

Aspects récents sur l'allo-immunisation plaquettaire

Dr Rachel Petermann MD, PhD CNRHP Saint Antoine (Paris)

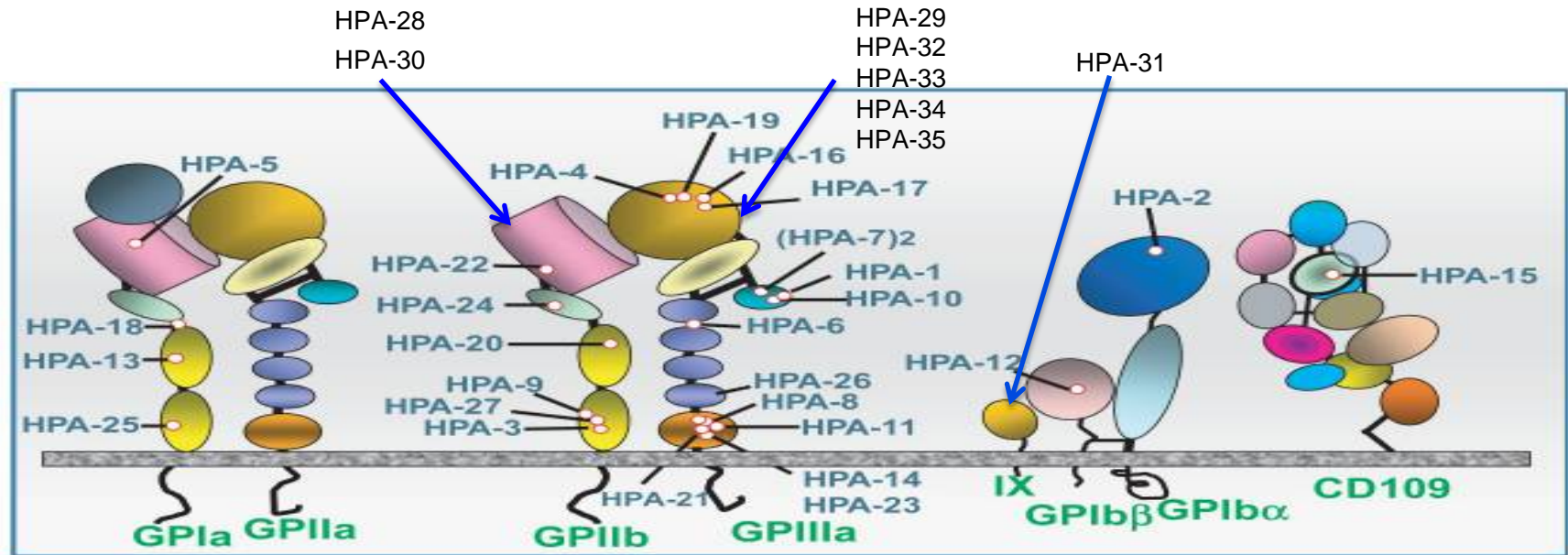
Charles-Foix • Pitié-Salpêtrière • Rothschild • Saint-Antoine
• Tenon • Trousseau • La Roche-Guyon



Conflits d'intérêt : R. PETERMANN

Employment	No conflict of interest to disclose
Research support	No conflict of interest to disclose
Scientific advisory board	No conflict of interest to disclose
Consultancy	No conflict of interest to disclose
Speakers bureau	No conflict of interest to disclose
Major stockholder	No conflict of interest to disclose
Patents	No conflict of interest to disclose
Honoraria	No conflict of interest to disclose
Travel support	No conflict of interest to disclose
Other	No conflict of interest to disclose





Adaptation from Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Br J Haematol. Apr 2013; 161(1): 3–14 modified by Platelet Antigen Database - www.versiti.org/medical-professionals/precision-medicine-expertise/platelet-antigen-database#hpa-database

Les antigènes plaquettaires humains (HPAs) sont liés aux polymorphismes alléliques situés sur 8 gènes codant pour les principaux complexes glycoprotéiques plaquettaires : GPIa-IIa, GPIIb-IIIa, GPIb-IX et CD109.

