

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2023

THÈSE 2023 / TOU3 / 2055

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Silvia MARTINEZ RIVERA

Le 29 juin 2023

**ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE DES CONCENTRÉS
PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS D'ONCO-HÉMATOLOGIE
PRÉSENTANT UN ÉTAT RÉFRACTAIRE PLAQUETTAIRE ASSOCIÉ À
UNE ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA AU CHU DE TOULOUSE**

Directeur de thèse : Dr Katia GAUTHIER

JURY

Président :	Pr Véronique DE MAS
1 ^{er} assesseur :	Dr Guillaume VIEU
2 ^{ème} assesseur :	Dr Sarah GUENOUNOU
3 ^{ème} assesseur :	Dr Jean MILHES
4 ^{ème} assesseur :	Dr Katia GAUTHIER

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

À Madame le Professeur Véronique DE MAS, d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse.

À Monsieur le Docteur Guillaume VIEU, pour ton aide et tes conseils précieux, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Tu as grandement participé à mon vif intérêt pour l'immunohématologie et je t'en remercie. Nous serons peut-être amenés à travailler ensemble...qui sait, en Andorre peut-être.

À Madame le Docteur Sarah GUENOUNOU, pour l'intérêt que tu as porté à mon travail et de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

À Monsieur le Docteur Jean MILHES, pour tes bons conseils, ton expertise et surtout ta disponibilité sans égal. J'espère que tu auras l'occasion de continuer à me former, tes qualités humaines font de toi quelqu'un d'unique.

À Madame le Docteur Katia GAUTHIER, de m'avoir proposé ce sujet de thèse très intéressant pour lequel j'ai eu un grand plaisir à étudier. Je te remercie pour ton soutien et ta bienveillance amicale dans les bons et les mauvais moments.

À toute l'équipe de l'EFS de Toulouse, biologistes et techniciens qui m'ont accueilli et fait une place (ce n'était pas gagné avec les travaux) et avec qui j'ai découvert cette belle discipline qu'est l'immunohématologie.

A mi familia

A mis padres por haberme dado tanto apoyo durante toda mi vida y sobre todo durante mis estudios, os quiero mucho.

A Carla y Alex, mis hermanos queridos, simplemente que os quiero.

A mis abuelas, abuelos, tías, tíos, primas y primos que incluso con la distancia sois un apoyo fundamental.

A César

Por todo tu apoyo infinito estos últimos meses, gracias a ti he podido hacer todo lo que me había propuesto y sabemos que no era fácil. Vivir contigo es muy bonito y no sabes cuanto te agradezco tus esfuerzos por estar aquí en Francia lejos de tu familia y amigos por estar conmigo. Te amo mucho.

À mes rencontres de Toulouse

À Benji, pour ton aide et ton soutien inestimable que ce soit pour mon étude grâce à tes outils statistiques, à présent à jamais avec moi, que pour ton amitié, ta bienveillance et tous les goûters que tu as « khalass » chez Jean.

À mes copines, Fatma, Jessica et Rima, depuis que je vous ai rencontrées, vous le savez, vous avez rendu mon internat plus fluide, plus facile, et plus agréable. Tout ce que vous m'avez apporté n'est pas mesurable et je suis très heureuse d'avoir rencontré des personnes aussi belles que vous.

À mes cointernes qui m'ont soutenu et apporté beaucoup pour ce travail, à Nicolas, pour m'avoir partagé ta méthodologie et accompagné ces derniers week-ends passés à l'hôpital, à Justine, pour ton apport précieux dans les étapes administratives pénibles autour de la thèse, à Lamia, pour ta joie de vivre, à Claudia, pour ta rigueur et tes conseils.

À ma team de basket, pour ces belles rencontres qui m'ont permis de déconnecter du travail plus d'une fois. Aux coachs et particulièrement à Maxime, merci pour tes attentions et ton énergie positive pour toujours créer des moments agréables et vivants.

À mes amis de Nantes

À Julie, ma sœur, de tout ton amour, tes encouragements, ta force que tu m'as toujours transmis. Merci pour tes doggy bag, tes gâteaux, et ta simple présence près de moi. Maintenant c'est ton tour de tout donner pour ta thèse et je ferai de mon mieux pour t'apporter toute mon aide possible.

À mes zoulettes de la fac, Mariouche, Caillou, Clemchou et Anne-Lou, merci pour votre amour et soutien à distance, nous formons une belle équipe de pharmaciennes et je suis très heureuse de pouvoir partager ces moments de vie avec vous, plein de love.

À mes panthères qui m'ont toujours soutenue et donné la force nécessaire pour devenir ce que je suis aujourd'hui.

À tous les fousfous de Grandchamps, Treillières, La Paquelais, Couffé, Rezé et Nantes, c'est dur de vous avoir loin, mais vous avoir dans ma vie est une chance incroyable.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	11
INDEX DES TABLEAUX.....	14
INDEX DES FIGURES.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION	19
LES PLAQUETTES, GÉNÉRALITÉS ET ANTIGÈNES PLAQUETTAIRES	21
GENERALITES PLAQUETTES	21
ANTIGENES PLAQUETTAIRES.....	22
<i>a. Système ABO</i>	22
<i>b. Système HLA</i>	27
<i>c. Systèmes HPA</i>	34
CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES, DU DONNEUR AU RECEVEUR	39
MELANGE DE CONCENTRES PLAQUETTAIRES	39
CONCENTRES PLAQUETTAIRES D'APHERESE	40
CARACTERISTIQUES DES CONCENTRES PLAQUETTAIRES	40
<i>a. Aspect et solution de conservation</i>	40
<i>b. Traitements obligatoires</i>	41
<i>c. Exigences</i>	41
<i>d. Transformation</i>	42
<i>e. Qualification</i>	44
<i>f. Conservation</i>	45
<i>g. Coût</i>	45
UTILISATION DES CONCENTRES PLAQUETTAIRES EN ONCOHEMATOLOGIE	46
<i>a. MCP ou CPA</i>	46
<i>b. Posologie</i>	47
<i>c. Indications</i>	47
<i>d. Effets indésirables receveur (EIR)</i>	48

ÉTAT RÉFRACTAIRE PLAQUETTAIRE	51
DEFINITION	51
LES ETIOLOGIES	53
<i>a. Liées aux produits transfusés</i>	<i>53</i>
<i>b. Liées aux causes non immunologiques.....</i>	<i>54</i>
<i>c. Liées aux causes immunologiques.....</i>	<i>57</i>
ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE	58
<i>a. Anticorps anti-HLA.....</i>	<i>59</i>
<i>b. Anticorps anti-HPA</i>	<i>65</i>
GESTION DES ERP AU CHU DE TOULOUSE	67
<i>a. Côté établissement de santé (ES)</i>	<i>67</i>
<i>b. Côté établissement français du sang (EFS)</i>	<i>69</i>
<i>c. Côté laboratoire HLA</i>	<i>71</i>
<i>d. Une collaboration essentielle des trois acteurs.....</i>	<i>72</i>
TRAITEMENT ET SUPPORT TRANSFUSIONNEL LORS D'ERP	73
<i>a. ERP non immunologique</i>	<i>73</i>
<i>b. ERP immunologique</i>	<i>73</i>
<i>c. Perspective autres traitements</i>	<i>73</i>
FOCUS SUR LES CPA HLA COMPATIBLES	74
<i>a. Historique et utilisation</i>	<i>74</i>
<i>b. L'approvisionnement, le casse-tête de l'EFS</i>	<i>75</i>
<i>c. Travail de thèse</i>	<i>76</i>
ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE DES CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS D'ONCO-HÉMATOLOGIE PRÉSENTANT UN ERP ASSOCIÉ À UNE ALLO-IMMUNISATION ANTI- HLA AU CHU DE TOULOUSE	79
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	79
MATERIELS ET METHODES	79
<i>a. Patients.....</i>	<i>79</i>
<i>b. Recueil des données clinico-biologiques.....</i>	<i>83</i>
<i>c. Critères d'évaluation de l'efficacité clinique</i>	<i>83</i>
<i>d. Analyses statistiques</i>	<i>84</i>

RESULTATS.....	85
<i>a. Données épidémiologiques des différents groupes.....</i>	<i>85</i>
<i>b. Efficacité clinique de différents concentrés plaquettaires</i>	<i>88</i>
DISCUSSION	94
CONCLUSION	98
BIBLIOGRAPHIE.....	99
ANNEXES	111
ANNEXE 1 : ANTIGENES HPA PEU FREQUENTS, DECOUVERT LORS DE THROMBOPENIE NEONATALE ALLO-IMMUNE (CURTIS & MCFARLAND, 2014).....	111
ANNEXE 2 : GESTION DES ETATS REFRACTAIRES PLAQUETTAIRES DANS LES SERVICES D’HEMATOLOGIE DU CHU DE TOULOUSE.....	112
ANNEXE 3 : FICHE DE SUIVI DU RENDEMENT TRANSFUSIONNEL PLAQUETTAIRE FOURNIT AVEC LES POUCHES DE PLAQUETTES LORS DE LA SUSPICION D’ERP POUR CALCULER LES CCI A 1H.....	113
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE RESULTATS D’ANTICORPS ANTI-HLA PERMIS ET INTERDITS TRANSMIS PAR MAIL A L’EFS PAR LE LABORATOIRE HLA.....	114

Index des tableaux

TABLEAU 1. ANTIGENES, ANTICORPS ET FREQUENCE DES GROUPES SANGUINS EN FRANCE.....	23
TABLEAU 2. EXPRESSION DES ANTIGENES H ET A DANS LES HEMATIES ET LES PLAQUETTES DE DONNEURS O, A1 ET A2.....	25
TABLEAU 3. ALLO-ANTIGENES HPA BIALLELIQUES ET LEURS FREQUENCES.....	36
TABLEAU 4. EXIGENCES ET CARACTERISTIQUES DES CP ET LEUR TRANSFORMATION.....	44
TABLEAU 5. TARIF DE CESSION DES CONCENTRES PLAQUETTAIRES	46
TABLEAU 6. SEUILS POUR DEFINIR UN ERP DANS DIFFERENTS PAYS	52
TABLEAU 7. DISTRIBUTION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA PRESENCE D'ANTICORPS ANTI-HLA ET DU CCI A 1H POST-TRANSFUSION AVEC CP ADAPTES.....	85
TABLEAU 8. DISTRIBUTION EN FONCTION DU GENRE	86
TABLEAU 9. SEXE, AGE ET PATHOLOGIES DES 4 GROUPES ETUDIES.....	86
TABLEAU 10. CARACTERISTIQUES ET FACTEURS DE CONSOMMATION DE LA POPULATION ETUDIEE	87
TABLEAU 11. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	89

Index des figures

FIGURE 1. BIOSYNTHESE DES ANTIGENES ABH SUR LES GLOBULES ROUGES (ENSEIGNEMENTS EFS OCCITANIE).....	23
FIGURE 2. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'EXPRESSION DES ANTIGENES A, B ET H (TAZEROUT & GALINIER)	24
FIGURE 3. COMPATIBILITES EN TRANSFUSION DE PLAQUETTES	27
FIGURE 4. POSITION DES GENES CMH DE CLASSE I ET II SUR LE BRAS COURT DU CHROMOSOME 6 (ASSIM, 2013).....	28
FIGURE 5. STRUCTURE MOLECULAIRE DES MOLECULES HLA DE CLASSE I ET II (ASSIM, 2013).....	30
FIGURE 6. NOMBRE D'ALLELES HLA CONSERVES DANS LA BASE DE DONNEES IPD-IMGT/HLA DEPUIS 1987 A AVRIL 2023	31
FIGURE 7. NOMENCLATURE HLA (EMC IMMUNOLOGIE)	33
FIGURE 8. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES COMPLEXES GLYCOPROTEIQUES ET L'EMPLACEMENT DES ALLO-EPITOPES HPA (CURTIS & MCFARLAND, 2014).....	35
FIGURE 9. DIFFERENTES VOIES DE RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE DANS L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA	62
FIGURE 10. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ERP LIEE A UNE ALLO-IMMUNISATION.....	63
FIGURE 11. NOMBRE DE DONNEURS ACTIFS* TYPES PAR REGION ET PAR 100 000 HABITANTS EN 2018 ET 2023.....	76
FIGURE 12. DIAGRAMME DE FLUX DE LA SELECTION DES PATIENTS DANS L'ETUDE.....	81
FIGURE 13. RESULTATS 1 : DIMINUTION DES SAIGNEMENTS EN FONCTION DES CP.....	90
FIGURE 14. RESULTATS 2 : INTERVALLES TRANSFUSIONNELS EN FONCTION DES CP.....	92
FIGURE 15. DIAGRAMME DE VENN DES CRITERES DES CP NON ADAPTES	93
FIGURE 16. RESULTATS 3 : EFFICACITE CLINIQUE DES TRANSFUSIONS DE MCP ADAPTES EN FONCTION DU PROFIL D'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA	94

Liste des abréviations

AM	Aplasia Médulaire
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
BCR	B Cell Receptor
CCI	Corrected Count Increment
CD	Cluster of Differentiation
CGR	Concentré de Globules Rouges
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIVD	Coagulopathie IntraVasculaire Disséminée
CMF	Cytométrie en flux
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CP	Concentré Plaquettaire
CPA	Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
CPRA	Calculated Panel-Reactive Antibody
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DSA	Donor-Specific Antibody
EFS	Etablissement Français du Sang
EIR	Effet Indésirable Receveur
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent assay
ERP	Etat Réfractaire Plaquettaire
Fc	Partie constante de l'immunoglobuline
GP	Glycoprotéine
GvH	Greffon versus Hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leucocyte Antigen
HPA	Human Platelet Antigen
IBTT	Infection Bactérienne Transmise par Transfusion
IgIV	Immunoglobulines Intra-Veineuse
KAR	Killer Activation Receptor

KIR	Killer Immunoglobuline-like Receptor
LAL	Leucémie aiguë lymphoïde
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LCT	Lymphocytotoxicité
MAIPA	Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet antigen Assay
MCP	Mélange de Concentrés Plaquettaires
MVO	Maladie Veino-Occlusive
NGS	Nouvelle Génération de Séquençage
NK	Natural Killer
NP	Numération Plaquettaire
PIFT	Platelet Immunofluorescence Test
PPR	Percent Platelet Response
PPT	Purpura post-transfusionnel
PRA	Panel-Reactive Antibody
PSL	Produit Sanguin Labile
PTR	Platelet Transfusion Refractoriness
QPA	Quantité de Plaquettes Actives
RFNH	Réaction Fébrile Non Hémolytique
RTp	Rendement Transfusionnel Plaquettaire
SC	Surface Corporelle
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMG	Splénomégalie
TACO	Transfusion-Associated Circulatory Overload
TCR	T Cell Receptor
TGI	Taux de Greffons Incompatibles
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury

INTRODUCTION

Les apports transfusionnels en concentrés plaquettaires (CP) peuvent parfois aboutir à une inefficacité majeure : l'état réfractaire plaquettaire (ERP) ou platelet transfusion refractoriness (PTR). Cette complication arrive fréquemment chez les patients polytransfusés, principalement atteints de maladies oncohématologiques. Selon les études, l'incidence de l'ERP varie entre 5 et 12% chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (Comont, et al., 2017) (Hu, et al., 2020). Dans 80% des cas, l'ERP est d'origine non immunologique, lié à une surconsommation de plaquettes. Une allo-immunisation antiplaquettaire est observée dans les 20% des cas restants, on parle alors d'état réfractaire plaquettaire immunologique (Doughty, et al., 1994). Les anticorps anti-HLA (Human Leucocyte Antigen) ou anti-HPA (Human Platelet Antigen), responsables respectivement de 80-90% et 10-20% des ERP immunologiques, peuvent se développer suite à une transfusion, une grossesse ou une transplantation. Les taux d'allo-immunisation anti-HLA post-transfusion ont largement diminué depuis la déleucocytation systématique des produits sanguins labiles mais reste tout de même aux alentours de 5 à 20% (Group, 1997) (Hess, et al., 2016). A savoir que seulement 25% des personnes allo-immunisées développeront un ERP (Group, 1997). Le risque d'allo-immunisation et donc de l'ERP augmente avec le nombre de transfusions. Celles-ci pouvant aller de trois à quatre fois par semaine voire être quotidiennes dans les services d'oncohématologie. Les ERP ne sont donc pas rares et préoccupent beaucoup les cliniciens puisqu'ils augmentent significativement le nombre d'évènements hémorragiques et de décès associés aux hémorragies chez les patients en oncohématologie (Comont, et al., 2017), (Toor, Choo, & Little, 2000).

La délivrance de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) HLA compatibles chez les patients allo-immunisés permet d'améliorer les rendements plaquettaires dans le cadre de ces états réfractaires (Blandin, et al., 2021). Ces poches sont recherchées à l'EFS grâce aux bases de données régionales et nationales des stocks et des donneurs. Les étapes d'approvisionnement prennent en compte le recrutement du donneur, le prélèvement, la préparation, et le transport jusqu'au site de délivrance. C'est une logistique longue à

considérer, en effet, le délai médian entre le diagnostic de l'ERP et la première transfusion de CPA HLA compatible était de 12,5 jours selon Comont et al. (2017). D'ailleurs, il faut aussi tenir compte de la difficulté d'obtention de ces CPA HLA compatibles lorsque les profils d'allo-immunisations sont complexes et que les besoins deviennent quotidiens, ce qui est fréquent chez les patients ayant un ERP.

Parfois, les mauvais rendements plaquettaires sont obtenus suite à des transfusions de plaquettes de qualité non optimale (incompatibilité ABO, date de péremption limite, quantité non suffisante). Le diagnostic de l'ERP se base sur des rendements transfusionnels avec des concentrés plaquettaires mieux adaptés. Ensuite, le caractère immunologique ou non de l'ERP se base sur les aspects cliniques et biologiques du patient. Il est donc important de bien comprendre les mécanismes et origines des inefficacités transfusionnelles afin d'établir la meilleure prise en charge pour le patient tout en veillant à ne pas consommer des CPA HLA compatibles de manière non justifiée.

Par le biais d'une étude rétrospective sur les années 2020 à 2022, l'objectif de la thèse est, dans un premier temps, d'établir un état des lieux de la gestion des ERP dans les services d'oncohématologie au CHU de Toulouse, qui est pilotée par une étroite collaboration entre l'Etablissement Français du Sang (EFS), les établissements de soins et le secteur HLA du laboratoire d'immunologie. Dans un second temps, l'étude a permis d'analyser l'efficacité clinique des transfusions de CPA HLA compatible par rapport aux autres concentrés plaquettaires chez les patients ayant un ERP immunologique, évaluée par l'observation des syndromes hémorragiques et les intervalles de transfusion.

LES PLAQUETTES, GÉNÉRALITÉS ET ANTIGÈNES PLAQUETTAIRES

Généralités plaquettes

Les plaquettes sont les plus petits éléments du sang, ce sont des cellules anucléées, de forme discoïde, mesurant 2 à 3 μm de diamètre et 0,5 μm de profondeur. Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules de la moelle osseuse, les mégacaryocytes. La quantité normale de plaquettes circulantes est de 150 000 à 400 000 / μL et leur durée de vie est de 7 à 10 jours. (Zandecki, Schmidt-Tanguy, & Gilquin, 2008)

Leur principal rôle intervient dans l'hémostase primaire. Lors d'une lésion vasculaire, les plaquettes sont les premiers éléments à intervenir et forment un clou plaquettaire permettant ainsi l'arrêt du saignement. Lors de l'activation, les plaquettes peuvent sécréter et présenter diverses molécules, modifier leur forme ainsi que le schéma d'expression des molécules d'adhésion. Cela leur confère un rôle important aussi dans la coagulation, la fibrinolyse, et l'inflammation. (Zandecki, Schmidt-Tanguy, & Gilquin, 2008)

Les plaquettes sont donc indispensables au maintien de l'intégrité des vaisseaux et une thrombocytopenie peut provoquer des saignements, allant des pétéchies et ecchymoses jusqu'à des hémorragies aiguës externalisées pouvant être mortelles. Les causes de thrombopénie sont multiples, elles peuvent être d'origine périphérique, liées à une surconsommation (infections, splénomégalie, maladie auto-immunes, TIH...) ou d'origine centrale, liées à un défaut de production (pathologies hématologiques, effets indésirables médicamenteux...).

Dans le cas des thrombopénies centrales, les transfusions plaquettaires ont un rôle majeur. Lorsque celles-ci sont devenues possibles en 1959, le pourcentage de patients leucémiques mourant d'hémorragie est passé de 67% à 37%. (Bayer, Bodensteiner, Tilzer, & Adams, 1992) Puis, grâce aux nombreuses avancées médicales et aux recommandations rédigées par des experts, l'incidence d'hémorragies mortelles chez ces patients d'oncohématologie a diminué davantage. (Hod & Schwartz, 2008)

Antigènes plaquettaires

Les plaquettes possèdent de nombreuses molécules à leur surface membranaire. Elles permettent aux plaquettes d'interagir avec d'autres éléments de leur environnement et d'assurer ainsi leur rôle. Il s'agit de molécules d'adhésion comme par exemple les intégrines et sélectines formant des complexes glycoprotéiques, de molécules du système immunitaire comme les molécules HLA de classe I, de divers récepteurs activateurs ou inhibiteurs, d'antigènes de groupe sanguin, comme le système ABOH ou Lewis ainsi que d'autres molécules. Nous allons nous intéresser principalement aux molécules immunogènes pouvant entraîner une réponse immunitaire, autrement dits aux antigènes plaquettaires.

a. Système ABO

Généralités

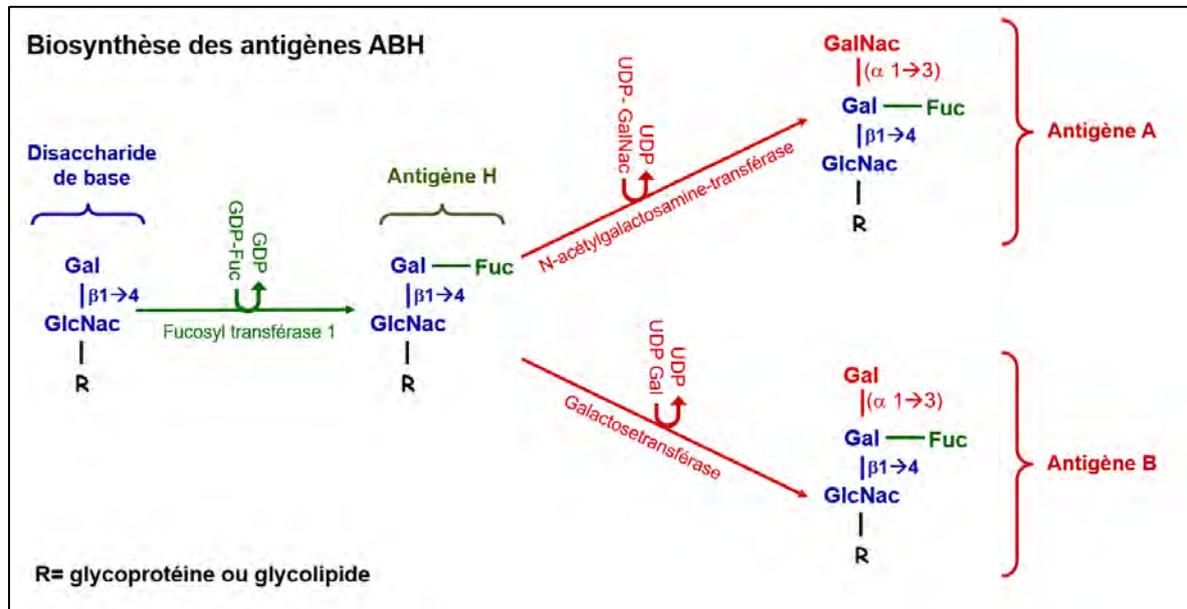
Le système ABO est le premier système antigénique de groupes sanguins découvert par le médecin et biologiste autrichien Karl Landsteiner en 1901. C'est le principal système antigénique présent à la surface des globules rouges mais il est aussi présent à la surface d'autres cellules de l'organisme comme les plaquettes.

Ce système est formé d'antigènes de nature glucidique de deux types, l'antigène A est caractérisé par la N-acétylgalactosamine (GalNAc) et l'antigène B par le galactose (Gal) (Dean, 2012). Ils sont synthétisés et fixés à une structure oligosaccharidique, appelée substance ou antigène H par une glycosyltransférase codée par le gène ABO correspondant (N-acétylgalactosamine-transférase et/ou galactose-transférase) situé sur le chromosome 9. L'antigène H est formé grâce à la fucosyltransférase codée par l'allèle H qui ajoute un résidu de fucose à l'extrémité terminale de la chaîne oligosaccharidique de base (Tazerout & Galinier), (*Figure 1*).

Les anticorps anti-ABO sont naturels et réguliers et apparaissent spontanément au cours de la petite enfance, sans nécessité d'évènement immunisant. Ils sont de type IgM et peuvent être de deux types, les anticorps anti-A ou anti-B. Un individu produira uniquement des anticorps dirigés contre les antigènes qu'il ne possède pas (*Tableau 1*). L'incompatibilité

ABO en transfusion sanguine peut être fatale, en raison de la nature hautement immunogène des antigènes A et B et des anticorps correspondants fortement hémolytiques (Food and Drug Administration, 2020).

FIGURE 1. BIOSYNTHESE DES ANTIGENES ABH SUR LES GLOBULES ROUGES (ENSEIGNEMENTS EFS OCCITANIE)



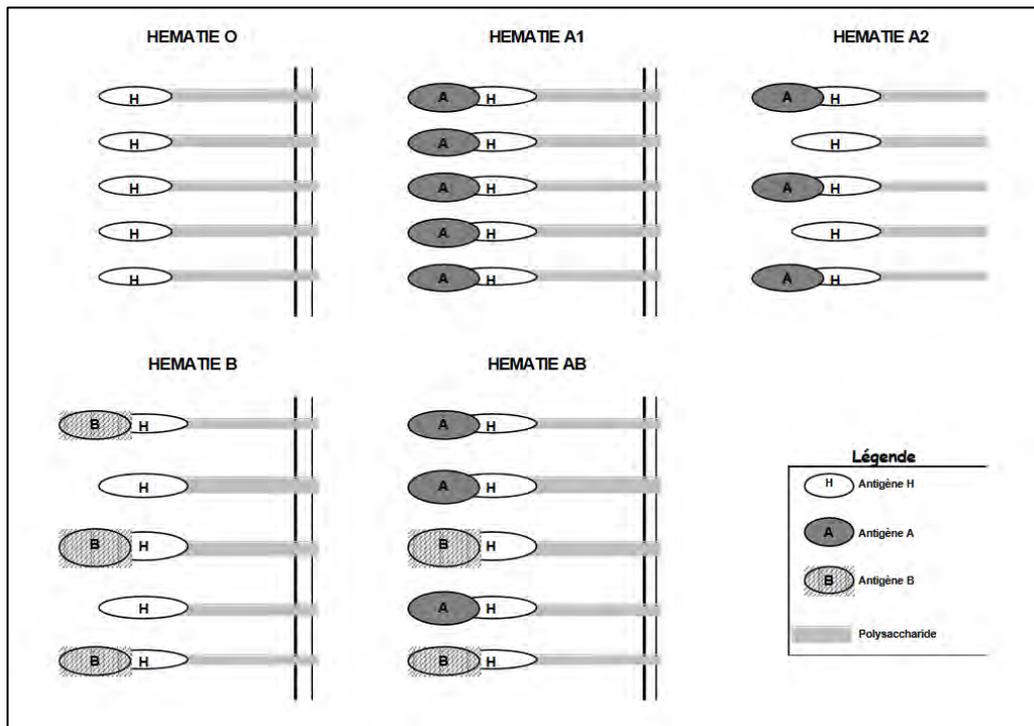
Il existe quatre groupes sanguins principaux : O, A, B et AB. Le phénotype O correspond à l'absence de production d'antigène A et d'antigène B lié à une délétion de la séquence codante du gène ABO formant l'allèle O. Toutefois, les individus de groupe O possèdent une large quantité d'antigène H sur leurs hématies. Les allèles A et B fonctionnent sur un mode diallélique codominant, ce qui signifie que la présence des deux allèles conduit à l'expression phénotypique des deux antigènes différents, soit le phénotype AB (Tazerout & Galinier), (Figure 2).

