ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA ET TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

Pr Olivier GARRAUD

Institut National de Transfusion Sanguine

Dr Pierre MONCHARMONT

Etablissement Français du Sang Auvergne Rhône Alpes

21 novembre 2018

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Déclaration de conflits d'intérêts

Les présentateurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

INTRODUCTION

Les indications de transfusion de concentrés de plaquettes (CP) sont nombreuses.

Lorsqu'elles sont répétées, elles peuvent être à l'origine d'une inefficacité transfusionnelle, qui dans les cas les plus sévères, aboutit à la constitution d'un état réfractaire (ER) (Stanworth et al. B J Haematol 2015;171:297-305).

Les causes à l'origine d'un ER sont multiples, mais dans 20% à 25% des cas, ont une étiologie immune. L'allo-immunisation anti-HLA en est l'étiologie majeure, couvrant 80 à 90% des ER immuns [Doughty et al. Vox Sang 1994; 66:200-205].

Si la déleucocytation (DL) des CP a permis de prévenir [The TRAPS Group New Engl J Med 1997;337:1861-1869] et de réduire très nettement l'alloimmunisation anti-HLA, celle-ci persiste [Van de Watering et al. Transfusion 2003;43:765-771].

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ANTIGENES, MEMBRANE PLAQUETTAIRE ET ANTICORPS

Les plaquettes (PLT) sont un acteur majeur de l'hémostase primaire.

La présence d'auto- et / ou d'allo-anticorps (Acs) dirigés contre les PLT réduit l'efficacité de l'hémostase par deux mécanismes principaux:

- **La destruction des PLT à l'origine d'une thrombopénie**
- **Le dysfonctionnement des molécules impliquées dans l'hémostase lié à la fixation des Acs.**

L'association des deux mécanismes majore les risques hémorragiques notamment lors de la thrombopénie fœtale et néo-natale (TFNN) [Kaplan EMC 1998].

Les antigènes cibles de l'allo-immunisation sont très nombreux.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ANTIGENES, MEMBRANE PLAQUETTAIRE ET ANTICORPS

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

✓ **Les antigènes HLA**

Sur les PLT, seuls les antigènes HLA de classe I sont présents.

- Les Acs apparaissent principalement suite à des transfusions, des grossesses ou des transplantations. Des patients polytransfusés ne développent pas obligatoirement une allo-immunisation anti-HLA [Dutcher el al. Blood 1981;58:1007-1011].

- La destruction des PLT incompatibles est liée à des Acs anti-HLA cytotoxiques mais des Acs non-cytotoxiques peuvent aussi être en cause [Kurz et al. Transfusion 2001;41:771-774].

En pratique, la détection des Acs anti-HLA repose sur le test de lymphocytotoxicité et aujourd'hui, sur la technologie Luminex®.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ANTIGENES, MEMBRANE PLAQUETTAIRE ET ANTICORPS

✓ **Les autres antigènes**

- **Les antigènes plaquettaires spécifiques ou human platelet antigens (HPA)**

  Ces antigènes sont nombreux répartis en 29 systèmes. Seul un nombre très limité est impliqué dans l'allo-immunisation dont les systèmes HPA -1, -3 et -5.

- **L'antigène CD36**
- **Les antigènes de groupe sanguin**

  Les antigènes A et B du système ABO sont présent à la surface des PLT, mais avec une densité moindre par rapport aux globules rouges. La présence des antigènes du système RH n'a pas été démontrée.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

LES CONSEQUENCES DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

La première conséquence de l'allo-immunisation anti-HLA est l'apparition d'une inefficacité transfusionnelle chez le patient détectée par la numération des PLT entre 18 et 24 h après la transfusion.

Si la numération de PLT est inférieure à la valeur attendue, le « corrected count increment » (CCI) est calculé. Une valeur de CCI inférieure à 7 signe une mauvaise réponse.

La seconde conséquence est la constitution d'un ER. Il est présent lorsqu'après une seconde transfusion avec des PLT fraîches (moins de 72 h de stockage) et ABO compatibles et pour une dose adaptée au poids du patient, le CCI demeure inférieur à 7.

Les Acs anti-HLA ne sont cependant pas les seuls à l'origine de ces complications et des associations de différents types d'Acs ne sont pas rares.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

LES CONSEQUENCES DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Par exemple, Kiefel et al., parmi 252 patients d'onco-hématologie, détectaient 108 patients (42,9%) avec Acs anti-HLA et 20 (8%) avec Acs anti-HPA dont 10 avec anti-HPA-5b. Sur les 108 patients avec Acs anti-HLA, 15 sérums contenaient également des Acs anti-PLT spécifiques (Transfusion, 2001;41:766-770).

La transfusion de PLT ABO incompatible est à l'origine d'ER mais favorise également la production d'allo-Acs autres qu'anti-A et -B [Carr et al. Br J Haematol 1990;75:408-413].

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 13ème Congrès de la SFVTT Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

LES CONSEQUENCES DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Comment prévenir cette allo-immunisation ?

La déleucocytation

La réduction de l'allo-immunisation anti-HLA a été obtenue par la DL des CP.

L'étude TRAP a montré un taux de 3% d'Acs lymphocytotoxiques après transfusion de CP poolés déleucocytés, 4% après transfusion de CP d'aphérèse déleucocytés contre 13% chez des patients contrôles (CP non déleucocytés).

Le taux d'ER a été réduit à 4% chez les receveurs de CP soumis à une DL avant stockage contre 14% chez les contrôles [Seftel et al. Blood 2004;103:333-339].

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

LES CONSEQUENCES DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

CP d'aphérèse (CPA) versus mélange de CP (MCP)

L'utilisation de MCP constitués de mélange de couches leuco-plaquettaires prélevées chez plusieurs donneurs expose, en théorie, le receveur à un risque accru d'allo-immunisation (contact avec de multiples antigènes HLA) par rapport à l'administration de CPA (mono-donneur).

Le questionnement vis-à-vis de l'utilisation de MCP est doublé :

- **Du point de vue de la dose de PLT à transfuser au patient**
- **Par rapport au délai de la transfusion suivante. Plus ce délai est court et les transfusions multiples, plus le risque est théoriquement augmenté.**

Cependant, les études ne montrent pas de différence vis-à-vis de ce risque pour les deux catégories de produits.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Lorsqu'une allo-immunisation anti-HLA est présente chez un patient, une sélection des CP est nécessaire en vue d'améliorer le rendement plaquettaire posttransfusionnel.

Cette sélection est rendue plus difficile s'il existe une immunisation anti-HLA poly-spécifique mais également lorsqu'une allo-immunisation contre d'autres antigènes, notamment les HPA, est présente.

Les produits plaquettaires sélectionnés seront des CPA prélevés chez les donneurs retenus.

Sur le plan clinique, l'efficience de la sélection pourra être appréciée par la réduction ou l'arrêt de saignement.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Quatre grandes catégories d'examens permettent de parvenir à une sélection efficiente.

Le cross-match plaquettaire

L'utilisation de PLT prélevées chez un donneur ayant été testé par cross-match avec le plasma (ou le sérum) du patient allo-immunisé anti-HLA augmente le rendement plaquettaire post-transfusionnel.

Dans une étude récente (Transfus Med 2018;28:40-46), Wang et al. ont comparé chez 82 patients allo-immunisés, la transfusion de 82 CPA non sélectionnés et de 480 CPA cross-matchés. Avec les CPA non sélectionnés, le CCI était de 1500 ± 3600 contre 7800 ± 5200 avec les CPA cross-matchés.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 13ème Congrès de la SFVTT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

La recherche d'une identité antigénique HLA entre le receveur et les donneurs potentiels

Le typage HLA du receveur et du donneur doivent être connus (antigènes HLA-A et HLA-B). Cependant, un mismatch pour les antigènes HLA-C peut entraîner un ER [Sato et al, Transfusion 2002;42:302-308].

Les CP potentiels sont sélectionnés et classés à partir du nombre d'identités HLA entre le receveur et le donneur.

Plusieurs niveaux d'identité existent : niveau A correspondant à l'identité complète des 4 antigènes HLA-A et –B, niveau BU, niveau BX,…

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 13ème Congrès de la SFVTT Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

La recherche d'une compatibilité immunologique (définition des antigènes HLA permis)

Le receveur est porteur d'Acs anti-HLA dont la ou les spécificités sont connues.

La spécificité des Acs est initialement établie et régulièrement évaluée (détection d'acquisition de nouvelles spécificités). La sélection des donneurs reposera sur des donneurs ne possédant pas les antigènes contre lequel ou lesquels sont dirigés les Acs du receveur en vue de disposer de CP compatibles.

Les antigènes HLA permis sont définis (technique « single antigen » Luminex®).

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

La compatibilité épitopique HLA (logiciel HLAMatchmaker)

La compatibilité HLA est prédite au niveau moléculaire en utilisant le logiciel HLAMatchmaker. Une identification des épitopes immunogènes (eplets) correspondant à des séquences de 3 acides aminés (séquences linéaires ou conformationnelles) sur lesquelles peuvent se fixer des Acs (région accessible des molécules HLA) est réalisée.

Le logiciel trouvera les antigènes les plus proches, à l'échelon moléculaire, entre le receveur et le donneur, donc les moins susceptibles de provoquer une réponse immune chez le receveur.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Des mismatchs « acceptables » peuvent être identifiés chez des receveurs thrombopéniques avec ER [Brooks et al. Transfusion 2008;48:2159-2166].

Pai et al. [Transfusion 2010;50:2318-2317] ont montré que la compatibilité épitopique donne des résultats similaires à l'identité antigénique de niveau A ou BU sur le CCI à 1 heure chez des patients avec pathologie hématologique et réfractaires.

Une étude récente d'O'Rafferty et al. [Transfus Med 2017;27:369-374] a confirmé que la sélection des CP avec le logiciel HLAMatchmaker donnait de bons résultats post-transfusionnels.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Comment procéder devant une association d'allo-immunisations, allo-immunisation anti-HLA et anti-HPA par exemple ?

Situation peu fréquente, elle peut s'avérer de gestion délicate en particulier si le patient présente un ER.

En cas d'urgence vitale (liée à une hémorragie), le recours à des CP non sélectionnés est pratiqué.

La sélection sera double, portant sur les Acs anti-HLA et anti-HPA du patient.

Si aucun donneur HLA et HPA compatible n'est trouvé, la compatibilité HPA du donneur sera privilégiée au moment de la sélection.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

COMMENT SELECTIONNER LES CP CHEZ LES PATIENTS AVEC ALLO-IMMUNISATION ANTI-HLA

Comment gérer des patients avec une large allo-immunisation pour lesquels aucun donneur compatible n'a été trouvé ?

- La **transfusion de hautes doses de PLT** n'est effectuée qu'en cas de saignement [Vassalo et al. Transfusion 2014;54:1180-1191].
- Une réduction du titre des Acs peut être tentée via **l'administration d'immunoglobulines humaines intra-veineuses**, la pratique d'**échanges plasmatiques.**
- La **perfusion continue de PLT** représenterait une potentielle méthode de désensibilisation à l'allo-immunisation anti-HLA de classe I lorsqu'il existe un ER [Carter et al. Blood 2017;130 Suppl 1:4925].

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

CONCLUSION

Une inefficacité post-transfusionnelle ou un ER reste, en pratique clinique, des situations fréquentes, notamment pour des patients d'hématologie et d'oncologie lorsque des transfusions répétées de PLT sont nécessaires.

Si la DL et sa mise en place systématique ont permis de réduire significativement l'allo-immunisation anti-HLA chez les receveurs, celle-ci demeure.

Aujourd'hui, le recours à différentes techniques disponibles parvient, au quotidien, à assurer une sélection efficiente des CP, y compris chez des patients poly-immunisés HLA ou présentant des allo-immunisations associées (HLA et HPA).

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci de votre attention

Contact

Pr Olivier GARRAUD

- e-mail : ogarraud@ints.fr
- Tél. : +33 (0)1 44 49 31 87,

Dr Pierre MONCHARMONT

- e-mail : pierre.moncharmont@efs.sante.fr
- Tél. : +33 (0)4 78 65 60 76.

2018 © 13ème Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.