

Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs

Purpura Post-Transfusionnel (PPT)

Qu'est-ce qu'un purpura post-transfusionnel et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?.....	2
Quand suspecter un purpura post-transfusionnel et comment en faire le diagnostic ?.....	4
Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?.....	6
Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?.....	7
Quelle procédure d'information et de notification appliquer ?.....	8
Glossaire.....	10
Logigramme décisionnel.....	11

Qu'est-ce qu'un purpura post-transfusionnel et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

Définition et physiopathologie du purpura post-transfusionnel

Le purpura post-transfusionnel (PPT) correspond à l'apparition d'une thrombopénie majeure, classiquement inférieure à 20 G/L, de 2 à 15 jours après transfusion d'un produit sanguin labile (PSL). Les premiers cas ont été décrits en 1959.

Il s'agit d'une complication grave, puisque les taux de décès sont habituellement évalués entre 5 et 10 %, principalement par hémorragie cérébro-méningée.

Physiopathologie

Le PPT apparaît comme une réponse anamnesticque après une allo-immunisation antiplaquettaire.

Ces anticorps apparaissent à la suite d'une grossesse, d'une transfusion ou exceptionnellement d'une transplantation, ce qui explique que les cas de PPT se rencontrent très majoritairement chez les femmes.

Les antigènes les plus fréquemment en cause sont les antigènes HPA-1a (la présence de l'antigène HLA-DR 3*0101 est un facteur immunogénétique favorisant l'apparition des allo-anticorps chez ces patients), HPA-5a et 5b.

Les immunisations contre d'autres antigènes plaquettaires sont beaucoup plus rares (anti-HPA - 3a, -2b, -15a et -15b). L'iso-immunisation anti-CD36 a aussi été impliquée.

Le purpura post-transfusionnel par transfert passif d'anticorps présents chez le donneur a été à l'origine de cas sévères avec décès.

Des patients HPA-1b/1b, ayant présenté un premier épisode de PPT et conservant des allo-anticorps anti-HPA-1a qui ont reçu ultérieurement des transfusions de plaquettes HPA-1a, n'ont pas présenté un nouvel épisode de PPT. La récurrence d'un PPT est donc impossible à prévoir.

Lors d'un PPT, les patients détruisent, non seulement les plaquettes transfusées, mais aussi leurs propres plaquettes. Quatre mécanismes ont été proposés :

- L'adsorption de complexes antigène-anticorps sur les plaquettes

Ces complexes se composeraient d'anticorps et de fragments de plaquettes transfusées. Ils se fixeraient sur les plaquettes par leur fragment Fc, la plaquette portant à sa surface le récepteur correspondant. Les plaquettes seraient détruites par le système macrophagique.

- La fixation d'antigènes plaquettaires solubles

Des antigènes plaquettaires solubles viendraient s'adsorber sur les plaquettes du receveur qui seraient ensuite reconnues par l'anticorps et détruites. Il a été montré que l'antigène HPA1a, présent dans le plasma de sujets HPA-1a, pouvait se fixer sur des plaquettes HPA-1a négatif.

- L'existence d'anticorps avec réaction croisée

Certains anti-HPA-1a présenteraient une poly-spécificité et reconnaîtraient un épitope commun aux antigènes HPA-1a et HPA-1b.

- La production d'auto-anticorps parallèlement aux allo-anticorps

Le mécanisme n'est probablement pas univoque.

Epidémiologie

Elle n'est pas établie de façon fiable à ce jour.

Classiquement, le PPT est considéré comme rare, et les données d'hémovigilance vont en ce sens. La comparaison entre l'absence de cas français et les cas notifiés dans un système d'hémovigilance moins détaillé comme le Serious Hazard Of Transfusion (SHOT) britannique permet cependant de suspecter fortement une sous-déclaration des PPT en France, probablement en raison d'un sous-diagnostic.

