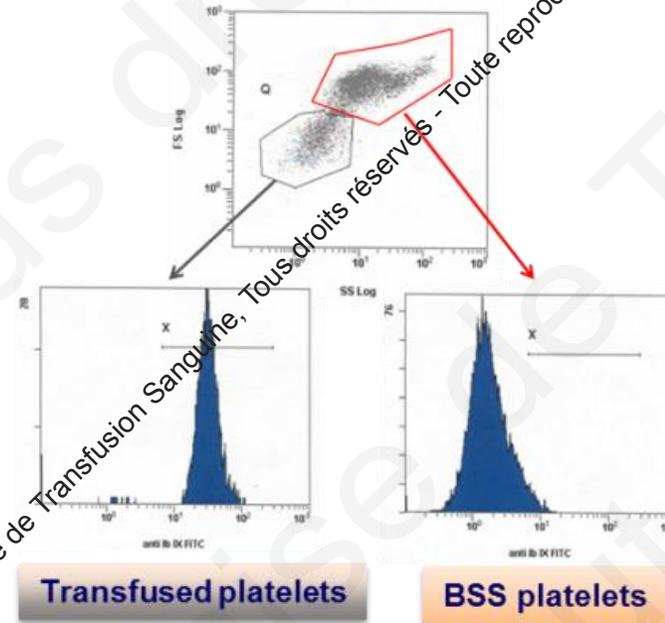
- Test permettant l'étude des fonctions plaquettaires
- Réalisables en PRPC si absence de thrombopénie
- 20 mL sur citrate dans les 2h
- Si thrombopénie => plaquettes lavées...



Diagnostic des thrombopathies

Cytométrie en flux

- Permet l'étude quantitative de certains récepteurs plaquettaires: GPIIb-IIIa, complexe GPIb-V-IX, GPIa-IIa, P-selectine, GPVI
- Permet quelques études fonctionnelles: exposition des PL, activabilité de la GPIIb-IIIa
- Petit volume sur citrate
- Stable 24h pour certains tests