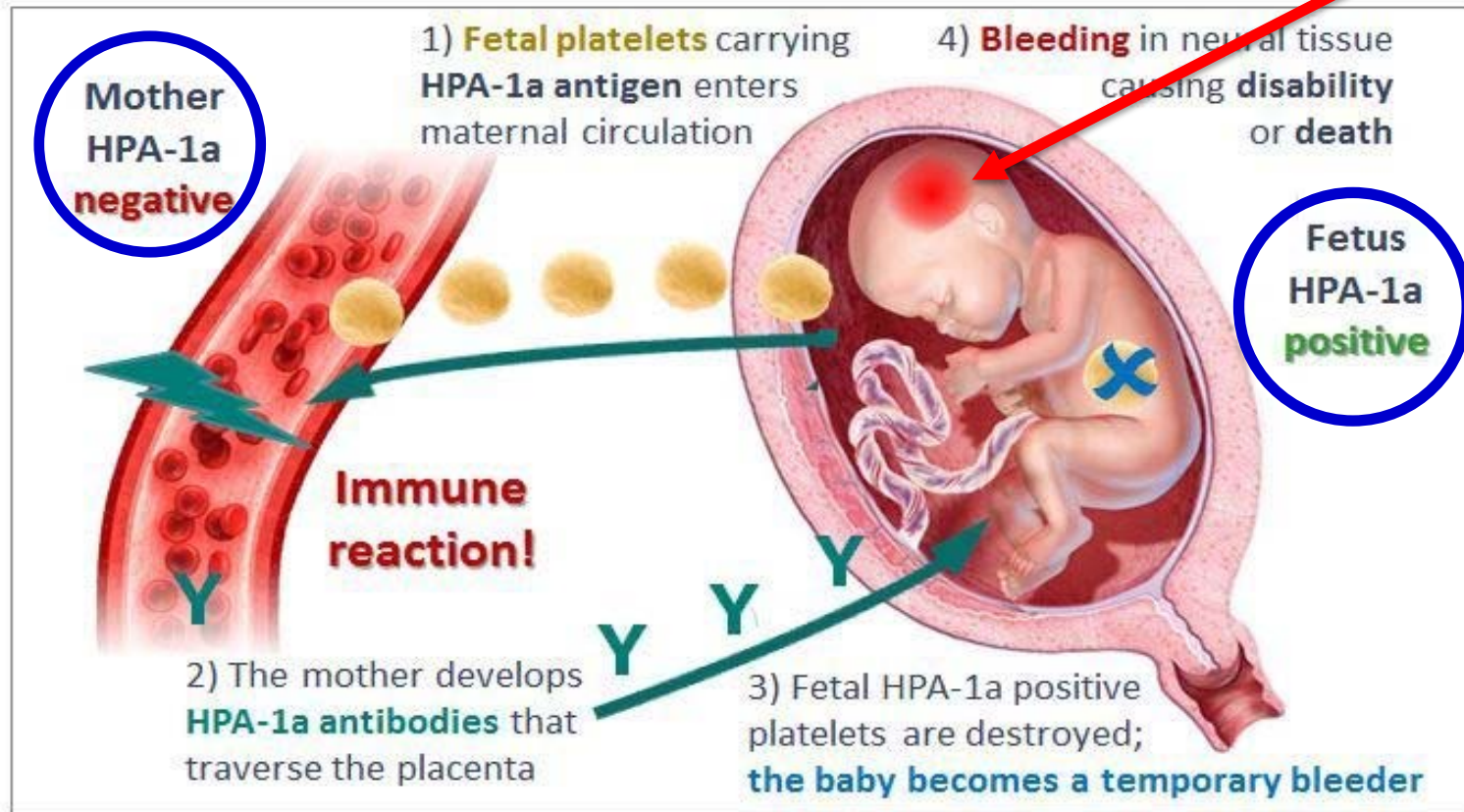
Chez les Caucasiens :

HPA-1 est impliqué dans plus de 70% des cas de FNAIT; HPA-1, -3, -5 et -15 dans plus de 90%.



FNAIT: Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia

HIC





Palmer, *Transfus Apher Sci*, 2020





CD 36, intérêt d'une glycoprotéine peu connue

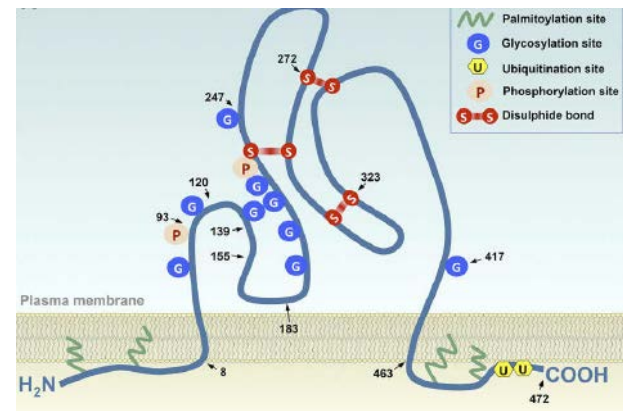
Le Toreillec et al, *Transfusion*, 2020



Problématique : sujets présentant une absence d'expression de CD36 (phénotype CD36 négatif)

Fréquence :

- Caucasiens 0,3%
- Africains 2,5 à 7%
- Asiatiques 3 à 11%



Glatz, J. F. C., and J. J. F. P. Luiken. *J. Lipid Res.* 2018

2 Types :

- Type I : Plaquettes et monocytes CD36-
- Type II :
 - Ila : Plaquettes CD36-
 - Ilb : Plaquettes et cellules érythroïdes CD36-



Développement possible chez un patient phénotype CD36- d'une iso-immunisation d'où recommandations ISTH pour l'exploration des FNAIT de rechercher les Ab \neq GPIV en fonction de la situation géographique du laboratoire et le type de populations étudiées par le laboratoire (Petermann et al, *JTH*, 2018)

Intérêt du phénotypage CD36 et de la recherche d'Ab \neq GPIV chez les patients drépanocytaires (SCD)

car immunisation \neq GPIV peut engendrer des complications tq

- état réfractaire post-transfusionnel
- purpura post transfusionnel-like
- FNAIT



Allo-immunisation anti-HPA-1a et -HPA-5b, des caractéristiques cliniques identiques ?

De Vos et al, *BJH*, 2021



Etude nationale rétrospective d'une cohorte de 1864 cas de FNAIT suspectés entre janvier 2002 et janvier 2020.