Cette observation est corroborée par les données d'incidence de deux études [Shtalrid et al. The Israel Medical Association Journal 2006 ;8 :672-4, Metcalfe Vox Sanguinis 2004 ;87 (Suppl. 1) :582-6], qui varient de 1/24.000 à 1/100.000 produits sanguins labiles.

Dans les derniers rapports publiés par le comité anglais (SHOT) il est bien noté une diminution considérable des cas de PPT depuis l'introduction de la déleucocytation.

Quand suspecter un purpura post-transfusionnel et comment en faire le diagnostic ?

Diagnostic positif

Le diagnostic de PPT est suspecté lorsque dans les jours suivants une transfusion d'un PSL, une thrombopénie sévère apparaît. La thrombopénie est majeure, classiquement inférieure à 20 G/L.

L'intensité de la thrombopénie peut être appréciée en se référant à la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les toxicités de la chimiothérapie (version du 17 juin 2009)

La classification va du grade 0 au grade 4. Une thrombopénie supérieure à 100 G/L est de grade 0, comprise entre 75 et 99 G/L de grade 1, entre 50 et 74 de grade 2, entre 25 et 49 de grade 3 et inférieure à 25 G/L de grade 4.

Celle-ci s'accompagne de signes cliniques tels qu'un purpura auquel peuvent être associés des épistaxis, une hématurie, des hémorragies viscérales (gastro-intestinales) ou intracrâniennes.

Tous les types de produits sanguins labiles ont été impliqués : concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes et exceptionnellement plasma frais congelé.

Au moment de la transfusion, la plupart des patients peuvent présenter hypotension, hypertension, frissons ou fièvre.

Il est par contre très difficile d'évoquer un PPT chez un patient qui est déjà thrombopénique avant la transfusion.

C'est la preuve immunologique qui affirme le diagnostic de PPT avec mise en évidence d'un allo-anticorps anti-plaquette spécifique. Au moment de l'effet indésirable, le titre de l'allo-anticorps est très élevé. La réalisation du groupage plaquettaire par biologie moléculaire met en évidence l'absence de l'antigène correspondant chez le receveur atteint. Un mélange d'anticorps anti-plaquettes peut être détecté et une association avec des anticorps anti-HLA de classe I peut être observée (la plaquette ne porte pas d'antigène HLA de classe II). Les anticorps anti-plaquettes peuvent persister pendant plusieurs années. Les examens sont effectués par un laboratoire spécialisé en immunologie plaquettaire. A défaut, le demandeur contactera un laboratoire d'histocompatibilité qui l'orientera pour l'envoi des prélèvements dans des conditions appropriées.

Diagnostic différentiel

L'apparition brutale d'une thrombopénie majeure doit faire évoquer un PPT s'il y a eu transfusion récente, mais doit faire discuter quatre diagnostics différentiels portant sur les thrombopénies périphériques d'apparition rapide.

La thrombopénie post-transfusionnelle par transfert passif d'anticorps [donneur(se) immunisé(e)] est à évoquer mais le traitement initial sera similaire. La thrombopénie survient alors beaucoup plus précocement.

- La thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Il existe deux tableaux cliniques.

- la thrombopénie d'apparition précoce, modérée et réversible (TIH de type I). Elle n'impose pas l'arrêt de l'héparino-thérapie.
- la thrombopénie d'apparition plus tardive, sévère avec manifestations thromboemboliques artérielles ou veineuses fréquemment associées (TIH de type II). L'arrêt immédiat de l'héparine est impératif. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-complexe « héparine-facteur 4 plaquettaire » mais qui peuvent être négatifs. D'autres cibles antigéniques peuvent être en cause : interleukine 8, neutrophil-activating-peptide 2...