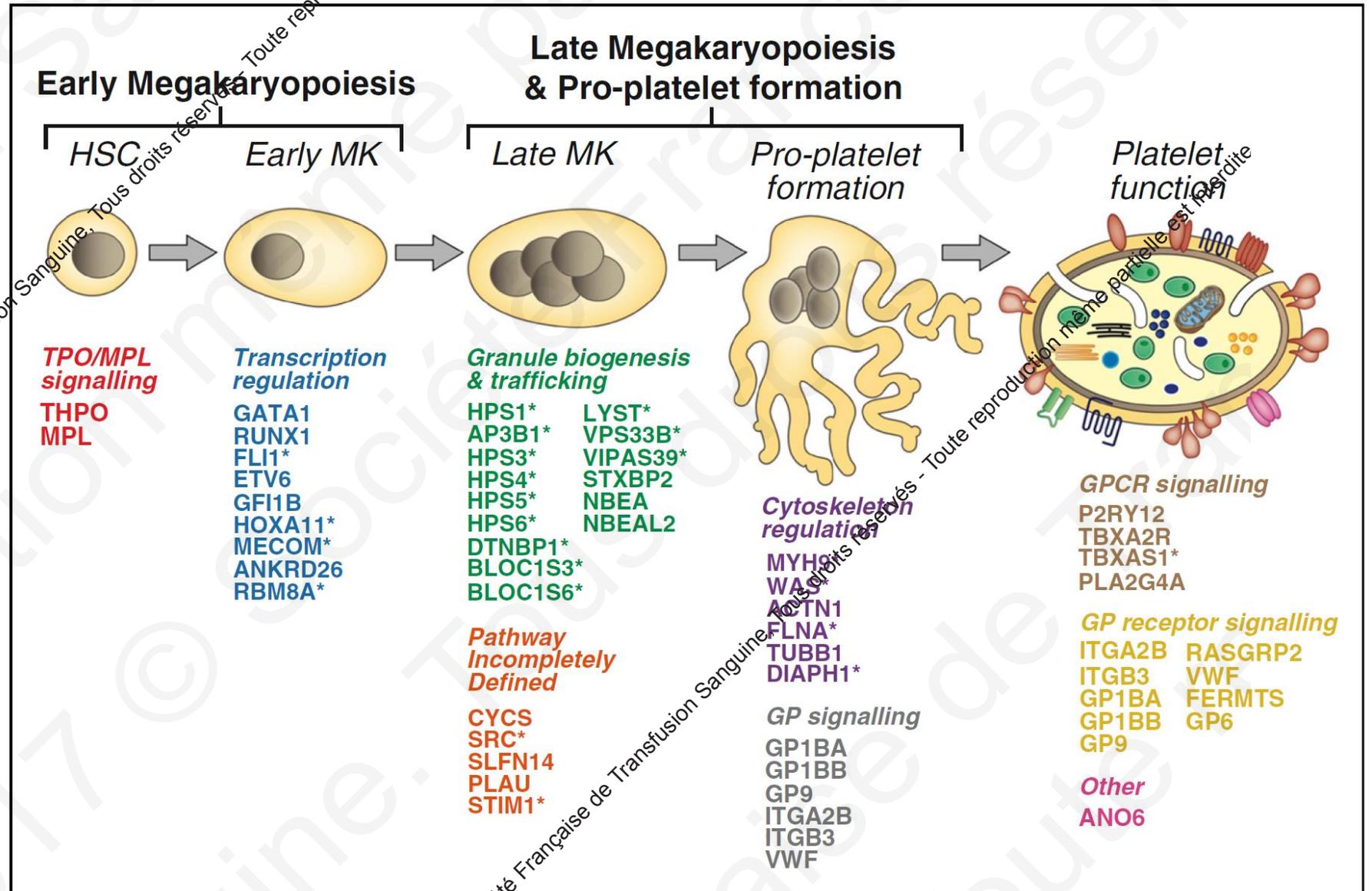


Expression de la GPIIb chez un patient BSS transfusé

Gènes impliqués dans les thrombopathies/thrombopénies congénitales

51 gènes identifiés
en 2016

- Production
- Structure
- Fonction



Thrombopathies/Thrombopénies et risque hémorragique

- Hormis quelques pathologies, le risque hémorragique est très variable => **Importance +++ du score hémorragique: OMS ou ISTH**
- Combinaison entre thrombopénie et thrombopathie fréquente => majoration du risque?

Risque hémorragique élevé

- Maladie de Glanzmann
- Maladie Bernard Soulier
- Anomalies de signalisation
- Thrombopathies associées à des numérations plaquettaires très basses

Risque hémorragique incertain

- Macrothrombopénie modérée: MYH9
 - Déficit en GPVI
 - Pool vide
 - Anomalies P2Y₁₂
- Anomalie du récepteur au Thromboxane A2

Thérapeutiques à disposition

- Anti-fibrinolytiques
 - Acide tranexamique
 - Saignements mineurs ou en complément
- Desmopressine
 - Mode d'action peu connu
 - Permet une diminution du temps saignement: δ -SPD, MYH9, TBXA2R, anomalies de sécrétion
- Concentrés plaquettaires
 - Attention aux allo-immunisations anti-HLA/HPA
 - Si possible, respecter le phénotype ABO RH
 - Cas particulier des Glanzmann et BSS
- Facteur VIIa (Novoseven)
 - Attention au risque de thrombose (1% des cas...)



Thrombopathies/thrombopénies héréditaires et grossesse

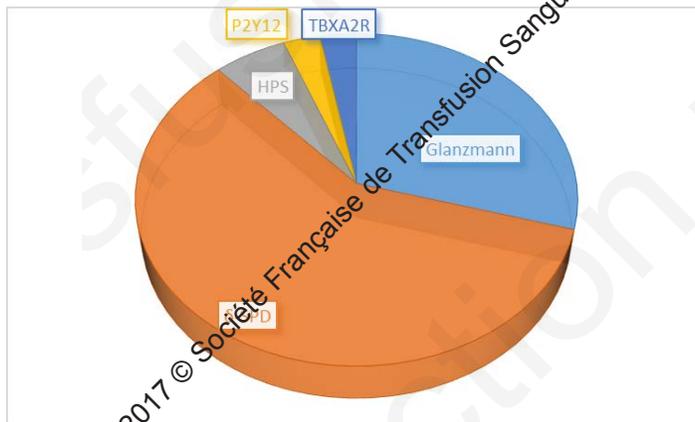
- Majoration du risque dépendant de la pathologie (en plus de la thrombopénie gestationnelle physiologique)
- Quelle prise en charge pour les enfants atteints de thrombopathie
- **Peu de recommandations**
- **Absence d'étude prospective**
- **Quel suivi, quelle prophylaxie, quel mode d'accouchement, quid du N-né?**
 - Peu de publications, essentiellement sous forme de « case report »
 - quelques revues générales depuis 2010
 - Manque manifeste de données et de consensus