TABEAU 1. ANTIGENES, ANTICORPS ET FREQUENCE DES GROUPES SANGUINS EN FRANCE

Phénotype	Génotype	Antigènes	Anticorps	Fréquence en France
O	O/O	Aucun	Anti-A et anti-B	43%
A	A/O ou A/A	A	Anti-B	45%
B	B/O ou B/B	B	Anti-A	9%
AB	A/B	A et B	Aucun	3%

(Tazerout & Galinier)

FIGURE 2. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'EXPRESSION DES ANTIGENES A, B ET H (TAZEROUT & GALINIER)



Tout de même, il existe de nombreuses mutations au niveau de ces gènes pouvant aboutir à des affaiblissements de l'expression des antigènes ou à des variants. Par exemple chez les patients de groupe A, il existe deux sous-groupes principaux, les phénotypes A1 et A2. Le phénotype A1 étant de loin le plus fréquent. Le phénotype A2 est différent qualitativement, ainsi les patients A2 peuvent s'immuniser contre l'antigène A1, mais aussi quantitativement puisqu'il est beaucoup moins exprimé à la surface des globules rouges.

Il existe un phénotype très rare, à hauteur d'un pour un million en Europe, mais aussi très dangereux en transfusion appelé phénotype Bombay (Dean, 2005). Ces patients ne possèdent pas d'allèle H fonctionnel, ils possèdent deux allèles h amorphes non fonctionnels. L'absence d'antigène H empêche la formation des antigènes A et B à la surface des globules rouges mais surtout, une production naturelle d'anti-H pouvant être responsable d'accidents transfusionnels majeurs se produit.

Antigènes ABH et plaquettes

Les plaquettes expriment à leur surface les antigènes A, B et H, ils peuvent être synthétisés intrinsèquement ou adsorbés (Dunstan, Simpson, Knowles, & Rosse, 1985) mais cette expression est très hétérogène en fonction des individus (Santoso & Kiefel, 2001), (Curtis, Edwards, Hessner, Klein, & Aster, 2000), allant de 0% à 87% chez les patients de groupe A (Cooling, et al., 2005). Toutefois, la variabilité intra-individuelle de cette étude est faible, suggérant que cette expression est une caractéristique stable et spécifique du donneur. L'étude de l'expression des antigènes ABH au niveau des plaquettes est très intéressante. Par exemple, une différence notable avec les globules rouges est la corrélation entre l'expression des antigènes A et H (*Tableau 2*), cette corrélation est négative au niveau des globules rouges, plus l'antigène A s'exprime moins l'antigène H est exprimé. Ceci est expliqué par la biosynthèse de l'antigène A où le GalNAc vient s'ajouter à l'antigène H pour former l'antigène A. En revanche, cette corrélation est positive au niveau des plaquettes, plus l'antigène A est exprimé, plus l'antigène H l'est aussi. L'hypothèse principale pour expliquer ce phénomène est que la fucosyltransférase au niveau des plaquettes et des mégacaryocytes agit au niveau de structures complexes de glycoprotéines et glycosphingolipides formant des antigènes H dans un environnement stérique non favorable par la suite à l'action des glycosyltransférases. Ainsi, les antigènes A à la surface des plaquettes ne sont pas portés par les antigènes H (Cooling, et al., 2005).

TABLEAU 2. EXPRESSION DES ANTIGENES H ET A DANS LES HEMATIES ET LES PLAQUETTES DE DONNEURS O, A1 ET A2.

	Hématies		Plaquettes	
	Antigène H	Antigène A**	Antigène H	Antigène A**
Groupe O	+++	-	+++*	-
Groupe A1	-	+++	++*	++*
Groupe A2	+	+	-	-

*L'expression à la surface des plaquettes est variable selon les individus

** Antigènes A1 ou A2

En effet, plusieurs études montrent qu'ils sont portés directement par des glycoprotéines spécifiques aux plaquettes telles que GPIb, GPIIb, GPIIa, GPIIIa, GPIV, et GPV (Hou, Stockelberg, Rydberg, Kutti, & Wadenvik, 1996), (Santoso, Kiefel, & Mueller-Eckhardt,

1991). Autre fait intéressant est que les plaquettes des donneurs de groupe A2 ne présentent ni l'antigène H ni l'antigène A, en exprimant ainsi un phénotype Bombay-like (Cooling, et al., 2005), (*Tableau 2*). Cela peut s'avérer utile en transfusion pour augmenter les poches de plaquettes compatibles avec les receveurs O lorsqu'un état réfractaire plaquettaire est observé.

Parmi les études sur l'expression des antigènes ABH à la surface des plaquettes, 4 à 7% des donneurs examinés présentent un profil de haute expression, souvent au-dessus de deux écart-types par rapport à la moyenne (Curtis, Edwards, Hessner, Klein, & Aster, 2000). L'étude approfondie des donneurs avec des profils de haute expression montre une expression augmentée de l'enzyme glycosyltransférase correspondante avec une transmission génétique de type autosomique dominante (Ogasawara, Ueki, Takenaka, & Furihata, 1993), (O'Donoghue, et al., 2020).

Transfusions en plaquettes et compatibilité ABO

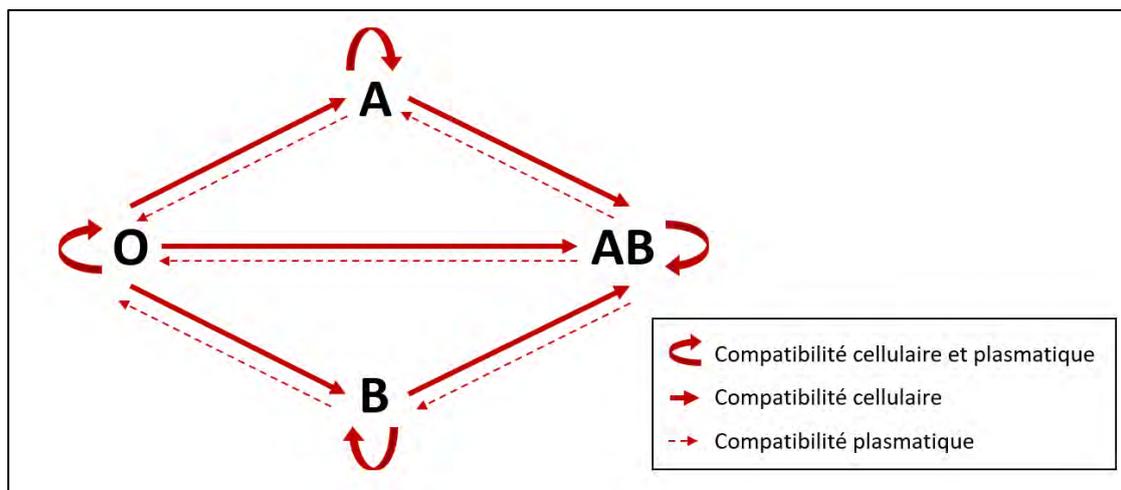
Dans le domaine de la transfusion plaquettaire, les biologistes et cliniciens sont confrontés à deux types d'incompatibilités possibles. D'une part, l'incompatibilité cellulaire considérée comme majeure, liée à la présence d'antigène ABH à la surface des plaquettes. Les anticorps naturels anti-A et/ou anti-B du patient peuvent détruire les plaquettes et affecter directement le rendement transfusionnel plaquettaire (Dunbar, 2020), (Julmy, et al., 2009). Dans des contextes spécifiques cette incompatibilité peut être associée à une augmentation de la mortalité, notamment lors d'un traitement curatif d'une hémorragie intracrânienne (Magid-Bernstein, et al., 2021).

D'autre part, l'incompatibilité plasmatique considérée comme mineure, liée à la présence d'anticorps naturels anti-A et/ou anti-B dans le plasma résiduel présent dans le concentré plaquettaire. Ces anticorps peuvent détruire les plaquettes résiduelles du patient mais n'a pas d'impact direct sur le rendement transfusionnel. Cependant, lors de transfusions plaquettaires répétées avec une incompatibilité mineure, il y a un risque d'hémolyse des globules rouges du patient (Dunbar, 2020). C'est la raison pour laquelle les titrages d'hémolysines (anticorps anti-A et anti-B) sont réalisés dans chaque unité de concentré plaquettaire. Si un titre élevé d'anticorps est détecté, il apparaît parmi les caractéristiques du

CP, ce qui empêche la transfusion de ce CP à un patient dont le groupe sanguin correspond à l'anticorps détecté. Dans certains contextes particuliers comme par exemple, dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il est très important de respecter cette compatibilité afin de ne pas diminuer les chances de prise de greffe.

Toutes ces considérations de compatibilité doivent être évaluées en fonction de l'offre disponible en CP qui peut être limitée en raison de la durée de conservation courte de 7 jours des plaquettes. D'ailleurs, il n'existe pas de règle précise, il est possible de transfuser des CP dans toutes les combinaisons de groupes sanguins ABO, le mieux étant évidemment de transfuser des CP ABO identiques. Lorsque ces derniers ne sont pas disponibles, les recommandations de l'HAS sont de respecter la compatibilité cellulaire ABO. Dorénavant, lorsque la mention de CP ABO compatible sera utilisée, cela signifie qu'ils sont soit ABO identique soit qu'ils respectent la compatibilité cellulaire (avec présence donc d'une incompatibilité mineure).

FIGURE 3. COMPATIBILITES EN TRANSFUSION DE PLAQUETTES



b. Système HLA

Généralités

Le système HLA (Human Leucocyte Antigen), découvert en 1958 par le professeur Jean Dausset à la surface des leucocytes, d'où son nom, constitue le complexe d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Les molécules HLA sont présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Le rôle principal du système HLA est la distinction entre le « soi » et

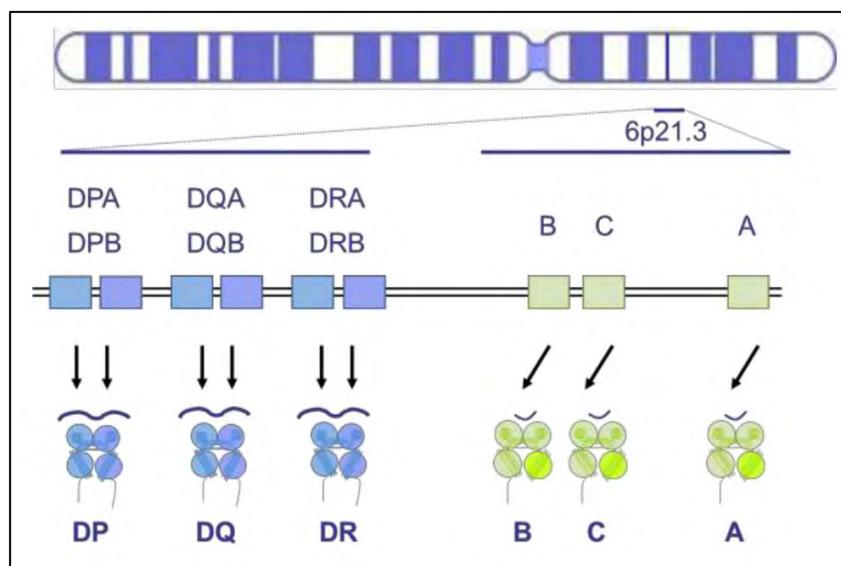
le « non soi » grâce essentiellement, à la présentation aux cellules immunitaires des peptides endogènes ou exogènes. Il joue donc un rôle décisif dans la compatibilité tissulaire, dans les transplantations d'organe et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (Loiseau, 2018).

Les molécules HLA sont des complexes protéiques hétérodimériques codées par le complexe génique HLA. Ce dernier est constitué de plusieurs gènes, il est situé au niveau du bras court du chromosome 6 et est sous-divisé en trois régions :

- La région CMH de classe I comprend trois gènes, HLA-A, HLA-B et HLA-C. Ils codent pour les chaînes lourdes des molécules HLA de classe I dites « classiques ».
- La région CMH de classe II comprend trois paires de gènes, HLA-DP (DPA1 et DPB1), HLA-DQ (DQA1 et DQB1) et HLA-DR (DRA et DRB1). Ils codent pour les chaînes α et β des molécules HLA de classe II dites « classiques » (Figure 4).
- La région CMH de classe III est située entre les régions I et II et comprend des gènes codant pour des protéines du système du complément, pour le TNF et pour les lymphotoxines.

Il existe aussi des molécules HLA dites « non classiques », tels que HLA-E, HLA-G et MICA/B pour la classe I et HLA-DM et HLA-DO pour la classe II. Elles sont possiblement impliquées dans certaines étapes des réponses immunitaires mais leurs rôles ne sont pas bien décrits.

FIGURE 4. POSITION DES GENES CMH DE CLASSE I ET II SUR LE BRAS COURT DU CHROMOSOME 6 (ASSIM, 2013)

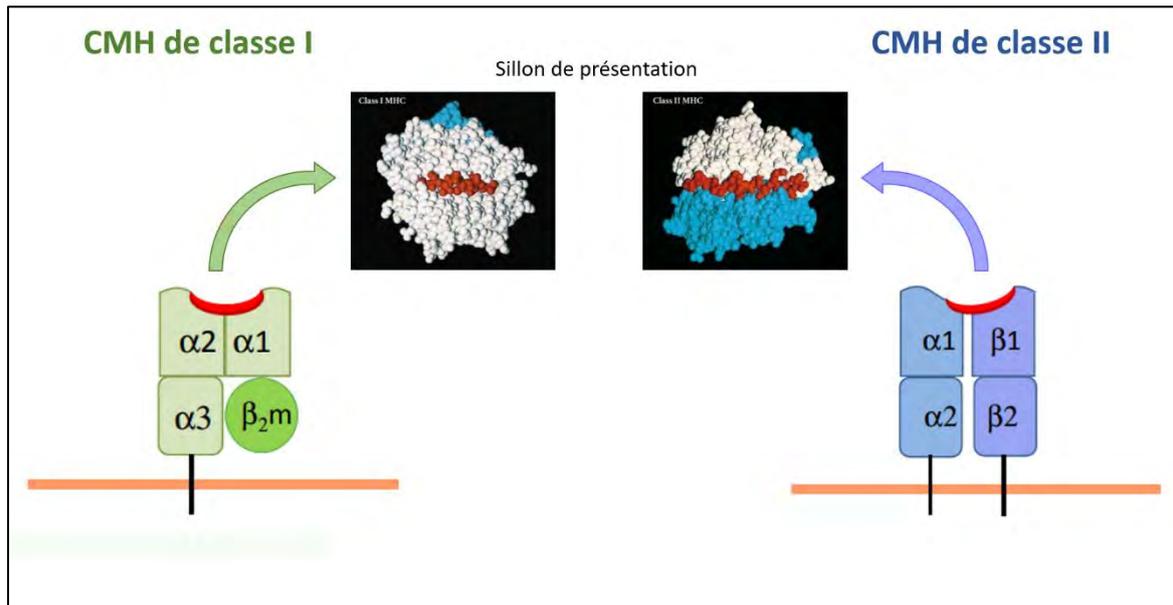


Structure

Les molécules HLA de classes I, HLA-A, HLA-B et HLA-C, sont constituées de deux chaînes, une chaîne lourde alpha glycosylée polymorphique et une chaîne légère, la β 2-microglobuline non polymorphique et extracellulaire. La chaîne lourde comprend trois domaines extracellulaires α 1, α 2 et α 3 de type immunoglobulinique, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique. Les domaines α 1 et α 2 délimitent un sillon, il s'agit du site de fixation des peptides antigéniques aussi appelé poche à peptide ou sillon de présentation, les peptides viennent s'ancrer à l'intérieur, ils sont donc plutôt courts, allant de 8 à 10 acides aminés. Quant au domaine α 3, il interagit avec la β 2-microglobuline de manière non covalente permettant la stabilité du complexe (*Figure 5*). Les molécules de CMH-I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elles présentent des peptides d'origine majoritairement endogènes. Elles interagissent avec les récepteurs TCR des lymphocytes T CD8⁺ et aussi avec les récepteurs inhibiteurs (KIR) ou activateurs (KAR) des lymphocytes NK (Natural Killer).

Les molécules HLA de classe II, HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR, sont formées de deux chaînes liées par des liaisons non covalentes, alpha et bêta. Toutes les deux sont polymorphiques à l'exception de la chaîne alpha du HLA-DR, qui est extrêmement peu variable et n'est pas typée en routine. Elles sont composées de deux domaines extracellulaires α 1, α 2, β 1 et β 2, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique. Le sillon de présentation est délimité par les deux chaînes, spécifiquement par les domaines α 1 et β 1. Les peptides venant se fixer sont plus longs, allant de 12 à 26 acides aminés voire plus, débordant largement des extrémités (*Figure 5*). Les molécules de CMH-II ont une expression restreinte aux cellules présentatrices de l'antigène, c'est-à-dire aux cellules dendritiques, les macrophages, les monocytes et les lymphocytes B. Elles possèdent, par conséquent, un rôle majeur dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4⁺ lors de la mise en place de la réponse immunitaire adaptative (ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2013).

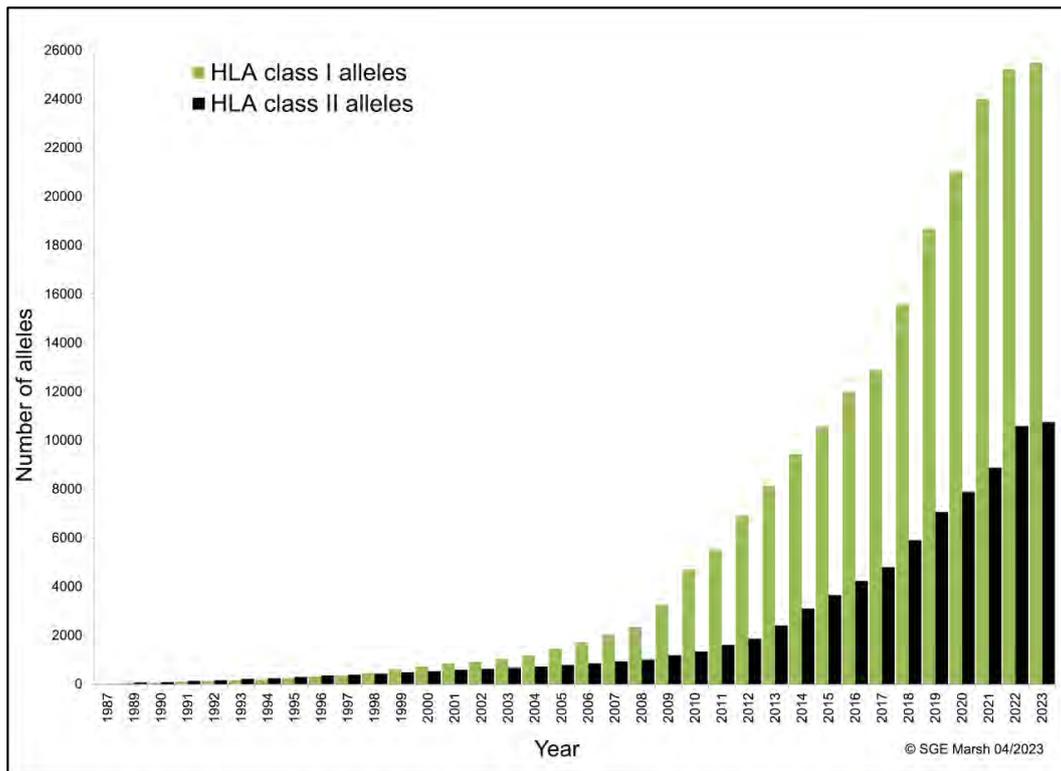
FIGURE 5. STRUCTURE MOLECULAIRE DES MOLECULES HLA DE CLASSE I ET II (ASSIM, 2013)



Caractéristiques

Les gènes HLA jouent un rôle d'identification biologique grâce à leur caractère polymorphique génique et protéique, à leur expression codominante et à leur transmission en bloc. De fait, les gènes HLA sont les plus polymorphes de l'espèce humaine. Plus de 30 000 allèles ont été décrits (7793 allèles HLA-A, 9274 HLA-B, 7761 HLA-C, 3516 HLA-DRB1, 2439 HLA-DQB1 et 2332 HLA-DPB1) dans la dernière version 3.52 (2023-04) de la base de données « IMGT/HLA Database », qui contient toutes les séquences HLA officialisées par le World Health Organization (WHO) Nomenclature Committee for Factors of the HLA system (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>). Le site de fixation des peptides constitue la partie la plus polymorphique des molécules HLA et avec la généralisation du séquençage NGS, le nombre d'allèles décrits augmente de manière exponentielle ces dernières années (Figure 6).

FIGURE 6. NOMBRE D'ALLELES HLA CONSERVES DANS LA BASE DE DONNEES IPD-IMGT/HLA DEPUIS 1987 A AVRIL 2023



Ainsi, chaque individu est hétérozygote pour la plupart des gènes HLA et n'exprime qu'un ou deux des allèles de chaque gène présents dans l'espèce humaine. De plus, cette hétérozygotie combinée au caractère codominant des allèles HLA permet l'expression des deux allèles de chaque gène. Ce large polymorphisme génétique est responsable d'un grand polymorphisme protéique car chaque allèle code pour une protéine qui variera d'un ou plusieurs acides aminés. Ces caractéristiques rendent chaque individu quasiment unique (ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2013).

Enfin, de par la proximité des gènes HLA au niveau du génome, leur transmission se fait en « bloc ». L'ensemble des gènes HLA hérités d'un parent constitue un haplotype HLA porté sur l'un des chromosomes 6. Chaque individu possède donc un haplotype issu de l'un des chromosomes 6 maternel et un haplotype issu de l'un des chromosomes 6 paternel. Ainsi, au sein d'une famille, les frères et sœurs possèdent une chance sur quatre d'être HLA-identiques. Cette transmission haplotypique provoque un déséquilibre de liaison chez certains allèles qui se retrouvent plus fréquemment associés (Loiseau, 2018).

Fonctions

Le rôle des molécules HLA dans le système immunitaire intervient dans la présentation des antigènes. Chaque individu, selon les allèles HLA hérités, présentera un ensemble de peptides capables de s'enchâsser dans au moins une de ses molécules HLA, cela constitue le répertoire de peptide. Il est spécifique à chacun et conditionne les différences interindividuelles de réponse immune adaptative vis-à-vis de certains antigènes. On parle ici de bons ou mauvais répondeurs. De ce fait, l'hétérozygotie constitue un avantage car le répertoire individuel sera plus vaste comparé à celui des homozygotes.

L'interaction entre le complexe HLA-peptide et le TCR correspond au premier signal d'activation des lymphocytes T. L'éducation thymique des lymphocytes T est primordiale pour différencier les peptides du soi et du non soi. Dans le thymus, les TCR des thymocytes interagissent avec les complexes HLA-peptides et les thymocytes sont choisis selon deux sélections. Une sélection positive permet de conserver les thymocytes capables de reconnaître les molécules HLA de l'individu et une sélection négative qui permet l'élimination des thymocytes qui ont une forte affinité pour les complexes HLA-peptides du soi.

Les CMH-I présentent des peptides intracellulaires aux lymphocytes T CD8⁺. De cette façon, lorsque les cellules se retrouvent par exemple infectées par des agents pathogènes intracellulaires, comme les virus, des peptides viraux vont être apprêtés au sillon de présentation des CMH-I. Le lymphocyte T CD8⁺ reconnaît le « non soi », les autres signaux de costimulation se mettent en place, le lymphocyte s'active et peut détruire la cellule infectée grâce à son action cytotoxique.

Les CMH-II présentent majoritairement des peptides exogènes issus du contenu protéique présent dans les endolysosomes. Ce répertoire de peptides reflète le micro-environnement de la cellule. L'endolysosome est un compartiment cellulaire où les protéines membranaires et les protéines exogènes phagocytées sont digérées. Les molécules HLA de classe II présentes également dans ces vésicules vont se lier soit avec des peptides du soi issus des protéines transmembranaires soit avec des peptides exogènes. Ces derniers seront reconnus par les lymphocytes T CD4⁺ et cette interaction est une étape clé dans le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative.

Les molécules HLA interviennent dans de nombreuses étapes fondamentales du système immunitaire, dans l'éducation des lymphocytes via la sélection thymique, dans la réponse immunitaire adaptative et aussi dans l'immuno-surveillance par les cellules NK (ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2013).

Techniques de typage HLA et nomenclature

Il existe différentes techniques de typage HLA, elles diffèrent principalement par leur degré de résolution. La méthode la plus ancienne est la sérologie par lymphocytotoxicité, elle permet un typage générique. Puis, il y a la polymérase chain reaction-sequence specific oligonucleotide (PCR-SSO), et la polymérase chain reaction-sequence specific primer (PCR-SSP) qui permettent dans la majorité des cas un typage intermédiaire et enfin les techniques de séquençage de haute résolution (NGS), pour un typage allélique.

En lien avec l'évolution de la résolution des techniques et à la découverte constante de nombreux allèles, la nomenclature HLA évolue aussi. Un allèle s'exprime avec quatre séries de chiffres séparés par « : », par exemple HLA-A*02:01:01:01. On parle de résolution allant de « 2-digits » à « 8-digits ». Le typage générique, permet une résolution « 2-digits », il correspond à l'équivalent sérologique et définit un groupe d'allèles. Les trois autres niveaux de résolution sont obtenus par technique de biologie moléculaire et différencient au sein d'un même groupe d'allèle les mutations présentes. La deuxième série de chiffres détermine les mutations exoniques, la troisième série les mutations exoniques silencieuses et la dernière série les mutations introniques. Une lettre peut compléter la définition de l'allèle en donnant une indication sur son niveau d'expression : L pour low et N pour null (*Figure 7*).

FIGURE 7. NOMENCLATURE HLA (EMC IMMUNOLOGIE)



Quoi qu'il en soit, les deux premières séries de chiffres (typage « 4-digits ») constituent le niveau de typage cliniquement pertinent, car il permet de définir sans ambiguïté la structure protéique de la molécule HLA exprimée à la surface des cellules (Loiseau, 2018).

Molécules HLA, antigènes plaquettaires

L'expression des molécules HLA de classe I est ubiquitaire. Il avait d'abord été montré que les plaquettes exprimaient ces molécules via une adsorption des antigènes HLA solubles dans le plasma (Lalezari & Driscoll, 1982). Ensuite, l'évolution des techniques de biologie moléculaire a permis de révéler la présence d'ARNm codant pour la chaîne alpha et pour la β 2-microglobuline dans le cytoplasme des plaquettes (Santoso, Kalb, Kiefel, & Mueller-Eckhardt, 1992), (Rowley, et al., 2011). Les plaquettes synthétisent donc de manière intrinsèque les molécules du CMH-I.

Les molécules HLA de classe I peuvent être abondamment exprimées à la surface des plaquettes et peuvent être à l'origine d'allo-immunisation anti-HLA lors de transfusions plaquettaires répétées. Toutefois, l'expression interindividuelle varie considérablement en fonction de la molécule HLA et certains donneurs ont une faible expression. A noter, qu'au sein d'un individu, l'expression est stable et constante (Saris, et al., 2018).

Depuis quelques années, les plaquettes sont de plus en plus étudiées pour leur rôle dans l'inflammation et le système immunitaire. En effet, les plaquettes expriment aussi les molécules de costimulation des lymphocytes T, traitent et présentent les antigènes via leur CMH-I, pouvant même activer des lymphocytes T naïfs (Chapman, et al., 2012).

c. Systèmes HPA

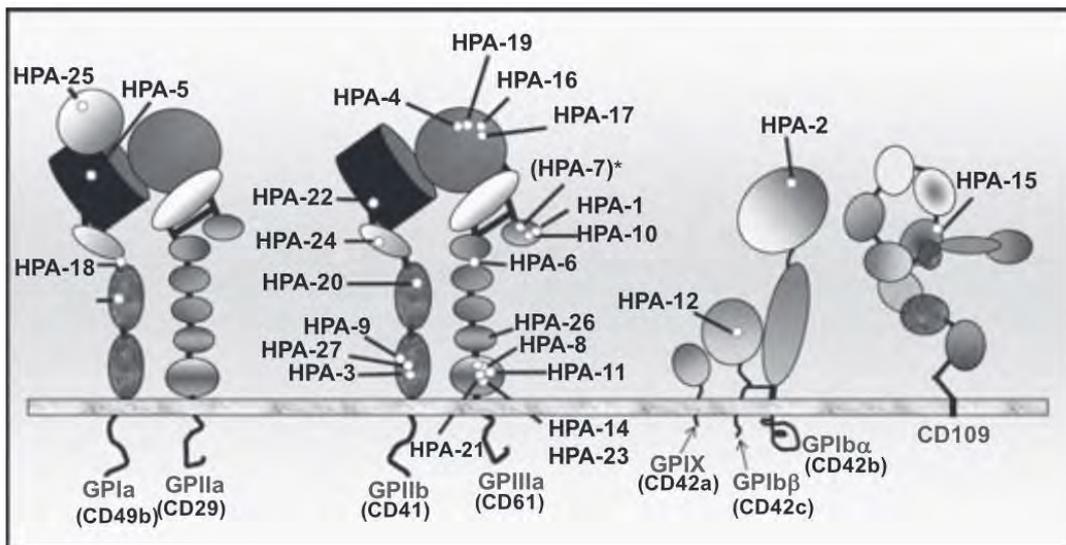
Généralités

Les systèmes HPA (Human Platelet Antigen) représentent un groupe d'antigènes issus du polymorphisme immunogène des glycoprotéines plaquettaires membranaires. Ces polymorphismes ont été découverts au fur et à mesure de l'apparition d'allo-anticorps détectés après une grossesse ou une transfusion plaquettaire. Au départ, les antigènes découverts étaient nommés en se basant sur le nom du patient développant l'anticorps en question. En 1990, le groupe de travail d'immunologie plaquettaire de l'International Society

of Blood Transfusion (ISBT) a adopté la nomenclature des systèmes HPA (von dem Borne & Décary, 1990). Ensuite révisée par Santoso et Kiefel (1998).