- Les thrombopénies médicamenteuses

La thrombopénie médicamenteuse immuno-allergique apparaît brutalement et est généralement sévère. Le diagnostic repose sur les arguments chronologiques [méthode d'imputabilité française en pharmacovigilance ; l'argument de réintroduction doit être discuté au cas par cas (il est contre-indiqué en cas de neutropénie médicamenteuse)]. La mise en évidence d'anticorps anti-plaquettes d'origine immuno-allergique liés au médicament en cause voire à un métabolite peut apporter une aide au diagnostic. L'arrêt du médicament en cause et sa non-utilisation à vie s'impose chez le patient porteur de tels anticorps.

Si ce diagnostic est retenu, le centre régional de pharmacovigilance sera informé pour la rédaction d'une déclaration de pharmacovigilance.

- La thrombopénie des syndromes infectieux
- La coagulation intravasculaire disséminée

D'autres diagnostics doivent également être évoqués :

- Les thrombopénies transitoires post-chirurgicales

En milieu chirurgical ou en réanimation, des thrombopénies transitoires sont observées notamment après une chirurgie sous circulation extra-corporelle.

Les anticorps anti-plaquettes spécifiques induisent chez le receveur, une inefficacité transfusionnelle. Les causes à l'origine de la persistance de la thrombopénie, malgré la transfusion de plaquettes, sont à rechercher.

Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?

1. Le traitement du PPT

Les immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses sont actuellement le traitement de choix.

Elles sont utilisées à dose élevée (1g/kg/jour sur 2 jours).

2. La conduite transfusionnelle

La règle est de ne pas transfuser de plaquettes car elles peuvent aggraver le tableau clinique.

Les plaquettes non phénotypées sont inefficaces. Les plaquettes phénotypées et compatibles le sont également car elles sont aussi détruites.

L'attitude doit cependant être nuancée. La transfusion de quantités importantes de plaquettes compatibles peut néanmoins permettre d'augmenter transitoirement le taux de plaquettes et de passer la période critique en assurant l'hémostase.

L'association transfusion de plaquettes compatibles et injection intraveineuse d'immunoglobulines humaines polyvalentes a été efficace dans certains cas rapportés.

A distance de l'épisode de PPT et si l'existence d'anticorps anti-plaquettes a été prouvée, des plaquettes compatibles doivent être utilisées.

3. Mesures préventives

La récurrence du PPT lors d'un nouvel épisode transfusionnel est imprévisible.

Les patientes ayant des antécédents de thrombopénie foetale et néonatale par allo-immunisation anti-plaquettes spécifiques doivent être informées du risque de PPT et bénéficier de transfusion de plaquettes compatibles si la transfusion est programmée. En cas de transfusion urgente, une surveillance régulière de la numération plaquettaire après tout épisode transfusionnel est nécessaire.

Lors d'un PPT passif, le(la) donneur(se) découvert porteur d'allo-anticorps anti-plaquettes est potentiellement dangereux(se).

Dès suspicion d'un PPT passif, l'information immédiate du service de distribution de l'ETS (EFS ou CTSA) est nécessaire pour que ce dernier puisse prendre, le cas échéant, les mesures de blocage nécessaires sur les autres PSL issus des dons incriminés et destinés à un usage thérapeutique direct. Le donneur est convoqué pour une recherche d'anticorps anti-plaquettes et, en cas de découverte d'allo-anticorps, un groupage plaquettaire pour le système en cause est réalisé. Le donneur est ajourné définitivement du don.

La mise à disposition de plaquettes compatibles repose sur des donneurs de sang dont le groupage plaquettaire est connu à l'avance. Le fichier de ces donneurs doit être régulièrement mis à jour afin d'assurer l'obtention des produits plaquettaires phénotypés dans les meilleures conditions et délais.

Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?

Le diagnostic de PPT repose sur :

- la numération de formule sanguine qui met en évidence une thrombopénie, habituellement sévère, qui peut être associée à une anémie, conséquence du syndrome hémorragique.
- les examens d'immunologie plaquettaire
- le myélogramme n'est pas nécessaire, comme dans toute thrombopénie isolée d'apparition brutale.

Ils sont fondamentaux pour porter le diagnostic de PPT avec :

- la recherche d'anticorps anti-plaquettes spécifiques [le test de référence est le « Monoclonal Antibody specific Immobilization of Platelet Antigen » (MAIPA) ; test d'immunocapture, test d'immunofluorescence].

Un ou plusieurs anticorps spécifiques sont détectés. Ils peuvent être associés avec des anticorps anti-HLA.

- le génotypage plaquettaire permet de vérifier l'absence du ou des antigènes correspondant aux anticorps détectés.

Quelle procédure d'information et de notification appliquer ?

Signalement

L'observation de tout EIR lors d'une transfusion doit impérativement donner lieu à un signalement immédiat auprès de l'ETS pour que ce dernier puisse, le cas échéant, bloquer d'autres produits sanguins labiles potentiellement à risque tant que le diagnostic différentiel n'a pas été mené à son terme.

Ce signalement est aussi fait vers le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé (ES).

Déclaration dans l'application e-fit

Le PPT constitue un effet indésirable receveur (EIR) qui doit être déclaré sur e-fit. La fiche d'effet indésirable receveur (FEIR) est complétée selon les modalités habituelles, en précisant notamment les données suivantes :

- Dates de la transfusion et date de survenue de l'effet indésirable

Ces dates doivent être correctement renseignées, la période de latence constituant l'un des éléments du diagnostic positif.

- Orientation Diagnostique :

Purpura.

- Gravité :

La gravité sera codée en grade 2 (sévère), voire en grade plus élevé en fonction de la prise en charge qui aura été nécessaire pour le patient.

- Produits sanguins labiles :

Concentré plaquettaire (CPA et / ou MCP) et nombre de CPA et / ou de MCP transfusés.
Concentré de globules rouges (CGR)
Plasma (PFC)

- Mesures préventives (3.5 de la FEIR) :

Blocage des PSL par EFS ou CTSA.

- Imputabilité :

L'imputabilité sera cotée de la manière suivante :

Imputabilité certaine (3), si les critères suivants sont réunis :

- Présence d'allo-anticorps anti-plaquettes spécifiques chez le receveur.
- Présence du ou des allo-antigènes plaquettaires correspondants chez le donneur.

Imputabilité probable (2), si les critères suivants sont réunis :

- Présence d'allo-anticorps anti-plaquettes spécifiques chez le receveur.

Imputabilité possible (1), si le contexte clinico-biologique est compatible et que les diagnostics différentiels ont été exclus, mais que les examens d'immunologie plaquettaire n'ont pas été pratiqués.

Imputabilité exclue-improbable (0), dans les autres cas.

Glossaire

CGR	: Concentré de Globules Rouges
CPA	: Concentré de Plaquettes d'Aphérèse
CTSA	: Centre de Transfusion Sanguine des Armées
EFS	: Etablissement Français du Sang
ES	: Etablissement de Santé
ETS	: Etablissement de Transfusion Sanguine
EIR	: Effet Indésirable Receveur
FEIR	: Fiche d'Effet Indésirable Receveur
G/L	: giga par litre
HLA	: Human Leucocyte Antigen (<i>Complexe Majeur d'Histocompatibilité</i>)
HPA	: Human Platelet Antigen (<i>antigène spécifique des plaquettes</i>)
MAIPA	: Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigen
MCP	: Mélange de Concentrés de Plaquettes
PFC	: Plasma Frais Congelé
PPT	: Purpura Post-Transfusionnel
PSL	: Produit Sanguin Labile
RNHV	: Réseau National d'Hémovigilance (groupe de travail la commission nationale d'HV)
SHOT	: Serious Hazard Of Transfusion
TIH	: Thrombopénie Induite par l'Héparine

FICHE TECHNIQUE PURPURA POST-TRANSFUSIONNEL