Risque hémorragique et grossesse: études récentes

bjh short report

Analysis of 65 pregnancies in 34 women with five different forms of inherited platelet function disorders

Civaschi E. et al, 2015



- Pas de majoration du risque pendant la grossesse
- A l'accouchement
 - 26% femmes avec saignements nécessitant transfusions
 - 41% femmes avec saignements anormaux sans transfusion

- **Glanzmann**

- 40% accouchement par voie basse. Jamais de péridurale
- 50 % transfusées
- 50% avec transfusions même en cas de prophylaxie
- Risque hémorragique $\times 40$ vs grossesse normale

- **δ -SPD**

- pas de prophylaxie proposée
- Accouchement par voie basse largement majoritaire
- 14% de saignements anormaux
- pas de transfusion dans cette étude... mais 2 cas rapportés nécessitant transfusion

• Pour les autres: score OMS > 3-4 corrélé au risque hémorragique

Risque hémorragique et grossesse: études récentes

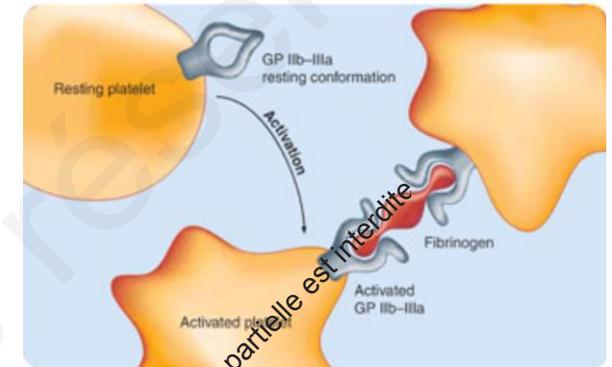
REVIEW ARTICLE

A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia

S. SIDDIQ,* A. CLARK* and A. MUMFORD†

*Department of Haematology, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, UK; and †Bristol Heart Institute, University of Bristol, Bristol, UK

Haemophilia, 2011



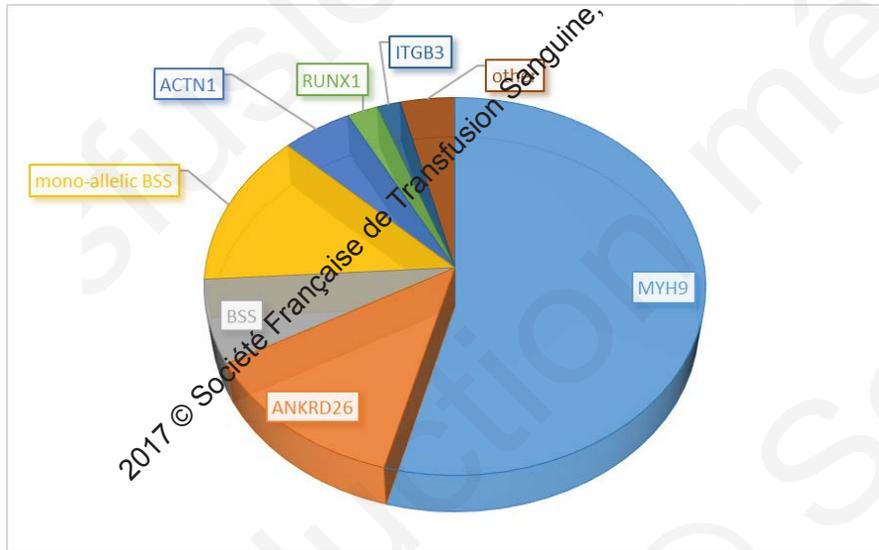
- 1) Suivi grossesse => saignements chez la mère dans 50% des cas (14/28) sans complication
- 2) Allo-immunisation => 73% des femmes testées (22). Traitement 1/3 des cas. 3 décès *in utero*, 3 N-nés sur 5 testés avec thrombocytopénie.
- 3) Accouchement => 54% voie basse, sinon césarienne
- 4) Prophylaxie: 78% des cas avec CP +/- FVIIa mais saignements dans 38% des cas.
- 5) Post partum: 34% d'hémorragies précoces (<24h) et 24% tardive (entre 24h et 12 sem)

