

# THROMBOPENIES NEONATALES:

**M.A,Faress ; A,Habzi ; S,Benomar**

**Service de Néonatalogie et Soins Intensifs**

**Hôpital d'Enfants Chu -Casablanca .Maroc**

**Correspondant e.mail :** mehdielfares1@msn.com

1) **INTRODUCTION :**

La thrombopénie néonatale se définit par un chiffre de plaquettes inférieur à 150000 éléments/mm<sup>3</sup>. Ce chiffre doit être contrôlé par un frottis sanguin pour éliminer une fausse thrombopénie liée à l'agglutination des plaquettes sur tube de prélèvement à l'EDTA. Elle touche 20 à 35% des nouveau-nés hospitalisés en Unité de soins intensifs. L'allo-immunisation foeto-maternelle plaquettaire est une étiologie redoutable qui peut entraîner des thrombopénies sévères et précoces pouvant se manifester durant la période fœtale. Le principal risque est représenté par les hémorragies cérébro-méningées particulièrement néfastes durant la période fœtale et néonatale [1].

## II) MECANISMES :

### 1) Thrombopénies centrales:

La diminution de la mégacaryopoïèse constitue le mécanisme prédominant dans 75% des cas [2]. Elle peut être d'origine congénitale ou secondaire à une hypoxie fœtale par insuffisance placentaire ou enfin liée à un syndrome d'activation macrophagique. Ce dernier correspond à une prolifération et activation bénigne des macrophages dans la moelle en réponse à un orage cytokinique avec diminution de la synthèse des autres lignées [3].

### 2) Thrombopénies Périphériques:

Les thrombopénies périphériques se voient dans 25% des cas. Le mécanisme incriminé peut être une destruction périphérique des plaquettes lié à un conflit immunologique, un syndrome de consommation périphérique des plaquettes localisé ou généralisé, et enfin un phénomène de séquestration splénique.

### 3) Mécanismes combinés :

Dans certaines situations, on peut avoir une association des deux mécanismes central et périphérique.

## III) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

L'intérêt d'avoir une démarche diagnostique précise est d'évaluer l'importance de la thrombopénie pour instaurer un traitement urgent et de déterminer son origine pour démarrer un traitement spécifique.

### 1) Antécédents maternels :

On recherchera une consanguinité parentale, la présence de pathologie hématologique familiale, de maladie auto-immune, ou de maladie infectieuse transmissible. Concernant les antécédents obstétricaux, il faudra préciser le déroulement de la grossesse actuelle y compris le type de médicaments reçus, le résultat des sérologies maternelles (toxoplasmose, rubéole, syphilis, cytomégalovirus), la présence ou non de thrombopénie maternelle, de même que le déroulement des grossesses antérieures à savoir le nombre d'enfants vivants et de décès néonataux.

## **2) Contexte clinique:**

Il faudra identifier certaines situations cliniques à risque tel que la prématurité, l'asphyxie périnatale ou un contexte d'infection materno-fœtale avec anamnèse infectieuse positive et des signes cliniques de sepsis. Dans d'autres cas, on aura un bébé à terme sans Antécédents particuliers.

## **3) Examen clinique:**

L'examen clinique aura pour but d'éliminer d'abord une détresse vitale respiratoire, hémodynamique, et neurologique avant d'être orienté vers la recherche de signes spécifiques. On recherchera des manifestations hémorragiques cutané-muqueuses tel qu'un purpura pétéchial ou ecchymotique, une hémorragie orificielle ou viscérale profonde. On notera la présence de dysmorphie faciale et des membres, une agénésie du radius, un hémangiome, un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, et une hépato-splénomégalie.

## **4) Examens complémentaires:**

Le bilan initial comporte une numération formule sanguine (NFS) du bébé et de la mère, un frottis sanguin, un Bilan d'hémostase, un Temps de saignement, une CRP, le VPM (volume plaquettaire moyen), et le pourcentage en plaquettes réticulées (%RP). Ces plaquettes réticulées sont l'équivalents des réticulocytes de la lignée rouge qui sont nouvellement synthétisées par la moelle et riches en ARN ce qui permet de les détecter par cytométrie en flux [4]. Le VPM et le %RP sont 2 indicateurs qui permettent de déterminer le mécanisme de la thrombopénie ce qui permet dans certaines situations d'éviter le recours au myélogramme pour confirmer une thrombopénie centrale. Ainsi, en

cas de thrombopénie centrale, le VPM est normal (7.5-9.5 fL) et le %RP est diminué (< 2%). Alors qu'en cas de thrombopénie périphérique, le VPM est augmenté (> 10-12 fL) et le %RP est également augmenté (> 10%) (tableau I). L'échographie transfontanellaire (ETF) et le fond d'œil font partis du bilan systématique en cas de saignement actif ou devant un taux de plaquettes inférieur à 50000 éléments/mm<sup>3</sup>. Enfin, d'autres examens sont indiqués selon le contexte. Par exemple en cas d'allo-immunisation plaquettaire, on demandera le Génotype/Phénotype plaquettaire des deux parents et du bébé et le dosage des Allo-anticorps Anti-plaquettes chez la mère et le bébé. Dans un contexte infectieux ou d'embryo-foetopathie, on demandera des Hémocultures, un bilan infectieux complet, et les TORCH titres (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès).