A ce jour, il existe 35 antigènes décrits allant de HPA-1 à HPA-35. Ils sont majoritairement portés par trois complexes glycoprotéiques : GPIIb/IIIa (α IIb β 3), GPIb-V-IX (α V β 3) et GPIa/IIa (α 2 β 1) (Figure 8). Par exemple, huit épitopes sont localisés au niveau de la sous-unité GPIIIa : HPA-1, HPA-4, HPA-6, HPA-7, HPA-8, HPA-10 et HPA-11 (Rozman, 2002).

FIGURE 8. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES COMPLEXES GLYCOPROTEIQUES ET L'EMPLACEMENT DES ALLO-EPITOPES HPA (CURTIS & MCFARLAND, 2014)



Tous les nouveaux épitopes découverts sont recensés dans « HPA Database », une base de données gérée par le groupe de travail d'immunologie plaquettaire de ISBT, accessible ici : <https://www.versiti.org/products-services/human-platelet-antigen-hpa-database>.

Les caractéristiques des six systèmes bi-alléliques (HPA a et b), notamment leur fréquence chez les caucasiens, sont renseignées dans le *tableau 3* (Curtis & McFarland, 2014). Les antigènes les plus fréquents sont notés avec le suffixe « a » et les autres sont désignés avec le suffixe « b ». Le reste des antigènes HPA existants, mono-allélique et de basse fréquence (< 1%) sont en *Annexe 1*.

Les principales découvertes de nouveaux antigènes HPA ont lieu lors de la survenue de thrombopénies néonatales allo-immunes. Ces antigènes HPA sont aussi impliqués dans les purpuras post-transfusionnels (PPT) ou dans les états réfractaires à la transfusion plaquettaire lié à l'allo-immunisation anti-HPA. L'anticorps le plus impliqué dans les thrombopénies

néonatales allo-immunes sévères et l'anticorps anti-HPA-1a (Zandecki, Schmidt-Tanguy, & Gilquin, 2008).

TABLEAU 3. ALLO-ANTIGENES HPA BIALLELIQUES ET LEURS FREQUENCES

Système	Antigène	Noms originaux	Fréquence (%)*		Glycoprotéine (CD)	Acide aminé modifié
			Génotype	Phénotype		
HPA-1	HPA-1a	Zw ^a , Pl ^{A1}	72 a/a	98	GPIIIa (CD61)	L33P†
	HPA-1b	Zw ^b , Pl ^{A2}	26 a/b 2 b/b	28		
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b	85 a/a	99	GPIbα (CD42b)	T145M
	HPA-2b	Ko ^a , Sib ^a	14 a/b 1 b/b	15		
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	37 a/a	85	GPIIb (CD41)	I8435
	HPA-3b	Bak ^b	48 a/b 15 b/b	63		
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	> 99,9 a/a	>99,9	GPIIIa (CD61)	R143Q
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b	< 0,1 a/b < 0,1 b/b	<0,1		
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	78 a/a	98	GPIa (CD49b)	E505K
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a	20 a/b 1 b/b	21		
HPA-15	HPA-15a	Gov ^b	35 a/a	77	CD109	S682Y
	HPA-15b	Gov ^a	42 a/b 23 b/b	65		

*Fréquence phénotype dans la population caucasienne

Techniques typage HPA

La détermination des antigènes plaquettaires a largement évolué vers les techniques de biologie moléculaire. Auparavant, le phénotypage, basé sur la formation du complexe antigène/anticorps, était réalisé à l'aide de sérums humains mais cela posait problème en termes de disponibilité et à cause des interférences liées à la présence concomitante d'anticorps anti-HLA dans ces sérums. Actuellement, le phénotypage peut être réalisé avec des fragments d'allo-anticorps recombinants humain spécifique (Tinmouth, Semple, Shehata, & Branch, 2006). Toutefois, diverses méthodes de génotypage ont remplacé le phénotypage sérologique classique. Différents types de PCR permettent la caractérisation des antigènes plaquettaires (Curtis & McFarland, 2014). Des banques de cellules stables contenant les ADN

de référence de chaque antigène HPA ont été créés afin d'établir des contrôles de qualité du génotypage (Tinmouth, Semple, Shehata, & Branch, 2006). En pratique, les génotypages de HPA-1 à 6, -9 et -15 sont réalisés.

CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES, DU DONNEUR AU RECEVEUR

Il existe deux types de concentrés plaquettaires (CP), les mélanges de concentrés plaquettaires (MCP) et les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA). Ils possèdent de nombreuses caractéristiques communes notamment sur les exigences techniques, les transformations possibles, les indications... Cependant, le type de prélèvement et la préparation sont différents, ce qui leur confère des caractéristiques propres. Les sources principales ayant permis la rédaction de cette partie sont des documents qualité de l'EFS Occitanie et les recommandations de bonne pratique rédigées par l'HAS et l'ANSM en Octobre 2015 « Transfusion de plaquettes : Produits, Indications. Recommandations ».

Mélange de concentrés plaquettaires

Le MCP est obtenu en combinant plusieurs couches leuco-plaquettaires (CLP) provenant de dons de sang total. En France, le mélange le plus courant est composé de 8 dons, il est ensuite divisé en deux pour donner 2 poches de MCP. Dans d'autres pays, les mélanges peuvent aller jusqu'à 12 dons. Il est essentiel de réaliser ce mélange dans les 24h suivant le prélèvement afin d'effectuer les traitements nécessaires pour atténuer les agents pathogènes et inactiver des lymphocytes T le plus rapidement possible.

Lorsque le sang est prélevé, la première étape est la centrifugation pour séparer les éléments du sang et obtenir du plasma, un concentré de globules rouges (CGR) et une couche leuco-plaquettaire. Les CLP sont ensuite triées, en fonction du groupe sanguin ABO, du rhésus D et de la présence ou non d'hémolysines (titre ≥ 64 en anti-A et/ou anti-B). Les huit CLP sélectionnées possédant les mêmes caractéristiques et une solution de conservation sont mélangés. Lors de la sélection des CLP, une limitation à maximum deux CLP issues de femmes non nullipares non testées pour les anticorps anti-HLA est fixée en France depuis juillet 2014. Cette mesure permet de limiter l'apparition du TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury), pouvant être lié à la présence d'anticorps anti-HLA dans la poche transfusée.

Ce mélange devra ensuite être traité puis il sera envoyé au site de délivrance lieu où il sera conservé puis délivré, soit directement sous cette forme soit transformé selon les besoins du patient. Les MCP sont facilement obtenus car les dons de sang total sont nombreux et la préparation est peu coûteuse.

Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse

Le CPA est une suspension de plaquettes obtenue par aphérèse à partir d'un seul donneur. Le prélèvement est réalisé à l'aide d'un automate d'aphérèse, lorsque le sang est prélevé, il est directement filtré dans ce séparateur de cellules puis seules les plaquettes sont récupérées. Les autres composants cellulaires et le plasma sont restitués au donneur. Les donneurs sont des hommes ou des femmes nullipares ou ayant eu des enfants avec une recherche d'anticorps anti-HLA de classe I et II négative. Depuis que cette réglementation est entrée en vigueur en 2011, les TRALI immunologiques impliquant les CPA sont devenus rares.

Les plaquettes sont ensuite mises en suspension dans une solution de conservation, et vont être traitées, tout comme les MCP.

Le fait que le CPA soit issu d'un seul donneur lui confère quelques avantages spécifiques. Ce donneur unique peut être typé pour le système HLA et HPA et ainsi obtenir des poches compatibles dans le cas où le receveur aurait développé des anticorps contre ces systèmes. Les CPA sont aussi à l'origine d'unité utilisée en pédiatrie avec des volumes plus petits et une concentration plaquettaire augmentée.

Caractéristiques des concentrés plaquettaires

a. Aspect et solution de conservation

Les CP se présentent comme un liquide moiré (signes de tournoiement) et sans signe d'hémolyse visible. Cet aspect de tournoiement se traduit par une variation de la brillance lorsqu'on applique une agitation douce à l'unité plaquettaire.

Les plaquettes se retrouvent en suspension dans un mélange de plasma et de solution de conservation, en fonction des caractéristiques de la solution additive, le ratio

plasma/solution de conservation doit être adapté pour maintenir les qualités fonctionnelles des plaquettes. On retrouve entre 20 et 47% de plasma résiduel dans les CP. Ce liquide de suspension permet une diminution du volume de plasma, ce qui contribue à la diminution de certains effets indésirables, notamment de type allergique comme le TRALI.

b. Traitements obligatoires

Déleucocytation

Les concentrés plaquettaires sont systématiquement déleucocytés en France depuis le 1^{er} avril 1998. L'élimination des leucocytes a permis une nette diminution d'effets indésirables graves comme la réaction du greffon contre l'hôte, le TRALI, ainsi qu'une diminution importante de l'allo-immunisation des patients contre le système HLA (Group, 1997), (Sharma, Sreeram, Erb, Grocott, & Slaughter, 2000). La déleucocytation s'effectue par filtration et le taux de leucocytes résiduels doit être inférieur à 1.10^6 par unité plaquettaire.

Traitement par Amotosalen (Intercept)

En novembre 2017, une étape essentielle pour atténuer le risque de transmission des agents pathogènes et inactiver les lymphocytes T résiduels est devenue obligatoire. Il s'agit d'un traitement physico-chimique par une méthode dite « amotosalen » ou Intercept® qui consiste à illuminer le produit par des UV-A en présence d'amotosalen. Ce produit chimique est un agent intercalant des acides nucléiques bloquant ainsi, après illumination, la réplication des agents pathogènes éventuels et des leucocytes résiduels. Après traitement, la majorité de l'amotosalen est éliminée. Grâce à ce traitement systématique, les infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT) sont devenues des événements très rares avec une incidence basse de 0 cas en 2020 et 1 cas en 2021 (ANSM, 2022).

c. Exigences

Les MCP et les CPA doivent répondre à des exigences précisées dans la législation française (Article L. 1221-8 du Code de la Santé Publique). Le contenu en plaquettes minimal est de 2.10^{11} plaquettes (= 2 QPA) dans un volume minimal de 100 ml. Le pH doit être à 6,4. Et les concentrations résiduelles maximales en leucocytes et en amotosalen sont

respectivement de 1.10^6 /unité et de $2 \mu\text{mol/L}$. Ces exigences peuvent varier en fonction des éventuelles transformations subies par le CP (*Tableau 4*).

De la même manière que pour les MCP, le groupe sanguin ABOD et la recherche d'hémolysine dans les CPA doivent être réalisés. Lorsque le titre d'hémolysine est supérieur ou égal à 64, les anticorps naturels anti-A et anti-B sont pris en compte dans la transfusion de plaquettes et leur présence doit être indiquée sur l'étiquetage de la poche.

d. Transformation

En fonction des besoins et caractéristiques du patient, les CP peuvent subir différentes transformations. Ils peuvent être divisés, déplasmatisés, subir une réduction de volume, irradiés, cryoconservés... Les CPA peuvent subir une autre transformation qui est la préparation pédiatrique. Un récapitulatif des caractéristiques des CP en fonction de la transformation est disponible dans le *tableau 4*.

Division

La division consiste à séparer aseptiquement une poche en deux unités pour adapter la dose au poids du patient ou éventuellement assurer une deuxième transfusion à partir du même don. Cette transformation ne modifie pas la concentration en plaquettes mais diminue le volume et la quantité de plaquettes. Les conditions et durée de conservation ne sont pas modifiées.

Réduction de volume

Les plaquettes sont concentrées dans un volume réduit. Sans lavage, une partie du milieu de suspension (plasma et solution de conservation) est éliminée par centrifugation et extraction. Le volume final est fixé en concertation avec le prescripteur et le médecin ou pharmacien responsable du conseil transfusionnel. Cette transformation est indiquée chez les patients nécessitant une restriction du volume à transfuser pour prévenir une surcharge volémique. Cependant lors de cette correction du volume, les plaquettes subissent des modifications dues à leur concentration élevée et leur recirculation chez le patient est réduite. Cela induit une diminution du rendement post-transfusionnel et la durée de conservation est diminuée à 6h après la fin de la transformation. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser

un CP avec une concentration adéquate pour le patient afin d'éviter cette transformation dans la mesure du possible.

Déplasmatisation

La déplasmatisation consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un CP afin de le remplacer par une solution de conservation. Le but étant de ramener la quantité de protéines extracellulaires en dessous de 0,5g par produit. Cette transformation est indiquée lors d'antécédents de réactions allergiques intermédiaires ou répétées aux protéines du plasma ou lors de transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né présentant une thrombopénie allo-immune, ou pour éliminer les anticorps anti-A ou anti-B pour pouvoir transfuser des CPA HLA/HPA compatibles, ou encore lors de transfusion de patients présentant un déficit total en IgA et présentant des anticorps anti-IgA. Comme pour la réduction de volume, lors du processus de déplasmatisation, les plaquettes subissent des modifications et cela peut diminuer le rendement post-transfusionnel et la durée de conservation, qui est de 6h après la fin de la transformation.

Préparation pédiatrique des CPA

La préparation pédiatrique est une division aseptique d'un CPA en plusieurs unités utilisables séparément, sans descendre théoriquement en dessous de 50 ml. Cette préparation est recommandée lors de transfusion *in utero* et en néonatalogie pour adapter la dose au poids du receveur et assurer éventuellement une deuxième transfusion à partir du même don. Lors de ce processus la concentration ne change pas et les conditions et durée de conservation sont conservées.

Irradiation

Les CP sont exposés à des rayonnements ionisants pour inactiver les lymphocytes T résiduels, permettant la prévention de la réaction dite du greffon contre l'hôte (GvH) post-transfusionnelle chez les patients fortement immunodéprimés. Cette transformation des CP n'est plus réalisée depuis le traitement systématique par l'amotosalen. Toutefois, lors de cas exceptionnel où une allergie à l'amotosalen est suspectée, l'inactivation des lymphocytes T pourra être effectuée par irradiation. Les conditions et la durée de conservation ne sont pas modifiées.

Cryoconservation

Cette transformation est effectuée pour mettre à disposition des plaquettes ayant un phénotype HPA ou HLA rares ou dans des cas exceptionnels de difficulté majeure d'approvisionnement. La mise en présence avec un cryoprotecteur permet une conservation prolongée des CP allant de 2 à 3 ans. A -130°C, la durée de conservation est de 3 ans et entre -85 et -60°C, elle est de 2 ans. Ce processus entraîne une déplasmatisation simultanée. La mise à disposition des CP cryoconservés peut être longue liée aux étapes de lavage permettant d'éliminer le cryoprotecteur. Le rendement post-transfusionnel est de l'ordre de 50% par rapport à un CP frais et leur durée de conservation post-décongélation est de 6h.

TABLEAU 4. EXIGENCES ET CARACTERISTIQUES DES CP ET LEUR TRANSFORMATION

Dénomination	Volume (ml)	pH	Contenu plaquettes	Leucocytes	Spécificités
MCP ou CPA	≥ 100	6,4	≥ 2.10 ¹¹	≤ 1.10 ⁶	
• Divisé	≥ 100	6,4	Selon CP d'origine	≤ 1.10 ⁶	
• Réduit de volume	Selon patient	6,4	≥ 1,5.10 ¹¹	≤ 1.10 ⁶	Conservation modifiée
• Déplasmatisé	Selon patient	6,4	≥ 1,5.10 ¹¹	≤ 1.10 ⁶	Conservation modifiée et ≤ 0,5g protéines
• Irradié	= CP d'origine	6,4	= CP d'origine	≤ 1.10 ⁶	
• Décongelé	≥ 100	6,4	≥ 2.10 ¹¹	≤ 1.10 ⁶	Conservation modifiée
CPA pédiatrique	≥ 50	6,4	≥ 0,5.10 ¹¹	≤ 1.10 ⁶	

(Décision du 4 juin 2020 - Article L. 1221-8 du Code de la Santé Publique)

Les transformations sont non exclusives entre elles, à l'exception de la cryoconservation qui ne peut pas s'appliquer sur un CP irradié et la réduction de volume qui ne peut pas s'appliquer sur un CP décongelé.

e. Qualification

Les qualifications ne concernent que les CPA puisque ce sont les seuls pouvant être phénotypés ou compatibilisés.

Phénotypé

Les phénotypages HLA et HPA des poches sont disponibles lorsque ceux-ci ont été réalisés au moins une fois chez le donneur. Cette qualification est utile dans le cadre d'état réfractaire plaquettaire lié à des anticorps anti-HLA ou anti-HPA chez le receveur. Les CPA compatibles seront sélectionnés en fonction de la ou des spécificités des anticorps détectés et/ou en fonction du phénotype du patient.

Compatibilisé

La qualification « compatibilisé » s'applique aux CPA pour lesquels une épreuve directe de compatibilité entre le plasma du patient et les lymphocytes du donneur (pour le HLA) ou les plaquettes du donneur (pour le HPA) a été réalisée. Elle est utilisée dans certains cas d'allo-immunisation plaquettaire, mais reste tout de même rarement réalisée.

f. Conservation

Les conditions de conservation des CP à respecter sont une température comprise entre 20 et 24°C et une agitation lente et continue. La durée de conservation est de 7 jours, à partir de la date et heure de prélèvement, correspondant au don le plus ancien pour les MCP. Elle a un réel impact sur la qualité des plaquettes car la recirculation diminue progressivement au cours de la conservation pouvant atteindre au bout de 5 jours, une valeur comprise entre 70 et 80% de la valeur attendue au premier jour de conservation.

La durée de conservation est diminuée à 6 heures après certaines transformations. Cela concerne la déplasmatisation, la réduction de volume et la décongélation (*Tableau 4*).

Lors de la délivrance d'un concentré plaquettaire, une vérification visuelle est toujours réalisée pour s'assurer de l'aspect moiré ou tournoiement du CP et de l'absence d'altération de la couleur et de coagulation.

g. Coût

Le tarif de cession des concentrés plaquettaires conformément à l'article 2 de l'arrêté du 16 décembre 2022 (article L. 1221-9 du code de la santé publique) est retranscrit dans le *tableau 5*. Ces dispositions sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2023.

TABLEAU 5. TARIF DE CESSION DES CONCENTRES PLAQUETTAIRES

	En euros (€)
Mélange de concentrés de plaquettes standard :	
○ Concentration minimale de 1.10^{11} plaquettes par poche	87,36
○ Puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique de $0,5.10^{11}$	43,68
Concentré de plaquettes d'aphérèse :	
○ Concentration minimale de 2.10^{11} plaquettes par poche	253,37
○ Puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique de $0,5.10^{11}$	63,32
○ Majoration pour qualification « phénotypé »	17,48
Majoration pour transformation :	
○ « Réduction de volume »	26,55
○ « Déplasmatisation »	83,62
○ « Reconstitution du sang à usage pédiatrique »	28,01
○ « Irradiation »	16,91
○ « Cryoconservation »	137,75

Utilisation des concentrés plaquettaires en oncohématologie

a. MCP ou CPA

En Occitanie, les concentrés plaquettaires délivrés sont représentés par environ 70% de MCP et 30% de CPA. Aujourd'hui, un patient pourra recevoir indifféremment un MCP ou un CPA. Ils présentent une même efficacité transfusionnelle et le risque d'allo-immunisation antiplaquettaire est le même depuis la généralisation de la déleucocytation (Group, 1997).

Les critères de choix de CP déterminants pour une bonne efficacité clinique sont listés ci-dessous :

- Quantité de plaquettes
- Présence d'hémolysine (anticorps immuns dirigés contre les antigènes ABO)
- Compatibilité cellulaire ABO

- Durée de conservation du CP avant transfusion

Les CPA sont préférés lors d'état réfractaire plaquettaire lié à une allo-immunisation anti-HLA ou HPA car ils peuvent être phénotypés et/ou compatibilisés, et ainsi, des CPA compatibles peuvent être délivrés.

Toutefois, les CPA semblent être impliqués dans plus d'effets indésirables receveur (EIR) que les MCP concernant les allergies et les réactions fébriles non hémolytiques. Par ailleurs, les MCP induisent plus d'allo-immunisation anti-érythrocytaire (*cf Effets indésirables receveur*).

b. Posologie

La posologie habituelle de plaquettes chez les patients adultes est de 0,5 à 0,7 x 10¹¹ par 10 kg de poids. L'ordonnance de prescription de tout CP doit comporter le poids du patient, la numération plaquettaire et la posologie souhaitée. Ces informations sont indispensables à la délivrance d'un CP adapté.

c. Indications

De nombreux patients en oncohématologie présentent une aplasie et nécessitent un support transfusionnel. L'aplasie peut être causée par la maladie elle-même, ou par les traitements tels que la chimiothérapie, ou par les saignements associés à la maladie. Les transfusions de plaquettes permettent de prévenir ou de contrôler des saignements excessifs, leurs indications dans ce contexte sont bien définies par l'HAS (2015).

Transfusion prophylactique de plaquettes

La transfusion prophylactique a pour but de prévenir la survenue d'une hémorragie chez un patient thrombopénique. L'HAS recommande une attitude transfusionnelle prophylactique pour toute chimiothérapie thrombopénisante en fonction de la profondeur de la thrombopénie. Ce seuil de transfusion dépend de la présence ou non de facteurs de risque.

Si aucun facteur de risque n'est présent, la transfusion plaquettaire est recommandée lorsque la numération plaquettaire est inférieure ou égale à 10 G/L. Le seuil est augmenté à 20 G/L s'il y a une présence de fièvre (> 38,5°C), une infection, une hypertension artérielle,

une mucite de grade ≥ 2 , une lésion à potentiel hémorragique telle une tumeur avec envahissement cérébral ou endoluminal et enfin, si la numération décroît rapidement en 72 heures. Enfin, avec un niveau plus faible de preuves scientifiques et en accord avec les experts, le seuil est de 50 G/L lorsqu'il y a une CIVD-fibrinolyse, un geste invasif prévu, ou un traitement anticoagulant.

Transfusion curative de plaquettes

La transfusion curative de plaquettes a pour but de corriger une hémorragie. Elle est aussi proposée pour traiter une aplasie médullaire idiopathique, une leucémie aiguë ou un syndrome myélodysplasique lorsque les patients présentent une insuffisance médullaire chronique et que les traitements, chimiothérapie lourde ou allogreffe ne sont pas envisageables.

Une attitude transfusionnelle curative en urgence est nécessaire lors d'hémorragie extériorisée, de purpura pétéchial et ecchymotique extensif, d'hématome extensif, douloureux ou compressif, d'hémorragie rétinienne visible au fond d'œil, de bulle hémorragique buccale ou franche gingivorragie, de déglobulisation rapide, et de signes neurologiques faisant suspecter une hémorragie cérébrale.

Cas particulier de l'état réfractaire plaquettaire

Si un état réfractaire plaquettaire est affirmé, la transfusion prophylactique n'est pas recommandée. Lors d'hémorragies ou actes invasifs, la transfusion d'une grande quantité de plaquettes ($> 1.10^{11}/10\text{kg}$) de manière fractionnée dans la journée est recommandée pour un meilleur effet hémostatique.

d. Effets indésirables receveur (EIR)

Les concentrés plaquettaires peuvent entraîner des effets indésirables chez les receveurs. Parmi ces effets, on retrouve les allergies. Ces allergies liées aux plaquettes sont généralement légères, mais elles surviennent plus fréquemment qu'avec d'autres PSL. En 2021, 74% sont de grade 1, 20% de grade 2 et 6% de grade 3 et aucun décès n'a été déclaré (ANSM, 2022). L'incidence des réactions allergiques est toujours plus de deux fois supérieure avec les CPA qu'avec les MCP, on parle de 331 pour 100 000 CPA et de 86 pour 100 000 MCP.

Une autre complication liée aux CP est le risque de réactions fébriles non hémolytiques (RFNH), c'est un diagnostic d'exclusion et son niveau d'imputabilité ne peut pas être évalué. Son incidence paraît être plus élevée avec les CPA qu'avec les MCP.

L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel, le TACO (de l'anglais Transfusion-Associated Circulatory Overload) est une autre complication potentielle des PSL. Son incidence pour 100 000 CP est de 4,1 pour les CPA et de 2,1 pour les MCP. Cependant, les effectifs sont insuffisants pour déterminer la significativité de cette différence.

Une autre complication rare est l'infection bactérienne transmise par transfusion (IBTT). Depuis la réalisation systématique du traitement par amotosalen, l'incidence de l'IBTT est très faible. Sur les derniers rapports d'hémovigilance de l'ANSM, aucune IBTT lié à un CP a été observée en 2020. Et en 2021, une seule IBTT d'imputabilité certaine a impliqué un CP.

Le Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) immunologique, une complication grave associée aux CP, a connu une nette diminution depuis 2011. Des mesures strictes ont été mises en place pour prévenir les TRALI d'origine immunologique, caractérisés par la présence d'anticorps anti-HLA chez le donneur. Ces mesures passent principalement par la sélection des donneuses de plaquettes.

Enfin, une autre complication liée aux concentrés plaquettaires est l'allo-immunisation anti-érythrocytaire. L'incidence de cette réaction immunologique isolée varie en fonction du type de produit plaquettaire utilisé. Les MCP sont beaucoup plus impliqués que les CPA. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les MCP exposent chaque receveur à huit fois plus de donneurs différents que les CPA, malgré une quantité de plaquettes similaire. Il convient de noter que, dans la pratique, l'impact de cette allo-immunisation reste modeste, car la grande majorité des anticorps identifiés appartiennent aux systèmes RH et KEL1.

ÉTAT RÉFRACTAIRE PLAQUETTAIRE

Définition

L'évaluation de l'efficacité transfusionnelle repose sur l'observation des signes cliniques et des résultats biologiques. Selon la clinique du patient, l'objectif de la transfusion plaquettaire est de contrôler ou de maintenir l'absence de saignement. Pour surveiller l'efficacité de la transfusion sur le plan biologique, deux méthodes de calcul peuvent être utilisées : le Corrected Count Increment (CCI) et le Rendement Transfusionnel Plaquettaire (RTp). Ces calculs permettent d'évaluer la réponse des plaquettes transfusées en mesurant l'augmentation du nombre de plaquettes après la transfusion.

- Le Corrected Count Increment (CCI) :

$$CCI = \frac{[NP \text{ après transfusion} - NP \text{ avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)}}{\text{Nombre de plaquettes transfusées} (\times 10^{11})}$$

NP : Numération Plaquettaire exprimée en G/L

Surface corporelle adulte (sfmu.org) : Formule de *Mostellers* ou Formule de *Boyd*

Surface corporelle pédiatrique (sfmu.org) : $SC = \frac{4 \times P(kg) + 7}{P(kg) + 90}$

- Le Rendement Transfusionnel Plaquettaire (RTp) ou en anglais PPR (Percent Platelet Response) :

$$RTp = \frac{[NP \text{ après transfusion} - NP \text{ avant transfusion}] \times \text{Poids (kg)} \times 0.075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées} (\times 10^{11})}$$

NP : Numération Plaquettaire exprimée en G/L

(Poids x 0,075) estime le volume sanguin total

Lorsque le CCI est inférieur à 7 ou que le RTp est inférieur à 0,2 entre 1 heure et 24 heures après la transfusion, on parle d'inefficacité transfusionnelle (Courbil, Fabrigli, Legrand, & Roubinet, 2016).

L'HAS (2015), définit l'état réfractaire plaquettaire (ERP) lorsque deux inefficacités transfusionnelles plaquettaires sont constatées après deux transfusions successives de concentrés plaquettaires de posologie adaptée au poids du patient, ABO identiques et conservés depuis moins de 72 heures (= CP adaptés). Les définitions de l'ERP varient en fonction du pays, mais elles se rejoignent pour dire qu'il faut des rendements inefficaces répétés pour conclure à un ERP (*Tableau 6*).

TABLEAU 6. SEUILS POUR DEFINIR UN ERP DANS DIFFERENTS PAYS

	Inefficacité transfusionnelle (IT)			Etat réfractaire plaquettaire
	Heures post-transfusion	Méthode de calcul	Seuil d'inefficacité	
France (HAS, 2015)	NP entre 1 et 24h	CCI	< 7	2 IT avec CP adaptés
		RTp	< 0,2	
Royaume-Uni	NP à 1h	CCI	< 7,5	IT répétées
(Murphy, Brozovic,		RTp	<0,3	
Murphy, Ouwehand, & Waters, 1992)	NP à 20h	CCI	< 4,5	
		RTp	< 0,2	
		NP	< 20 G/L	
Canada (Tinmouth, Semple, Shehata, & Branch, 2006)	NP entre 1 et 2h	CCI	< 5	2 IT avec CP adaptés (<i>fresh < 48h, ABO-compatible</i>)
		RTp	< 0,2	
		NP pré – NP post	< 5 G/L	

IT = Inefficacité transfusionnelle

L'état réfractaire plaquettaire est une complication fréquente chez les patients atteints de pathologies oncohématologiques, qu'ils aient subi ou non une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces patients présentent une thrombopénie centrale et reçoivent des transfusions plaquettaires répétées pour prévenir le risque hémorragique. Selon une étude menée par Bayer et al. (1992), un ERP est observé chez 15 à 20% des patients polytransfusés. Une autre étude réalisée en 1990 par Murphy et Waters a estimé ce chiffre à 50%. Cependant,

il convient de noter la diminution considérable de l'incidence de l'ERP depuis le traitement systématique par déleucocytation dans la préparation des produits sanguins labiles en 1998. Aujourd'hui, le taux d'incidence de l'ERP est plutôt compris entre 5 et 12% chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (Comont, et al., 2017) (Hu, et al., 2020).

Les étiologies

a. Liées aux produits transfusés

Les facteurs liés aux produits transfusés, qui peuvent influencer le rendement plaquettaire, ne sont pas considérés comme des causes d'ERP, car ils sont déjà exclus par la définition de celle-ci, qui stipule l'utilisation de concentrés plaquettaires adaptés au poids du patient, ABO identiques et conservés depuis moins de 72 heures. Il est donc essentiel de prendre en compte la qualité des concentrés plaquettaires afin de ne pas poser un diagnostic erroné d'état réfractaire plaquettaire (Dettori & Ladaique, 2014). De plus, dans les situations où des concentrés plaquettaires compatibles (CPA HLA compatible) sont nécessaires mais ne sont pas disponibles et que des MCP doivent être transfusés, il est crucial de s'assurer de la bonne qualité des plaquettes, car cela peut avoir un impact significatif (Slichter, et al., 2005).

Quantité de plaquettes transfusées

Comme mentionné précédemment, il est essentiel d'adapter la quantité de plaquettes transfusées en fonction du poids du patient. Cette information doit être clairement indiquée lors de la prescription du CP. La dose recommandée est de 0,5 à $0,7 \cdot 10^{11}/10$ kg (Hod & Schwartz, 2008), mais, en cas d'ERP, la posologie peut être augmentée jusqu'à $1 \cdot 10^{11}/10$ kg (HAS, 2015).

Compatibilité ABO

Les incompatibilités ABO peuvent se produire dans les deux sens lors de la transfusion plaquettaire, on parle d'incompatibilité majeure ou mineure. En cas d'état réfractaire plaquettaire, il est préférable de délivrer des concentrés plaquettaires du même groupe ABO afin d'éviter les incompatibilités pouvant impacter le rendement. L'étude TRAP rapporte que la transfusion plaquettaire iso-groupe ABO améliore le rendement (Group, 1997). Si cela n'est

pas possible en particulier pour les patients des groupes sanguins B et AB qui sont moins fréquents, il est préférable de respecter la compatibilité au niveau cellulaire. C'est-à-dire l'utilisation de poches de groupe A ou O pour les patients de groupe AB et plutôt de groupe O pour les patients B afin d'éviter que les plaquettes transfusées ne soient détruites par les anticorps du receveur. Il y aura donc une incompatibilité mineure mais elle n'a pas d'effet notable sur le rendement plaquettaire et est donc acceptée lors d'un ERP (Courbil, Fabrigli, Legrand, & Roubinet, 2016).

Durée de conservation du produit

L'efficacité de la transfusion plaquettaire diminue avec la durée de conservation du CP (Strindberg & Berlin, 1996), (Akkök, Brinch, Lauritzsen, Solheim, & Kjeldsen-Kragh, 2007). Les études montrent qu'il n'y a pas de différence significative du rendement lorsque les plaquettes sont conservées moins de 3 jours, qu'ils s'agissent de CPA ou de MCP. A partir du 3^e jour de conservation, la recirculation des plaquettes diminue et altère le rendement. C'est pour s'affranchir de ce facteur que des plaquettes, dites fraîches, prélevées depuis moins de 3 jours sont nécessaires dans ce contexte d'ERP (Courbil, Fabrigli, Legrand, & Roubinet, 2016).

b. Liées aux causes non immunologiques

Les causes non immunologiques d'état réfractaire plaquettaire sont les plus fréquentes et se caractérisent par une consommation excessive des plaquettes avec une inefficacité du rendement à 24 heures. Ces causes peuvent être diverses et peuvent agir indépendamment ou en combinaison pour contribuer à l'échec des transfusions plaquettaires chez les patients. Parmi ces causes on retrouve la splénomégalie, l'état inflammatoire du patient caractérisé par une fièvre ou une infection, surtout les sepsis, les saignements actifs, la CIVD, les effets indésirables médicamenteux (par ex. la vancomycine et l'amphotéricine B), et aussi les complications dans le cadre d'une allogreffe de CSH, telles que la maladie veino-occlusive ou la réaction du greffon contre l'hôte (Slichter, et al., 2005), (Ishida, et al., 1998). Toutefois, lors de la présence d'un de ces facteurs, la prédiction de la réponse du patient aux transfusions plaquettaires est difficile car la sensibilité pour un facteur donné dépend de chaque patient (Friedberg, Donnelly, Boyd, Gray, & Mintz, 1993).

Il est crucial de reconnaître ces causes non immunologiques d'état réfractaire plaquettaire, car leur identification et leurs mécanismes sous-jacents permettra une prise en charge adéquate et spécifique pour chaque patient.

Fièvre et sepsis

La fièvre et le sepsis peuvent avoir un impact sur le rendement lors de la transfusion plaquettaire. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette interaction complexe.

Des études ont montré que les plaquettes expriment les récepteurs Toll-Like (TLR), en particulier le TLR4 qui est responsable de la thrombopénie induite par les lipopolysaccharides (LPS) bactériens (Aslam, et al., 2006). Aussi, elles interagissent avec les leucocytes et les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes au niveau des tissus inflammatoires (Zarbock, Polanowska-Grabowska, & Ley, 2007). Les plaquettes jouent donc un rôle amplificateur de la réponse inflammatoire aiguë important. De plus, il a été révélé que pendant le sepsis, les plaquettes étaient séquestrées au niveau de l'endothélium (Warkentin, Aird, & Rand, 2003).

Un fait intéressant observé, est que la présence simultanée d'un environnement inflammatoire et la présence d'anticorps antiplaquettaires avait une action synergique sur l'activation de la phagocytose des plaquettes (Semple, Aslam, Kim, Speck, & Freedman, 2007). Ce qui pourrait expliquer comment les infections favorisent la destruction des plaquettes chez des patients présentant des anticorps antiplaquettaires. D'ailleurs, une étude chez des patients allo-immunisés anti-HLA a montré qu'une fièvre concomitante à la transfusion plaquettaire diminuait significativement le rendement de celle-ci. En revanche, cette diminution n'était pas observée avec des CPA HLA compatibles (Petz, et al., 2000).

Ces travaux montrent la participation cruciale des plaquettes dans la réponse immunitaire innée et adaptative, en reconnaissant les agents pathogènes, en sécrétant des cytokines, et en aidant au recrutement des leucocytes dans les tissus inflammatoires. C'est par tous ces mécanismes que les plaquettes sont largement consommées lors de la survenue d'une inflammation.

Splénomégalie

Parmi les facteurs non immunologiques, la splénomégalie est le facteur principal influençant le rendement post-transfusionnel (Slichter, et al., 2005). La rate séquestre une grande partie du pool plaquettaire et une augmentation de son volume entraîne une séquestration plus importante. Strindberg & Berlin (1996) observent une diminution du rendement plaquettaire dès la première heure après la transfusion. D'ailleurs, chez les patients splénectomisés, le rendement augmente de manière significative (Banaji, et al., 1986), (Slichter, et al., 2005).

CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis au pronostic sévère caractérisé par l'activation excessive des facteurs de coagulation liée à la génération intense de thrombine provoquant des dépôts multiples de fibrine dans les petits vaisseaux (Elalamy, 2006). Les patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LAM 3) présentent souvent des CIVD car les cellules leucémiques libèrent du facteur tissulaire stimulant ainsi la thrombine et toute la cascade de coagulation (David & Mathews, 2018). La CIVD induit donc une consommation incontrôlée des acteurs de la coagulation sans exclure les plaquettes. Le rendement transfusionnel plaquettaire pourra, par conséquent, aussi être impacté par la CIVD (Slichter, et al., 2005).

Médicaments

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de thrombopénie. Cet effet indésirable passe par différents mécanismes selon le médicament. Il peut s'agir d'une inhibition de la production, d'une augmentation de la destruction par exemple via un mécanisme immunologique ou encore d'une interaction médicamenteuse spécifique. En oncohématologie, les traitements impliqués dans la chimiothérapie ou dans la prise en charge des complications infectieuses comme l'amphotéricine B, peuvent être à l'origine d'une diminution du rendement transfusionnel (Slichter, et al., 2005). Les médicaments doivent toujours être considérés comme cause d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire (Hod & Schwartz, 2008).

Complications de l'allogreffe de CSH

La maladie veino-occlusive (MVO) et la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), sont deux complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui peuvent altérer les plaquettes (Ishida, et al., 1998).

La MVO est une complication grave caractérisée par l'obstruction des veines centrolobulaires du foie. La thrombopénie fait partie des signes biologiques permettant son diagnostic. Cependant, les mécanismes précis impliqués dans le développement de la thrombopénie dans le contexte de la MVO ne sont pas encore entièrement compris. De plus, il n'y a pas de corrélation claire établie entre l'apparition d'une réduction de la numération plaquettaire et la présence de la MVO, car certaines études ont montré des résultats contradictoires (Jones, et al., 1987), (Rio, et al., 1986).

Dans le contexte de la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), les lymphocytes T du donneur attaquent les tissus du receveur en les reconnaissant comme étant étrangers. Parmi les manifestations associées à la GvH, on observe parfois des microangiopathies thrombotiques (Daly, Hasegawa, Lipton, Messner, & Kiss, 2002) ainsi qu'une incidence accrue d'auto-anticorps antiplaquettaires (Tomonari, et al., 2001). Ces mécanismes perturbent le cycle de vie des plaquettes, ce qui peut conduire à une thrombopénie.

Ces complications liées à l'allogreffe de CSH vont altérer la fonction et la disponibilité des plaquettes, augmentant ainsi le risque de saignement chez ces patients (Toor, Choo, & Little, 2000).

c. Liées aux causes immunologiques

Un conflit immunologique peut être à l'origine de l'état réfractaire plaquettaire. Les anticorps antiplaquettaires présents dans le sang du receveur vont se fixer sur les plaquettes transfusées et entraîneront leur élimination par le système immunitaire. Les mécanismes immunitaires mis en œuvre sont la phagocytose, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC de l'anglais, *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) ou la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Cette destruction rapide des plaquettes se traduit par une absence de recirculation plaquettaire post transfusion.

Les anticorps de spécificité anti-HLA sont le plus fréquemment retrouvés dans les ERP. L'allo-immunisation anti-HPA est plus rare, elle est recherchée en deuxième intention et est souvent associée à des anticorps anti-HLA.

Le CCI à 1 heure est un bon marqueur biologique qui oriente vers la cause immunologique (Daly, Schiffer, Aisner, & Wiernik, 1980). Le prélèvement à une heure post transfusion pose parfois des problèmes d'organisation dans les services cliniques, d'autant plus si les transfusions se font en ambulatoire. Une étude réalisée par Matsui et al. (2021) a examiné si un CCI à 10 minutes avait la même indication qu'à 60 minutes. Cette étude n'a pas montré de différence entre les CCI à 10, 30 et 60 minutes. Cependant, la redistribution des plaquettes après une transfusion a été regardée à l'aide de plaquettes radiomarquées, et a montré que l'équilibre intravasculaire optimal était atteint au minimum 60 minutes après la transfusion (Brubaker, Marcus, & Holmes, 1998). Ce qui suggère une meilleure fiabilité du CCI à 1 heure par rapport aux CCI à 10 et 30 minutes.

Il convient de noter que d'autres facteurs cliniques affectent le rendement à 1 heure comme notamment parfois, la splénomégalie, la greffe de CSH, la CIVD et l'injection d'amphotéricine B dans les 24 heures avant (Bishop, et al., 1988), (Slichter, et al., 2005). Toutefois, le calcul du rendement à 1 heure reste un test utile pour évaluer la part de cause immunologique liée à la présence d'anticorps anti-HLA dans le contexte d'ERP.

Allo-immunisation plaquettaire

Les antigènes causant une allo-immunisation plaquettaire peuvent être séparés en deux groupes, les antigènes du système HLA non spécifique des plaquettes puisque présents sur l'ensemble des cellules de l'organisme et les antigènes du système HPA, spécifique des plaquettes. Cette allo-immunisation augmente le taux de morbidité et de mortalité associé aux hémorragies chez les patients en oncohématologie (Toor, Choo, & Little, 2000).

a. Anticorps anti-HLA

Généralités et fréquence de l'allo-immunisation anti-HLA

Les anticorps anti-HLA sont produits par le système immunitaire suite à une exposition d'une molécule HLA étrangère, ceci survient lors d'une grossesse, une transfusion ou une transplantation (Slichter, et al., 2005). En 1981, Claas et al, montrent que l'allo-immunisation anti-HLA par les concentrés plaquettaires est liée à la présence de leucocytes. Plusieurs études, menés chez une population de patients présentant des hémopathies et traités par chimiothérapie le prouvent, en montrant que la déleucocytation des concentrés de globules rouges et des concentrés plaquettaires diminue de manière importante la fréquence d'allo-immunisation anti-HLA. Elle passe de 45-50% avec des concentrés non déleucocytés à 15-21% après déleucocytation (Murphy, et al., 1986), (Sniecinski, O'Donnell, Nowicki, & Hill, 1988), (Group, 1997). De plus, il n'y a pas de différence d'allo-immunisation entre le MCP et les CPA (Group, 1997). En France, la déleucocytation est devenue systématique en 1998 pour l'ensemble des produits sanguins labiles. Une étude plus récente sur une cohorte de 816 patients en oncohématologie, révèle 5% d'allo-immunisation anti-HLA suite à des transfusions de plaquettes déleucocytés (Hess, et al., 2016).

La fréquence d'allo-immunisation augmente chez les patients polytransfusés car ils sont plus exposés, cependant, il n'y a pas de relation entre le nombre de CP administré et la sévérité de l'allo-immunisation (Dutcher, Schiffer, Aisner, & Wiernik, 1981), (Hess, et al., 2016). Cela suggère l'intervention d'autres facteurs dans le mécanisme d'allo-immunisation et prédire l'apparition d'anticorps anti-HLA suite à une transfusion plaquettaire est difficile. Une autre étude montre une corrélation entre l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et l'allo-immunisation anti-HLA (van de Watering, Hermans, Witvliet, Versteegh, & Brand, 2003).

Par ailleurs, le taux d'allo-immunisation chez les patientes ayant eu des grossesses est plus élevé (Brand, Claas, Voogt, Wasser, & Eernisse, 1988), (Group, 1997). L'exposition aux antigènes HLA du fœtus, à 50% hérités du père, stimule le système immunitaire de la mère, surtout lors d'hémorragies fœto-maternelles ou à l'accouchement. L'incidence d'allo-immunisation anti-HLA entre l'accouchement et trois mois post-partum après une première grossesse chez des femmes n'ayant aucun antécédent de fausses couches ou de transfusions

est de 36 à 46% (Persson, et al., 2021), (Masson, et al., 2013). De plus, ce taux augmente avec le nombre de grossesse pouvant concerner jusqu'à 62% des femmes ayant eu deux grossesses ou plus (Masson, et al., 2013).

D'autres anciennes études montrent des taux d'immunisation plus bas, c'est le cas pour Reil et al. (2008) où le pourcentage de femmes allo-immunisées après une première grossesse est de 5%. Cet écart d'incidence observé est lié à l'amélioration de la sensibilité des techniques de détection des anticorps anti-HLA, et à la date de prélèvement pour l'étude en fonction de la date de l'accouchement. Dans cette étude, ce sont les donneuses de sang qui sont étudiées et on se retrouve parfois loin de la grossesse, cependant les anticorps anti-HLA peuvent devenir indétectables avec le temps. D'ailleurs, cette diminution de circulation des anticorps anti-HLA dans le sang survient chez 50% des femmes suivies pendant 2 ans après une grossesse (van Kampen, Versteeg-vd Voort Maarschalk, Langerak-Langerak, Roelen, & Claas, 2002), toutefois il faut noter que la méthode de détection utilisée dans cette étude n'est pas la plus sensible.

La transplantation est aussi un évènement immunisant vis-à-vis des anticorps anti-HLA, lorsqu'ils sont spécifiques de l'organe transplanté, ils sont appelés « donor-specific antibody » (DSA). L'incidence cumulative du développement de DSA dans les 10 ans suivant une transplantation rénale varie de 25 à 47%. Certains facteurs tels que l'âge jeune du patient, l'utilisation d'organes provenant de donneurs décédés et la préexistence d'une allo-immunisation anti-HLA (sans DSA) sont des facteurs de risque associés au développement de DSA. De plus, l'apparition de DSA survient principalement au cours des deux premières années suivant la greffe (von Moos, Schalk, Mueller, & Laube, 2019), (Everly, et al., 2013).

L'allo-immunisation contre le greffon est étroitement liée à un risque accru de rejet de la greffe. Une étude menée par Del Bello et al. (2012) chez des patients ayant subi une perte de greffe rénale précoce a révélé un taux de 56,6% de DSA (33,3% étaient des DSA de classe I). En revanche, une autre étude menée par Sánchez-Fructuoso et al. (2010) sur des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale avec une fonction rénale normale trois ans après la greffe a montré un taux de DSA de 2,6% (DSA de classe I < 1%).

Allo-immunisation anti-HLA et ERP

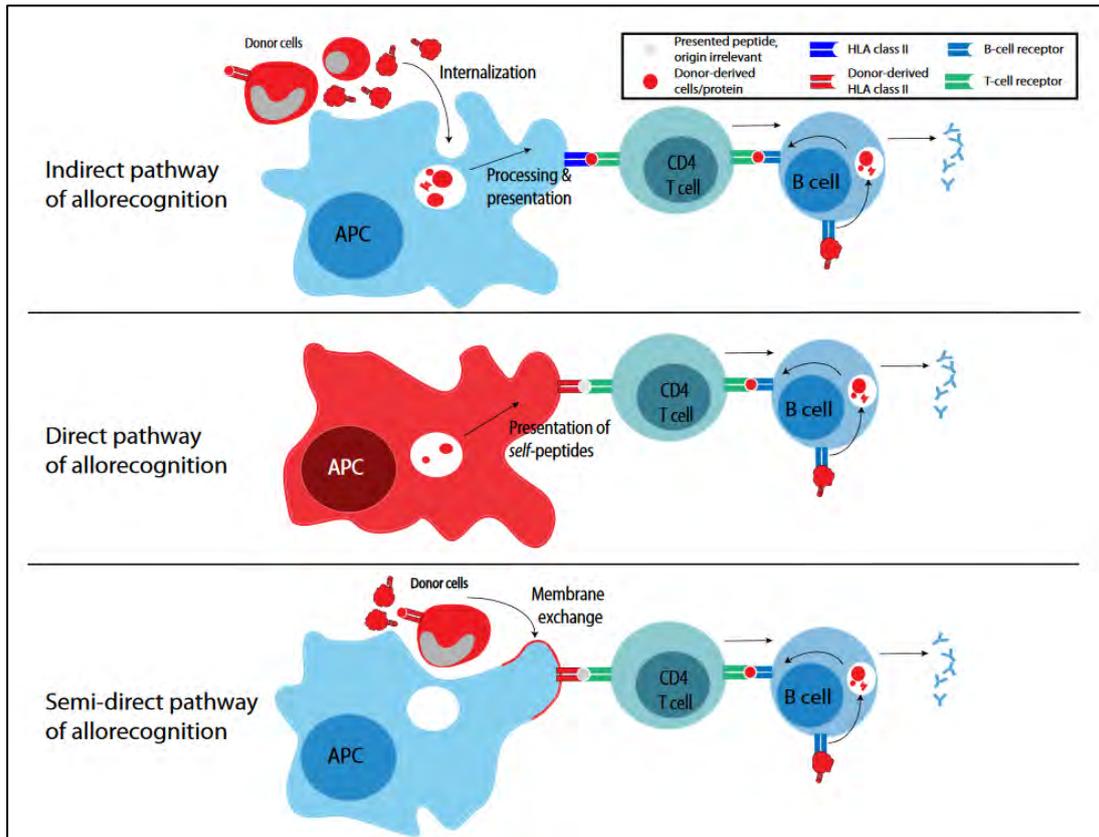
L'allo-immunisation anti-HLA est la première cause immunologique d'ERP, elle représente 80 à 90% des cas (Kickler, Kennedy, & Braine, 1990), (Legler, et al., 1997), (Bub, et al., 2013). Les anticorps les plus fréquemment produits chez des patients aplasiques sous chimiothérapie, étaient des anticorps de type IgG de spécificité anti HLA-A (Laundy, Bradley, Rees, Younie, & Hows, 2004). Toutefois la présence d'anticorps anti-HLA n'induit pas systématiquement un état réfractaire plaquettaire. Leurs impacts sur la transfusion plaquettaire dépendent de plusieurs éléments : du nombre de spécificités d'allo-anticorps présentes chez le patient, de la fréquence des antigènes cibles et de l'intensité de leur réactivité. De plus, les anticorps produits ne sont pas nécessairement cytotoxiques et peuvent simplement se fixer de manière passive à la surface des plaquettes. Environ un quart (25%) des patients allo-immunisés contre des antigènes du système HLA développent un ERP (Group, 1997). Cependant, le lien entre l'intensité des anticorps et la présence d'un ERP n'a pas beaucoup été étudié jusqu'à présent.

Mécanismes immunologiques

Les mécanismes qui entrent en jeu dans l'allo-immunisation anti-HLA sont regroupés en trois voies principales : la voie directe, la voie indirecte et la voie semi-directe. Ces différentes voies sont schématisées sur la *figure 9* issue de l'article rédigé par Saris & Pavenski (2020).

La voie directe implique une reconnaissance directe des globules blancs du donneur, qui expriment des molécules HLA, par les TCR des lymphocytes T du receveur. Cette interaction passe par des mécanismes de mimétisme moléculaire et des changements conformationnels, qui conduit à une forte activation indépendamment de la nature du peptide présenté à la surface de la molécule HLA. Cette voie peut induire des réponses cytotoxiques puissantes. Cependant, il est peu probable qu'elle déclenche une réponse humorale car la production d'anticorps de type IgG nécessite une interaction entre les lymphocytes B et les lymphocytes T auxiliaires.

FIGURE 9. DIFFERENTES VOIES DE RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE DANS L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA



La voie indirecte correspond en réalité à la voie « normale » de la réponse immunitaire et joue un rôle majeur dans l'allo-immunisation. Les cellules présentatrices d'antigènes du receveur phagocytent le matériel cellulaire du donneur et présentent des peptides dérivés du donneur à la surface de leurs molécules HLA de classe II. Ces peptides incluent des fragments de molécule HLA de classe I qui sont présentés aux lymphocytes T auxiliaires CD4⁺, lesquels s'activent et aident à la différenciation des lymphocytes B déjà activés par leur interaction avec l'antigène spécifique via leur récepteur des lymphocytes B (BCR). La formation de plasmocytes conduit ensuite à la production des anticorps de type IgG.

La voie semi-directe implique l'échange de fragments de membrane entre les cellules du donneur et les cellules du receveur. Les molécules HLA du donneur sont présentées aux lymphocytes T par les cellules du receveur. Bien que cette voie ne soit pas entièrement comprise, elle est potentiellement importante, notamment en tenant compte des mécanismes de microvésiculation des plaquettes (Saris & Pavenski, 2020).

Une fois que des anticorps anti-HLA spécifiques des plaquettes transfusées sont présents, le mécanisme de clairance est relativement simple. Les anticorps se fixent à la surface des plaquettes transfusées et accélèrent leur élimination par la rate ou les macrophages qui possèdent des récepteurs Fc (*Figure 10*) (Saris & Pavenski, 2020). Le système du complément joue également un rôle important dans ce processus (Meinke, Karlström, & Höglund, 2019).

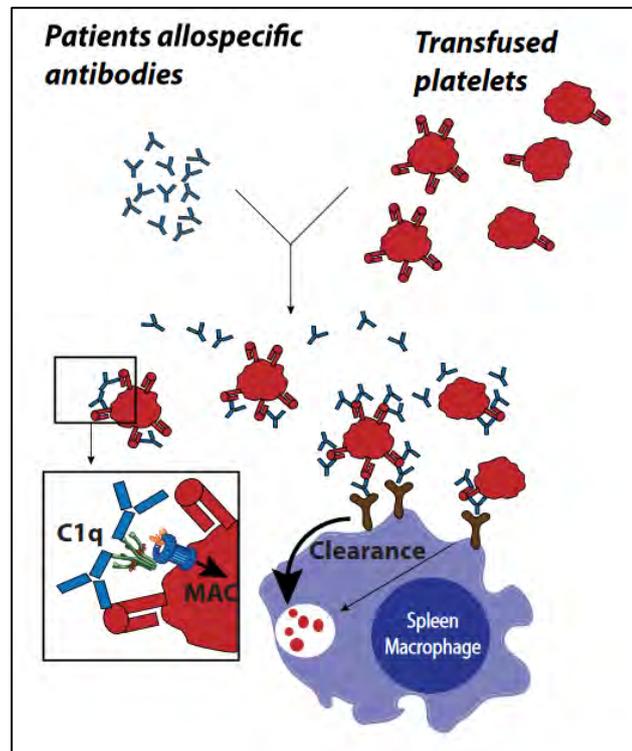


FIGURE 10. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ERP LIEE A UNE ALLO-IMMUNISATION

Techniques de détection et d'identification

La recherche d'anticorps anti-HLA est faite sur du sérum, après réception et centrifugation d'un tube sec. Afin d'obtenir des résultats optimaux dans le cadre de l'allo-immunisation post-transfusion, il est nécessaire d'effectuer cette recherche avant toute transfusion de plaquettes ou au moins 15 jours après la dernière transfusion. En effet, une fixation des anticorps sur les plaquettes transfusées peut entraîner un risque de faux négatif et il faut compter environ 15 jours pour que le système immunitaire produise des anticorps suite à un évènement immunisant. La méthode utilisée est la technique Luminex®, elle se base

sur le principe de la cytométrie en flux et utilise des billes de polystyrène différenciables grâce à un mélange de fluorochromes selon le ou les antigène(s) HLA purifié(s) fixé(s) à leur surface.

Le sérum à tester est, dans un premier temps, incubé avec le mélange de billes. Les potentiels anticorps anti-HLA présents se fixent sur les antigènes HLA fixés sur les billes puis sont marqués par un anticorps secondaire anti-IgG humaine conjuguée à la R-Phycoérythrine (PE). Dans un second temps, le mélange est examiné par un analyseur de flux. Il détecte par un premier laser la fluorescence intrinsèque de la bille qui permet l'identification des antigènes fixés à sa surface, tel un code barre, et par un deuxième laser la fluorescence éventuelle de l'anticorps secondaire si présence d'anticorps anti-HLA fixés. Cette deuxième fluorescence détectée permet d'obtenir, pour chaque bille, une valeur de MFI (Mean Fluorescence Intensity), ces signaux sont ensuite analysés par un logiciel d'interprétation (Moalic, Mercier, & Ferec, 2004).

Dans le contexte d'ERP, seule la détection d'anticorps anti-HLA de classe I est effectuée. Une première technique de dépistage est réalisée, avec des billes recouvertes de 4 à 6 antigènes HLA de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C). Ensuite si des billes sont positives, une deuxième technique d'identification, aussi basée sur la technique Luminex® est nécessaire. Il existe deux stratégies d'identification : le panel PRA (Panel Reactivity Antibody) et la technique SA (Single Antigen). Le panel PRA utilise des billes recouvertes de 1 ou 2 antigènes de chaque HLA de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C), mimant ainsi le contenu antigénique d'une cellule. La méthode SA utilise, comme son nom l'indique, des billes recouvertes d'un seul antigène, permettant dans la majorité des cas d'identifier avec précision le profil d'allo-immunisation.

La méthode de recherche et d'identification des anticorps anti-HLA utilisant la technique Luminex® a révolutionné le suivi de l'allo-immunisation en raison de sa sensibilité importante (Giannoli, Nguyen, & Dubois, 2011). Cependant, cette sensibilité élevée peut parfois entraîner une détection excessive d'anticorps, ce qui rend difficile d'évaluer leur véritable impact clinique. Par conséquent, il est essentiel de suivre les recommandations et de rechercher des anticorps lorsque cela est nécessaire afin d'obtenir une meilleure interprétation de leur présence et de leur signification clinique.

Les techniques de recherche d'anticorps anti-HLA telles que la lymphocytotoxicité (LCT) et les techniques immuno-enzymatiques (ELISA) permettent aussi la détection et l'identification d'anticorps anti-HLA, mais elles ne sont presque plus employées.

Le profil d'allo-immunisation permet de calculer le taux de greffons incompatibles (TGI) dans le secteur de la transplantation d'organe. Cette donnée est calculée par l'agence de biomédecine mais leur algorithme n'est pas révélé. Pour estimer le TGI, le panel PRA est utilisé pour évaluer les chances de compatibilité immunologique entre le donneur et le receveur. Il fournit un pourcentage de réactivité des anticorps sur un panel utilisant des billes qui expriment le même nombre de spécificité d'antigènes HLA qu'une cellule et donc qui reflète le pourcentage de donneurs incompatibles. Cependant, le PRA peut varier en fonction de la composition des panels, des kits utilisés et des techniques de détection des anticorps.

Pour atténuer ces variations, le Calculated Panel Reactive Antibody (CPRA) a été développé. C'est un calcul qui prend en compte le nombre de spécificités des anticorps anti-HLA et la fréquence des antigènes dans la population. Dans le contexte de la transplantation d'organes, il permet d'évaluer l'accès à la greffe pour des patients immunisés. Il peut aussi être utilisé dans le contexte d'ERP associé à une allo-immunisation anti-HLA afin d'estimer le pourcentage de plaquettes compatibles au sein des CP lorsque des CPA HLA compatibles ne sont pas disponibles.

b. Anticorps anti-HPA

Généralités et fréquence

Les anticorps anti-HPA peuvent être produits dans deux situations, après une grossesse ou suite à une transfusion de plaquettes. L'incidence de l'allo-immunisation après une transfusion est faible, estimée entre 2 et 11% selon plusieurs études (Kickler, Kennedy, & Braine, 1990), (Group, 1997). Contrairement à l'allo-immunisation anti-HLA, la déleucocytation n'a aucun impact sur l'allo-immunisation anti-HPA (Group, 1997). Cela s'explique par le fait que les leucocytes ne possèdent pas d'antigènes HPA, puisqu'ils sont spécifiques des plaquettes. De plus, environ deux tiers des patients allo-immunisés anti-HPA le sont également contre les antigènes HLA. L'allo-immunisation anti-HPA isolée est rare (Legler, et al., 1997). Étant donné que le système HPA est principalement composé d'un allèle à incidence élevée et d'un allèle à faible incidence, les anticorps dirigés contre les antigènes à incidence élevée sont peu fréquents. Une étude ancienne a systématiquement recherché des anticorps anti-HPA et a trouvé une prévalence élevée d'anticorps, mais la moitié était des auto-anticorps liés à des infections. La présence d'anticorps anti-HPA n'avait pas d'impact

significatif sur le rendement transfusionnel, et beaucoup étaient transitoires (McGrath, et al., 1988).

La relation de causalité entre les anticorps anti-HPA et l'apparition d'un état réfractaire plaquettaire est controversée, toutefois des cas sont documentés dans la littérature (Pappalardo, Secord, Quitevis, Haimowitz, & Goldfinger, 2001). Par conséquent, la recherche systématique des anticorps anti-HPA n'est pas réalisée dans le contexte d'ERP, et elle est recommandée uniquement dans certains cas spécifiques.

En plus de leur possible impact dans les ERP, les anticorps anti-HPA jouent un rôle important dans d'autres troubles plaquettaires d'origine allo-immune, tels que la thrombopénie allo-immune fœtale et néonatale (FNAIT), le purpura post-transfusionnel (PPT) et le purpura thrombopénique immunologique (PTI) d'origine auto-immune. Les anticorps anti-HPA-1a et anti-HPA-5b sont le plus fréquemment impliqués dans la FNAIT. Les allo-anticorps anti-HPA-1a sont souvent responsables de troubles cliniques graves et sont présents dans environ 1 grossesse sur 10 000 (de Vos, Winkelhorst, de Haas, Lopriore, & Oepkes, 2020).

Le PPT est un trouble rare qui survient 2 à 15 jours après une transfusion de produits sanguins labiles. Il se caractérise par une thrombopénie majeure liée à une allo-immunisation qui conduit non seulement à la destruction des plaquettes transfusées mais aussi celles du patient. Les anticorps les plus souvent mis en cause sont les anticorps anti-HPA-1a, -5a et -5b associés ou non à des anticorps anti-HLA. Plusieurs mécanismes immunologiques sont incriminés. Les complexes antigènes/anticorps formés à la surface des plaquettes sont responsables de la destruction des plaquettes dans le PPT. Le traitement actuel repose sur la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV), tandis que les transfusions de plaquettes doivent être évitées (HAS, 2015).

Techniques de détection et d'identification

La détection des anticorps anti-HPA peut être réalisée à l'aide de différentes techniques telles que l'immunofluorescence (PIFT), le test de Coombs plaquettaire, l'ELISA ou encore la cytométrie en flux. Ensuite, l'identification spécifique des anticorps peut être effectuée par des méthodes telles que l'immuno-empreinte ou la technique MAIPA (Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet antigen Assay) (Moalic & Ferec, 2005).

Parmi ces techniques, la plus couramment utilisée, proposée en 1987 et offrant une bonne sensibilité et spécificité est la technique MAIPA. Dans cette méthode, le sérum à tester du patient est incubé avec des plaquettes de donneurs typés et des immunoglobulines murines anti-glycoprotéines spécifiques. Ensuite les plaquettes sont dénaturées pour récupérer les complexes antigène/anticorps formés, puis une immunoglobuline de chèvre anti-murine est ajoutée pour isoler les glycoprotéines, éliminant ainsi les interférences liées aux anticorps anti-HLA. La révélation est ensuite effectuée à l'aide d'anticorps de chèvre anti-Fc humain couplés à une peroxydase, qui, en présence du substrat approprié, génère une réaction colorée (Kiefel, Santoso, Weisheit, & Müller-Eckhardt, 1987).

Gestion des ERP au CHU de Toulouse

a. Côté établissement de santé (ES)

L'ERP est une complication fréquente en hématologie clinique. Du fait de leurs pathologies et leurs traitements par chimiothérapie, les patients vont présenter des aplasies longues (> 7 jours) et répétées avec des besoins fréquents en concentrés de globules rouges, en concentrés plaquettaires, et en plasma frais congelés. Les patients nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont aussi fréquemment impactés du fait de l'aplasie longue occasionnée.

Lorsque ces situations à risque sont déterminées, il est recommandé d'effectuer une recherche d'anticorps anti-HLA avant toute transfusion chez les patients à risque d'allo-immunisation préalable. C'est-à-dire des patients transfusés antérieurement ou des femmes avec des antécédents obstétricaux. Si des anticorps anti-HLA sont présents, le typage HLA du patient est recommandé. A Toulouse, le typage HLA et la recherche d'anticorps anti-HLA sont réalisés lors du bilan d'entrée suite à une découverte de leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Pendant la période d'aplasie, les patients font l'objet d'une surveillance étroite en ce qui concerne le risque de saignement. Des signes d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux sont surveillés attentivement, notamment les pétéchies, les ecchymoses, les épistaxis, les métrorragies, les rectorragies, les gingivorragies, les hématuries macroscopiques, les hématémèses, les hématomes extensifs, les hémorragies rétinienes, les

bulles intra-buccales et autres types d'hémorragies. Les bulles hémorragiques intra-buccales sont particulièrement observées, car elles constituent un facteur de risque de saignements intracrâniens potentiellement graves. De plus, le nombre de plaquettes est contrôlé quotidiennement, permettant de mettre en place des transfusions plaquettaires prophylactiques en fonction du seuil et également de surveiller le rendement après une transfusion plaquettaire.

Lorsqu'un patient présente plusieurs inefficacités transfusionnelles, il est essentiel pour le clinicien de suivre une série d'étapes afin de comprendre et de résoudre la situation (*Annexe 2*). Ces inefficacités peuvent être le signe d'une problématique plus complexe nécessitant une évaluation approfondie. Tout d'abord, il est important d'observer attentivement le patient afin de déterminer s'il présente des facteurs de consommation plaquettaire. Ces facteurs peuvent être liés à des processus pathologiques spécifiques qui affectent les plaquettes de manière différente. Il est crucial d'adapter le traitement en conséquence, car dans certains cas, la transfusion de plaquettes peut ne pas être recommandée. C'est le cas par exemple du purpura post-transfusionnel hémorragique. D'ailleurs, lorsqu'il y a la présence d'un état réfractaire, la transfusion plaquettaire prophylactique n'est pas recommandée, elle est nécessaire surtout lors d'hémorragies ou d'actes invasifs ou chirurgicaux urgents (HAS, 2015).

Ensuite, il est recommandé d'envoyer un échantillon au laboratoire HLA pour effectuer une recherche d'anticorps anti-HLA afin d'explorer une cause immunologique potentielle. En parallèle, il est essentiel d'établir une communication avec l'EFS, en particulier avec le médecin ou pharmacien responsable du conseil transfusionnel pour bénéficier de leurs connaissances et leur expertise. En effet, l'un des premiers aspects à vérifier dans le cadre d'inefficacités transfusionnelles concerne la qualité des CP en termes de durée de conservation, de posologie et de compatibilité ABO. Le biologiste de l'EFS devra s'assurer de ces éléments et mettre en place les consignes adaptées pour les prochaines transfusions plaquettaires.

L'EFS demandera par la suite de réaliser un suivi du rendement transfusionnel plaquettaire en prélevant le patient 1 heure après la transfusion plaquettaire pour doser la numération plaquettaire et calculer le rendement à 1 heure. Son résultat aura une influence sur la caractérisation de l'ERP et sur la conduite transfusionnelle à tenir.

En cas d'immunisation anti-HLA, une transfusion prophylactique n'est possible que si des CPA HLA compatibles sont disponibles.

b. Côté établissement français du sang (EFS)

Lorsque l'EFS est contacté par un service clinique suspectant un ERP, l'appel est transféré au biologiste médecin ou pharmacien responsable du conseil transfusionnel, ou au biologiste d'astreinte le week-end et jours fériés. Les informations pertinentes sont alors recueillies, notamment l'état et la pathologie du patient, les numérations plaquettaires pré et post-transfusion pour calculer le rendement à 24h, les facteurs de consommation et les coordonnées du clinicien ou interne à contacter.

Une analyse de la qualité des concentrés plaquettaires reçus par le patient est menée et les consignes de délivrance de MCP sont mises en place. Les prochains MCP délivrés devront dans la mesure du possible, avoir une durée de conservation avant transfusion inférieure à 72h, être ABO compatibles (ABO identique dans le meilleur des cas) et doivent respecter la posologie demandée par le prescripteur. En présence de saignements ou d'acte invasif prévu, la posologie peut monter jusqu'à $1 \times 10^{11}/10$ kg de plaquettes.

Ensuite, lors des deux prochaines délivrances de MCP adaptés, une fiche de suivi du rendement transfusionnel plaquettaire est transmise (*Annexe 3*) où les numérations plaquettaires à 1h et à 24h après la transfusion sont demandées.

Une fois les fiches de suivi reçues, les CCI à 1 heure et à 24 heures sont calculés. Ces résultats permettent d'orienter vers une cause potentiellement immunologique ou non immunologique.

Si l'un des CCI à 1 heure est supérieur à 7, cela indique une cause probablement non immunologique liée à des facteurs de consommation présents chez le patient et les consignes de délivrance de MCP adaptés sont maintenues. Toutefois, il est important de noter que la surveillance des CCI à 1 heure peut être effectuée ultérieurement, car l'allo-immunisation anti-HLA peut être débutante et la cause des ERP peut évoluer au fil du temps.

En revanche, si les deux CCI à 1 heure sont inférieurs à 7, cela suggère une cause d'origine immunologique ou mixte. Dans ce cas, il faudra attendre les résultats de la recherche d'anticorps anti-HLA avant de procéder à la demande d'un CPA HLA compatible.

Une fois le résultat de la recherche des anticorps anti-HLA transmis par le laboratoire HLA du CHU. Si le résultat est négatif, l'exploration plus approfondie des facteurs de consommation ainsi que la demande de recherche d'anticorps anti-HPA devront être réalisées. Si le résultat est positif, la recherche de CPA HLA typés et compatibles peut commencer.

La recherche de plaquettes compatibles est effectuée grâce à des requêtes informatiques dans lesquelles les antigènes permis ou interdits doivent être saisis. Il existe différentes requêtes, d'abord on regarde dans le stock de poches plaquettaires typée disponible au niveau régional, puis la requête s'étend au niveau national si aucune poche compatible n'est disponible localement. Si le problème persiste à ce niveau, la requête informatique devra être effectuée sur les donneurs de plaquettes d'aphérèse typés de la base de données, dans un premier temps, régionale puis ensuite, nationale. Cette recherche peut s'avérer simple ou très complexe, selon le profil d'allo-immunisation du receveur, le nombre de CPA typé dans la région, et elle devra être répétée le nombre de fois nécessaire pour subvenir aux besoins spécifiques du patient. Lorsqu'il est nécessaire de solliciter des donneurs, cela entraîne un véritable enjeu organisationnel, impliquant la planification des prélèvements, l'anticipation du temps de préparation et du transport, afin d'obtenir des poches en temps et en heures pour le patient.

Il est important de noter que les CP ont une durée de conservation courte et que les plaquettes sont plus efficaces dans les 3 jours suivant le prélèvement. Cette contrainte temporelle complexifie davantage la logistique de mise à disposition des CPA HLA compatibles.

La recherche de plaquettes compatibles est donc un processus qui peut être particulièrement complexe et nécessite une coordination minutieuse à plusieurs niveaux, afin de garantir l'accès aux CPA HLA compatibles dans les délais appropriés pour répondre aux besoins du patient.

Il est important d'évaluer l'efficacité du CPA HLA compatible en mesurant un nouveau rendement à 1 heure après la transfusion. S'il est satisfaisant (> 7), les CPA compatibles parviennent à rétablir l'efficacité des transfusions, ce qui permet d'affirmer la cause immunologique. Il faut donc maintenir cette attitude transfusionnelle avec des CPA compatibles dans la mesure du possible. Si, en revanche, il est insatisfaisant (< 7), il est

recommandé de réexaminer les causes non immunologiques et de demander une recherche d'anticorps anti-HPA. Toutefois, le contexte transfusionnel récent peut être problématique pour lancer cette recherche, dans tous les cas, le risque d'allo-immunisation anti-HPA étant beaucoup plus faible, associer une recherche d'anticorps anti-HPA de manière systématique dans le bilan préventif ne paraît pas nécessaire (Dettori & Ladaïque, 2014).

c. Côté laboratoire HLA

Les tubes nécessaires pour l'exploration du système HLA sont un tube sec pour la recherche d'anticorps anti-HLA et un tube hépariné pour le typage HLA-A et HLA-B par technique sérologique. Lorsque le laboratoire HLA reçoit une demande, il est crucial que celle-ci soit correctement prescrite en indiquant clairement qu'elle s'inscrit dans le cadre d'une suspicion de thrombopénie réfractaire aux concentrés plaquettaires. Sur le bon de demande du CHU de Toulouse, une section est dédiée à cette situation. Cette précision est essentielle pour une prise en charge optimale du prélèvement et pour effectuer les analyses appropriées. Par exemple, seuls les anticorps anti-HLA de classe I seront recherchés.

La recherche des anticorps anti-HLA est réalisée en suivant une procédure spécifique. Tout d'abord, un dépistage est effectué, cette étape a lieu classiquement le mardi et le vendredi au laboratoire HLA de Toulouse. Si le dépistage est positif, l'identification est généralement réalisée le jeudi. Ces deux étapes sont basées sur la technique Luminex® qui utilise différents kits de microbilles. Dans les situations où des résultats urgents sont nécessaires, il est possible de contacter le laboratoire qui pourra s'adapter en sautant l'étape de dépistage ou en réorganisant le planning en collaboration avec l'équipe de techniciens afin d'obtenir les résultats dans les délais requis.

De plus, la mention du contexte clinique facilite la communication entre le laboratoire HLA et l'EFS. Tous les résultats positifs des anticorps anti-HLA de classe I qui font suite à cette demande spécifique sont transmis à l'EFS par mail aux biologistes référents. En cas d'allo-immunisations complexes, l'expertise du laboratoire HLA dans l'identification des allo-anticorps anti-HLA avec la définition des antigènes permis et interdits joue un rôle crucial pour sélectionner les CPA HLA compatibles.

Cette approche optimise la recherche d'anticorps anti-HLA et facilite la coordination entre le laboratoire HLA et l'EFS, assurant ainsi la sélection appropriée des CPA HLA

compatibles pour le patient. Il est essentiel que le laboratoire HLA soit informé du contexte de prescription et du délai par rapport à la transfusion, car l'absence de cette information peut entraîner des retards dans l'obtention des CPA HLA compatibles liée à la non-communication des résultats à l'EFS.

d. Une collaboration essentielle des trois acteurs

La bonne gestion des ERP repose sur une communication efficace entre trois acteurs principaux : l'établissement de santé (ES), l'EFS et le laboratoire HLA. Cette communication multidirectionnelle revêt une importance cruciale pour assurer une prise en charge optimale des patients, surtout quand l'ERP est de cause immunologique.

Du côté de l'ES, informer rapidement l'EFS de la suspicion d'ERP permet de résoudre les problèmes de rendement liés à la qualité des concentrés plaquettaires. De plus, demander une recherche d'anticorps anti-HLA permet l'accélération de la prise en charge du patient si des anticorps sont détectés.

Lorsque la cause de l'ERP est d'origine immunologique, la communication entre les trois acteurs devient encore plus essentielle, car la recherche de CPA HLA compatibles peut, la plupart des fois, devenir une tâche complexe qui peut nécessiter la mobilisation de donneurs. Cette communication implique la transmission d'informations précieuses, telles que l'état clinique du patient, ses besoins spécifiques et les résultats de nouvelles recherches d'anticorps anti-HLA car le profil d'allo-immunisation peut évoluer au fil du temps. Lors d'une nouvelle hospitalisation entraînant une aplasie (cures de chimiothérapie, greffe de CSH...), anticiper les besoins futurs en contactant l'EFS au moins 10 jours à l'avance permet de planifier efficacement l'approvisionnement en CPA HLA compatibles.

En conclusion, la gestion des ERP nécessite une collaboration étroite entre l'établissement de santé, l'EFS et le laboratoire HLA. Cette communication proactive et régulière permet d'anticiper les besoins, de mettre en place des stratégies adaptées et d'assurer l'accès à des CPA HLA compatibles pour les patients. Grâce à cette coordination, il est possible d'améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des personnes présentant des ERP.

Traitement et support transfusionnel lors d'ERP

a. ERP non immunologique

Dans les cas d'ERP non immunologiques, les causes de consommation plaquettaire sont nombreuses et la stratégie à acquérir est un traitement étiologique adapté. A noter que la chimiothérapie et un certain nombre de médicaments impliqués dans les complications infectieuses peuvent également impacter les rendements transfusionnels. Les transfusions plaquettaires sont recommandées lors de syndromes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital. L'augmentation de la posologie et la mise en place de transfusions de CP de manière fractionnée dans la journée permet une meilleure efficacité des transfusions en utilisant le pouvoir hémostatique précoce des plaquettes.

b. ERP immunologique

Lors d'une immunisation anti-HLA ou HPA provoquant un état réfractaire plaquettaire, la surveillance étroite du risque hémorragique chez le patient doit être effectuée. Lorsque leur obtention est possible, l'utilisation des CPA HLA/HPA compatibles permet de rétablir un rendement transfusionnel correct. Ces poches de CP sont sélectionnées en fonction du typage du donneur et de la spécificité des anticorps développés par le receveur. Lors d'approvisionnement compliqué, les transfusions recommandées sont uniquement à but curatif lors d'hémorragie ou d'actes invasifs ou chirurgicaux urgents. Et celles-ci doivent être avec des grandes quantités de plaquettes ($> 1.10^{11}/10 \text{ kg}$) transfusées de manière fractionnée dans la journée.

c. Perspective autres traitements

Une étude menée par Vo et al. (2020), a regardé l'effet de l'Eculizumab chez les patients présentant un état réfractaire plaquettaire. L'Eculizumab est un anticorps monoclonal spécifique de la protéine C5 du complément. Cette protéine est alors inhibée lorsque ce médicament est introduit. L'inhibition provoquée bloque les voies classique et alternative du complément. Il est utilisé pour limiter l'hémolyse immuno-médiée dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et aussi dans les syndromes hémolytiques urémiques

atypiques (Hillmen, et al., 2006), (Legendre, et al., 2013). Dans cette étude, il a été administré de l'Eculizumab chez 4 patients présentant un ERP. Durant les 15 jours qui ont suivi, les patients ont présentés moins de transfusion de plaquettes et des rendements augmentés. Cela suggère que l'inhibition du complément par l'Eculizumab pourrait être un traitement de l'état réfractaire plaquettaire (Vo, et al., 2020).

Norbnop et al. (2020) ont synthétisé des plaquettes « universelles » en supprimant l'expression de la β 2-microglobuline. C'est une étude réalisé *in-vitro* à partir de cellules souches totipotentes induites, les plaquettes obtenues étaient fonctionnelles.

Focus sur les CPA HLA compatibles

a. Historique et utilisation

La mise en place d'une stratégie transfusionnelle adaptée pour les patients présentant un ERP associé à une allo-immunisation anti-HLA n'a pas toujours été simple. Les avancées techniques et informatiques dans la détection des anticorps et le typage HLA ont facilité l'obtention des CPA HLA compatibles. Auparavant, lorsque le typage était moins généralisé, les établissements de transfusion réalisaient des tests de compatibilité entre les plaquettes du donneur et le plasma du receveur, délivrant ainsi des CPA compatibilisés. Lorsque les typages du donneur et du receveur étaient disponibles, des CPA HLA identiques étaient délivrés. Des études ont montré une bonne efficacité transfusionnelle de ces CPA chez les patients présentant un ERP (Kekomäki, et al., 1998). Cependant, en raison des contraintes techniques liées aux tests de compatibilité et de la probabilité très faible d'obtenir des donneurs identiques en HLA-A et HLA-B, d'autres stratégies de sélection ont dû être mises en place. Plusieurs stratégies basées sur l'exclusion des antigènes pour lesquels le receveur a développé des anticorps (Petz L. D., et al., 2000), ou sur les groupes épitopiques et sérologiques d'antigènes HLA (Basire & Picard, 2014) ont été proposées, avec l'utilisation de scores (König & Holzer, 1990) ou d'algorithmes (Brooks, MacPherson, & Fung, 2008). Ces différentes stratégies ont été étudiées et celle qui fournit des résultats similaires à l'utilisation de CPA HLA identiques en termes de prédiction de l'efficacité est celle utilisant la spécificité des anticorps anti-HLA développés chez le receveur (Karlström, et al., 2019). De plus, avec cette méthode, le nombre de donneurs disponibles pour obtenir des CPA HLA compatibles est

multiplié par 1000, chiffre obtenu par Petz et al. en 2000 et qui a probablement augmenté depuis l'augmentation du phénotypage HLA des donneurs de plaquettes.

b. L'approvisionnement, le casse-tête de l'EFS

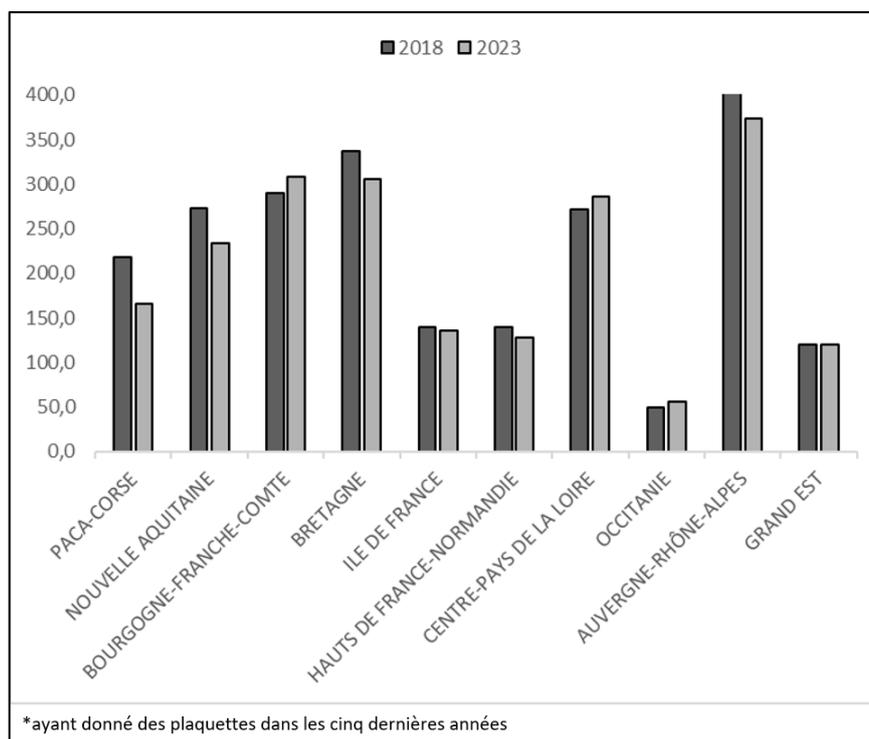
L'acquisition de poches de CPA HLA compatibles n'est pas toujours facile et pose souvent des problèmes logistiques au sein des EFS. Des facteurs liés aux receveurs, aux donneurs et à des considérations économiques contribuent à cette complexité d'approvisionnement.

Tout d'abord, en ce qui concerne le patient, il s'agit le plus souvent de patients ayant des besoins transfusionnels importants, et la quantité de CPA doit être adaptée à leurs besoins. Aussi, l'allo-immunisation est souvent multiple, ce qui peut fortement diminuer l'offre en CPA en fonction de la fréquence des antigènes dans la population. Ce profil peut également évoluer, car de nouvelles allo-immunisations sont possibles, ce qui rend le contrôle de l'efficacité des CPA HLA compatibles nécessaire pour éventuellement rechercher de nouveaux anticorps anti-HLA.

En ce qui concerne les stocks de CPA phénotypés, ils sont moins étendus en raison du nombre plus faible de donneurs de plaquettes d'aphérèse. En prenant en considération le coût non négligeable du typage HLA, seuls les donneurs réguliers sont phénotypés. De plus, les femmes ayant été allo-immunisées par leurs grossesses antérieures ne peuvent pas donner leurs plaquettes par apherèse. Tout de même, la fréquence du typage HLA des donneurs a augmenté depuis la généralisation du séquençage par NGS mais elle varie selon les régions. L'Occitanie n'est pas la meilleure région en termes de nombre de donneurs typés HLA et HPA (*Figure 11*).

Par ailleurs, il est important de noter que l'obtention de CPA HLA compatibles nécessite souvent de solliciter des donneurs et les démarches organisationnelles impliquées sont chronophages et entraînent des coûts supplémentaires.

FIGURE 11. NOMBRE DE DONNEURS ACTIFS* TYPES PAR REGION ET PAR 100 000 HABITANTS EN 2018 ET 2023



c. Travail de thèse

Ces difficultés d'obtention de CPA HLA compatibles ont conduit à une réflexion sur leur utilisation au CHU de Toulouse. C'est dans ce cadre que nous avons réalisé un état des lieux de leur utilisation et de leur efficacité clinique dans cette population spécifique.

Parmi les études retrouvées, il est fréquent que le CCI soit utilisé pour mesurer l'efficacité des CP transfusés. Bien que l'efficacité biologique soit prouvée, il est essentiel de se pencher sur l'efficacité clinique. Est-ce que l'utilisation de CPA HLA compatibles entraîne une diminution des saignements chez ces patients et permet-elle d'espacer les intervalles entre deux transfusions ? Une revue systématique réalisée par Pavenski et al. (2013) a souligné le manque d'études portant sur l'efficacité clinique des CPA HLA compatibles depuis leur sélection utilisant les nouvelles méthodes sensibles de détection et d'identification des anticorps anti-HLA.

Il est également important de noter que rares sont les patients qui reçoivent exclusivement des CPA HLA compatibles. Dans des situations d'urgence, il est souvent nécessaire de transfuser des MCP car l'utilisation de CPA non phénotypés n'est pas du tout

recommandée. L'idée est de comparer l'efficacité clinique en fonction du type de CP transfusé. Cette étude permettra d'évaluer l'impact des efforts déployés pour obtenir ces CPA spécifiques dans le but d'adapter au mieux les pratiques et d'assurer la meilleure prise en charge possible pour le patient.

ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE DES CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS D'ONCO-HÉMATOLOGIE PRÉSENTANT UN ERP ASSOCIÉ À UNE ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA AU CHU DE TOULOUSE

Objectifs de l'étude

La difficulté d'obtention de CPA HLA compatible chez les patients ayant un état réfractaire plaquettaire associé à une allo-immunisation anti-HLA a conduit à la réalisation de cette étude. Souvent, la logistique est complexe et chronophage et par conséquent, il est important d'évaluer l'impact clinique apporté aux patients. L'objectif dans cette étude rétrospective de janvier 2020 à décembre 2022 est dans un premier temps, d'effectuer un état des lieux sur les facteurs immunologiques et non immunologiques des ERP diagnostiqués. Puis, dans un second temps, parmi les patients pour lesquels leur ERP est associé à une allo-immunisation anti-HLA, une comparaison de l'efficacité clinique post-transfusionnelle entre MCP et CPA HLA compatible a été réalisée, en étudiant la survenue de saignements et les intervalles entre les transfusions.

Matériels et Méthodes

a. Patients

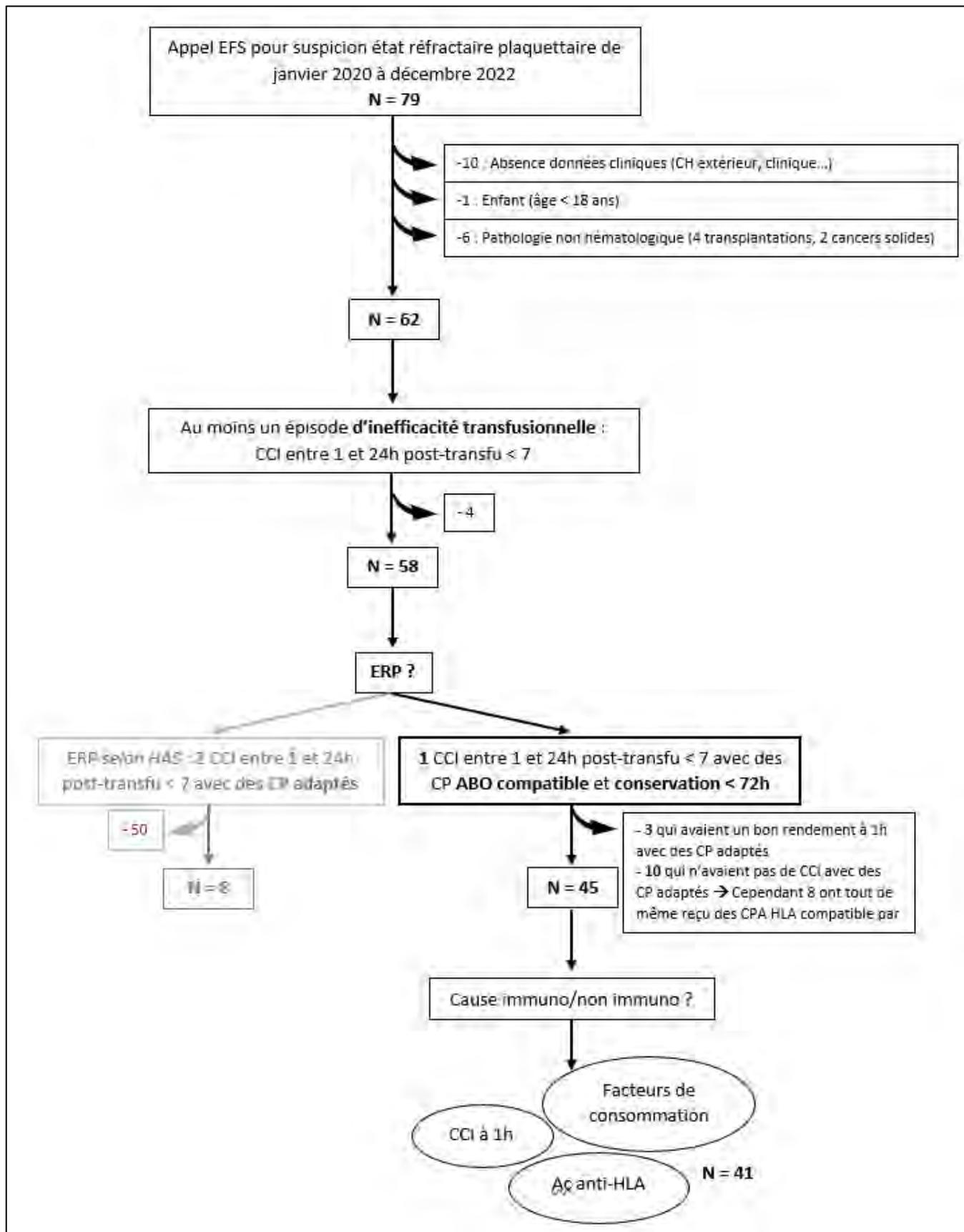
Entre janvier 2020 et décembre 2022, un total de 79 appels signalant une suspicion d'état réfractaire plaquettaire ont été reçus et tracés dans un document Excel à l'EFS de Toulouse. Une première étape de sélection a été effectuée en excluant les patients pour lesquels les données cliniques n'étaient pas disponibles, en particulier ceux provenant de

centres hospitaliers extérieurs. D'autres critères d'inclusion ont été appliqués, tels que l'âge supérieur à 18 ans et la présence d'une pathologie oncohématologique. Cela a conduit à l'exclusion des patients ayant subi une transplantation rénale ou hépatique, ainsi que ceux atteints d'un cancer solide (*Figure 12*).

Ensuite, après avoir exclu 4 patients pour lesquels aucune inefficacité transfusionnelle n'a été observée (absence de CCI < 7 avec n'importe quel CP), les 58 patients restants ont été analysés. Selon l'HAS, le diagnostic d'ERP est établi lorsque deux transfusions consécutives montrent des mauvais rendements (CCI < 7) entre 1 heure et 24 heures après la transfusion de CP adaptés (pour rappel, ABO compatible, durée de conservation < 72h, posologie adaptée en fonction du poids). En appliquant cette règle, seuls 8 patients parmi les 58 présentaient un ERP, toutes causes confondues.

Cependant, selon le diagramme de gestion des ERP utilisé au CHU de Toulouse, il est suffisant d'avoir un CCI après la transfusion de CP adapté pour affirmer un ERP. Toutefois, en raison de modifications dans la préparation des MCP, les quantités de plaquettes actives (QPA) sont plus réduites depuis quelques années. En 2022, à Toulouse, la QPA moyenne des MCP était de $3,2 \times 10^{11}$ plaquettes. Cette diminution pose un défi supplémentaire pour respecter la posologie de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes / 10 kg, car une seule poche est souvent insuffisante et deux poches dépassent largement la dose nécessaire. En effet, il est fréquent, avec des CP ayant une QPA de $3,2 \times 10^{11}$ plaquettes, de ne pas atteindre le seuil requis pour les patients pesant entre 65 et 70 kg. Pour ces raisons, une sélection plus étendue a été mise en place, considérant tous les patients ayant un CCI entre 1 heure et 24 heures inférieur à 7 après une transfusion de CP ABO compatible conservé depuis moins de 72 heures comme ayant un ERP. A ce niveau, 3 patients présentaient un bon rendement avec des CP adaptés et pour 10 autres patients le rendement avec des CP adaptés n'avait pas été calculé (N=45, *Figure 12*). Cependant, parmi ces 10 patients, 8 d'entre eux ont tout de même reçu des CPA HLA compatibles.

FIGURE 12. DIAGRAMME DE FLUX DE LA SELECTION DES PATIENTS DANS L'ETUDE



Ensuite, afin de classer les ERP en fonction de leur origine immunologique ou non, les patients ont été répartis en quatre groupes en fonction du CCI à 1 heure et de la présence ou non d'anticorps anti-HLA. À cette étape, 4 patients ont été exclus en raison d'un manque d'informations (N=41, Figure 12). En parallèle, les facteurs de consommation plaquettaire ont été soigneusement examinés, tels que la fièvre, les infections, la splénomégalie, les saignements, la CIVD, les complications liées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques comme la réaction greffon contre l'hôte (GvH) ou la maladie veino-occlusive, ainsi que la présence de médicaments pouvant provoquer des thrombopénies tels que la vancomycine, l'amphotéricine B et l'héparine. Les facteurs de consommation pouvant varier, seule l'hospitalisation lors de la suspicion d'ERP a été prise en compte.

La deuxième partie de l'étude s'est concentrée sur les 16 patients présentant un ERP lié à une allo-immunisation anti-HLA affectant le CCI à 1 heure. Une comparaison de l'efficacité clinique des différents concentrés plaquettaires a été réalisée dans cette population. Pour cela, les historiques et les intervalles entre les transfusions, ainsi que les saignements avant et après les transfusions, ont été recueillis. Trois patients ont été exclus en raison du manque de données cliniques. Les 13 patients restants ont reçu un total de 657 transfusions. Les transfusions ont été limitées à celles reçues pendant l'hospitalisation où le diagnostic d'ERP a été posé, pour s'affranchir du caractère fluctuant des anticorps et des facteurs de consommation. Ainsi, chaque patient a été analysé sur une période inférieure à 6 mois pour éviter que les patients fortement transfusés n'influencent les résultats. Cinq autres transfusions ont été exclues car il n'y avait pas de confirmation d'utilisation de la poche au niveau informatique par le service clinique. Dans le cas où plusieurs CP ont été transfusés en même temps, cela a été considéré comme un seul évènement lié à une transfusion à posologie élevée. Les dernières transfusions de l'hospitalisation, avec un intervalle de plus de 10 jours entre deux transfusions, n'ont pas été prises en compte. Étant donné que cet intervalle est plus long que la durée de vie attendue des plaquettes transfusées, on a supposé que ces patients étaient sortis de l'aplasie. Ainsi, les analyses de données ont été limitées à un total de 433 transfusions administrées à 13 patients. Le nombre moyen de transfusions par patient est de 33,3 avec un écart-type de 11,7.

Les transfusions ont été regroupées en trois catégories en fonction du concentré plaquettaire. Ainsi, nous avons identifié 79 transfusions de CPA HLA compatible, 75 transfusions de CP adaptés (ABO compatible, durée de conservation < 72h et posologie

adaptée au poids ($0,5 \cdot 10^{11}/10 \text{ kg}$)), et 279 transfusions avec des CP non adaptés pour lesquels au moins un des critères n'était pas respecté. Les CPA transfusés après la mise en place des consignes et après la transmission des résultats des anticorps anti-HLA ont été considérés comme HLA compatibles.

b. Recueil des données clinico-biologiques

Pour la collecte des données, plusieurs outils ont été utilisés. La liste de patient a été extraite du document Excel « Suivi des états réfractaires » de l'EFS, qui répertorie les appels signalant une suspicion d'ERP et les calculs de CCI. Ensuite, les informations ont été complétées à l'aide des historiques transfusionnels disponibles sur le serveur CTS du logiciel *Inlog* de l'EFS. Puis, d'autres calculs de CCI ont été effectués en accédant aux numérations plaquettaires sur le logiciel *Molis* du laboratoire du CHU. Les comptes rendus des recherches des anticorps anti-HLA ont été récupérés sur le même logiciel. Enfin, les informations cliniques concernant les facteurs de consommation et les saignements des patients ont été recueillies à partir des logiciels médicaux *Orbis* du CHU et *TrakCare* de l'IUC-T.

c. Critères d'évaluation de l'efficacité clinique

Dans la deuxième partie de l'étude, les notes paramédicales sur *TrakCare* avec un suivi journalier des patients ont été regardées en profondeur pour les 13 patients présentant un ERP associé à une allo-immunisation anti-HLA affectant le CCI à 1 heure. Ceci permettant de définir la présence ou non de saignements avant et après la transfusion. Des chiffres de 0 à 2 ont été attribués selon les critères suivant :

- 0 : absence de saignement
- 1 : présence de légers saignements (pétéchies, ecchymoses, léger épistaxis)
- 2 : présence d'hémorragies cutanéomuqueuses (hématurie macroscopique, gros hématomes, bulle intrabuccale, hématémèse, saignement au point de ponction, hémorragie intra-alvéolaire, hémorragie intracrânienne...)

Lorsqu'aucune information concernant les saignements n'était indiquée, cela a été considéré comme « absence de saignement ». Cette évaluation était possible car les notes étaient complétées par les infirmières et les aides-soignantes en se basant sur leurs visites et

observations quotidiennes. Par conséquent, nous avons supposé que la survenue d'hémorragie aurait été indiquée à ce niveau.

Par la suite, la variation des saignements a été calculée pour chaque transfusion (saignement après – saignement avant) en obtenant une valeur négative en cas de diminution des saignements, une valeur positive en cas d'augmentation, et zéro en cas d'absence d'évolution des saignements.

Les intervalles transfusionnels ont aussi été utilisés comme critère d'évaluation de l'efficacité clinique. C'est le temps en heure avant la transfusion suivante. Les dernières transfusions de l'hospitalisation ne sont donc pas prises en compte et les intervalles transfusionnels ont été analysés pour 418 transfusions. Chez un patient aplasique, l'intervalle entre deux transfusions plaquettaires moyen observé dans le service d'Hémo Greffe de l'IUC est de 84 heures, soit tous les 3 à 4 jours.

Le CPRA a également été employé pour estimer l'ampleur de l'allo-immunisation anti-HLA. Il a été calculé sur le site de l'Organ Procurement & Transplantation Network (OPTN) à l'adresse URL suivante : <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/cpra-calculator/>

d. Analyses statistiques

Pour la première partie de l'étude, une analyse descriptive des données épidémiologiques des différents groupes a été effectuée. Elle a pris en compte l'âge, le sexe, les pathologies, et les facteurs de consommation. La comparaison statistique de la fréquence des facteurs en fonction des groupes n'a pas été possible en raison du faible nombre d'individus dans les différents groupes (avec des effectifs allant de 6 à 16).

Dans la seconde partie, pour étudier la corrélation entre l'efficacité clinique et le type de concentré plaquettaire, le test du χ^2 d'indépendance a été utilisé. Ce test compare les valeurs observées aux valeurs théoriques calculées dans le cas où les variables seraient indépendantes. Le test exact de Fisher a aussi été appliqué car il est plus précis pour des effectifs plus petits.

Résultats

a. Données épidémiologiques des différents groupes

Les 41 patients étudiés ont été classés dans différents groupes en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-HLA et en fonction du CCI à 1 heure avec des CP ABO compatibles conservés depuis moins de 72 heures (*Tableau 7*).

Le groupe 1, composé de 16 patients, est caractérisé par la présence simultanée d'anticorps anti-HLA et de mauvais rendement à 1 heure. Ces deux critères permettent de catégoriser ce groupe comme étant atteint d'un ERP d'origine immunologique. A l'opposé, le groupe 4, composé de 6 patients, présente de bons rendements à 1 heure et n'a pas d'anticorps anti-HLA. Dans ce cas, la cause la plus probable de l'ERP chez ces patients est la consommation plaquettaire d'origine non immunologique. Entre ces deux groupes, on a le groupe 2, composé de 8 patients. Ils présentent des mauvais rendements à 1 heure mais ces résultats ne sont pas expliqués par la présence d'anticorps anti-HLA. Et enfin le groupe 3, constitué de 11 patients ayant développé des anticorps anti-HLA mais ces anticorps n'affectent pas les rendements à 1 heure.

TABLEAU 7. DISTRIBUTION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA PRESENCE D'ANTICORPS ANTI-HLA ET DU CCI A 1H POST-TRANSFUSION AVEC CP ADAPTES

	Présence Ac anti-HLA	Absence Ac anti-HLA	Total
CCI à 1h < 7	Groupe 1 16 (9 F / 7 H)	Groupe 2 8 (2 F / 6 H)	24 (58,5%)
CCI à 1h > 7	Groupe 3 11 (6 F / 5 H)	Groupe 4 6 (2 F / 4 H)	17 (41,5%)
Total	27 (65,9%)	14 (34,1%)	41 (100%)

F = Femmes ; H = Hommes

La répartition selon le genre est présentée dans le *tableau 8*. Le ratio hommes/femmes dans l'ensemble de la population est proche de 1. Toutefois, on constate que les femmes sont majoritaires dans les groupes présentant des anticorps anti-HLA (15/19). La proportion d'hommes et de femmes présentant des CCI à 1h < 7 est similaire, ce qui suggère que malgré

le fort taux allo-immunisation anti-HLA chez les femmes, l'impact sur le rendement transfusionnel plaquettaire est le même chez les hommes et chez les femmes.

TABLEAU 8. DISTRIBUTION EN FONCTION DU GENRE

	Femmes (19)	Hommes (22)	Total (41)
Anticorps anti-HLA	15 (79%)	12 (54,5%)	27 (66%)
Pas d'anticorps	4 (21%)	10 (45,5%)	14 (34%)
CCI à 1h < 7	11 (58%)	13 (59%)	24 (58,5%)
CCI à 1h > 7	8 (42%)	9 (41%)	17 (41,5%)

L'âge moyen est homogène dans les différents groupes, avec une moyenne de 56,8 ans pour l'ensemble de la population. Dans les groupes 1, 3 et 4, les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont les pathologies les plus fréquemment observées. En revanche, dans le groupe 2, les pathologies sont plus diverses. De plus, un tiers de la population a subi une greffe de CSH (Tableau 9).

TABLEAU 9. SEXE, AGE ET PATHOLOGIES DES 4 GROUPES ETUDIÉS

	Groupe 1 (16)	Groupe 2 (8)	Groupe 3 (11)	Groupe 4 (6)	Total (41)
Anticorps anti-HLA	Oui	Non	Oui	Non	27
CCI à 1h < 7	Oui	Oui	Non	Non	24
Femmes	9 (56%)	2 (25%)	6 (54,5%)	2 (33%)	19 (46%)
dont au moins une grossesse	8	2	4	2	16
Hommes	7 (44%)	6 (75%)	5 (45,5%)	4 (68%)	22 (54%)
Age moyen	59,7	53,1	56,5	54,5	56,8
Pathologies					
LAM	11 (69%)	2 (25%)	6 (54,5%)	5 (83%)	24 (58,5%)
LAL	1 (6%)	2 (25%)	3 (27%)	0 (0%)	6 (15%)
SMD	3 (19%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	4 (10%)
Autres (LMMC, AM, SMP, Lymphome)	1 (6%)	4 (50%)	1 (9%)	1 (17%)	7 (17%)
Allogreffes CSH	4 (25%)	4 (50%)	4 (36%)	1 (17%)	13 (32%)

Etude des facteurs de consommation

Concernant les facteurs de consommation, nous avons tout d'abord observé qu'une grande majorité des patients présentait au moins un facteur de consommation plaquettaire (*Tableau 10*). Les fièvres et infections sont des facteurs fréquemment retrouvés dans cette population. Dans notre échantillon, on constate que 33 patients sur 41 ont présenté de la fièvre, associée à une infection chez 29 de ces patients. Au vu de cette proportion élevée, aucune différence entre les groupes n'a été notée. En relation directe avec ces infections, l'utilisation de la vancomycine et de l'amphotéricine B était similaire dans l'ensemble des groupes. Seuls deux patients de l'étude sont traités par héparine, mais aucune thrombopénie induite par l'héparine n'est suspectée.

Pour hiérarchiser, certains facteurs ont été considérés comme majeurs, tels que le sepsis, la splénomégalie et la CIVD. Les hémorragies n'ont pas été classées comme un facteur majeur car elles n'étaient pas massives et elles ont été plutôt considérées comme une conséquence de la thrombopénie réfractaire.

TABLEAU 10. CARACTERISTIQUES ET FACTEURS DE CONSOMMATION DE LA POPULATION ETUDIEE

	Groupe 1 (16)	Groupe 2 (8)	Groupe 3 (11)	Groupe 4 (6)	Total (41)
Anticorps anti-HLA	Oui	Non	Oui	Non	27
CCI à 1h < 7	Oui	Oui	Non	Non	24
Fièvre	13 (81%)	7 (87,5%)	7 (64%)	6 (100%)	33 (80,5%)
Infection	13 (81%)	6 (75%)	4 (36%)	6 (100%)	29 (71%)
Dont sepsis*	5 (31%)	2 (25%)	2 (18%)	4 (67%)	13 (32%)
Splénomégalie*	4 (25%)	8 (100%)	2 (18%)	0 (0%)	14 (34%)
Hémorragie	10 (62,5%)	1 (12,5%)	4 (36%)	1 (17%)	16 (39%)
CIVD*	2 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (9%)	0 (0%)	4 (10%)
Maladie veino-occlusive	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GvH	1 (6%)	1 (12,5%)	1 (9%)	0 (0%)	3 (7%)
Médicaments	10 (62,5%)	4 (50%)	5 (36%)	5 (83%)	23 (56%)
Vancomycine	6 (37,5%)	2 (25%)	3 (27%)	3 (50%)	14 (34%)
Amphotéricine B	4 (25%)	4 (50%)	2 (18%)	4 (67%)	14 (34%)
Héparine	1 (6%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	2 (5%)
Aucun facteur majeur	8 (50%)	0 (0%)	7 (63,6%)	2 (33,3%)	17 (41,5%)

*facteur majeur

Comme attendu, presque tous les patients ne présentant pas d'anticorps anti-HLA (Groupe 2 et 4) avaient au moins un facteur majeur de consommation plaquettaire (12/14). Ils manifestaient soit un sepsis, soit une splénomégalie. Les deux patients restants avaient tout de même une forte infection pulmonaire à mucormycose. Leur état réfractaire plaquettaire est donc clairement lié à une cause non immunologique. Une observation intéressante concerne la répartition de ces facteurs majeurs entre les deux groupes. Tous les patients du groupe 2 présentent une splénomégalie et tous les patients du groupe 4 présentent un sepsis ou infection pulmonaire grave. Ce qui met en évidence des caractéristiques spécifiques associées à chaque groupe et montre l'importance de la splénomégalie dans la consommation plaquettaire.

Dans le groupe 1, la présence d'au moins un facteur majeur de consommation plaquettaire est observée chez 8 patients (50%). Ce groupe est donc composé à parts égales d'ERP d'origine immunologique et d'origine mixte. Dans notre cohorte totale de patient on retrouve donc 19,5% ERP immunologique, 19,5% ERP mixte et enfin 61% ERP non immunologique. Cependant, les patients du groupe 3 caractérisés par la présence d'anticorps anti-HLA n'affectant pas le rendement à 1 heure, restent difficile à étudier car 7 sur 11 patients ne présentent pas de facteur majeur de consommation plaquettaire.

Une autre observation concerne les patients des groupes 1 et 3, qui sont allo-immunisés avec des anticorps anti-HLA. Ces patients présentent un plus grand nombre d'hémorragies par rapport aux deux autres groupes. De plus, il est logique et conforme aux attentes de constater que dans le groupe 1, où le rendement à 1 heure est altéré, les hémorragies sont plus importantes.

b. Efficacité clinique de différents concentrés plaquettaires

La description des 13 patients ayant reçu les 433 transfusions est détaillée dans le *tableau 11*. Le nombre moyen de transfusions reçues par patient est de 33,3 avec un écart-type de 11,7. L'âge moyen est de 58,8 ans et le ratio H/F est de 7/6. La pathologie dominante est la LAM.

TABLEAU 11. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

ID	Diagnostic	Age	Genre	Taille (cm)	Poids (kg)	SC	CP transfusés (CPA HLA ok)	CPRA
1	LAM 1	72	F	158	52	1,51	23 (0)	47%
2	LAM 2	52	F	155	46	1,41	20 (0)	3%
3	LAM 2	63	F	160	76	1,79	28 (5)	99%
4	LAM 2	75	H	162	84	1,89	45 (26)	84%
5	LAM 2	59	H	172	48	1,55	19 (8)	29%
6	LAM 2	65	H	170	63	1,73	39 (0)	25%
7	LAM 4	60	F	158	70	1,72	39 (16)	99%
8	LAM 4	37	F	171	74	1,86	38 (16)	85%
9	LAM 4	51	H	178	71	1,88	40 (1)	23%
10	SMD	63	H	172	86	1,99	45 (3)	39%
11	SMD	63	H	172	74	1,87	54 (0)	0,02%
12	SMD/SMP	65	H	176	105	2,20	18 (0)	>99,9%
13	AM	39	F	172	62	1,73	25 (4)	99%
Total							433 (79)	

LAM = Leucémie Aiguë Myéloïde ; SMD = Syndrome Myélodysplasique ; SMP = Syndrome Myéloprolifératif ; AM = Aplasie Médullaire
 SC = Surface corporelle ; CP = Concentré Plaquettaire ; CPA = Concentré Plaquettaire d'Aphérèse HLA compatible

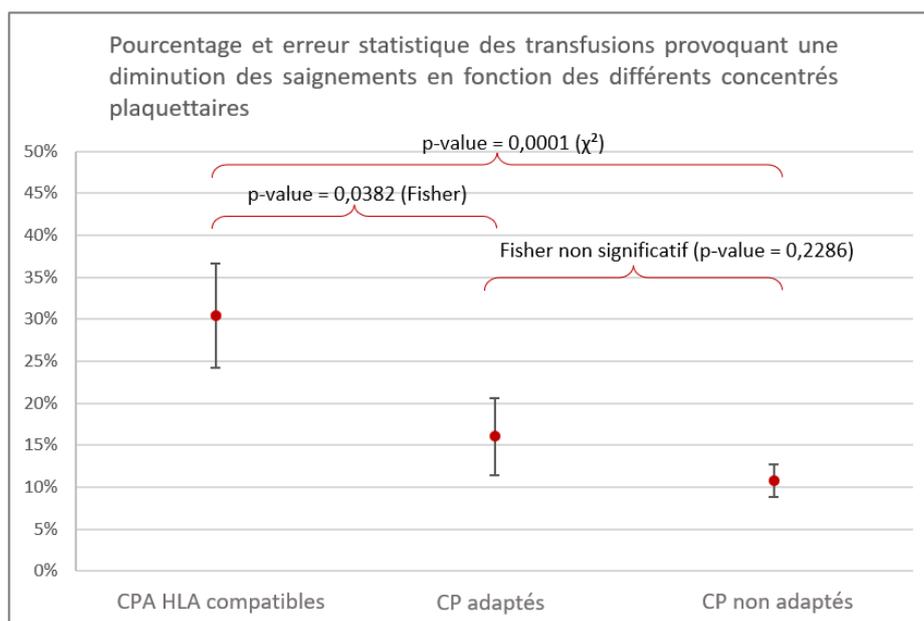
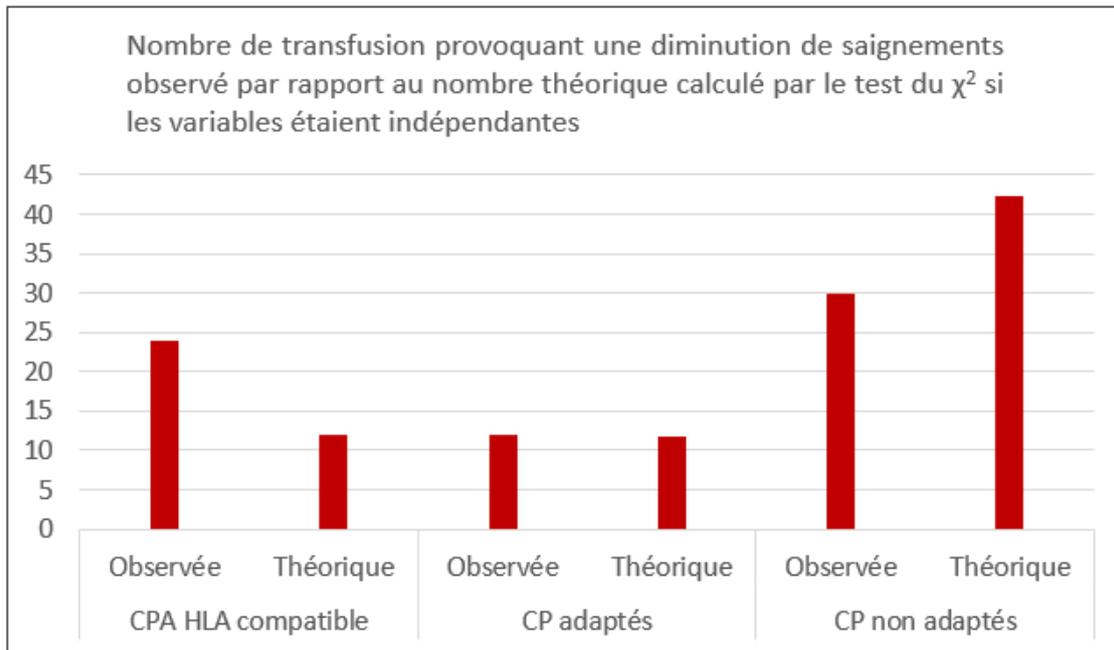
Les résultats de notre étude portant sur l'efficacité clinique de différents concentrés plaquettaires (CP) chez des patients présentant un état réfractaire plaquettaire associé à une allo-immunisation anti-HLA ont révélé des informations significatives. En utilisant le test du χ^2 d'indépendance, nous montrons l'existence d'un lien significatif entre la diminution des saignements et l'utilisation de CPA HLA compatibles par rapport aux autres CP (p -value = 0,0001).

Pour visualiser cette dépendance, nous avons créé un graphique qui représente à la fois les valeurs observées et les valeurs théoriques calculées par le test du χ^2 si les variables étaient indépendantes. Ce graphique met en évidence une différence marquée au niveau des CPA HLA compatibles et des CP non adaptés. En revanche, les CP adaptés montrent une concordance entre les valeurs observées et théoriques, indiquant qu'ils ne contribuent pas à la significativité du test (*Résultats 1*)

FIGURE 13. RESULTATS 1 : DIMINUTION DES SAIGNEMENTS EN FONCTION DES CP

		CPA HLA compatibles	CP adaptés	CP non adaptés	Total
Diminution des saignements	Oui	24	12	30	66
	Non	55	63	249	367
	Total	79	75	279	433

Test du χ^2 significatif. P-value = 0,0001



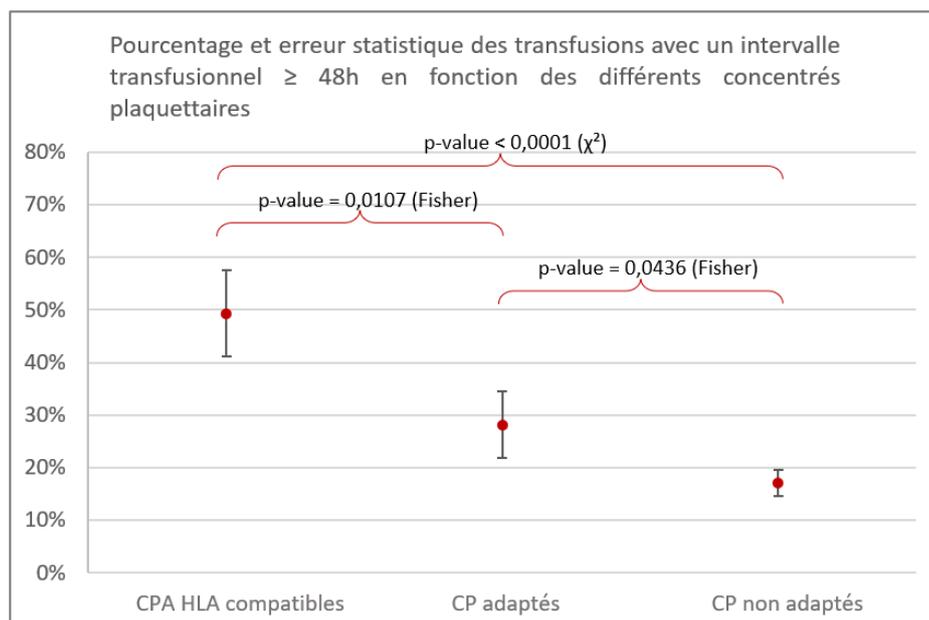
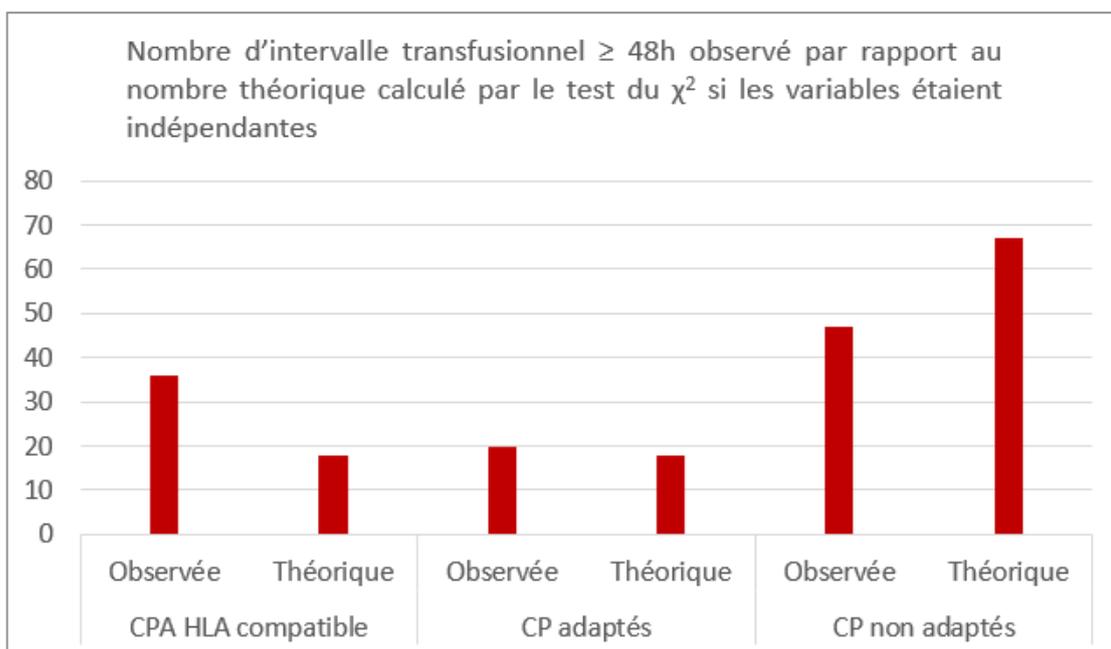
Par la suite, nous avons également regardé si l'utilisation de CPA HLA compatibles permettait d'espacer les intervalles transfusionnels. La médiane des intervalles transfusionnels est de 24h54min. Nous avons choisi un seuil de 48 heures car une transfusion tous les deux jours chez ces patients représente déjà une amélioration de l'efficacité transfusionnelle, et un soulagement de la prise en charge du patient pour les équipes soignantes. Le test du χ^2 a révélé l'existence d'un lien entre les deux variables. On constate une augmentation des intervalles transfusionnels supérieurs à 48 heures avec l'utilisation de CPA HLA compatibles (*Résultats 2*).

Toutefois, pour comparer spécifiquement l'efficacité clinique des CP utilisés après le diagnostic d'ERP, c'est-à-dire entre les CPA HLA compatibles et les CP adaptés, nous avons utilisé un test exact de Fisher, plus précis pour les faibles effectifs. Les deux tests concernant la diminution des saignements et les intervalles transfusionnels ont montré une dépendance vis-à-vis du type de CP de manière significative avec des p-values respectivement de 0,0382 et de 0,0107. Les CPA HLA compatibles semblent plus efficaces cliniquement que les CP adaptés.

FIGURE 14. RESULTATS 2 : INTERVALLES TRANSFUSIONNELS EN FONCTION DES CP

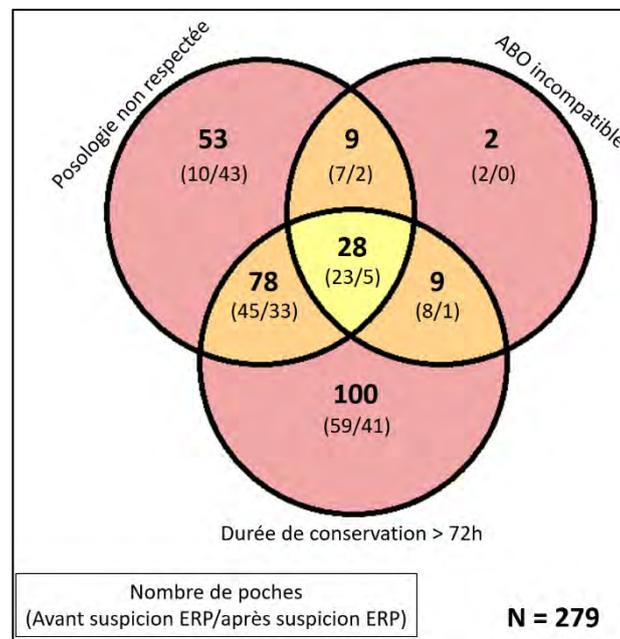
		CPA HLA compatibles	CP adaptés	CP non adaptés	Total
Intervalle transfusionnel	< 48h	37	51	227	315
	≥ 48h	36	20	47	103
Total		73	71	274	418

Test du χ^2 significatif. P-value <0,0001



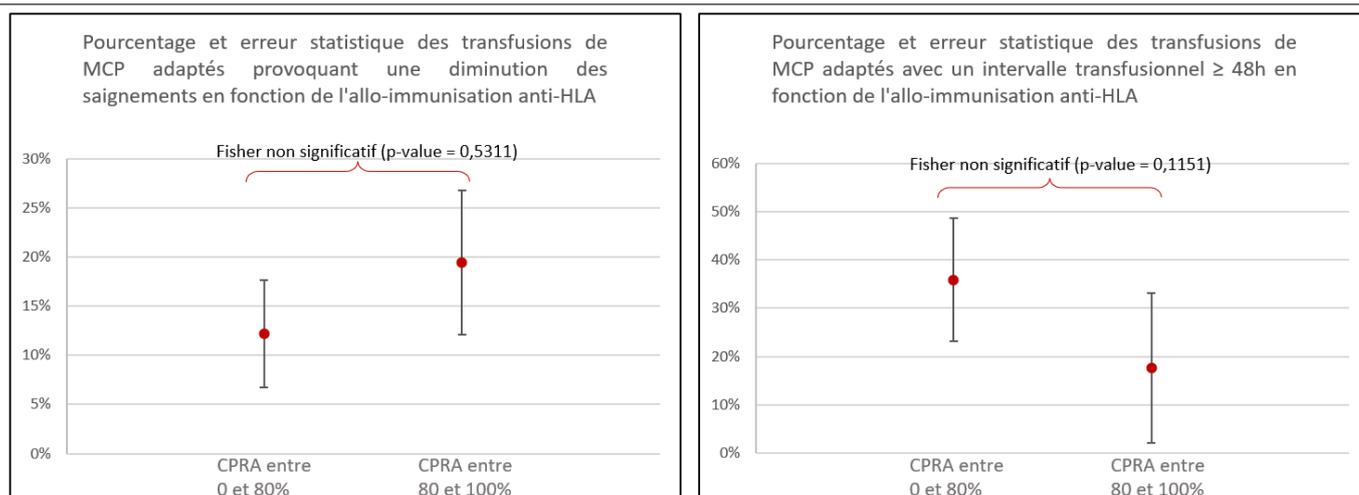
Enfin, dans le cas où les stocks de plaquettes ne permettent pas de respecter les critères de qualité nécessaires des CP, nous avons regardé s'il existe une différence significative entre les critères pour voir si l'un prend le dessus sur les autres et voir s'il y aurait une préférence entre des plaquettes ABO incompatibles ou conservées depuis plus de 3 jours ou avec une faible dose. Le diagramme représenté ci-dessous montre les détails des CP non adaptés transfusés chez nos patients avant et après la mise en place des consignes transfusionnelles. Les tests effectués (tests exacts de Fisher), ne montrent pas de différence d'efficacité clinique entre les CP ayant une durée de conservation > 72h par rapport aux CP ne respectant pas la posologie. Les CP ABO incompatibles n'ont pas été analysés car l'effectif est trop petit.

FIGURE 15. DIAGRAMME DE VENN DES CRITERES DES CP NON ADAPTES



Pour voir l'impact de l'allo-immunisation complexe sur l'efficacité transfusionnelle des MCP. Les critères d'efficacité clinique des transfusions de MCP adaptés ont été comparés entre les patients ayant un CPRA entre 0 et 80% et les patients ayant un CPRA entre 80 et 100%. Ce seuil de 80% a été choisi en se basant sur d'autres articles (Petz L. D., et al., 2000). Aucune différence d'efficacité clinique n'a été observée ni au niveau de la diminution des saignements ni au niveau des intervalles transfusionnels (*Résultats 3*).

FIGURE 16. RESULTATS 3 : EFFICACITE CLINIQUE DES TRANSFUSIONS DE MCP ADAPTES EN FONCTION DU PROFIL D'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA.



Discussion

Tout d'abord, les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature, notamment les travaux de Slichter et al. (2005), qui soulignent l'impact de la splénomégalie sur le rendement post-transfusionnel. Dans notre étude, les 8 patients présentant un mauvais rendement transfusionnel à 1 heure sans anticorps anti-HLA, présentaient tous une splénomégalie. Ces résultats suggèrent une consommation accrue des plaquettes par la rate qui pourrait influencer le rendement à 1 heure. Des résultats similaires ont également été rapportés par Strindberg & Berlin (1996). Cependant, il convient de noter que notre étude présente certaines limites en termes de taille d'échantillon et de non-recherche d'anticorps anti-HPA chez ces patients qui pourrait aussi expliquer ce rendement à 1 heure. Par ailleurs, la proportion d'ERP immunologique et mixte est en accord avec d'autres études (Legler, et al., 1997).

Ensuite, dans la deuxième partie de l'étude, les résultats suggèrent que l'utilisation de CPA HLA compatibles est associée à une meilleure efficacité clinique chez les patients étudiés. En effet, ces CP sont associés à une réduction plus importante des saignements et à une augmentation des intervalles transfusionnels chez les patients présentant un état réfractaire plaquettaire associé à une allo-immunisation anti-HLA. Ces observations soulignent l'importance de choisir avec soin les concentrés plaquettaires en tenant compte des caractéristiques immunologiques des patients, afin d'optimiser leur prise en charge.

Toutefois, il est crucial d'interpréter les résultats obtenus grâce au test du Khi^2 avec prudence, car ils fournissent une indication de la corrélation entre les variables étudiées, mais ne permettent pas d'établir de relation de cause à effet. Par conséquent, les résultats nécessitent une confirmation dans des études ultérieures à plus grande échelle.

En effet, le nombre d'échantillons inclus dans l'étude était relativement faible et cela en raison de la spécificité du diagnostic. Le caractère rétrospectif de l'étude a mené à l'exclusion de nombreux patients pour lesquels des données étaient manquantes. De plus, l'étude ne pouvait pas être étendue sur une période plus longue du fait du manque de la traçabilité de la gestion des ERP à l'EFS. Par ailleurs, il est important de souligner que, contrairement aux critères de l'HAS, dans notre étude, un seul mauvais rendement avec des CP adaptés a été utilisé pour affirmer la présence d'un ERP. Cette différence pourrait avoir influencé les résultats.

Ensuite, il est essentiel de réaliser avec rigueur le rendement à 1 heure avec des CP adaptés afin d'identifier l'origine immunologique ou non immunologique de l'ERP. Dans notre étude, nous avons constaté qu'il n'était pas toujours effectué, ce qui a conduit à l'exclusion de 10 patients de l'étude, dont 8 avaient reçu des CPA HLA compatibles. Il est difficile de déterminer si ces patients présentaient réellement un ERP car nous ne savons pas si les anticorps présents avaient un effet significatif sur le rendement transfusionnel. Pour une meilleure rigueur méthodologique, ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude, ce qui a encore réduit notre effectif.

Par ailleurs, il est primordial d'évaluer l'efficacité clinique et biologique après la transfusion de CPA HLA compatibles. Il est important d'obtenir au moins un rendement à 1 heure lors du suivi post-transfusionnel pour déterminer si le maintien des efforts pour l'approvisionnement en CPA HLA compatibles est pertinent. On constate que parmi tous les patients ayant reçu des CPA HLA compatibles, 19 rendements à 1 heure sur 20 patients ont été réalisés. Cela témoigne d'une bonne communication entre l'EFS et les services de soins. Le seul patient qui n'a pas eu de rendement à 1 heure avait reçu qu'une seule poche de CPA HLA compatible. Parmi ces 20 patients, 10 appartenaient au groupe des ERP immunologiques (groupe 1), 2 au groupe 3 et 8 ont été exclus de l'étude.

Parmi les patients présentant un ERP avec une composante immunologique, seuls 10 sur 16 ont reçu des CPA HLA compatibles. Les raisons pour lesquelles 6 patients n'ont pas reçu

de CPA HLA compatibles n'ont pas été étudiées, mais plusieurs causes peuvent être envisagées, comme un diagnostic tardif par rapport aux besoins du patient, une allo-immunisation complexe rendant difficile l'obtention de CPA HLA compatible, ou un défaut de communication entre les différents acteurs impliqués dans la gestion de l'ERP. De plus, parmi les patients de ce groupe ayant reçu une transfusion de CPA HLA compatible, 4 présentaient des CCI à 1h inférieurs à 7. Cette inefficacité doit être confrontée à la posologie du CPA HLA compatible, à la compatibilité ABO et à la fraîcheur de la poche. Elle peut conduire à une nouvelle recherche d'anticorps anti-HLA à distance des transfusions ou une recherche d'anticorps anti-HPA si toutes les conditions de la poche sont respectées. Bien que la recherche d'anticorps anti-HPA n'est pas fréquemment réalisée en raison de sa faible responsabilité dans les états réfractaires plaquettaires, il pourrait être bénéfique de l'inclure plus souvent dans la pratique clinique afin de mieux comprendre son rôle potentiel dans ces situations. De plus, il convient également de noter que, dans notre étude rétrospective, les recherches d'anticorps anti-HLA ont été effectuées à proximité des transfusions, ce qui peut induire des fausses négativités et avoir un impact sur la sélection des CPA HLA compatibles. En pratique, chez ces patients, il est difficile de faire la recherche d'anticorps anti-HLA à distance des transfusions plaquettaires puisque la suspicion d'ERP se fait à posteriori. C'est pourquoi, lorsqu'une aplasie est instaurée, intégrer cette analyse dans le bilan d'entrée des patients à risque d'allo-immunisation préalable est importante. Les résultats pourront y être confronter et ainsi évaluer la présence de faux négatifs si l'anticorps incriminé était déjà présent.

Il est nécessaire de perfectionner le suivi au long terme de ces patients en améliorant la traçabilité des rendements calculés à l'EFS et du diagnostic d'ERP dans les services de soins. Il est vrai que c'est un diagnostic qui n'est pas constant dans le temps car les anticorps peuvent varier et les besoins des patients aussi. Toutefois, étiqueter les patients ayant connu un épisode d'ERP faciliterait leur prise en charge lors des hospitalisations ultérieures en prévenant l'EFS et en réévaluant l'efficacité transfusionnelle. Cette réévaluation passe par la réalisation de nouveaux rendements à 1 heure avec des CPA HLA compatibles, un réexamen des facteurs de consommation et une nouvelle recherche d'anticorps anti-HLA si le rendement montre une inefficacité transfusionnelle.

Aussi, il est possible qu'il y ait un biais de sélection dans notre étude, même si les ERP surviennent plus fréquemment chez les patients en oncohématologie, les services cliniques

d'hématologie protégée et de greffe de CSH étaient particulièrement sensibilisés à la problématique de l'état réfractaire plaquettaire et avaient le réflexe de contacter l'EFS. Il est important de prendre en compte cette limitation et de s'assurer que les résultats puissent être généralisés à d'autres services de soins moins familiers avec cette condition.

Lorsque les CPA HLA compatibles ne sont pas disponibles ou ne sont pas efficaces, il est essentiel de respecter au mieux les critères de qualité des CP. D'après les observations de l'étude, le critère de qualité du produit le moins respecté après le diagnostic d'ERP est la posologie adaptée au poids. Il serait peut-être bénéfique de sensibiliser davantage les équipes de délivrance à l'importance de respecter la posologie recommandée et d'informer les prescripteurs de la fréquence accrue des transfusions de deux poches de plaquettes.

En ce qui concerne les perspectives, il est évident qu'une étude portant sur un échantillon de patient plus important permettrait d'obtenir des résultats plus robustes et généralisables. Cela pourrait être réalisé en collaborant avec d'autres Établissements Français du Sang (EFS) et Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), permettant ainsi d'inclure un plus grand nombre de patients dans l'étude et de mieux représenter la population concernée. L'idéal serait la réalisation d'une étude prospective.

Peut-être, on peut imaginer la création d'un score basé sur la valeur du CCI à 1 heure et la valeur du CPRA pour évaluer de manière plus précise le besoin en CPA HLA compatibles. Ce score permettrait de prioriser les patients qui ont réellement besoin de ces CP.

Pour une évaluation complète de l'utilisation des CPA HLA compatibles, il serait pertinent de réaliser une étude médico-économique. Cette analyse permettrait de comparer les coûts associés à cette approche aux bénéfices cliniques obtenus, fournissant ainsi des données pour éclairer les décisions en matière de politique de santé.

En résumé, la collaboration avec d'autres institutions, le développement de scores de prédiction, la réalisation d'analyses économiques et le renforcement de la sensibilisation des professionnels de santé sont des aspects essentiels pour faire progresser la prise en charge des états réfractaires plaquettaires.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude met en évidence une meilleure efficacité clinique des CPA HLA compatibles par rapport aux autres concentrés plaquettaires chez les patients présentant un état réfractaire plaquettaire associé à une allo-immunisation anti-HLA. Ces résultats soulignent l'importance de maintenir les efforts pour sélectionner avec soin les concentrés plaquettaires chez ces patients, afin d'optimiser l'efficacité clinique et la sécurité transfusionnelle. Cependant, des études ultérieures à plus grande échelle et une meilleure standardisation des pratiques sont nécessaires pour confirmer ces résultats et guider les recommandations cliniques. Une attention particulière doit être accordée à la qualité des CP, à la réalisation rigoureuse du rendement à 1 heure et à l'identification des facteurs cliniques individuels qui peuvent influencer les résultats de la transfusion. Il est essentiel de bien diagnostiquer les ERP et de définir correctement leur origine afin de cibler au mieux les recherches de CPA HLA compatibles sur la population qui en a réellement besoin. La gestion des ERP repose sur la collaboration entre les différents acteurs impliqués et c'est grâce à cette collaboration que l'on peut atteindre une meilleure optimisation de la prise en charge de ces ERP.

BIBLIOGRAPHIE

- Akkök, C. A., Brinch, L., Lauritzsen, G. F., Solheim, B. G., & Kjeldsen-Kragh, J. (2007). Clinical effect of buffy-coat vs. apheresis platelet concentrates in patients with severe thrombocytopenia after intensive chemotherapy. *Vox sanguinis*, *93*(1), pp. 42–48.
- ANSM. (2022). *19e rapport national d'hémovigilance*.
- Aslam, R., Speck, E. R., Kim, M., Crow, A. R., Bang, K. W., Nestel, F. P., . . . Semple, J. W. (2006). Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood*, *107*(2), pp. 637–641.
- ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie. (2013). *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. Elsevier Masson SAS.
- Banaji, M., Bearman, S. I., Buckner, C. D., Clift, R. A., Bensinger, W. I., Petersen, F. B., . . . Stewart, P. S. (1986). The effects of splenectomy on engraftment and platelet transfusion requirements in patients with chronic myelogenous leukemia undergoing marrow transplantation. *American journal of hematology*, *22*(3), pp. 275–283.
- Basire, A., & Picard, C. (2014). Stratégies d'exploration de l'allo-immunisation plaquettaire pour la prévention et la prise en charge des inefficacités transfusionnelles plaquettares. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine*, *21*(4-5), pp. 193–206.
- Bayer, W., Bodensteiner, D., Tilzer, L., & Adams, M. (1992). Use of platelets and other transfusion products in patients with malignancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *18*(4), pp. 380-391.
- Bishop, J. F., McGrath, K., Wolf, M. M., Matthews, J. P., De Luise, T., Holdsworth, R., . . . Cooper, I. A. (1988). Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood*, *71*(2), pp. 383–387.
- Blandin, L., Dougé, A., Fayard, A., Bay, J. O., Berlie, G., Pereira, B., . . . Rouzair, P. (2021). Platelet transfusion refractoriness and anti-HLA immunization. *Transfusion*, *61*(6), pp. 1700–1704.

- Brand, A., Claas, F. H., Voogt, P. J., Wasser, M. N., & Eernisse, J. G. (1988). Alloimmunization after leukocyte-depleted multiple random donor platelet transfusions. *Vox sanguinis*, *54*(3), pp. 160–166.
- Brooks, E. G., MacPherson, B. R., & Fung, M. K. (2008). Validation of HLAMatchmaker algorithm in identifying acceptable HLA mismatches for thrombocytopenic patients refractory to platelet transfusions. *Transfusion*, *48*(10), pp. 2159–2166.
- Brubaker, D. B., Marcus, C., & Holmes, E. (1998). Intravascular and total body platelet equilibrium in healthy volunteers and in thrombocytopenic patients transfused with single donor platelets. *American journal of hematology*, *58*(3), pp. 165–176.
- Bub, C. B., Martinelli, B. M., Avelino, T. M., Gonçalves, A. C., Barjas-Castro, M., & Castro, V. (2013). Platelet antibody detection by flow cytometry: an effective method to evaluate and give transfusional support in platelet refractoriness. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, *35*(4), pp. 252–255.
- Chapman, L. M., Aggrey, A. A., Field, D. J., Srivastava, K., Ture, S., Yui, K., . . . Morrell, C. N. (2012). Platelets present antigen in the context of MHC class I. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *189*(2), pp. 916–923.
- Claas, F., Smeenk, R., Schmidt, R., van Steenbrugge, G., & Eernisse, J. (1981). Alloimmunization against the MHC antigens after platelet transfusions is due to contaminating leukocytes in the platelet suspension. *Experimental hematology*, *9*(1), pp. 84–89.
- Comont, T., Tavitian, S., Bardiaux, L., Fort, M., Debiol, B., Morère, D., . . . Bertoli, S. (2017). Platelet transfusion refractoriness in patients with acute myeloid leukemia treated by intensive chemotherapy. *Leukemia Research*, *61*, pp. 62-67.
- Cooling, L., Kelly, K., Barton, J., Hwang, D., Koerner, T., & Olson, J. (2005). Determinants of ABH expression on human blood platelets. *Blood*, *105*(8), pp. 3356–3364.
- Courbil, R., Fabrigli, P., Legrand, D., & Roubinet, F. (2016). *Le conseil transfusionnel : de la thérapeutique consensuelle aux alternatives adaptées* (éd. 2e). John Libbey Eurotext.
- Curtis, B. R., & McFarland, J. G. (2014). Human platelet antigens - 2013. *Vox sanguinis*, *106*(2), pp. 93–102.

- Curtis, B. R., Edwards, J. T., Hessner, M. J., Klein, J. P., & Aster, R. H. (2000). Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood*, *96*(4), pp. 1574–1581.
- Daly, A. S., Hasegawa, W. S., Lipton, J. H., Messner, H. A., & Kiss, T. L. (2002). Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, *27*(1), pp. 3–12.
- Daly, P. A., Schiffer, C. A., Aisner, J., & Wiernik, P. H. (1980). Platelet transfusion therapy. One-hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA*, *243*(5), pp. 435–438.
- David, S., & Mathews, V. (2018). Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*, *164 Suppl 1*, pp. S82–S88.
- de Vos, T. W., Winkelhorst, D., de Haas, M., Lopriore, E., & Oepkes, D. (2020). Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, *59*(1).
- Dean, L. (2005). *Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet] - Chapter 6, The Hh blood group*. Récupéré sur National Center for Biotechnology Information (US): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2268/>
- Dean, L. (2012). ABO Blood Group. Dans L. Dean, & M. Kane, *Medical Genetics Summaries. National Center for Biotechnology Information (US)*. Pratt, V. M., Scott, S. A., Pirmohamed, M. et al.
- Del Bello, A., Congy, N., Sallusto, F., Cardeau-Desangles, I., Fort, M., Esposito, L., . . . Kamar, N. (2012). Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation*, *93*(9), pp. 936–941.
- Dettoni, I., & Ladaique, P. (2014). Prise en charge de l'état réfractaire plaquettaire des hémopathies malignes. L'expérience IPC-EFSAM. *ransfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*, *21*(4-5), pp. 207–209.

- Doughty, H. A., Murphy, M. F., Metcalfe, P., Rohatiner, A. Z., Lister, T. A., & Waters, A. H. (1994). Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox sanguinis*, *66*(3), pp. 200–205.
- Dunbar, M. N. (2020, Décembre 4). Does ABO and RhD matching matter for platelet transfusion? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program.*, *2020*(1), pp. 512–517.
- Dunstan, R. A., Simpson, M. B., Knowles, R. W., & Rosse, W. F. (1985). The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood*, *65*(3), pp. 615–619.
- Dutcher, J. P., Schiffer, C. A., Aisner, J., & Wiernik, P. H. (1981). Alloimmunization following platelet transfusion: the absence of a dose-response relationship. *Blood*, *57*(3), pp. 395–398.
- Elalamy, I. (2006, janvier 1). Coagulation intravasculaire disséminée. *EMC Hématologie*.
- Everly, M. J., Rebellato, L. M., Haisch, C. E., Ozawa, M., Parker, K., Briley, K. P., . . . Terasaki, P. I. (2013). Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*, *95*(3), pp. 410–417.
- Food and Drug Administration. (2020). *Transfusion/Donation Fatalities*. Récupéré sur U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/transfusiondonation-fatalities>
- Friedberg, R. C., Donnelly, S. F., Boyd, J. C., Gray, L. S., & Mintz, P. D. (1993). Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Blood*, *81*(12), pp. 3428–3434.
- Giannoli, C., Nguyen, T. K., & Dubois, V. (2011). HLA et transfusion : nouvelles approches à l'ère du Luminex™. *Transfusion Clinique et Biologique*, *18*(2), pp. 218-223.
- Group, T. t. (1997). Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med*, *337*(26):1861-1869.
- HAS. (2015, Octobre 14). *Transfusion de plaquettes : produits et indications*. Récupéré sur le site de l'HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2571571/fr/transfusion-de-plaquettes-produits-indications

- Hess, J. R., Trachtenberg, F. L., Assmann, S. F., Triulzi, D. J., Kaufman, R. M., Strauss, R. G., . . . Slichter, S. J. (2016). Clinical and laboratory correlates of platelet alloimmunization and refractoriness in the PLADO trial. *Vox Sanguinis*, *111*(3), pp. 281-291.
- Hillmen, P., Young, N. S., Schubert, J., Brodsky, R. A., Socié, G., Muus, P., . . . Rother, R. (2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*, *355*(12), pp. 1233–1243.
- Hod, E., & Schwartz, J. (2008, May 28). Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*, *142*(3), pp. 348-360.
- Hou, M., Stockelberg, D., Rydberg, L., Kutti, J., & Wadenvik, H. (1996). Blood group A antigen expression in platelets is prominently associated with glycoprotein Ib and IIb. Evidence for an A1/A2 difference. *Transfusion medicine*, *6*(1), pp. 51–59.
- Hu, X., Cai, H., Zheng, L., Luo, Y., Zhou, J., Hui, Y., . . . Zhou, J. (2020). Clinical and immunological features of platelet transfusion refractoriness in young patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer Medicine*, *9*(14), pp. 4941-4948.
- Ishida, A., Handa, M., Wakui, M., Okamoto, S., Kamakura, M., & Ikeda, Y. (1998). Clinical factors influencing posttransfusion platelet increment in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation--a prospective analysis. *Transfusion*, *38*(9), pp. 839–847.
- Jones, R. J., Lee, K. S., Beschorner, W. E., Vogel, V. G., Grochow, L. B., Braine, H. G., . . . Saral, R. (1987). Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*, *44*(6), pp. 778–783.
- Julmy, F., Ammann, R. A., Taleghani, B. M., Fontana, S., Hirt, A., & Leibundgut, K. (2009). Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inferior to that of ABO-identical PLTs. *Transfusion*, *49*(1), pp. 21–33.
- Karlström, C., Linjama, T., Edgren, G., Lauronen, J., Wikman, A., & Höglund, P. (2019). HLA-selected platelets for platelet refractory patients with HLA antibodies: a single-center experience. *Transfusion*, *59*(3), pp. 945–952.
- Kekomäki, S., Volin, L., Koistinen, P., Koivunen, E., Koskimies, S., Ruutu, T., . . . Kekomäki, R. (1998). Successful treatment of platelet transfusion refractoriness: the use of platelet transfusions matched for both human leucocyte antigens (HLA) and human platelet

- alloantigens (HPA) in alloimmunized patients with leukaemia. *European journal of haematology*, 60(2), pp. 112–118.
- Kickler, T., Kennedy, S. D., & Braine, H. G. (1990). Alloimmunization to platelet-specific antigens on glycoproteins IIb-IIIa and Ib/IX in multiply transfused thrombocytopenic patients. *Transfusion*, 30(7), pp. 622–625.
- Kiefel, V., Santoso, S., Weisheit, M., & Müller-Eckhardt, C. (1987). Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*, 70(6), pp. 1722–1726.
- König, A. L., & Holzer, M. (1990). Selection of HLA compatible thrombocyte donors using electronic data processing with a newly developed score. *Beitrage zur Infusionstherapie = Contributions to infusion therapy*, 26, pp. 163–167.
- Lalezari, P., & Driscoll, A. M. (1982). Ability of thrombocytes to acquire HLA specificity from plasma. *Blood*, 59(1), pp. 167–170.
- Laundy, G. J., Bradley, B. A., Rees, B. M., Younie, M., & Hows, J. M. (2004). Incidence and specificity of HLA antibodies in multitransfused patients with acquired a plastic anemia. *Transfusion*, 44(6), pp. 814–825.
- Legendre, C. M., Licht, C., Muus, P., Greenbaum, L. A., Babu, S., Bedrosian, C., . . . Loirat, C. (2013). Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*, 368(23), pp. 2169–2181.
- Legler, T. J., Fischer, I., Dittmann, J., Simson, G., Lynen, R., Humpe, A., . . . Köhler, M. (1997, April). Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Annals of hematology*, 74(4), pp. 185-189.
- Loiseau, P. (2018, Août). Système HLA - aspects fondamentaux et application à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *EMC - Hématologie*, 13(3).
- Magid-Bernstein, J., Beaman, C. B., Carvalho-Poyraz, F., Boehme, A., Hod, E. A., Francis, R. O., . . . Roh, D. (2021). Impacts of ABO-incompatible platelet transfusions on platelet recovery and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Blood*, 137(19), pp. 2699–2703.

- Masson, E., Vidal, C., Deschamps, M., Bongain, S., Thevenin, C., Dupont, I., . . . Rebibou, J. M. (2013). Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Human immunology, 74*(8), pp. 946–951.
- McGrath, K., Wolf, M., Bishop, J., Veale, M., Ayberk, H., Szer, J., . . . Whiteside, M. (1988). Transient platelet and HLA antibody formation in multitransfused patients with malignancy. *British journal of haematology, 68*(3), pp. 345–350.
- Meinke, S., Karlström, C., & Höglund, P. (2019). Complement as an Immune Barrier in Platelet Transfusion Refractoriness. *Transfusion medicine reviews, 33*(4), pp. 231–235.
- Moalic, V., & Ferec, C. (2005, mai-juin). Etat réfractaire aux transfusions de plaquettes chez les patients adultes : revue de la littérature. *Médecine Thérapeutique, 11*(3), pp. 182-189.
- Moalic, V., Mercier, B., & Ferec, C. (2004). Technologie Luminex™ : principe, applications, et perspectives. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 19*(4), pp. 181-187.
- Murphy, M. F., Brozovic, B., Murphy, W., Ouwehand, W., & Waters, A. H. (1992). Guidelines for platelet transfusions. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfusion Medicine, 2*(4), pp. 311-318.
- Murphy, M. F., Metcalfe, P., Thomas, H., Eve, J., Ord, J., Lister, T. A., & Waters, A. H. (1986). Use of leucocyte-poor blood components and HLA-matched-platelet donors to prevent HLA alloimmunization. *British journal of haematology, 62*(3), pp. 529–534.
- O'Donghaile, D., Jenkins, P. V., McGrath, R. T., Preston, L., Field, S. P., Ward, S. E., . . . O'Donnell, J. S. (2020, October 27). Expresser phenotype determines ABO(H) blood group antigen loading on platelets and von Willebrand factor. *Scientific reports, 10*(1), p. 18366.
- Ogasawara, K., Ueki, J., Takenaka, M., & Furihata, K. (1993). Study on the expression of ABH antigens on platelets. *Blood, 82*(3), pp. 993–999.
- Pappalardo, P. A., Secord, A. R., Quitevis, P., Haimowitz, M. D., & Goldfinger, D. (2001, August). Platelet transfusion refractoriness associated with HPA-1a (PI(A1)) alloantibody without coexistent HLA antibodies successfully treated with antigen-negative platelet transfusions. *Transfusion, 41*(8), pp. 984-987.

- Pavenski, K., Rebullá, P., Duquesnoy, R., Saw, C. L., Slichter, S. J., Tanael, S., . . . International Collaboration for Guideline Development, I. a. (2013). Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion*, *53*(10), pp. 2230–2242.
- Persson, G., Picard, C., Marin, G., Isgaard, C., Stæhr, C. S., Molinari, N., . . . Di Cristofaro, J. (2021). Maternal HLA Ib Polymorphisms in Pregnancy Allo-Immune. *Frontiers in immunology*, *12*, p. 657217.
- Petz, L. D., Garratty, G., Calhoun, L., Clark, B. D., Terasaki, P. I., Gresens, C., . . . Cecka, J. M. (2000). Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion*, *40*(12), pp. 1446–1456.
- Petz, L. D., Garratty, G., Calhoun, L., Clark, B. D., Terasaki, P. I., Gresens, C., . . . Cecka, J. M. (2000). Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion*, *40*(12), pp. 1446–1456.
- Reil, A., Keller-Stanislawski, B., Günay, S., & Bux, J. (2008). Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox sanguinis*, *95*(4), pp. 313–317.
- Rio, B., Andreu, G., Nicod, A., Arrago, J. P., Dutrillaux, F., Samama, M., & Zittoun, R. (1986). Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood*, *67*(6), pp. 1773–1776.
- Rowley, J. W., Oler, A. J., Tolley, N. D., Hunter, B. N., Low, E. N., Nix, D. A., . . . Weyrich, A. S. (2011). Genome-wide RNA-seq analysis of human and mouse platelet transcriptomes. *Blood*, *118*(14), pp. e101–e111.
- Rozman, P. (2002). Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transplant immunology*, *10*(2-3), pp. 165–181.
- Sánchez-Fructuoso, A. I., Santiago, J. L., Pérez-Flores, I., Calvo Romero, N., & Valero, R. (2010). De novo anti-HLA antibodies in renal allograft recipients: a cross-section study. *Transplantation proceedings*, *42*(8), pp. 2874–2876.
- Santoso, S., & Kiefel, V. (1998). Human platelet-specific alloantigens: update. *Vox sanguinis*, *74*(Suppl 2), pp. 249–253.

- Santoso, S., & Kiefel, V. (2001). Human platelet alloantigens. *Wiener klinische Wochenschrift*, *113*(20-21), pp. 806–813.
- Santoso, S., Kalb, R., Kiefel, V., & Mueller-Eckhardt, C. (1992). The presence of messenger RNA for HLA class I in human platelets and its capacity for protein biosynthesis. *British Journal of Haematology*, *84*(3), pp. 451-456.
- Santoso, S., Kiefel, V., & Mueller-Eckhardt, C. (1991). Blood group A and B determinants are expressed on platelet glycoproteins IIa, IIIa, and Ib. *Thrombosis and haemostasis*, *65*(2), pp. 196–201.
- Saris, A., & Pavenski, K. (2020). Human Leukocyte Antigen Alloimmunization and Alloimmune Platelet Refractoriness. *Transfusion medicine reviews*, *34*(4), pp. 250–257.
- Saris, A., Tomson, B., Brand, A., Mulder, A., Claas, F. H., Lorinser, J., . . . van der Meer, P. F. (2018). Platelets from donors with consistently low HLA-B8, -B12, or -B35 expression do not undergo antibody-mediated internalization. *Blood*, *131*(1), pp. 144–152.
- Semple, J. W., Aslam, R., Kim, M., Speck, E. R., & Freedman, J. (2007). Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. *Blood*, *109*(11), pp. 4803–4805.
- Sharma, A. D., Sreeram, G., Erb, T., Grocott, H. P., & Slaughter, T. F. (2000). Leukocyte-reduced blood transfusions: perioperative indications, adverse effects, and cost analysis. *Anesthesia and analgesia*, *90*(6), pp. 1315–1323.
- Slichter, S. J., Davis, K., Enright, H., Braine, H., Gernsheimer, T., Kao, K. J., . . . Woodson, R. (2005). Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, *105*(10), pp. 4106–4114.
- Sniecinski, I., O'Donnell, M. R., Nowicki, B., & Hill, L. R. (1988). Prevention of refractoriness and HLA-alloimmunization using filtered blood products. *Blood*, *71*(5), pp. 1402–1407.
- Stockelberg, D., Hou, M., Rydberg, L., Kutti, J., & Wadenvik, H. (1996). Evidence for an expression of blood group A antigen on platelet glycoproteins IV and V. *Transfusion medicine*, *6*(3), pp. 243–248.

- Strindberg, J., & Berlin, G. (1996). Transfusion of platelet concentrates--clinical evaluation of two preparations. *European journal of haematology*, *57*(4), pp. 307–311.
- Tazerout, M., & Galinier, Y. (s.d.). *Les clés de l'hémovigilance - Les groupes sanguins*. Récupéré sur le site du CNCRH - Hemovigilance - Sécurité transfusionnelle: http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/evaluation_et_formation/support_formation/les_groupes_sanguins.pdf
- Tinmouth, A. T., Semple, E., Shehata, N., & Branch, D. R. (2006). Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services Research and Development Symposium. *Transfusion medicine reviews*, *20*(4), pp. 294–314.
- Tomonari, A., Tojo, A., Lseki, T., Ooi, J., Nagayama, H., Ogami, K., . . . Asano, S. (2001). Severe autoimmune thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *International journal of hematology*, *74*(2), pp. 228–232.
- Toor, A. A., Choo, S. Y., & Little, J. A. (2000). Bleeding risk and platelet transfusion refractoriness in patients with acute myelogenous leukemia who undergo autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, *26*(3), pp. 315-320.
- van de Watering, L., Hermans, J., Witvliet, M., Versteegh, M., & Brand, A. (2003). HLA and RBC immunization after filtered and buffy coat-depleted blood transfusion in cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion*, *43*(6), pp. 765-771.
- van Kampen, C. A., Versteeg-vd Voort Maarschalk, M. F., Langerak-Langerak, J., Roelen, D. L., & Claas, F. H. (2002). Kinetics of the pregnancy-induced humoral and cellular immune response against the paternal HLA class I antigens of the child. *Human immunology*, *63*(6), pp. 452–458.
- Vo, P., Purev, E., West, K. A., McDuffee, E., Worthy, T., Cook, L., . . . Childs, R. (2020). A pilot trial of complement inhibition using eculizumab to overcome platelet transfusion refractoriness in human leukocyte antigen allo-immunized patients. *British journal of haematology*, *189*(3), pp. 551–558.
- von dem Borne, A. E., & Dé Cary, F. (1990). ICSH/ISBT Working Party on platelet serology. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Vox sanguinis*, *58*(2), p. 176.

- von Moos, S., Schalk, G., Mueller, T. F., & Laube, G. (2019). Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immunity & ageing : I & A*, *19*, p. 9.
- Warkentin, T. E., Aird, W. C., & Rand, J. H. (2003). Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology. American Society of Hematology*, pp. 497–519.
- Zandecki, M., Schmidt-Tanguy, A., & Gilquin, V. (2008, Septembre). Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration. Angers, France.
- Zarbock, A., Polanowska-Grabowska, R. K., & Ley, K. (2007). Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood*, *21*(2), pp. 99–111.

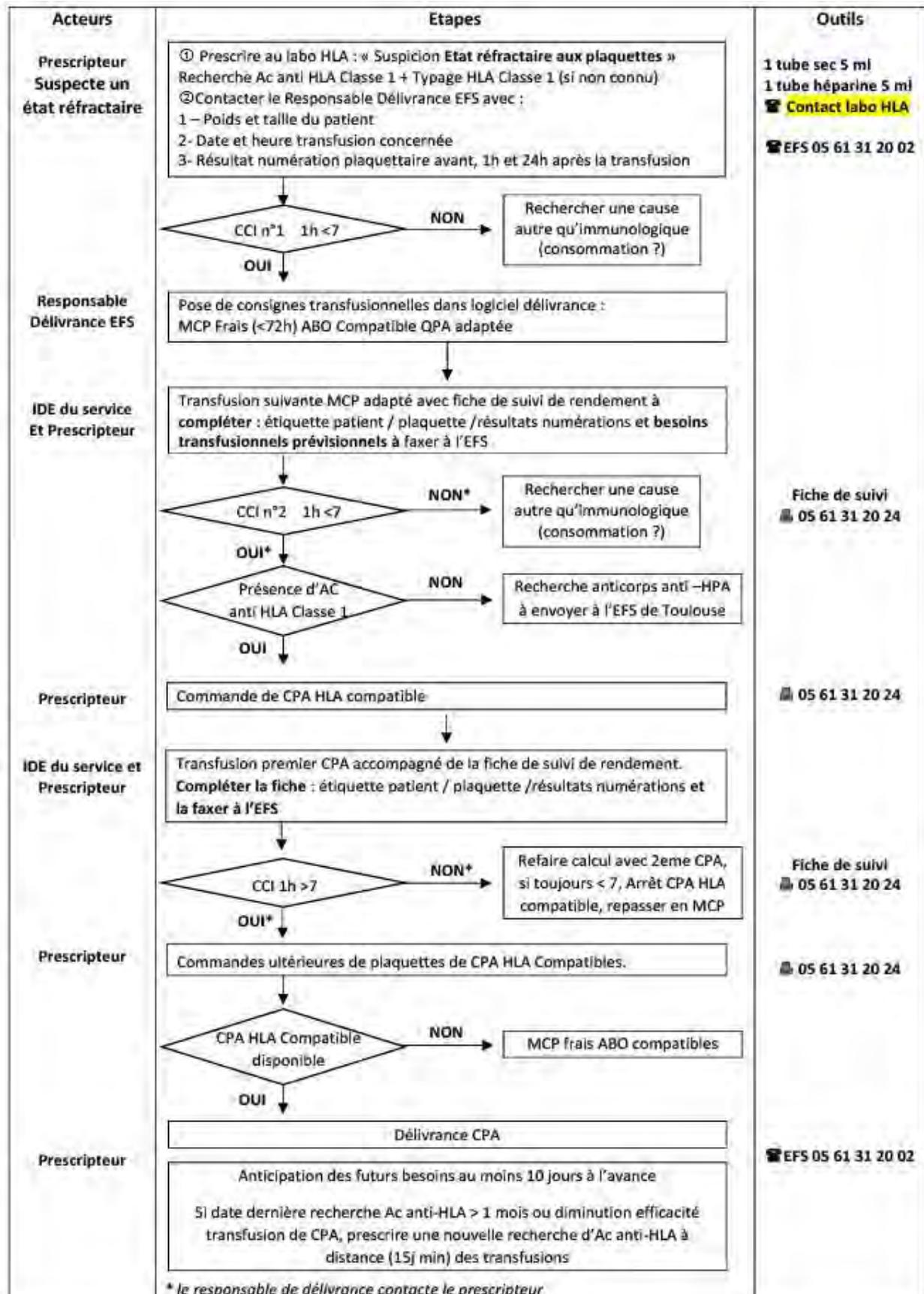
ANNEXES

Annexe 1 : Antigènes HPA peu fréquents, découvert lors de thrombopénie néonatale allo-immune (Curtis & McFarland, 2014)

Antigène	Noms originaux	Fréquence génotype (%) [*]	Glycoprotéine	Acide aminé modifié
HPA-6b	Ca ^a , Tu ^a	<1 b/b	GPIIIa	R489Q
HPA-7b	Mo ^a	<1 b/b	GPIIIa	P407A
HPA-8b	Sr ^a	<1 b/b	GPIIIa	R636C
HPA-9b	Max ^a	<1 b/b	GPIIb	V837M
HPA-10b	La ^a	<1 b/b	GPIIIa	R62Q
HPA-11b	Gro ^a	<1 b/b	GPIIIa	R633H
HPA-12b	ly ^a	<1 b/b	GP1bβ	G15E
HPA-13b	Sit ^a	<1 b/b	GPIIIa	K611del
HPA-14b	Oe ^a	<1 b/b	GPIIIa	K611del
HPA-16b	Duv ^a	<1 b/b	GPIIIa	T140I
HPA-17b	Va ^a	<1 b/b	GPIIIa	T195M
HPA-18b	Cab ^a	<1 b/b	GPIa	Q716H
HPA-19b	Sta	<1 b/b	GPIIIa	K137Q
HPA-20b	Kno	<1 b/b	GPIIb	T619M
HPA-21b	Nos	<1 b/b	GPIIIa	E628K
HPA-22b	Sey	<1 b/b	GPIIb	K164T
HPA-23b	Hug	<1 b/b	GPIIIa	R622W
HPA-24b	Cab2 ^{a+}	<1 b/b	GPIIb	S472N
HPA-25b	Swi ^a	<1 b/b	GPIa	T1087M
HPA-26b	Sec ^a	<1 b/b	GPIIIa	K580N
HPA-27b	Cab3 ^{a+}	<1 b/b	GPIIb	L841M
HPA-28b	War	<1 b/b	GPIIb	V740L
HPA-29b	Kha ^b	<1 b/b	GPIIIa	T33M†
HPA-30b	Lab ^a	<1 b/b	GPIIb	Q806H
HPA-31b	Cab4 ^{b+}	<1 b/b	GPIX	P123L
HPA-32b	Dom ^b	<1 b/b	GPIIIa	N174S
HPA-33b	Bl ^a	<1 b/b	GPIIIa	D458G
HPA-34b	Bzh ^a	<1 b/b	GPIIIa	R91W
HPA-35b	Efs ^a	<1 b/b	GPIIIa	R479H

*Fréquence phénotype dans la population caucasienne

Annexe 2 : Gestion des états réfractaires plaquettaires dans les services d'hématologie du CHU de Toulouse



Annexe 3 : Fiche de suivi du rendement transfusionnel plaquettaire fournit avec les poches de plaquettes lors de la suspicion d'ERP pour calculer les CCI à 1h.

SUIVI RENDEMENT TRANSFUSIONNEL PLAQUETTAIRE	
Mercl de compléter le document et de le faxer à l'EFS : 05.61.31.20.24	
ES / Service : (à compléter ou étiquette service)	Patient : (à compléter ou étiquette patient) Nom de Naissance : Prénom : DDN :
Poids :	Taille :
Plaquette transfusée : N° (ou coller étiquette drapeau)	Date transfusion :
NUMERATION PLAQUETTAIRE	
NP pré-transfusionnelle	
NP post-transfusionnelle à 1h	NP post-transfusionnelle à 24h
EVALUATION DES BESOINS TRANSFUSIONNELS	
<input type="checkbox"/> PONCTUELS : Pour le :nb CPA :	<input type="checkbox"/> PROLONGES : Duau.....nb CPA/semaine :
Médecin à joindre (nom et téléphone) :	

Annexe 4 : Exemple de résultats d'anticorps anti-HLA permis et interdits transmis par mail à l'EFS par le laboratoire HLA

Date d'enregistrement
30/01/2023

CHU TOULOUSE
Secteur HLA

Dr C. Boutheymy
Dr N. Congy
Dr M. Fort

TEL : (33) 5 67 89 04 56

Nom T [REDACTED]	Nom de naissance		
Prénom J [REDACTED]			
Né(e) le [REDACTED]			
CLASSE I			
Groupage HLA (Eq SERO)	HLA-A	HLA-B	HLA-C
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Mise à jour le : 13/02/2023

Par : Dr N. Congy

Classe I

Classe II

Date du dernier sérum testé : 30/01/2023

Résultats :

POS

Neg

Antigènes permis :								
A1	A31	B7	B42	B53	B63	B78	Cw1	Cw14
	A32	B8		B54	B64	B81	Cw2	Cw15
A3	A33	B13		B55	B65	B82	Cw4	Cw16
A11	A34	B18	B46	B56	B67	B83	Cw5	Cw17
A23	A36	B27	B47		B71		Cw6	Cw18
A24	A43	B35	B48		B72	Bw4	Cw7	
A25	A66	B37	B49	B59	B73		Cw8	
A26	A68	B38	B50	B60	B75	Bw6	Cw9	
A29	A69	B39	B51	B61			Cw10	
A30	A74	B41	B52	B62	B77		Cw12	
	A80							

Antigènes en zone grise :

Réactivité de très faible intensité : inférieure à 1000 de MFI Immucor, mais épitopiquement cohérente.

Antigènes interdits :								
A2			B44					
			B45					
				B57				
				B58				
						Bw4		
						Bw6		
					B76			

UTILISATION DE CE TABLEAU pour la recherche de plaquettes compatibles :

Dans un premier temps, privilégier les Antigènes du patient et les Antigènes permis

Dans un second temps, le recherche peut être étendue aux antigènes en zone grise

COMMENTAIRES

Réactivité de très faible intensité : inférieure à 1000 de MFI Immucor, mais épitopiquement cohérente.

TITLE: STUDY OF THE CLINICAL EFFICACY OF PLATELET CONCENTRATES IN ONCOHEMATOLOGY PATIENTS WITH PLATELET TRANSFUSION REFRACTORINESS ASSOCIATED WITH HLA-ALLOIMMUNIZATION AT TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT:

Platelet transfusion refractoriness (PTR) is a frequent complication in polytransfused patients. In 20% of cases, it is due to alloimmunization against platelets, mainly targeting the HLA system. The administration of HLA-matched apheresis platelet helps restore adequate transfusion outcomes. However, the difficulty in obtaining HLA-matched units and the limited clinical data available have led us to conduct this study. The aim of this work is to provide an overview of the management of PTR at the University Hospital of Toulouse and to compare the clinical effectiveness of different platelet concentrates in this context, evaluated through the observation of bleeding syndromes and transfusion intervals.

AUTEUR : Silvia MARTINEZ RIVERA

TITRE : ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE DES CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS D'ONCO-HÉMATOLOGIE PRÉSENTANT UN ÉTAT RÉFRACTAIRE PLAQUETTAIRE ASSOCIÉ À UNE ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA AU CHU DE TOULOUSE

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Katia GAUTHIER

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Hôpital Pierre Paul Riquet – Salle 14 – Le 29 juin 2023

RÉSUMÉ

L'état réfractaire plaquettaire (ERP) est une complication fréquente chez les polytransfusés. Dans 20% des cas, il est dû à une allo-immunisation antiplaquettaire, principalement dirigée contre le système HLA. La délivrance de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) HLA compatibles permet de rétablir un rendement transfusionnel correct. Cependant, la difficulté d'obtention des CPA HLA compatibles et le manque de données cliniques les concernant nous ont conduits à réaliser cette étude. L'objectif de ce travail est d'établir un état des lieux de la gestion des ERP au CHU de Toulouse et de comparer l'efficacité clinique des différents concentrés plaquettaires dans ce contexte, en évaluant la survenue de syndromes hémorragiques et les intervalles de transfusion.

Titre et résumé en anglais au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : DES de Biologie Médicale

MOTS-CLÉS : Transfusion plaquettaire, Etat réfractaire plaquettaire, Allo-anticorps, système HLA, Aphérèse, HLA compatible.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

LABORATOIRE D'IMMUNO-HÉMATOLOGIE

EFS – TOULOUSE PURPAN

AVENUE GRANDE BRETAGNE 31300 TOULOUSE