Risque hémorragique et grossesse: études récentes

Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia

Patrizia Noris,¹ Nicole Schlegel,² Catherine Klersy,³ Paula G. Heller,⁴ Elisa Civaschi,¹ Nuria Pujol-Moix,⁵ Fabrizio Fabris,⁶ Remi Favier,^{7,8} Paolo Gresele,⁹ Veronique Latger-Cannard,^{10,11} Adam Cuker,¹² Paquita Nurden,¹³ Andreas Greinacher,¹⁴ Marco Cattaneo,¹⁵ Erica De Candia,¹⁶ Alessandro Pecci,¹ Marie-Françoise Hurtaud-Roux,² Ana C. Glembotsky,⁴ Eduardo Muñoz-Díaz,¹⁷ Maria Lúcia Randi,⁶ Nathalie Trillot,¹⁸ Loredana Bury,⁹ Thomas Lecomte,^{19,20} Caterina Marconi,²¹ Anna Savoia,^{22,23} and Carlo L. Balduini¹ on behalf of the European Hematology Association - Scientific Working Group on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders

Haematologica, 2014



- Pas de majoration du risque pendant la grossesse (y compris prématurés)
- A l'accouchement
 - 14% des femmes avec saignements sans transfusion
 - 7% nécessitant transfusion

- 60 000 plt/ μ L en moyenne, pas de diminution au cours de la grossesse
- 15% avec prophylaxie par transfusion de CP +/- autre (++ si < 40 000 plt/ μ L)
- 50% de césariennes, 30 % anesthésies générales et 15 % de péridurales

Risque hémorragique et grossesse: études récentes

REVIEW ARTICLE

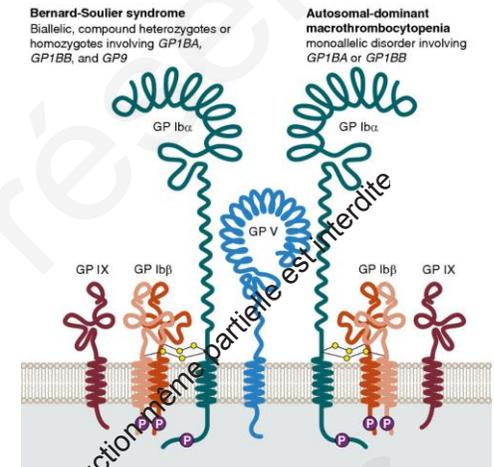
Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review

P. PEITSIDIS,* T. DATTA,* I. PAFILIS,* O. OTOMAWO,† E. G. D. TUDDENHAM‡ and R. A. KADIR*‡

*Royal Free Hospital, Obstetrics and Gynaecology; †Brighton and Sussex Medical School; and ‡Royal Free Hospital, Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, London, UK

Haemophilia, 2010

- 1) Suivi grossesse => saignements dans 4 cas sur 30
- 2) Allo-immunisation => 6/18. Traitement 80% des cas. 20% de thrombocytopénies néonatales (6/30) – aucun décès
- 3) Accouchement => 41% voie basse, sinon césarienne
- 4) Prophylaxie: 40% des cas avec CP +/- acide tranexamique ou desmopressine
- 5) Post partum: 33% d'hémorragies précoces (<24h) et 40% tardives (entre 28h et 6 sem)