#### IV) **DIAGNOSTIQUE ETIOLOGIE :**

##### 1) **Classification selon le délai d'apparition :**

*En période fœtale*, l'allo-Immunisation foeto-maternelle plaquettaire est la principale étiologie des thrombopénies fœtales. D'autres étiologies sont à considérer tel que la thrombopénie auto-immune, les TORCH infections, et les anomalies chromosomiques et génétiques. Nous citerons les trisomies 13, 18, 21, le syndrome de Turner, le syndrome de Noonan, le syndrome d'Alport, le syndrome de Wiskott Aldrich, le syndrome thrombopénie-aplasie radiale (TAR) dont 90% des malades présentent durant les 4 premiers mois de vie des hémorragies gastro-intestinales et cérébrales, et l'amégacaryocytose congénitale secondaire à une anomalie du récepteur de la thrombopoïétine [5-12]. *Avant 72h de vie*, les étiologies prédominantes sont la pré-éclampsie, l'hématome rétro-placentaire, le retard de croissance intra-utérin, le Diabète, les thromboses vasculaires, et plus rarement le Chorio-angiome placentaire. Ces étiologies entraînent par le biais de l'insuffisance placentaire des thrombopénies modérées spontanément résolutive. On citera aussi l'asphyxie périnatale, l'infection materno-foetale (IMF), les TORCH infections, la thrombopénie auto-immune, l'allo-Immunisation foeto-maternelle, et les étiologies congénitales [2,9]. *Après 72h de vie*, on retrouve surtout le sepsis, la coagulation intra-

vasculaire disséminée (CIVD), et l'entérocolite-ulcéronécrosante (ECN) qui sont responsables de thrombopénies sévères et prolongées [2,9].

2) **Orientation selon le terme :**

*Chez le Nouveau-Né à terme*, on pensera à l'allo-Immunisation foeto-maternelle ou à la thrombopénie auto-immune. *Chez le Prématuré*, la thrombopénie précoce est expliquée par l'insuffisance placentaire et l'hypoxie fœtale ce qui entraîne la diminution de la masse mégacaryocytaire.

En cas de thrombopénie tardive, on recherchera une IMF, un sepsis, une CIVD ou une E.C.N.

v) **PRINCIPALES ETIOLOGIES :**

**A) Thrombopénie néonatale en relation avec une pathologie maternelle :**

1) **Thrombopénie auto-immune**

On recherchera des antécédents évocateurs d'histoire familiale de maladie auto-immune, de consanguinité. Il faut s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse et de l'absence de contexte infectieux. Il est important de rechercher chez la mère une maladie auto-immune associée tel un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde en faisant un bilan immunologique complet comportant les facteurs anti-nucléaires, les anti-DNA natifs, le facteur rhumatoïde. Une situation particulière est représentée par le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI). Le risque de thrombopénie néonatale concerne 15-30 % des nouveau-nés de mère ayant des antécédents de thrombopénie auto-immune et le risque de forme sévère est évalué à 5-10%. La principale complication est représenté par l'hémorragie intracrânienne surtout lors du passage de la filière génitale au moment de l'accouchement [13,14]. Le mécanisme est expliqué par le passage trans-placentaire des auto-anticorps maternels de type IgG ce qui provoque une thrombopénie chez le fœtus. Ces auto-anticorps peuvent persister dans le sérum maternel au long cours, à distance de la guérison du PTAI. Il est donc nécessaire de considérer à risque toute grossesse survenant chez une femme aux antécédents de PTAI. De la même façon, il est important de rechercher par l'interrogatoire cet antécédent chez toute femme enceinte en dehors même de toute anomalie de la numération plaquettaire [15]. Ces auto-anticorps sont également présents dans le lait maternel ce qui contre-indique l'allaitement maternel en cas de PTAI chez la mère [16]. Le test de confirmation est le MAIPA (*monoclonal*

*antibody immobilized platelet antigen*) test qui recherche la présence d'auto-anticorps anti-glycoprotéine de membrane plaquettaire chez la mère et le nouveau-né. Le traitement comporte en premier l'administration des immunoglobulines intraveineuses à raison d'1g/kg/j pendant 2 jours [17]. L'association aux corticoïdes peut avoir un effet bénéfique [18]. Enfin, la transfusion de plaquettes est indiquée en cas de thrombopénie sévère. L'évolution de la thrombopénie se fait généralement vers la guérison sous traitement [15].

## **2) Thrombopénie gestationnelle :**

L'incidence est de 10 à 20% des femmes enceintes survenant entre le 5<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> mois de grossesse. Le mécanisme est mal connu. Il peut s'expliquer par l'hémodilution notée au cours de la grossesse en dehors de toute pathologie maternelle. Elle nécessite une surveillance même si le risque de thrombopénie néonatale est exceptionnel car le risque de récurrence est possible lors d'une grossesse ultérieure [15,19].

## **3) Pré-éclampsie et HELLP Syndrome**

Les pathologies réno-vasculaires, hypertensives, s'intégrant ou non dans le cadre d'une pré-éclampsie font également courir un risque de thrombopénie néonatale. Cette dernière a pu être décrite chez 9,2 % des nouveau-nés de mères présentant une hypertension artérielle (HTA) gravidique contre 2,2 % des nouveau-nés de mères normotendues et ceci d'autant plus fréquemment que l'enfant est prématuré et hypotrophique. En cas de HELLP syndrome, la thrombopénie maternelle peut entraîner de façon inconstante une thrombopénie néonatale dont le mécanisme reste mal connu [15,20].

## **4) Retard de croissance intra-utérin :**

L'incidence de la thrombopénie néonatale est six à vingt fois plus élevée chez les nouveau-nés hypotrophiques que chez les eutrophiques [21]. Les mécanismes sont multiples (périphériques, centraux et mixtes) et souvent intriqués. L'hypothèse d'une déviation de l'hématopoïèse au profit de la lignée rouge et aux dépens des deux autres lignées, expliquerait la polyglobulie, la leuconeutropénie et la thrombopénie observées chez le nouveau-né hypotrophique. Cependant, dans 25 à 67 % des cas, la thrombopénie est dite idiopathique. L'HTA gravidique et l'asphyxie périnatale sont des facteurs de risques supplémentaires de thrombopénie néonatale. La thrombopénie est modérée le plus souvent et évolue spontanément de façon favorable en huit à dix jours [22,23].

## **5) Thrombopénies médicamenteuses :**

Le mécanisme est principalement immuno-allergique. La prise du médicament ou son métabolite par la mère forme en se liant à une protéine une structure antigénique responsable de la synthèse d'auto-anticorps qui passent la barrière placentaire et entraînent ainsi une thrombopénie chez la mère et le bébé. La prise médicamenteuse sensibilisante peut être ancienne ou récente mais l'éviction du médicament doit être définitive du fait de la persistance au long cours de cette sensibilité. Les principaux agents sont les pénicillines, la méthyldopa, le valproate de sodium, l'héparine, les thiazidiques, les barbituriques, le rimifon, le diamox, les sulfamides, les quinine, les digitaliques, les glycopeptides [14,15].

### **B) Thrombopénie néonatale sans relation avec une pathologie maternelle :**

#### **1) Allo-immunisation Foeto-maternelle**

Elle se définit par une destruction des plaquettes fœtales par les IgG maternelles suite à un conflit immunologique. C'est la 1<sup>ère</sup> cause des hémorragies cérébrales en période périnatale. Son incidence est de 1/800-1000 [4,6,24]. Le mécanisme est expliqué par l'immunisation de la mère contre les antigènes plaquettaires fœtaux hérités du père. Deux systèmes antigéniques sont impliqués dans ce phénomène d'immunisation. Le système antigénique plaquettaire spécifique des plaquettes est le principal système incriminé. Il caractérise la lignée plaquettaire par la présence d'antigènes spécifiques à la surface des plaquettes. Ces antigènes plaquettaires définissent différents phénotypes plaquettaires qui varient selon les ethnies. Depuis 1990, la nomenclature Human Platelet Antigen (HPA) a été établie. Ainsi, différents systèmes antigéniques plaquettaires sont rapportés et désignés par des chiffres selon l'ordre chronologique de leur publication : HPA1, HPA2, HPA3, HPA4... Chaque système comporte deux antigènes alléliques désignés par des lettres d'alphabet en minuscule selon leur fréquence. La lettre (a) désigne l'allèle prédominant et la lettre (b) désigne l'allèle le moins fréquent. Ainsi, parmi les différents allo-types, HPA1a constitue l'allo-type prédominant chez les caucasiens alors que chez les asiatiques c'est surtout le système HPA4. En effet, 97.5 % de la population générale caucasienne est de groupe HPA1a et seul 2.5% est HPA1a négative. Une femme n'ayant pas cet allo-type a donc toutes les chances d'avoir un conjoint HPA1a. Celui-ci, lorsqu'il est homozygote, le fœtus héritera l'antigène HPA1a alors que s'il est hétérozygote, le fœtus peut ne pas hériter l'antigène HPA 1a. Ainsi, l'expression de l'Antigène fœtal HPA1a se fait

à partir de la 16<sup>ème</sup> SA. Celui-ci après passage transplacentaire entraînent une immunisation maternelle par sécrétion d'allo-anticorps anti-HPA 1a type IgG qui traversent la membrane placentaire dès la 14<sup>ème</sup> SA, se lient aux plaquettes puis seront phagocytés par les macrophages et détruits. La thrombopénie fœtale peut s'installer précocement dès la 20<sup>ème</sup> SA et peut durer jusqu'à la fin de la grossesse. Le système HLA non spécifique des plaquettes est le 2<sup>ème</sup> système antigénique incriminé. L'appartenance des mères au groupe HLA II DRB3 est un facteur de risque majeur dans l'allo-immunisation anti-HPA1a [25-38]. L'examen clinique recherchera un purpura pétéchial ou ecchymotique, des hémorragies cutanéomuqueuses au point de ponction, des hémorragies pulmonaires et viscérales profondes. Les hémorragies cérébrales sont redoutables et surviennent chez 11% des cas dont 50% en période anténatale. Les séquelles neurologiques sont lourdes survenant chez 20% des cas à type de déficits mentaux, sensitifs, moteurs, d'épilepsie par ventriculomégalie ou porencéphalie. Enfin, le décès survient dans 10% des cas [39-43]. Le diagnostic est évoqué devant une thrombopénie néonatale profonde inférieure à 50000 éléments/mm<sub>3</sub>, le plus souvent avec absence de thrombopénie maternelle ou d'antécédents maternels évocateurs de PTAI ou d'autres maladies auto-immunes [41,44]. A ce stade, le diagnostic est fortement suspecté et doit faire démarrer le traitement sans attendre la confirmation par les tests immunologiques et le phénotypage plaquettaire qui n'est pas réalisé en routine. Le diagnostic de certitude repose sur le phénotypage plaquettaire des 2 parents et la recherche d'allo-anticorps anti-HPA1a dans le sérum maternel par technique ELISA ou par MAIPA test (*monoclonal antibody immobilized platelet antigen*). Ces allo-anticorps sont dirigés contre les glycoprotéines de membrane plaquettaire GPIIIa qui lie l'antigène HPA1 [45]. Ainsi, en cas d'allo-immunisation plaquettaire, on aura une incompatibilité des phénotypes parentaux avec un père HPA1a et une mère HPA1a négative et la présence d'allo-anticorps maternels anti-HPA1a correspondant à l'antigène plaquettaire paternel HPA1a [41]. Le phénotypage du nouveau-né est demandé si le diagnostic est incertain lorsqu'on a un père hétérozygote ou lorsque les allo-anticorps maternels ne sont pas détectés. Cette situation se voit chez 20% des femmes immunisées [46,47]. Le diagnostic anténatal est indiqué en cas d'hémorragies cérébrales fœtales, d'hydrops foetalis, d'avortements à répétition, ou en présence de femmes à risque avec un 1<sup>er</sup> enfant atteint ou avec une histoire familiale d'allo-immunisation plaquettaire. Il est réalisé entre 18-22 SA grâce à la ponction percutanée du sang du cordon (PPSC). Son intérêt est de détecter une thrombopénie fœtale précoce et d'effectuer un génotypage plaquettaire précoce pour déterminer s'il s'agit d'une forme homo ou hétérozygote. Egalement, un fœtus HPA1a négatif éliminera une éventuelle allo-immunisation durant

la grossesse et tout risque de thrombopénie fœtale [24,41,47,48]. Cette technique reste cependant invasive avec risque d'accouchement prématuré, de troubles de rythme cardiaque, de mort fœtale in utero par hémorragies foeto-maternelles dont le risque croit de 1% pour chaque procédure [43,49]. Le conseil génétique et l'enquête familiale seront menés chez les tantes maternelles qui doivent bénéficier d'un phénotypage plaquettaire avant leur première grossesse [41,44]. La prise en charge thérapeutique comporte deux versants anténatal et postnatal. En Anténatal, La prise en charge de la thrombopénie fœtale reste une question de débat entre les différentes équipes européennes et américaines et Il n'y a pas de recommandations précises [50,51,52]. Cependant, certaines directives sont adoptés :

- Surveillance stricte des parturientes à risque dans des centres spécialisés.
- Limiter les gestes invasifs concernant les prélèvements de sang fœtal.

Certains auteurs ont choisi comme intervalle 3 à 7 semaines entre chaque prélèvement [53]. D'autres ne font que deux prélèvements, un à la 21<sup>ème</sup> SA pour détecter la thrombopénie fœtale et instaurer le traitement et l'autre à la 38<sup>ème</sup> SA pour décider de la voie d'accouchement [47].

- Injection d'immunoglobulines intra-veineuses à la dose de 1g/kg/semaine +/- corticostéroïdes tel que la Dexaméthasone (1,5mg/j) ou la Prédnisone (60 mg/j) pour les mères [54,55].
- Transfusion fœtale in utero de plaquettes maternelles HPA1a négatives "lavées" ou purifiées de l'Anticorps anti-HPA1a. Deux stratégies sont adoptés selon les équipes. Certains font une transfusion unique une semaine avant l'accouchement et d'autres font des transfusions hebdomadaires à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse [47,56,57].
- Enfin pour la voie d'accouchement, si le taux de plaquettes est supérieur à 150000 éléments/mm<sup>3</sup> la voie basse est indiquée en dehors de contre-indications obstétricales. Dans le cas inverse, il faut privilégier la césarienne car le risque d'hémorragies cérébrales est important lors du travail et de l'expulsion [47].

En postnatal, le traitement ne doit pas attendre la confirmation diagnostique. Si la thrombopénie est inférieure à 30000 éléments/mm<sup>3</sup> ou en présence de signes hémorragiques, on aura recours à la transfusion de plaquettes maternelles lavées qui constitue le donneur idéal associée aux immunoglobulines intraveineuses. L'exsanguino-transfusion a été proposée par certains auteurs en cas d'hémorragies cutanéomuqueuses et viscérales importantes [41,58].

Si la thrombopénie est supérieure à 30000 éléments/mm<sup>3</sup> et en absence de signes hémorragiques, il faut administrer les immunoglobulines intraveineuses à la dose d'1g/kg/jr pendant 2 jours avec un délai d'action entre 18-24 heures [17,41,59,60].

La surveillance clinique et biologique sera rapprochée jusqu'à

normalisation du taux des plaquettes qui a lieu entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> semaine.

## **2) Coagulation Intra-vasculaire Disséminée (CIVD)**

C'est une coagulopathie de consommation secondaire à une lésion initiale de l'endothélium vasculaire associée à une activation systémique et excessive de médiateurs de la coagulation, du facteur tissulaire, et la libération de cytokines inflammatoires. Ceci entraîne la formation de microthrombi au sein desquels il existe une consommation excessive des plaquettes mais aussi des différents facteurs de la coagulation. Elle est rencontrée dans de nombreuses situations cliniques à savoir l'acidose et l'hypoxie tissulaire dans le cadre de l'asphyxie périnatale, le sepsis, l'hypothermie, l'hyperthermie, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, l'inhalation de liquide amniotique méconial, le syndrome de détresse respiratoire aigu [61]. Un syndrome de consommation peut se voir également en cas d'hémangiomes géants profonds ou superficiels réalisant le syndrome de Kasabach Meritt. La thrombopénie est sévère surtout lors des 3 premiers mois de vie. Le traitement repose sur les corticoïdes ou l'interferon alpha. En cas d'hémangiomes persistants, on a recourt à la chirurgie, l'embolisation, ou l'irradiation [39,62,63]. Le bilan d'hémostase comportant le temps de prothrombine, le temps de céphaline activé, le taux de fibrinogène, le dosage des facteurs de la coagulation, des produits de dégradation de la fibrine, et des D dimères confirme l'existence de la CIVD. L'évolution de la thrombopénie suit de façon parallèle les anomalies d'hémostase et sa correction s'effectue à distance après traitement de l'étiologie.

## **3) Infections et Sepsis**

La fréquence des thrombopénies est estimée entre 52 et 75 % des nouveau-nés présentant une infection certaine [64]. La thrombopénie est généralement profonde inférieure à 30000 éléments/mm<sup>3</sup>. Elle apparaît surtout durant l'évolution de l'infection et rarement au début de la maladie [65]. Le mécanisme est le plus souvent périphérique dans le cadre d'une CIVD par libération du facteur tissulaire sous l'agression de l'endotoxine bactérienne. L'action toxique directe des germes sur les plaquettes ou leur destruction immunologique par des auto-anticorps fixés à leur surface sont également des mécanismes rapportés [15]. On retiendra comme mécanisme central, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) lié à une anomalie de la coopération lymphocytes T-macrophages. En effet, le relargage massif sans rétrocontrôle des cytokines par les lymphocytes T infectés entraîne une activation des macrophages et une hémophagocytose des plaquettes. Le diagnostic repose sur un contexte

anamnestique et clinique aigu évocateur avec hyperthermie maternelle, hépatosplénomégalie chez le nouveau-né, détresse respiratoire, troubles neurologiques. Le bilan infectieux complet vient confirmer le diagnostic et comporte une NFS, CRP, hémocultures, PL, prélèvements périphériques du nouveau-né, radiographie de thorax, recherche d'une CIVD, sérologies virales maternelles associées à la recherche d'IgM chez le nouveau-né. Parmi les principaux agents, on retrouve les Bactéries dont les germes de l'IMF (streptocoques B, *E. coli*), plus rarement la syphilis congénitale mais aussi les germes nosocomiaux en USI (staphylocoque doré, staphylocoque coagulase négative, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsielle). Parmi les Virus, on a l'Epstein Barr virus, l'herpès simplex, le CMV et la rubéole. Les Parasites sont exceptionnels dont la toxoplasmose [66]. Le traitement repose sur la prise en charge du sepsis et éventuellement la transfusion de plaquettes en cas de besoin. L'évolution se fait vers la normalisation du taux des plaquettes à partir du 7<sup>ème</sup> jour du contrôle de l'infection [67].

#### **4) Asphyxie périnatale**

Elle entraîne une thrombopénie sévère et prolongée suite à l'agression tissulaire secondaire à l'hypoxie avec activation du facteur tissulaire ce qui déclenche la CIVD. Cependant, certains nouveau-nés présentent toujours une thrombopénie malgré la résolution de la CIVD. Ceci peut s'expliquer par l'effet délétère direct de l'hypoxie sur les progéniteurs de la mégacaryopoïèse [39,68].

### **C) Etiologies diverses**

#### **1) Secondaire à une transfusion massive**

Les transfusions tel que l'exsanguino-transfusion, la circulation extra-corporelle peuvent engendrer une thrombopénie associée à une hypocalcémie. Les mécanismes sont multiples. Il peut s'agir de déperdition importante, de dilution des plaquettes du donneur, ou de défaut de compensation des mégacaryocytes du receveur [15].

#### **2) Thrombopénies centrales et/ou congénitales**

Les thrombopénies néo-natales centrales représentent des étiologies qui restent rares dont le diagnostic se fait en partie par la réalisation d'un myélogramme associé au dosage du VPM et le %RP. L'étiologie peut être médicamenteuse avec une susceptibilité particulière de certains nouveau-nés aux diurétiques thiazidiques pris par la mère en cours de grossesse. Les causes tumorales sont possibles tel qu'une leucémie ou un

neuroblastome néonatal. Enfin, nous citons les maladies génétiques tel que l'amégacaryocytose congénitale, le syndrome de Turner, le syndrome de Noonan, le syndrome d'Alport, le syndrome de Wiskott Aldrich, le syndrome Thrombopénie-Aplasie Radiale, les trisomies 13,18,21.

## VI) TRAITEMENT

### 1) *Traitement étiologique* +++

### 2) *Transfusion de plaquettes*

#### Indication :

Il n'y a pas de relation constante entre la profondeur de la thrombopénie et la survenue d'une hémorragie grave. D'autres facteurs de risque en plus de la thrombopénie interviennent tel qu'un terme inférieur à 28 SA ou un âge postnatal inférieur 14 jours [69]. A noter que les transfusions multiples sont associées à un taux de mortalité plus élevé indépendamment de la maladie [70]. Ainsi, de nombreux centres ont développé des consensus basés sur des guidelines ( tableau II) [71].

Posologie : 1/3 d'unité par Kg

### 3) *Facteurs de croissance*

La thrombopoïétine est proposée car elle permet la stimulation de la mégacaryopoïèse et l'augmentation de la production des plaquettes. Des Essai in vitro pour l'interleukine 11 sont en cours [4,5].

### 4) *Transplantation de moelle* :

Elle constitue le principal traitement en cas d'anomalie génétique tel que l'amégacaryocytose congénitale [72,73].

## VII) CONCLUSION

Les thrombopénies néonatales relèvent de pathologies diverses et variées rendant indispensable une collaboration et une prise en charge multidisciplinaire de la grossesse et de l'accouchement par l'équipe obstétricale, le néonatalogiste et les hématologues. Ceci permet une démarche parfois préventive et une prise en charge précoce pour éviter les séquelles neurologiques lourdes et la mortalité non négligeable. Cependant, un grand nombre de thrombopénies néonatales modérées et isolées ne sont vraisemblablement pas diagnostiquées du fait de l'absence de manifestations cliniques.

**Tableau I : Marqueurs biologiques permettant de différencier une thrombopénie centrale d'une thrombopénie périphérique .**

	<b>Thrombopénie centrale</b>	<b>Thrombopénie périphérique</b>
Volume moyen plaquettaire	Normal	augmenté
% des plaquettes réticulés	diminué	augmenté
Durée de vie des plaquettes	Normal	diminué
Myélogramme	pauvre en mégacaryocytes	riche en mégacaryocytes
Effet d'une transfusion plaquettaire	élévation transitoire (1semaine) des plaquettes	Absence d'élévation des plaquettes

**Tableau II : Indication de transfusion de culots plaquettares**

<b>Taux des plaquettes</b>	<b>Indication de la transfusion</b>
<30000 éléments/mm <sup>3</sup>	Toujours transfuser
30-49000 éléments/mm <sup>3</sup>	Transfusion en cas de : - Poids <1000g ou âge <7 jours - Bébé cliniquement instable - Saignement actif mineur ou majeur - Antécédents de saignement majeur (hémorragie intraventriculaire stade 3-4,

	hémorragies pulmonaires...) -Coagulopathie associée -Avant une intervention chirurgicale ou exsanguino-transfusion
50-99000 éléments/mm <sup>3</sup>	Ne transfuser que si hémorragie
>99000 éléments/mm <sup>3</sup>	Ne pas transfuser

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) **Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD and al.** Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics* 2009, 123(1): 278-85.
- 2) **Roberts I, Murray N.A.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003, 88: 359-364.
- 3) **Watts TL, Murray NA, Roberts IA.** Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr Res* 1999, 46: 28-32.
- 4) **Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R.** New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol* 2009, 33(1):43-51.
- 5) **Murray N.A.** Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002, 91(438): 74-81.
- 6) **Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C.** Fetal thrombocytopenia: A retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood* 1994;84:1851-1856.
- 7) **Hord JD, Gay JC, Whitlock JA.** Thrombocytopenia in neonates with trisomy 21. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149: 824-825
- 8) **Bader-Meunier B, Tchernia G, Mielot F.** Occurrence of myeloproliferative disorders with Noon syndrome. *J Pediatr* 1997, 130: 885-889.
- 9) **Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF.** Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis, and deafness. *Am J Med* 1972, 52: 299-310.
- 10) **Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A.** Thrombocytopenia-absent radius syndrome: A clinical genetic study. *J Med Genet* 2002, 39: 876-881.
- 11) **Ochs H, Slichter S, Harker L, Von Behrens W and al.** The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood* 1980, 55: 243 - 252.
- 12) **Latger-Cannard V, Salignac S, Salmon A, et coll.** Validation et classification clinico-biologique d'une thrombopénie. *Ann Biol Clin* 2005, 63 : 599-610.
- 13) **Burrows RF, Kelton JG.** Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet* 1990, 163 : 1147-50.
- 14) **Kaplan C, Daffos F, Forestier F and al.** Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990, 1: 979-82.
- 15) **Maury B, Lachassinne E, Eclache V, Aourousseau M et coll.** Diagnostic d'une thrombopénie néonatale. [Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2002, 5\(1\): 59-64.](#)
- 16) **Bussel JB.** Immune thrombocytopenia in pregnancy: Autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol* 1997, 37: 35-61.
- 17) **Ballin A, Andrew M, Ling E.** High dose IVIG therapy for neonatal idiopathic autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 1988, 112: 789-792.
- 18) **Ovali F, Séance N, Ermis B.** Alternative therapies for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 1998, 74: 198-200.

- 19) **Eclache V et coll.** Purpura thrombopénique idiopathique et grossesse. *La Médecine Infantile* 1992 : 395-99.
- 20) **Burrows RF and al.** Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990, 76 : 234-8.
- 21) **Van den Hof MC, Nicolaidis K.** Platelet count in normal, small and anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162 : 735-9.
- 22) **Ropert JC, Dreyfus M, Dehan M, Tchernia G.** Thrombopénies néonatales sévères. Analyse des données étiologiques de 64 cas. *Arch Fr Pediatr* 1984, 41 : 85-90.
- 23) **Bedu A, Mattioli C, Aujard Y.** Thrombopénie associée à un retard de croissance intra-utérin. *Flammarion* 1998. Paris : 201-11.
- 24) **Bussel JB.** Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. *Semin Thromb Hemostasis* 2001, 27: 245-252
- 25) **Halle L, Bach KH, Martageix C, Bianchi F and al.** Eleven human platelet systems studied in the Vietnamese and Ma'ohis Polynesian populations. *Tissue Antigens* 2004, 63: 34-40.
- 26) **Halle L, Bigot A, Mullen-Imandy G, M'Bayo K and al.** HPA polymorphism in sub-Saharan African populations: Beninese, Cameroonians, Congolese, and Pygmies. *Tissue Antigens* 2005, 65: 295-298.
- 27) **Von dem Borne AE, Decary F:** Nomenclature of platelet specific antigens. *Br J Haematol* 1990, 74: 239-240.
- 28) **Von dem Borne AE, Kaplan C, Minchinton R:** Nomenclature of human platelet alloantigens. *Blood* 1995, 85:1409-1410.
- 29) **Williamson L, Hackett G, Rennie J.** The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet specific antigen HPA-1A as determined by antenatal screening. *Blood* 1998, 92: 2280-2287.
- 30) **Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S:** 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989, 1: 363-366.
- 31) **Gruel Y, Boizard B, Daffos F.** Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 1986, 68: 488-492.
- 32) **Durand-Zaleski I, Schlegel N, Blum-Boisgard C, Uzan S and al.** Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. *Am J Perinatol* 1996, 13: 423-431.
- 33) **Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C.** Very early intracranial haemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1990, 336: 310-312.
- 34) **Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, Ord J and al.** Antenatal management of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. *Blood* 1993, 81(8): 2174-9.
- 35) **Johnson JA and al.** Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 1997, 21 : 45-52.
- 36) **Santoso S and al.** Human platelet specific alloantigens : update. *Vox Sang* 1998, 74 (2) : 249-53.
- 37) **Valentin N, Vergracht A, Bignon JD, Cheneau ML and al.** HLA-DRw52a is involved in alloimmunization against PL-A1 antigen. *Hum Immunol* 1990, 27: 73-79.
- 38) **Decary F, L'Abbe D, Tremblay L, Chartrand P and al.** The immune response to the HPA-1a antigen: association with HLA-DRw52a. *Transfus Med* 1991, 1: 55-62.
- 39) **Jones CW.** Platelet disorders. Saunders 2004, 4:181-190.
- 40) **Kaplan C et coll.** Thrombopénies fœtales et néonatales immunes démarche diagnostique et propositions thérapeutiques. *Feuillets de biologie* 2003, 252: 21-23.
- 41) **Kaplan C.** Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Orphanet Journal of*

*Rare Diseases* 2006, 1:39.

42) **Kaplan C.** Platelet alloimmunity: The fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 2002, 83: 289-291.

43) **Overton TG, Duncan KR, Jolly M.** Serial aggressive platelet transfusions for fetal alloimmune thrombocytopenia: Platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 186: 826-831.

44) **Johnson JM, Ryan G, Al-Musa A.** Prenatal diagnosis and management of NAIT. *Semin Perinatol* 1997, 21: 45-52.

45) **Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C:** Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): A new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987, 70: 1722-1726.

46) **Seidman DS, Chayen B, Kuint J.** Neonatal alloimmune thrombocytopenia in consecutive pregnancies. *J Perinat Med* 1991, 19: 465-469.

47) **Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Cox WL and al.** Management of Alloimmune Thrombocytopenia: Antenatal Diagnosis and in utero Transfusion of Maternal Platelets. *Blood* 1988, 72(1): 340-343.

48) **Stanworth SJ, Hackett GA, Williamson LM:** Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting antenatally as hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2001, 21: 423-424.

49) **Murphy MF, Williamson LM, Urbaniak SJ.** Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: Should we be doing it? *Vox Sang* 2002, 83: 409-416.

50) **Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M and al :** Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006, 107: 91-96.

51) **Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H :** European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003, 122: 275-288.

52) **Gaddipati S, Berkowitz RL, Lembet AA, Lapinski R and al.** Initial fetal platelet counts predict the response to intravenous gammaglobulin therapy in fetuses that are affected by PLA1 incompatibility. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185: 976-980.

53) **Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA :** Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1992, 80 :433-5.

54) **Bussel JB and al.** Antenatal Treatment of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1988, 319 :1374-1378.

55) **Bussel JB and al.** Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174(5):1414-23.

56) **Nicolini U, Rodeck CH, Kochenour NK and al.** In utero platelet transfusion for alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1988, 2:506.

57) **Murphy MF and al.** Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sang* 1990, 58(1):45-9.

58) **Mokhtari M, Kaplan C, Gourrier E et coll.** Thrombopénie néonatale allo-immune par immunisation anti-HPA-3a (Bak<sup>a</sup>). *Archives de Pédiatrie* 1997, 4(4): 339-342.

59) **Navarro M, Negre S, Golombek S, Matoses ML, Vento M:** Intravenous Immune Globulin: Clinical Applications in the Newborn. *NeoReviews* 2010, 11 : 370-378.

60) **Karim R, Sacher RA :** Refractoriness to platelet transfusion and its management. *Blood Transfus* 2004, 2: 104-114.

61) **Edstrom CS, Christensen RD, Andrew M.** Developmental aspects of blood hemostasis and disorders of coagulation and fibrinolysis in the neonatal period. Saunders 2000: 239-271.

62) **Ram SP.** *Kasabach-Merritt syndrome and Down syndrome.* *J R Soc Med* 1997, 90:159-160.

- 63) **Brochstein JA, Gillio AP, Ruggiero M.** Marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical or haploidentical donors for correction of Wiskott Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1991, 119: 907-913.
- 64) **Andrew M, Kelton J.** Neonatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol* 1984, 11 : 359-81.
- 65) **Zipursky A, Jaber HM.** The haematology of bacterial infection in newborn infants. *Clin Haematol* 1978, 7: 175-193.
- 66) **Niederer AJ, Loeffler AM.** Fever, thrombocytopenia and splenomegaly in neonate. *Ped Inf Dis* 1999, 18 : 78-81.
- 67) **Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP.** Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002, 12: 35-41.
- 68) **Dreyful M, Magury JF, Bridey F.** Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with purified protein C concentrate. *N Engl J Med* 1991, 325: 1565-1568.
- 69) **Stanworth SJ and al.** Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009, 124 : 826-834.
- 70) **Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE and al.** Thrombocytopenia among extremely low birthweight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology* 2006, 26:348-353.
- 71) **Roberts I.A. and Murray N.A.** Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Opin Pediatr* 2003. 15(1): 17-23.
- 72) **Sola MC.** Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol* 2004, 31:1-14.
- 73) **MacMillan ML, Davies SM, Wagner JE.** Engraftment of unrelated donor stem cells in children with familial amegakaryocytic thrombocytopenia. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21: 735-737.
- 74) **Sola MC.** Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol.* 2004;31:1-14

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_