Cas inclus : thrombopénie néonatale avec une $NP < 150$ G/L et/ou saignement fœtal ou néonatal
+ incompatibilité mère/enfant
+ allo-anticorps anti-HPA-1a ou anti-HPA-5b

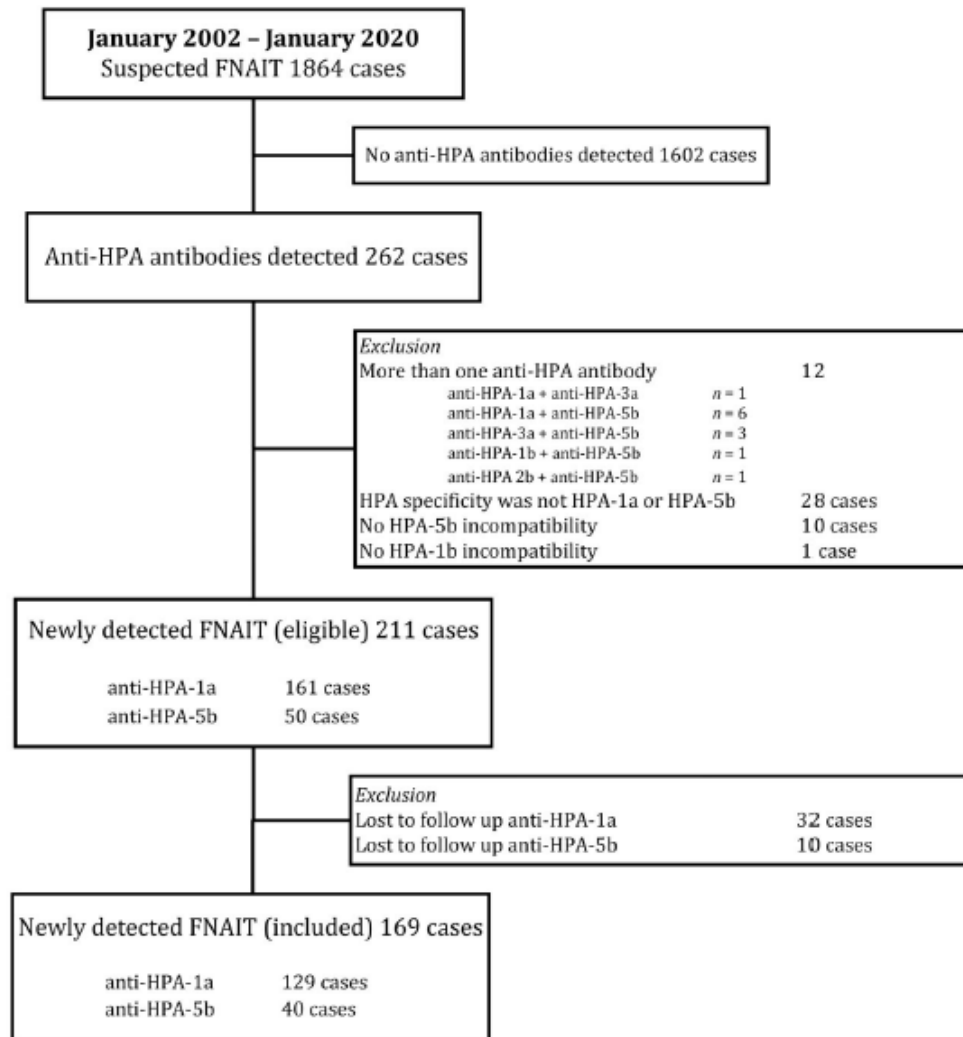
Prévalence des Ab chez la femme enceinte :

- Anti-HPA-1a : 0,2%
- Anti-HPA-5b : 1,8%

Prévalence des Ab dans les cas de FNAIT :

- Anti-HPA-1a : 75-78%
- Anti-HPA-5b : 9-15%





Etude de la
prévalence des
saignements sévères
dans les cas de
FNAIT nouvellement
détectés



Fig 1. Flowchart study population.

Caractéristiques cliniques :

- **Pas de différence** : sexe (♂), âge et poids de naissance
- **Par contre** :
 - **Anti-HPA-1a** plus souvent détecté lors de la 1ère G
 - **Anti-HPA-5b** plus souvent détecté en anténatal et plus souvent associé à d'autres risques de TNN

- Prématurité (<32SG)
- RCIU (<10^{ème} percentile)
- Sepsis néonatal
- Asphyxie périnatale
- Anomalies congénitales sévères
- PTI maternel associé



Evolutions cliniques :

- **Saignements** : - **Anti-HPA-1a 76%** / **Anti-HPA-5b 31%**
mais pas de différence concernant la sévérité des saignements
- **NP** : plus basse en cas de saignements
mais pas de relation linéaire entre la sévérité de la thrombopénie et le saignement

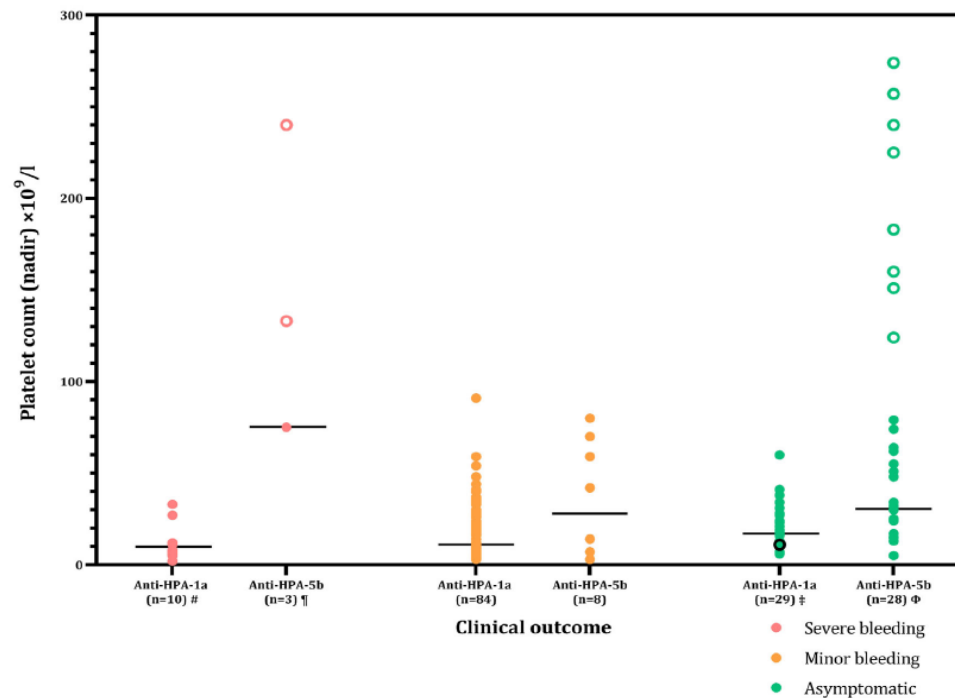


Fig 2. Platelet count and clinical outcome.

Caractéristiques cliniques :

- **Thrombopénie (<25 G/L)** significativement plus sévère en présence d'**Anti-HPA-1a**
- **Nature des saignements différente** : organes touchés uniquement avec **Anti-HPA-1a** (saignements intrapulmonaire et gastrointestinal)
HIC dans 11% **Anti-HPA-1a** vs 10% **Anti-HPA-5b**
- **Cas de FNAIT détectés en anténatal** :
 - **Anti-HPA-1a** saignement anténatal (n=5) dont HIC n=4 et ATCD FNAIT n=1) – issue MFIU/IMG/ naissance après IgIV
 - **Anti-HPA-5b** saignement anténatal (n=11) dont HIC n=3, ventriculomégalie n=6, Jumeau d'une HIC n=1, ATCD FNAIT n=1) – naissance après IgIV (NP 124-364 G/L)



Rôle des Ab \neq HLA de classe I

Sachs et al, *BJH*, 2020



Hypothèse : Y a-t-il une association des Ab \neq HLA de classe I maternels dirigés contre les antigènes plaquettaires avec une thrombopénie fœtale et néonatale allo immunes (FNAIT) ?

Etude rétrospective de 817 familles (trios) où cas de suspicion de FNAIT (janvier 2000 et avril 2016)

Table I. Baseline characteristics of thrombocytopenic neonates.

Characteristic	Controls* (<i>n</i> = 617)	FNAIT† cases (<i>n</i> = 144)	<i>P</i> value§
Maternal age — years			
Median	31	31	n.s.
Range	26–34	26–35	
Missing values — <i>n</i> (%)	98 (16)	14 (10)	
Sex of the neonate			
Male sex — <i>n</i> (%)	379 (61)	104 (72)	0.02
Missing values — <i>n</i> (%)	-	-	
Platelet count of the neonate			
Median ($10^9/l$)	67	45.5	<0.0001
Interquartile range	37–112	18–89.5	
Missing values — <i>n</i> (%)	12 (2)	12 (8)	
Maternal HLA class I antibodies			
Positive — <i>n</i> (%)	231 (43)	54 (46)	n.s.
Missing values — <i>n</i> (%)	77 (12)	28 (19)	

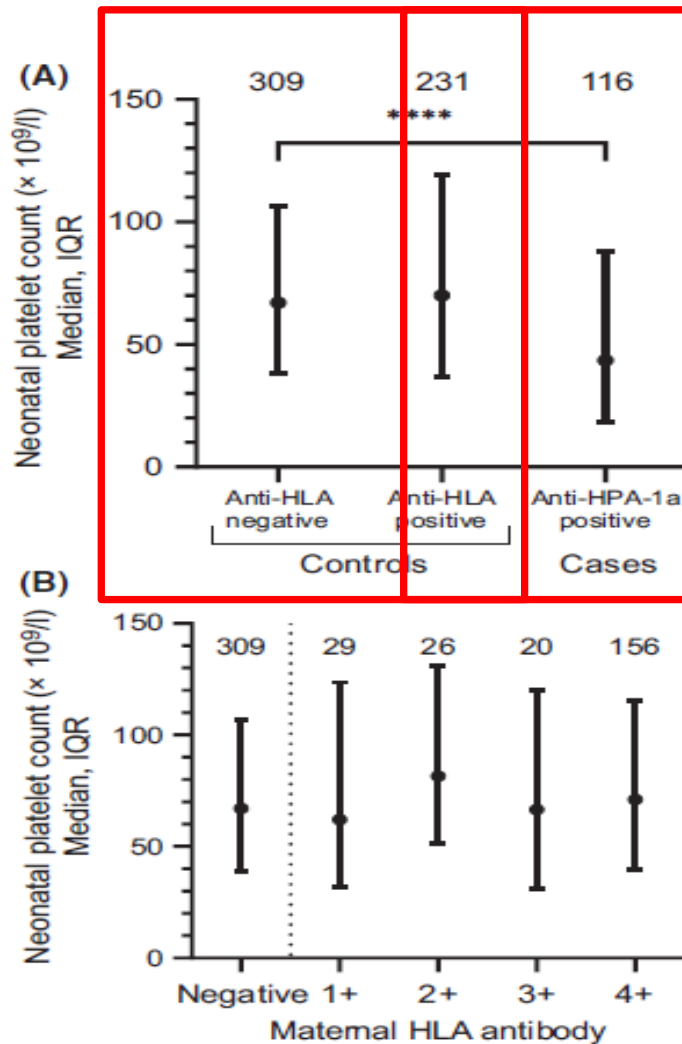
Pas d'association entre allo immunisation contre les antigènes HLA de classe I paternels et une réponse immune maternelle \neq HPA-1a

*Thrombocytopenic neonates; foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia excluded.

†FNAIT, foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; diagnosis of FNAIT due to maternal anti-HPA-1a antibodies confirmed.

§All *P* values are two-sided and are based on Fisher's exact test (for categorical variables) or the Mann-Whitney *U* test (for continuous variables).





Absence ou présence
Ab \neq HLA de classe I
maternels pas
associée à la NP
chez les nouveaux
nés thrombopéniques



Par contre, si mère
immunisée par un
alloAb anti-HPA-1a,
NP
significativement
plus basses chez
nouveaux nés
thrombopéniques

Fig 2. (A) Platelet counts of 540 controls (FNAIT excluded) and 116 cases (FNAIT due to maternal anti-HPA-1a antibodies proven). The median platelet count (\pm interquartile range, IQR) in controls is plotted according to a negative or positive cross match between the maternal serum and paternal platelets, determined through the β 2-microglobulin-specific MAIPA assay (anti-HLA negative or positive).



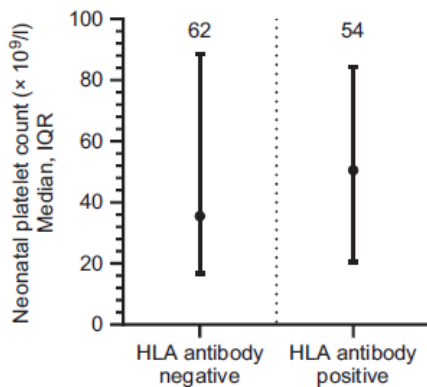


Fig 3. Platelet count of 116 thrombocytopenic neonates with confirmed diagnosis of FNAIT (maternal anti-HPA-1a antibodies detected, mother HPA-1bb, offspring HPA-1ab). The median platelet count (+/- interquartile range, IQR) is plotted according to a negative or positive crossmatch between the maternal serum and paternal platelets, determined through the β 2-microglobulin-specific MAIPA assay (HLA antibody negative or positive). Not significant; Mann-Whitney *U* test.

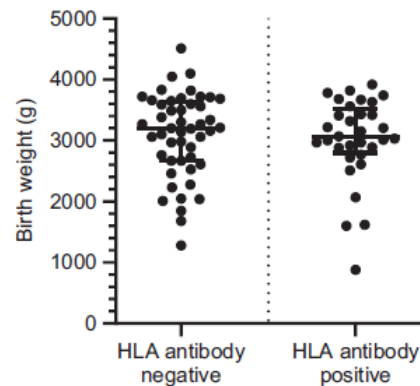


Fig 4. Birth weight of 80 thrombocytopenic neonates with confirmed diagnosis of FNAIT (maternal anti-HPA-1a antibodies detected, mother HPA-1bb, offspring HPA-1ab). The median birth weight (+/- interquartile range, IQR) is plotted according to a negative cross match (median birth weight: 3 198 g; IQR: 2 670–3 638 g) or positive crossmatch (median birth weight: 3 050 g; IQR: 2 798–3 528) between the maternal serum and paternal platelets, determined through the β 2-microglobulin-specific MAIPA assay (HLA antibody negative or positive). Not significant; Mann-Whitney *U* test.

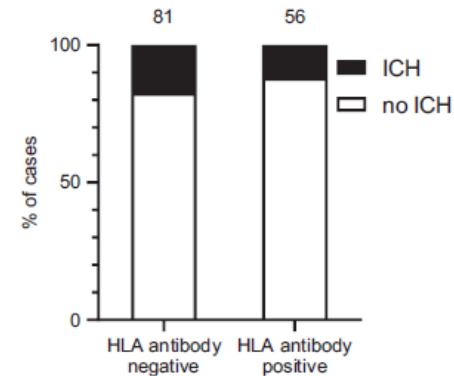


Fig 5. Intracranial haemorrhage among 137 thrombocytopenic neonates with confirmed diagnosis of FNAIT (maternal anti-HPA-1a antibodies detected, mother HPA-1bb, offspring HPA-1ab). The bars display the proportion of cases with (black) and without (white) intracranial haemorrhage (ICH). Cases are grouped according to a negative or positive crossmatch between the maternal serum and paternal platelets, determined through the β 2-microglobulin-specific MAIPA assay (HLA antibody negative or positive). Not significant; Fisher's exact test.

Absence ou présence Ab \neq HLA de classe I maternels pas associée à la NP ,
au poids de naissance ou à la survenue d'une HIC dans le cas des FNAIT

Méta-analyse concernant l'association possible de la présence Ab \neq
HLA de classe I maternels et d'une thrombopénie néonatale dans les
grossesses « normales » : pas d'association mise en évidence



Physiopathologie

Yougbaré et al, *Nature Communications*, 2017



Thrombopénie

Réponse maternelle immune

- Type d'Ab
- HLA classe II maternel
- Isotype IgG
- Concentration en Ab

FNAIT

Interface foeto-maternelle

- Augmentation du transfert des alloAb maternels
- Altération de la fonction de l'interface

Modulateurs intra-fœtaux

- Réponse inflammatoire
- Sexe fœtal
- Densité d'HPA-1a sur plaquettes fœtales
- Thrombopoïèse fœtale

Santoso S et al, *Arterioscler. Thromb. Vasc.*, 2016
Wienzek-Lischka S et al, *Transfusion*. 2017
Tiller H et al, *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012
Curtis BR. *BJH*, 2015
Kjeldsen-Kragh et al, *Transfus Apher Sci*, 2020

Problématique :

- dans la FNAIT, les mécanismes de MFIU et de RCIU ne sont pas connus.
- Etude histologique du placenta a montré une villite chronique comme étiologie de RCIU sévère précoce dans les cas de FNAIT non traités (Althaus et al, *AJOG*, 2005 et 2019)



Hypothèse : dans les FNAIT, les réponses immunitaires maternelles aux antigènes fœtaux peuvent déclencher un RCIU et une perte fœtale, et les IgG anti-intégrine $\beta 3$ maternelles peuvent former des complexes immuns sur les trophoblastes pour créer des sites de liaison pour les récepteurs Fc γ des cellules NK.

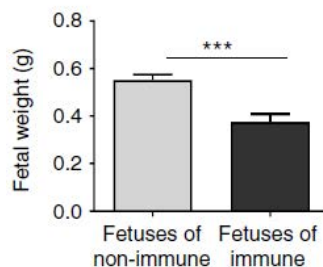
Ces complexes déclencheraient alors une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps par les cellules NK (ADCC), la mort des trophoblastes et la perte fœtale.

➔ Utilisation d'un modèle de FNAIT murin et des lignées cellulaires de trophoblastes humains

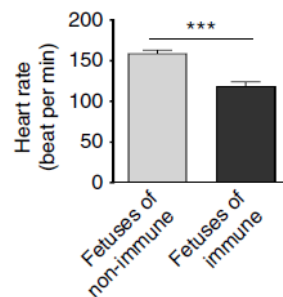
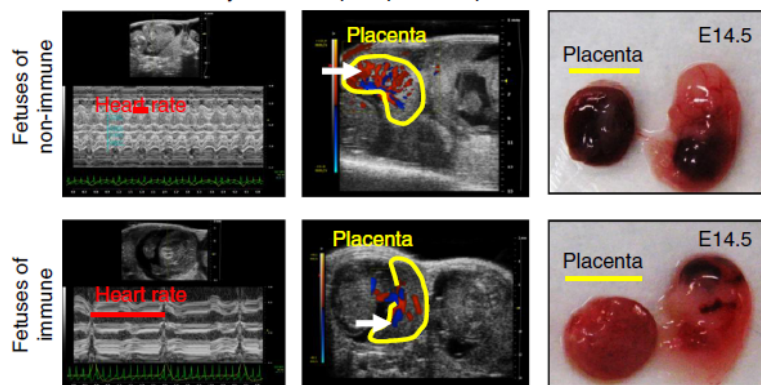


Résultats :

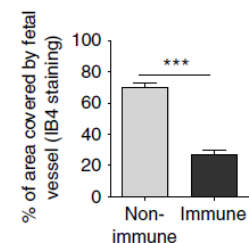
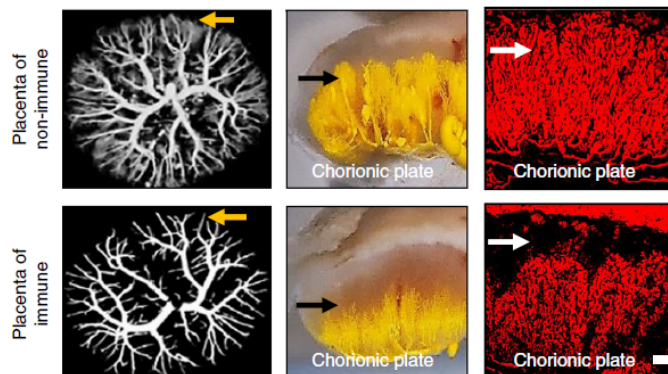
Severe intrauterine growth restriction and fetal death in FNAIT



Bradycardia and poor placental perfusion in FNAIT



Abnormal placental vascularization



Résultats :

- Dans le modèle murin de FNAIT, les réponses immunes maternelles aux Ag fœtaux plaquettaires entraînent des FC associées à des pathologies vasculaires et immunes du placenta.
- La pathogénèse est basée sur les interactions entre les FcγRIIIa des cellules NK utérines et les complexes immuns anti-intégrine β3 sur les trophoblastes invasifs qui initient le mécanisme d'ADCC.
- Le recrutement de NK utérins et leur survie au-delà de la moitié de la gestation entraînent une augmentation de l'expression de récepteurs (NKp46 et CD107), le relargage de perforine et l'apoptose du trophoblaste.
- Voie de recherche : anti-FcγRIIIa et anti-NKp46 MoAbs



Auto-immunité et allo-immunisation

Kang et al, *Blood*, 2016



Etude rétrospective (n=51) de patientes diagnostiquées en 2013 alloimmunisées par un alloAb \neq HPA-1a

Suivi de 49 patientes en 2015 : 51% (n=25) ont développé une pathologie auto-immune avec une incidence plus élevée que dans la population générale pour la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique

Table 1	2015 Study Population (n = 49)	General Population (Centers for Disease Control)	
	Diagnosis Reported	Age Range	Population Incidence Rate (per 100,000 persons)
Diagnosis			
Rheumatoid Arthritis (RA)	17 (34.6% or 35/100)	18-34 years	8.7/100,000
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	5 (10.2% or 10/100)	30-39 years	9.3/100,000
Sjogren's Syndrome (SS)	2 (4%)	-	-
Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	1 (2%)	-	-



Hypothèse : absence d'encodage de HPA-1a avec la présence d'alloAb anti-HPA-1a augmente la susceptibilité de développer une pathologie auto-immune

(rôle de l'haplotype HLA-DRB3*01:01 dans l'allo-immunisation anti-HPA-1a et HLA B8-DR3 dans le développement de pathologies auto-immunes)

Pour mémoire, risque d'allo-immunisation anti-HPA-1a après l'accouchement d'un enfant HPA-1a + de 12,7% chez les patientes HLA-DRB3*01:01 + et de 0,5% si absence de cet allèle (Kjeldsen-Kragh et al, *Transfus Apher Sci*, 2020)



Etude HIP (HPA-screening in pregnancy)

Winkelhorst et al, *BJH Open*, 2020





HIP STUDY
HPA-screening In Pregnancy

Etude nationale prospective et observationnelle sur 2ans ½ aux Pays Bas afin d'évaluer l'incidence, l'histoire naturelle des FNAIT avec alloanticorps anti-HPA-1a et identifier les grossesses à risque de développer des complications hémorragiques

Analyse complémentaire : issue des grossesses compliquées par un alloanticorps anti-HPA-5b



(NCT 04067375)

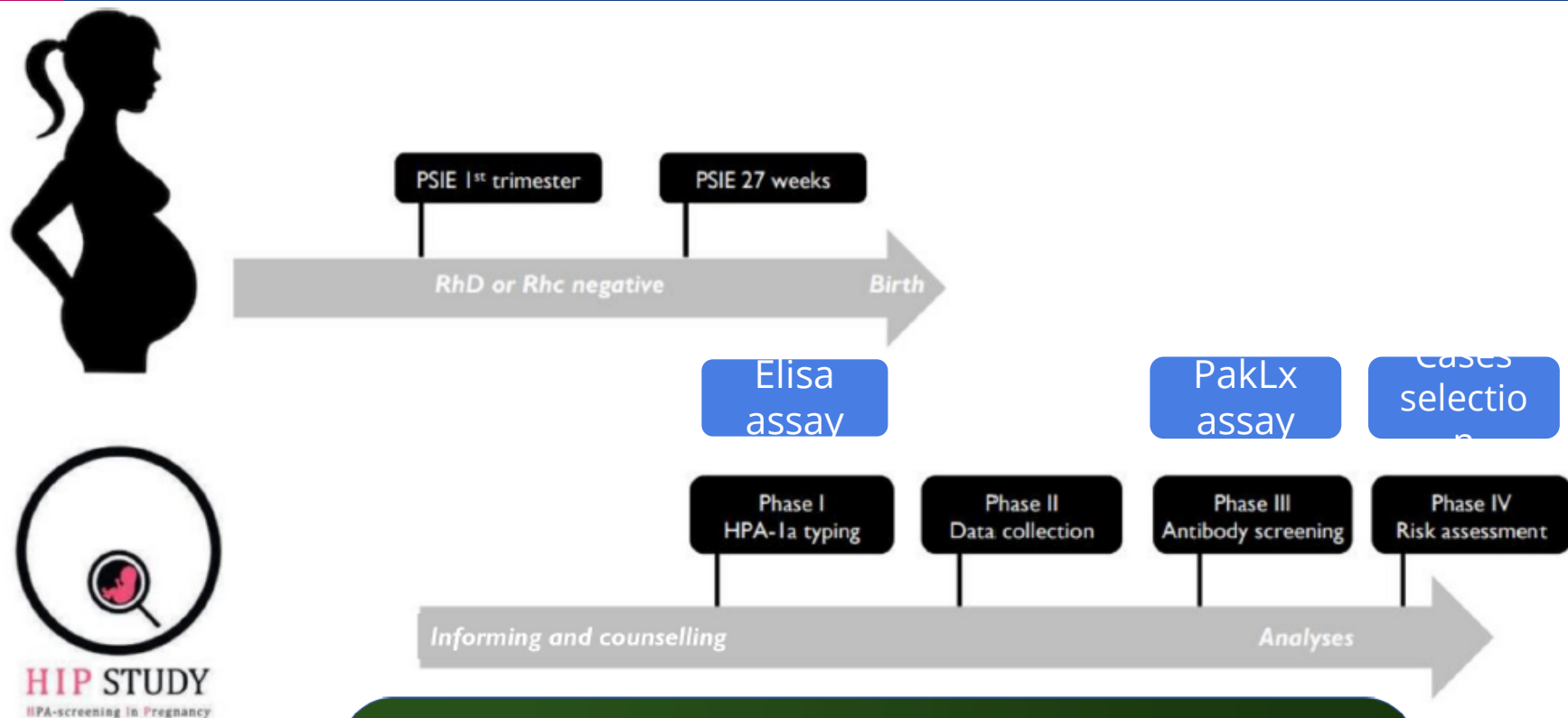


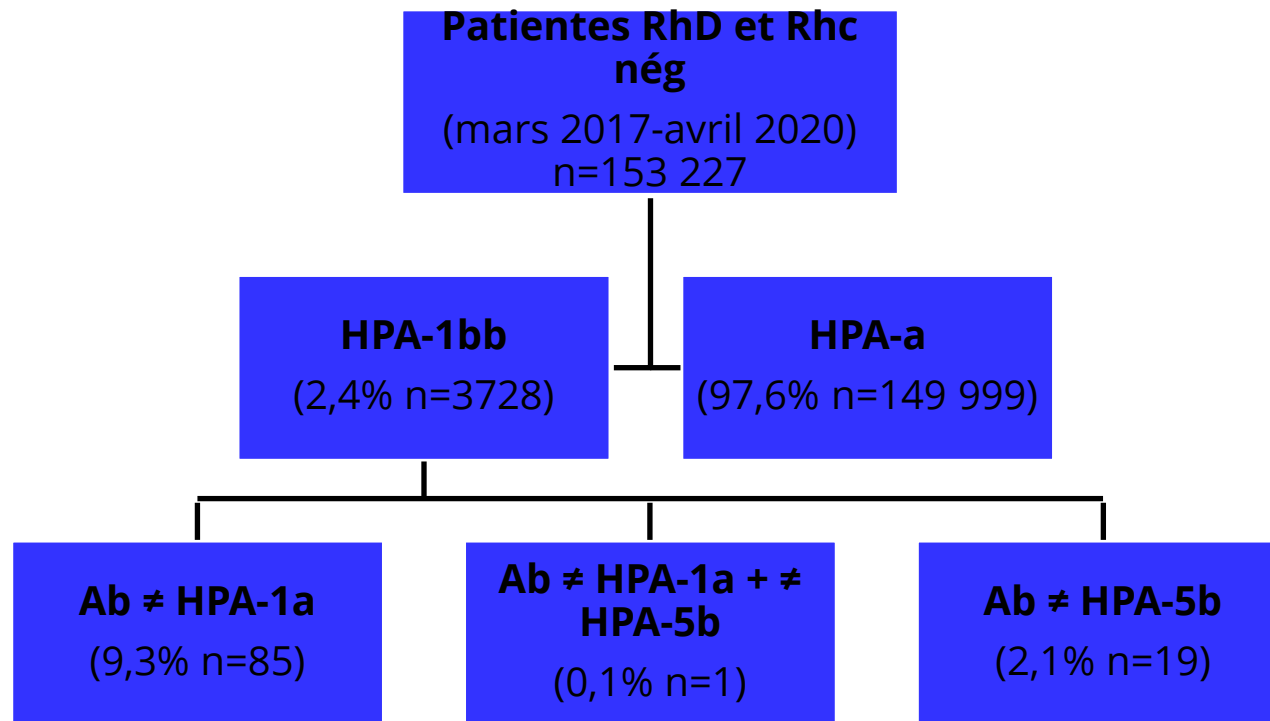
Figure 1 Schedule of selection of HPA antigen; PSIE, prenatal screening

Medical history: known with immune thrombocytopenic purpura (ITP).
Obstetric history: previous pregnancies, deliveries, miscarriage (spontaneous as well as pregnancy terminations) or intra-uterine fetal demises.
Pregnancy: gestational diabetes, hyperensive disorders (pregnancy induced-hypertension, pre-eclampsia), intrauterine growth restriction (IUGR).
Perinatal: gestational age at delivery, mode of delivery, Apgar score, birth weight.
Neonatal: gender, chromosomal disorder, laboratory assessment (CRP or platelet count), consultation of paediatrician, admission to the neonatal care unit, mortality.
FNAIT related: haematomas, petechiae, visceral bleeding, internal organ haemorrhage, intracranial haemorrhage, platelet count (if tested), treatment for thrombocytopenia.

human platelet count.



Résultats préliminaires :



Adaptated from Winkelhorst D, ESPGI 2021





Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



Recent advances in non-invasive fetal HPA-1a typing

Núria Nogués^{a,b,*}

^a Immunohematology Laboratory, Banc de Sang i Teixits, Pg. Taulat 116, 08005 Barcelona, Spain

^b Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 129-139, 08035 Barcelona, Spain





**MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION**