Etudes récentes, en résumé

- Pas d'augmentation du risque hémorragique au cours de la grossesse vs avant la grossesse
- Pas de relation entre le mode d'accouchement et le risque d'hémorragie de la délivrance.
Péridurale CI si thrombopathie
- Intérêt discuté de la transfusion de CP prophylactique. Absence d'étude randomisée, faible niveau de preuve. Risque d'allo-immunisation HLA/HPA...
- Rechercher signes hémorragiques chez l'enfant: allo-immunisation ou thrombopathie/thrombopénie héréditaire
- Risque hémorragique du post-partum +++ pour Glanzmann et BSS
- Augmentation du risque d'hémorragie de la délivrance si:
 - Glanzmann et BSS
 - Numération plaquettaire $< \sim 50\,000$ plt/ μ L
 - Histoire hémorragique lors de précédentes interventions
 - Score OMS > 3

Recommandations françaises

- Le conseil transfusionnel, 2^{ème} édition => **rien** hormis la prise en charge des allo-immunisations materno-fœtales applicable aux maladies de Glanzmann et de Bernard-Soulier
- Recommandations HAS 2015

Risque hémorragique et thrombopathie constitutionnelle

Dans cette situation, il est recommandé de prendre en charge le patient dans un centre spécialisé ayant un plateau technique adapté et des produits plaquettaires disponibles pour ce patient.

=> Etablir des protocoles de prise en charge multidisciplinaires en concertation avec l'EFS et les CRTH

Recommandations françaises

- HAS 2015: en s'appuyant sur les recommandations chez les patients traités par anti-agrégants plaquettaires et/ou anomalie de l'hémostase

Un seuil de numération plaquettaire (NP) justifiant la transfusion dans un contexte périopératoire ne peut être défini sur des bases scientifiques. En conséquence les seuils définis ci-dessous doivent être pondérés par l'existence de circonstances cliniques augmentant potentiellement le risque hémorragique.

- CP prophylactique si thrombopénie sans thrombopathie < 75 000 plt/ μ L
- Péridurale CI si < 80 000 plt/ μ L sauf si thrombopathie associée (CI toujours)
- Disposer de CP rapidement en salle, si insuffisant, anti-fibrinolytique et FVIIa à discuter
- Si hémorragie massive, respecter le ratio 1 CP pour 4 à 6 CGR/PFC

Exemples de protocoles de prise en charge

CRTH Strasbourg

- Risque de saignement minime
 - Exacyl 1g IV à 8 cm de dilation puis 1g 6h après
- Si risque plus important: Glanzmann sans allo-immunisation
 - 1 CP à 8cm de dilation puis 6h après puis 24h après en combinaison avec Exacyl 1g
 - Prévoir en salle du FVIIa
- Si hémorragie massive: protocole CGR/PFC/CP



Exemples de protocoles de prise en charge

Exemple de protocole prévu pour une patiente avec syndrome de Bernard Soulier au CHU La Réunion



Voie basse si possible, sans instrumentation. CI pour péridurale.

Césarienne si problème sous anesthésie générale après transfusion de CP
La patiente doit être perfusée avec deux voies d'abord.

Réservation de 4 CGR, 2 CP et 4 PFC.

Au clampage du cordon, 2 g d'Exacyl

Si épisiotomie transfuser rapidement les concentrés plaquettaires.

Conclusion

- Risque hémorragique chez patient Glanzmann et Bernard-Soulier => importance du diagnostic avant la grossesse. Péridurale CI. Disposer rapidement de CP +/- FVIIa
- Si absence de diagnostic précis, importance de l'histoire hémorragique et familiale: Score OMS ou ISTH
- Prise en charge multidisciplinaire avec EFS et CRTH
 - RCP du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires 4x par an
 - Maternité niveau III
 - Créer un registre national ?
- En cas d'hémorragie massive, protocole HAS 2015 CGR/PFC/CP. Respecter phénotype ABO Rh aussi pour les CP.
- N-né: évaluer la présence de pathologie plaquettaire + allo-immunisation (si Glanzmann ou BSS)



SFTS
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
TRANSFUSION SANGUINE 2017

XXVIII^e CONGRÈS
BORDEAUX
Du 20 au 22 septembre 2017

Merci de votre attention

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite