

# INEFFICACITÉ TRANSFUSIONNELLE PLAQUETTAIRE D'ORIGINE ALLO-IMMUNE (ITPA) : ETAT DE L'ART

**SFTS 2021-MARSEILLE**

**Virginie Renac**

Laboratoire d'Immunogénétique, Histocompatibilité,  
Immunologie Leuco-Plaquettaire – Labélisé LBMR

EFS Bretagne - Site Rennes

# INEFFICACITÉ TRANSFUSIONNELLE PLAQUETTAIRE D'ORIGINE ALLO-IMMUNE (ITPA) : ETAT DE L'ART



**Recherche des publications récentes et d'intérêt (Pubmed PMC, moteurs de recherches génériques) :**

- **Physiopathologie et cibles antigéniques**
- **Management transfusionnel plaquettaire**
- **Traitements alternatifs**
- **Prévention**
- **Conclusion**

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partie.

# Rappel : Définitions



# INEFFICACITÉ TRANSFUSIONNELLE PLAQUETTAIRE : DÉFINITIONS

➤ Définitions selon les *Recommandations HAS/ANSM 2015 - Transfusion de plaquettes*

AE

Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire. On parle d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire quand 1 à 24 heures après une 2<sup>e</sup> transfusion d'un nombre de concentrés plaquettaires adapté au poids du patient, ABO identiques, et conservés depuis moins de 72 heures, le CCI est inférieur à 7<sup>2</sup>.

➤ CCI : Correct Count Increment

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

NP en G/L-1

- Inefficacité transfusionnelle plaquettaire (ITP) HAS/ANSM : CCI < 7
- Variantes selon les publications (*K. Pavenski et al Transfusion, 2013*) :
  - ITP si CCI à 1h < 7,5, caractéristique d'une cause allo-immune,
  - ITP si CCI à 20h ou 24h < 4,5

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

# Inefficacité transfusionnelle plaquettaire d'origine allo-immune (ITPA) : Physiopathologie, cibles antigéniques



# INEFFICACITÉ TRANSFUSIONNELLE PLAQUETTAIRE D'ORIGINE ALLO-IMMUNE (ITPA) : PHYSIOPATHOLOGIE

- ➔ Etiologies non immunes : syndromes hémorragiques, splénomégalie, CIVD, syndrome infectieux aigue, certains anti-infectieux, ...
- ➔ Etiologies allo-immunes représenteraient : 10 à 25% des inefficacités transfusionnelles plaquettaires (**K. Seike, *Transfusion* 2020**)
- ➔ Décrite dès les années 60, par R.H. Aster :

**Complement-Fixing Platelet Iso-Antibodies in Serum of Transfused Persons. Correlation of Antibodies with Platelet Survival in Thrombocytopenic Patients**

**RICHARD H. ASTER,\* ROBERT H. LEVIN,† HARVEY COOPER,  
EMIL J. FREIREICH**

*Aster R.H. et al. Transfusion. 1964*

# ITPA : PHYSIOPATHOLOGIE

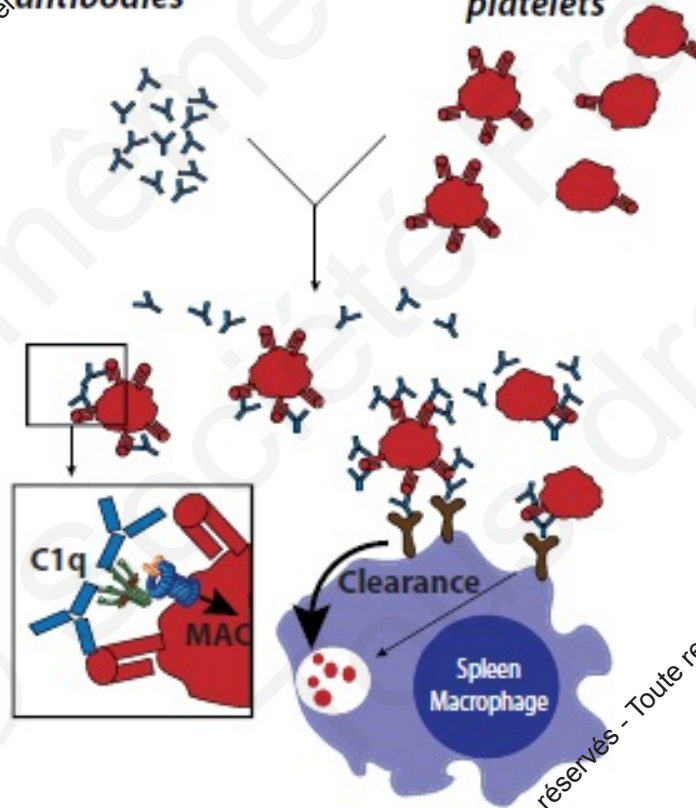
## Facteurs allo-immunisants :

- Grossesses
- Transfusions (CGR, MCP, CPA)
- Allogreffes (Organes, CSH)

Destruction par cytotoxicité-complément dépendante (attaque membranaire, formation de complexes immuns, lyse plaquettaire)

Patients allospecific antibodies

Transfused platelets

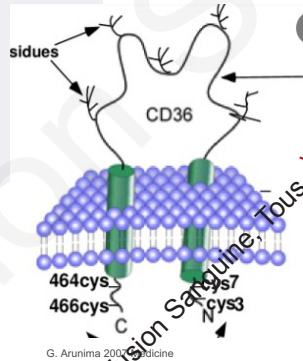


Ag apparenté opsonisé par l'alloAc spécifique et éliminé par les cellules exprimant le récepteur Fc, principalement par les macrophages au niveau splénique

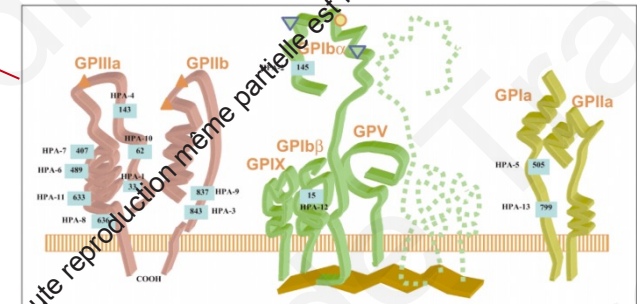
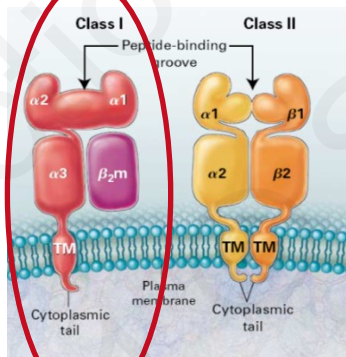
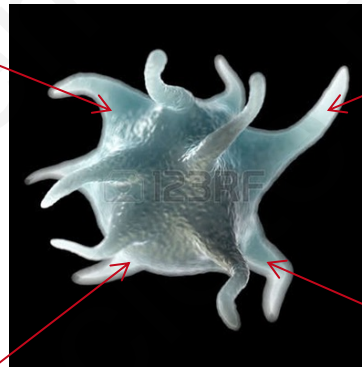
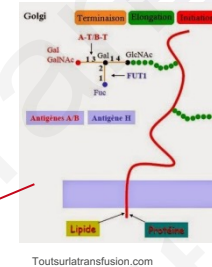
A. Saris and K. Pavenski *Transfusion Medicine Reviews* 34 (2020) 250–257

# ITPA : CIBLES ANTIGÉNIQUES PLAQUETTAIRES DES ALLO-ANTICORPS

Antigène CD36



Antigènes ABO



Antigènes HLA (Human Leukocyte Antigen) classe I

Antigènes HPA (Human Platelet Antigen)



# ITPA ET ALLOANTICORPS ANTI-HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN) DE CLASSE I

↪ Décrit fin des années 60, chez des patients avec Anticorps anti-HL-A et ITPA :

Efficacité de CPA de donneurs intrafamilliaux : **R. A. Yankee et al, NEJM, 1969**

Efficacité d'autotransfusion et CP HL-A matché : **J. Aisner, Medical clinics of North America, 1977 :**

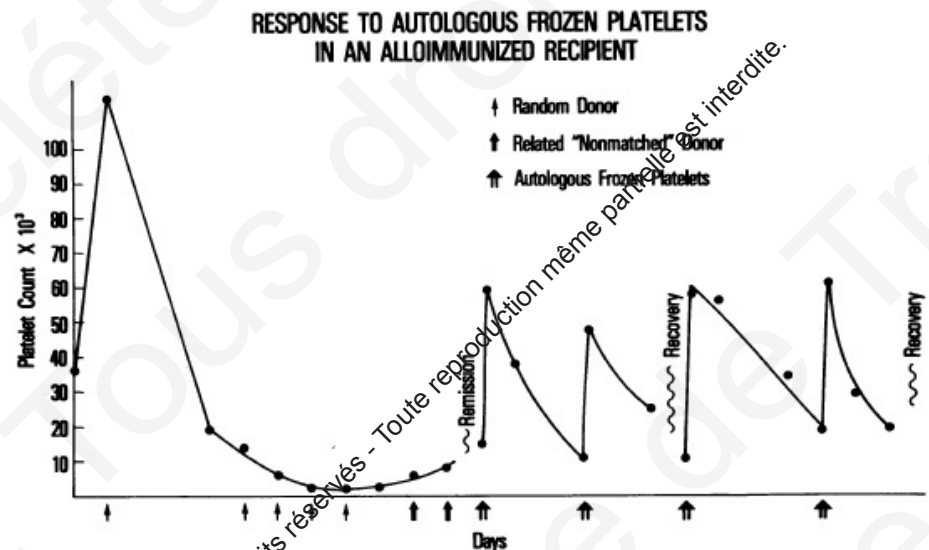


Figure 1. Patient demonstrating refractoriness to random donor platelet transfusion after one transfusion. The patient's unusual HLA phenotype precluded matching from known typed donors. The patient was supported through aplastic periods of chemotherapy with autologous frozen platelets and each response to the autologous platelets represented more than 70 per cent of the predicted response.

# ITPA ET ALLOANTICORPS ANTI-HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN) DE CLASSE I : HLA, RAPPEL

- ➔ Antigènes HLA, codés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ensemble de gènes organisé en trois régions au niveau du bras court du chromosome 6 : CMH I (HLA de classe I), CMH II (HLA de classe II)
- ➔ Système génique : polymorphisme extrême, codominance, transmission haplotypique
- ➔ HLA de classe I, ubiquitaire présent sur quasi toutes les cellules de l'organisme, et exprimé sur les plaquettes : HLA-A, HLA-B, HLA-C

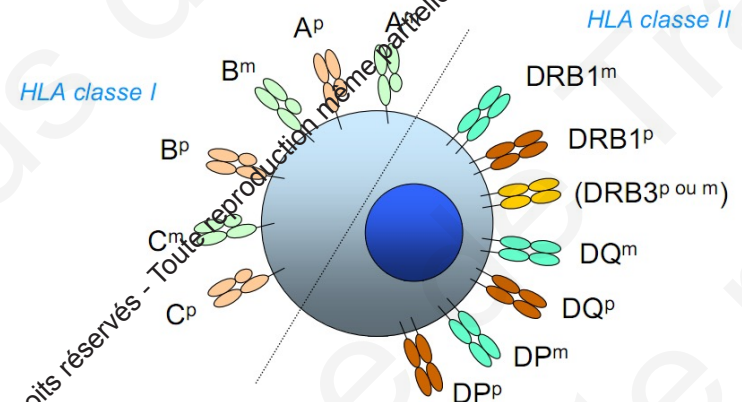
Codominance :

2 antigènes HLA-A, (> 1700 variants)

2 antigènes HLA-B, (> 2300 variants)

2 antigènes HLA-C, (> 1300 variants)

- ➔ HLA classe II, restreint aux cellules présentatrices d'antigènes : HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP



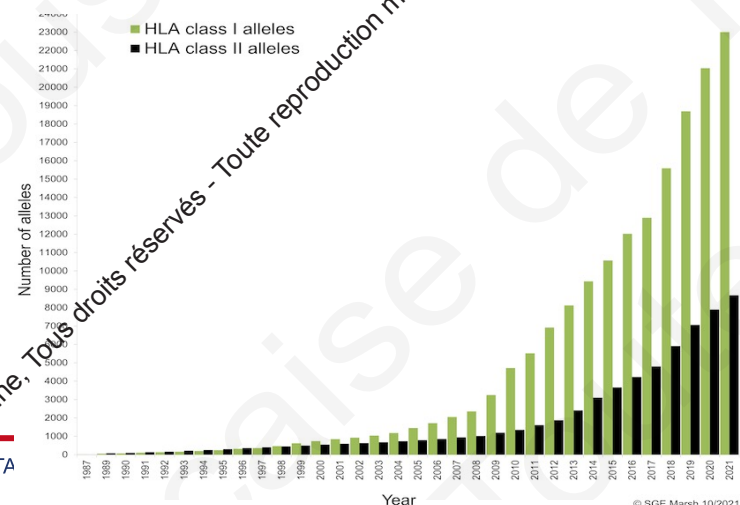
# ITPA ET ALLOANTICORPS ANTI-HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN) DE CLASSE I

➔ Impact délétère des alloanticorps anti-HLA de classe I du patient, sur l'efficacité transfusionnelle plaquettaire, largement publié, avec de nombreuses revues de littérature :

*K. Pavenski et al (Transfusion 2013)*, relève l'hétérogénéité des données et l'absence d'évaluation clinique (impact hémorragique, mortalité, morbidité)

➔ La corrélation augmente avec l'évolution des techniques d'identification des anticorps, la découverte régulière de nouveaux antigènes HLA (typage sérologique), puis de nouveaux allèles HLA (biologie moléculaire : Lipa, PCR SSP, PCR SSO, Sanger, NGS, ..)

A	B	C
A1	B5	B50(21) Cw1
A2	B7	B51(5) Cw2
A203	B703	B5102 Cw3
A210	B8	B5103 Cw4
A3	B12	B52(5) Cw5
A9	B13	B53 Cw6
A10	B14	B54(22) Cw7
A11	B15	B55(22) Cw8
A19	B16	B56(22) Cw9(W3)
A23(9)	B17	B57(17) Cw10(W3)
A24(9)	B18	B58(17)
A2403	B21	B59
A25(10)	B22	B60(40)
A26(10)	B27	B61(40)
A28	B35	B62(15)
A29(19)	B37	B63(15)
A30(19)	B38(16)	B64(14)
A31(19)	B3901	B65(14)
A32(19)	B3902	B67
A33(19)	B40	B70
A34(10)	B4005	B71(70)
A36	B41	B72(70)
A43	B42	B73
A66(10)	B44(12)	B75(15)
A68(28)	B45(12)	B76(15)
A69(28)	B46	B77(15)
A74(19)	B47	B77801
	B48	Bw4
	B49(21)	Bw6



# ITPA : TECHNIQUES D'IDENTIFICATION DES AC-ANTI-HLA

Tableau 4

Principe, avantages et limites des techniques de recherche d'allo-anticorps anti-HLA.

	LCT	Elisa	LUMINEX®
Origine des antigènes HLA	Lymphocytes isolés	Antigènes HLA de donneurs typés fixés sur plaques	Antigènes HLA de donneurs typés fixés sur microbilles ou antigènes recombinants sur « single-antigen »
Système de détection	Viabilité cellulaire au microscope à fluorescence	Densité optique	Cytométrie de flux LUMINEX®
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Technique de référence</li> <li>+ Détection des anticorps IgG cytotoxiques</li> <li>+ Détection des anticorps IgM</li> <li>+ Cross-match</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Spécificité</li> <li>+ Sensibilité</li> <li>+ Détection des anticorps anti-HLA classe I et II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Spécificité</li> <li>+ Très forte sensibilité</li> <li>+ Détection des anticorps anti-HLA classe I et II</li> <li>+ Identification « single-antigen » hautement résolutive</li> <li>+ Rapidité</li> <li>+ Système multiplex</li> <li>+ Détection uniquement des IgG</li> <li>+ Détection d'anticorps « naturels »</li> <li>+ Faux négatifs (effet prozone)</li> </ul>
Limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Faible spécificité</li> <li>+ Faible sensibilité</li> <li>+ Identification faiblement résolutive</li> <li>+ Temps technique élevé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Détection uniquement des IgG</li> <li>+ Identification faiblement résolutive</li> </ul>	

Technique de référence en 2021

(A. Basire et al, Transfusion 2014 )

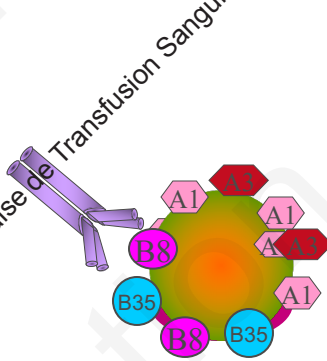
Années J. Dausset à nos jours

~2000~2010

Depuis 2005

# ITPA : ALLOANTICORPS ANTI-HLA : TECHNOLOGIE LUMINEX D'IDENTIFICATION SINGLE ANTIGEN (SA)

## ➤ Principe



Avant le SA :

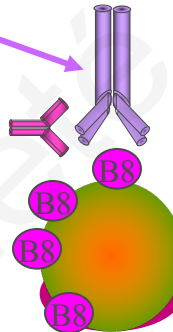
Plusieurs cibles antigéniques HLA-A, HLA-B, HLA-C

(cellule ou support plaque ou bille)

Alloanticorps anti-HLA B8

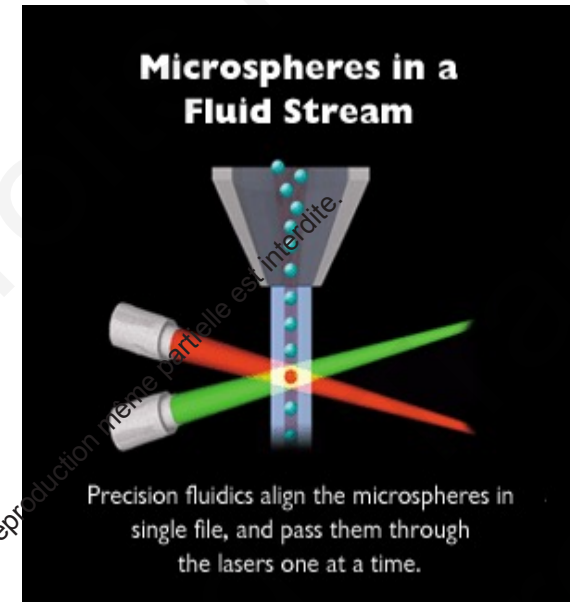
PE human anti-IgG

Single antigen

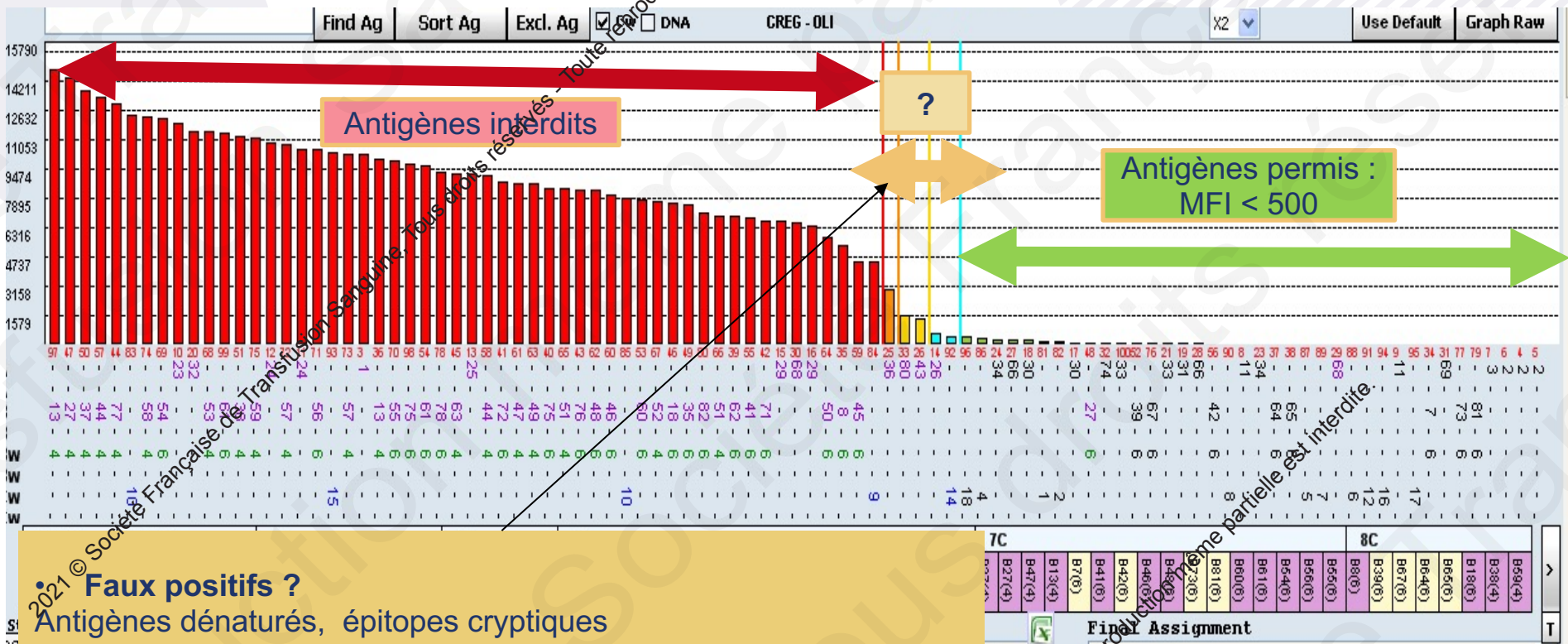


Avec le SA :

Une seule spécificité HLA par bille support



# ITPA : ALLOANTICORPS ANTI-HLA : TECHNOLOGIE LUMINEX D'IDENTIFICATION SINGLE ANTIGEN (SA)



## • Faux positifs ?

- Antigènes dénaturés, épitopes cryptiques
- Ac anti-HLA non classique
- Ac HLA-like (épitopes microorganismes partagés avec le HLA) (*A. Basire et al, Transfusion 2014*)

- **Absence de détection ou sous estimation ?** : effet prozone (corrigé par ttt EDTA, DTT, dilution)
- **Quantité d'antigènes recombiants variables / bille**
- **Mémoire LB : Ac réel**, alloimmunisation ancienne, pouvant se réactiver, Profil anticorps est évolutif

## MFI : Means Fluorescence Intensity

Quel est le seuil relevant d'une ITPA des anticorps anti-HLA de classe I ?

Attention deux fabricants de réactifs de billes : calcul MFI, antigènes sur les billes différents

# ITPA ET ALLOAC ANTI-HLA CLASSE I : SEUIL DE MFI CORRÉLÉ À L'ITPA ?

Référence	MFI	Cohorte patients /CP	Éléments manquants
<i>T Linjama et al 2017, British Blood Transfusion Society 2017</i>	Rétrospectif Analyse multivariée : MFI AcHLA > 1000 facteur de risque d'ITPA, indépendant de l'âge du CPA et infection, Pas d'impact des mismatches ABO MFI >5000 impact majeur ITPA	270 CPA HLA/ 40 patients 24 patients screening HPA : 2 anti-HPA1b, CPA HPA/HLA 62% Ac anti-CPA	Impacts cliniques, poids/QPA, non renseignés
<i>L. Blandin et al, Transfusion 2021</i>	Rétrospectif Matching CPA HLA si AC anti-HLA MFI > 3000 Efficacité moy CCI : à 1h significatif : 9,24 vs 4, 23 (p 0,05) Non significatif à 24h : 1,43 vs 0,87 (p 0,116)	16 patients 84 CP CCI à 1h 379 CP CCI à 24h	Impacts cliniques, Age des CPA, poids/QPA, Ac anti-HPA, compatibilité ABO non renseignés

# ITPA ET ALLOAC ANTI-HLA CLASSE I : SEUIL DE MFI CORRÉLÉ À L'ITPA ?

**Table 3.** Corrected count increments (CCI), absolute count increments (ACI) and the percentage of the transfusions reaching the given response threshold at 18–24 h after HLA-selected platelet transfusion

	CCI <sup>1</sup> median (range)	CCI > 5.0 % of transfusions	ACI <sup>2</sup> 10 <sup>9</sup> /L median (range)	ACI > 15 × 10 <sup>9</sup> /L % of transfusions	No of platelets transfused × 10 <sup>11</sup> /m <sup>2</sup>	Number of transfusions
HLA identical	13.0 (–1.8 to 45.2)	89%	36 (–61 to 103)	86%	2.6 (1.5 to 3.7)	50
HLA acceptable	12.8 (–3.8 to 40.4)	80%	34 (–11 to 123)	76%	2.7 (1.9 to 3.5)	45
HLA mismatch						
MFI 200–1000	10.3 (–4.1 to 27.5)	74%	25 (–11 to 92)	72%	2.6 (2.1 to 3.9)	35
MFI > 1000	7.6 (–8.4 to 30.7)	56%	21 (–28 to 88)	54%	2.6 (1.6 to 3.7)	86
MFI > 5000	1.5 (–7.4 to 12.2)	26%	4 (–15 to 34)	21%	2.5 (1.8 to 3.7)	20

Responses are shown according to the HLA matching of the donors.

<sup>1</sup>Good CCI response at 18–24 h post-transfusion 5.0 × 10<sup>9</sup>/L or more.

<sup>2</sup>Good ACI response at 18–24 h post-transfusion 15 × 10<sup>9</sup>/L or more.

T Linjama et al 2017, British Blood Transfusion Society 2017

**Table 1.** The data for the platelet products in 270 transfusions from HLA-selected donors to 40 patients with a haematological disorder

	No. of transfusions	
Number of donors		
Single donor	128	(47%)
Two donors	142	(53%)
ABO blood groups of the products		
ABO identical or compatible	189	(70%)
One product ABO incompatible	28	(10%)
Both products ABO incompatible	53	(20%)
HLA identical transfusion	55	(20%)
Acceptable HLA mismatch <sup>1</sup>	48	(18%)
HLA mismatch with DSA <sup>2</sup>	167	(62%)
	Median	Range
No of platelets per product × 10 <sup>9</sup>	248	144–348
No of platelets per transfusion × 10 <sup>9</sup>	496	336–63
No of platelets per m <sup>2</sup> × 10 <sup>11</sup>	2.6	1.5–3.9

<sup>1</sup>Patients showed no donor-specific HLA alloantibodies.

<sup>2</sup>Donor-specific HLA alloantibodies.



# ITPA ET ALLOANTICORPS ANTI-HLA-C ?

→ Très peu d'articles spécifiques (n= 5 pubmed-PMC) : technique antigène HLA-C, anticorps non explorés en routine avant le Luminex Single antigen, donneurs non phénotypés HLA-C ?

## → Impactant 1 étude

6 patients Ac anti-HLA-C identifiés en LCT et CMF, génotypage HLA-C des donneurs, HPA exploré (1 patient HPA-4a), efficacité des CPA HLA-C compatibles, **S. Saito et al, transfusion 2002**

## → Pas d'impact :

- Antigènes HLA-C sont faiblement exprimés sur les plaquettes : **G. Datema et al., Vox Sanguinis 2000 (anti-Cw1 monoclonal) - T. Yamashita BMT, 2019 (anti-C\*07:02)**

- Corrélation mismatching épitopique HLA-A et HLA-B / baisse du CCI, non modifiée par l'ajout du mismatching épitopique HLA-C (35 patients ITPA, 1579 CPA) - **D. Kallon; transfusion medicine 2019.**

# ITPA ET ALLO-ANTICORPS ANTI-HPA

- ➔ Représenterait 8 % des ITPA
- ➔ Une alloimmunisation anti-HPA est très souvent associée à une alloimmunisation anti-HLA, (**Reiher USA et al. Transfusion, 2017**)
- ➔ Systèmes HPA moins polymorphes que le HLA
  - 6 systèmes antigéniques bi-alléliques :
  - 12 antigènes: HPA-1a/b, -2a/b, -3a/b, -4a/b, -5a/b et -15a/b)
  - 15 antigènes monoalléliques
- ➔ Bibliographie : cas cliniques principalement , rarement cités dans les études ITPA et HLA
- ➔ Ac anti-HPA-1a : impact fort dans les IPTA (**G. Lucas, Transfusion 2010**)
- ➔ Ac HPA-5b impliqué dans les IPTA , Ac HPA-4a population asiatique,
- ➔ Anti-HPA-15a, anti-HPA15b : 2 patients, CGI non impacté, (**I. Hiroko, Transfusion 2021**)

Tableau I  
Polymorphisme des antigènes HPA classés en système bi-allélique et fréquence dans la population européenne [1].

Antigènes	Fréquence	Glycoprotéine	Acide aminé modifié
HPA-1a	72 % a/a	GPIIIa	L33P
HPA1b	26 % a/b 2 % b/b		
HPA-2a	85 % a/a	GPIIb $\alpha$	T145M
HPA-2b	14 % a/b 1 % b/b		
HPA-3a	37 % a/a	GPIIb	I843S
HPA-3b	48 % a/b 15 % b/b		
HPA-4a	>99,9 % a/a	GPIIIa	R143Q
HPA-4b	<0,1 % a/b <0,1 % b/b		
HPA-5a	88 % a/a	GPIIc	E505K
HPA-5b	20 % a/b 1 % b/b		
HPA-15a	35 % a/a	CD109	Y703S
HPA-15b	42 % a/b 23 % b/b		

(A. Basire et al, Transfusion 2014 )

# ITPA : TECHNIQUES D'IDENTIFICATION DES AC-ANTI-HLA

Tableau 3  
Principe, avantages et limites des techniques de recherche d'allo-anticorps anti-HPA.

	MAIPA/Elisa	Cytométrie de flux/Immunocapture	LUMINEX®
Origine des antigènes HPA	Classeuses de lysats plaquettaire de donneurs typés, fixées sur plaques (système de fixation spécifique au MAIPA et à l'Elisa)	Plaquettes isolées	Antigènes recombinants fixés sur microbilles
Système de détection	Densité optique	Cytométrie de flux/hémagglutination	Cytométrie de flux LUMINEX®
Avantages	+ Spécificité + Sensibilité + Technique de référence (MAIPA)	+ Sensibilité augmentée pour des antigènes faiblement exprimés ou labiles (cytométrie) + Rapidité + Cross-match	+ Spécificité + Sensibilité + Rapidité + Système multiplex
Limites	+ Non-détection de certains anticorps de faible titre ou de faible avidité + Délai 12 h à 48 h	+ Faible spécificité + Dépistage uniquement	+ Technique récente en cours d'évaluation

Technique de référence :  
Ac anti-HPA et anti-CD36

Ac anti-HPA et CD36

(A. Basire et al, Transfusion 2014)

# ITPA ET ALLOANTICORPS ANTI-CD36 (GPIV/GPIIIB)

- ➔ **Antigène non spécifique** : plaquettes, monocytes / macrophages, progéniteurs érythrocytaires, cellules endothéliales et autres
- ➔ **Déficit d'expression CD36** (type I (plqt), type II (plqt + monocytes))  
**Populations non caucasiennes** : Afro-antillais : 2,5 à 7%, Caucasien : 0,3% 8%, Asie 3-11 %, Péninsule arabe 2,6% (*B.K. Flesch et al., Transfusion 2021*)
- ➔ Risque d'alloimmunisation
- ➔ Techniques d'identification Ac : MAIPA, Luminex (Paklx ), CMF - Typage : MAIPA
- ➔ **Bibliographie : cas cliniques d'ITPA lié à un AlloAc anti-CD36**
  - Efficacité CPA compatibles CD36neg** : *C-L. Saw et al transfusion 2010* (2 patients, anti-Ac HLA + anti-CD36) - *H. Ikeda (Vox Sang 1989* (1 patient)
  - Alloimmunisation anti-CD36 post-transfusionnelle** : *T. Ogata, transplantation 2005* (greffe hépatique et patient CD36 neg), *X-L Yin 2010 Platelets* (enfant 7 ans, polytrauma), *E.E Culler and al pediatric blood cancer 2007*
- ➔ **Intérêt d'un registre de donneurs CD36 nég (congélation des produits ?)**

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

# MANAGEMENT DE LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE EN CAS DE ITPA

# IPTA : QUELLE EFFICACITÉ DES MÉLANGES DE CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES (MCP) ?

- ➔ MCP : mélange de couches leuco-plaquettaires de 6 à 8 donneurs, ABO identique, phénotypes antigéniques HLA/HPA multiples dans un même produit - confort de prlvnt pour le donneur - cout MCP < CPA -
- ➔ **Reponse to random apheresis platelets versus HLA-selected platelets versus pooled platelet in HLA-sensitized patients - C. Gavva et al, Transfusion 2019**

Etude retrospective 2014-2017, 94 patients (977 CP): 87 % de femmes, Identification Ac anti HLA Luminex HD – non renseigné : HPA / efficacité clinique / QPA/poids

Comparaison CCI : CPA non matché HLA (RAPs) / CPA matché HLA / MCP (PPs)

**TABLE 3. Response to PLT transfusion**

	RAPs	HLA-selected PLTs	PPs
Number of PLT units transfused	77	412	388
CCI per PLT unit			
Mean (±SD)*	2.82 (±5.82)	11.1 (±8.12)	4.77 (±6.93)
Median (range)	0.89 (−9.72 to 20.34)	10.09 (−5.51 to 47.53)	2.60 (−16.66 to 46.55)
Number of patients receiving each type of PLT †	41	60	81
CCI per patient, mean (±SD)	2.82 (±5.93)	13.92 (±7.64)	4.46 (±5.16)
Successful transfusions‡	24 (31%)	330 (80%)	136 (35%)

\* p < 0.0001 when comparing all three mean CCIs. This difference remained significant when comparing RAPs versus HLA-selected PLTs (p < 0.001) and PPs versus HLA-selected PLTs (p < 0.001) but not when comparing RAPs versus PPs (p > 0.05).

† p < 0.0001 when comparing all three mean CCIs per patient. This difference remained significant when comparing RAPs versus HLA-selected PLTs (p < 0.001) and PPs versus HLA-selected PLTs (p < 0.001) but not when comparing RAPs versus PPs (p > 0.05).

‡ p < 0.0001 when comparing success rate of all three types of PLTs. This association remained significant when comparing RAPs versus HLA-selected PLTs (p < 0.0001) and PPs versus HLA-selected PLTs (p < 0.0001) but not when comparing RAPs versus PPs (p = 0.51).

# ITPA : SÉLECTION DES CP PAR CROSSMATCH (XM) ?

➔ **XM Leucocytaire** (leucocytes donneurs congelés (cible HLA) + sérum patient) :

Technique obsolète **C Kalstrom et al, Transfusion 2018; Ralph R Vassallo et al, Transfusion 2013; K Seike 2020 Transfusion**

➔ **XM Plaquettaire** : plaquettes de CP + sérum du patient avec alloanticorps potentiels (HLA, HPA, CD36, ABO) en CMF, ou automate spécifique.

Revue de littérature : XM plaquettaire est inférieur au CPA matché, mais est une alternative possible, **Ralph R Vassallo et al, Transfusion 2013**

*XM en parallèle l'identification de l'anticorps anti-HLA et HPA en Luminex : XM compatible en première intention, sélection sur la base des anticorps en deuxième intention , Etude prospective, J. Wang, British Blood Transfusion Society, 2017*

# ITPA : COMPATIBILITÉ ANTIGENIQUE : MATCHING ANTIGÈNE PATIENT / ANTIGÈNE DONNEUR

- ➔ Matching sur la base d'un minimum de mismatch antigénique : approche obsolète selon **C. S. Cohn, Hematology 2020**.
- ➔ Les revues de littérature confirment que les CPA HLA matchés ont un rendement plaquettaire supérieur aux CPA sélectionnés par XM plaquettaire. **K. Pavenski et al (Transfusion 2013)**,
- ➔ Idéalement il faudrait matcher 4/4 (2 HLA-A, 2 HLA-B) le donneur CPA et le receveur : irréalisable, nécessiterait un stock de CPA énorme pour répondre au polymorphisme



# ITPA : SÉLECTIONNER DES CPA HLA/HPA SANS ANTICORPS SPÉCIFIQUES PRÉSENTS CHEZ LE PATIENT :

- ➔ Aussi nommés : Antibodies spécifiques prediction (ASP) ou XV Virtuel
- ➔ Sélection sur les Antigènes permis
- ➔ Sélection antigènes permis + anticorps MFI faibles :  $MFI < 1000$  , *T Linjama et al , British Blood Transfusion Society 2017*
- ➔ Sélection épitopique à l'aide de **HLAmatchmaker** : caractérisation de courtes séquences d'acides aminés linéaires ou discontinus de la molécule : **HLA Judith C Marsh , Blood 2021** (Etude randomisée, 48 patients, moyenne des CCI obtenus : 23, nécessite un typage allélique du donneur (surcout))

# ITPA : MANAGEMENT SELECTION PLAQUETTES

Mode de sélection de première intention : CPA compatible sur la base des antigènes permis +/- anticorps faibles MFI < 1000 ? Pour les anti-HLA

**Table 3.** Comparison of methods used to identify compatible platelet units for alloimmunized patients

	Crossmatched	HLA matched	HLA compatible
Method	Test patient's serum against a panel of platelets to determine compatibility	Identify platelet donors with perfect (4/4) match for patient's HLA class IA and IB alleles	ASP: Use antibody specificities to select donor units that lack corresponding antigens
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rapid turnaround-time</li> <li>Obtain compatible units without HLA genotype or HLA antibody testing</li> <li>Compatible with HLA and HPA antibodies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4/4 match ensures HLA compatibility</li> <li>Reduced risk of future alloimmunization</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Larger donor pool</li> <li>Reduced risk of future alloimmunization</li> </ul>
Cons	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difficult to find compatible units for highly alloimmunized patients</li> <li>Risk of alloimmunization for mismatched HLA antigens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLA genotyping required</li> <li>Limited donor pool for some patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not useful for HPA antibodies</li> <li>HLA antibody testing required</li> </ul>

Table adapted from Forest and Hod.<sup>1</sup>  
ASP, antibody specificity prediction.

**C. S. Cohn, Hematology 2020.**

# THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES

→ Ivlg et / ou Echanges plasmatiques : Cas cliniques décrits efficace, mais transitoire et couteux, au cas par cas.

→ Anti- CD20 Rituximab : Cas cliniques décrits ( ex: Successful use of rituximab in platelet transfusion refractoriness in a multi-transfused patient with myelodysplastic syndrome. **Yan QH et al, *latelets. 2015;*** )

→ Futur : CPA HLA/HPA négatif ?

# PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION POST-TRANSFUSIONNELLE

## → Déleucocytation des PSL :

- *Oksanen 1994*,
- *TRAP study group 1997* (baisse de l'alloimmunisation de 45% à 18% et des IPTA de 13% à 3%) ,
- *Stetel et al ,2004* (diminution de l'alloimmunisation de 19% à 7%, et des IPTA de 14% à 4%) ,

## → CPA HLA/HPA Identique : stratégiquement impossible en routine compte tenu des polymorphismes

## → CPA HLA compatibles, diminution de l'allo-immunisation : **K. Pavenski et al (Transfusion 2013)**,

## → Futur : CPA HLA/HPA négatif ?

ex : traitement des plaquettes à l'acide

> Proteomics Clin Appl 2021 Nov;15(6):e2100022. doi: 10.1002/prca.202100022. Epub 2021 Sep 22.

Proteomic study of apheresis platelets made HLA class I deficient for transfusion of refractory patients

Mohammad Reza Mirlashari <sup>1</sup>, Annette Vetlesen <sup>1</sup>, Lise Sofie H Nissen-Meyer <sup>1</sup>, Maria Ekman Stenland <sup>1</sup>, Sachin Kumar Singh <sup>1</sup>, Tuula Anneli Nyman <sup>1, 2</sup>, Geir Hetland <sup>1, 2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 34510746 DOI: 10.1002/prca.202100022

# ITPA, EN CONCLUSION (1/2):

**1. Les allo-anticorps anti-HLA classe I, anti-HPA, anti-CD36 développés par le patient, diminuent l'efficacité transfusionnelle plaquettaire**

**2. Des techniques sensibles permettent de les rechercher en routine :**

- Ac anti-HLA : Lumindex single antigen, technique de référence, identifie les antigènes permis et antigènes interdits
- Ac anti-HPA et anti-CD36 : MAIPA et Technique luminex

**3. Les CPA phénotypes compatibles HLA, HPA, CD36 apportent un vrai bénéfice transfusionnel pour les patients présentant une ITPA, avec des rendements transfusionnels supérieurs à ceux du MCP ou du CPA non phénotypé**

**4. Stratégie de sélection CPA compatibles : Antigènes permis (cross match virtuel) +/- Ac anti-HLA MFI <1000 > Matching antigénique 4/4 (HLA matchmaker) ou crossmatch plaquettaire**

**5. Nécessité d'un registre de donneurs qualitativement quantitativement autosuffisant, Congélation pour les phénotypes rares (CD36, HPA1-bb)**

**6. Des thérapeutiques alternatives : mise en œuvre au cas par cas**

## ITPA, EN CONCLUSION : (2/2)

**7. Les données de la littérature sont à interpréter au regard des évolutions techniques, de l'identification de nouveaux antigènes, et de l'ensemble des critères impactant l'efficacité transfusionnelle. Questions en suspens :**

- Impact clinique des stratégies transfusionnelles, plaquettaires : prévention, stabilisation des signes hémorragiques ? Morbidité? Mortalité ? Diminution des EIR ?
- Le CPA est-il plus immunisant que le MCP ? Et vice-versa?
- La définition d'un seuil MFI anticorps est-il possible?
- Place de l'approche épitopique à venir ?

**8. Importance d'un management transfusionnel plaquettaire personnalisé pour ces patients alloimmunisés :**

- En lien étroit avec le clinicien, le biologiste et le médecin de délivrance
- Avec une réévaluation régulière de l'efficacité transfusionnelle, et un calcul du CCI systématique (CCI 1h ++)
- Pour garantir une prise en charge transfusionnelle optimale de ces patients.

**Merci pour votre  
attention !**

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.



[efs.sante.fr](http://efs.sante.fr)

Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.