

# Les antigènes plaquettaires et d'histocompatibilité en médecine transfusionnelle

Dr. S. Waldvogel

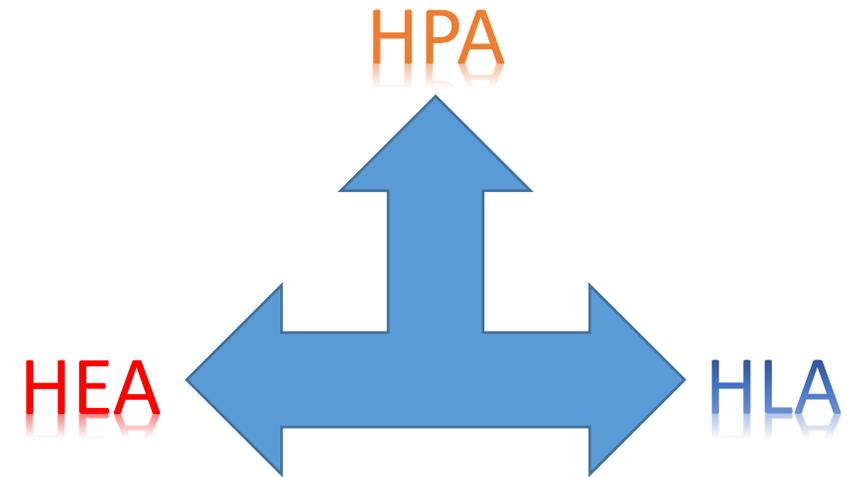
Genève

Cours de formation continue de Neuchâtel

9 novembre 2018

# HLA/HPA et transfusion

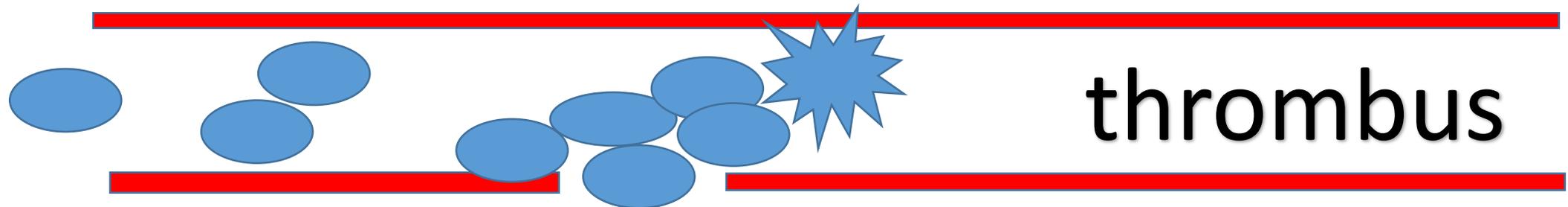
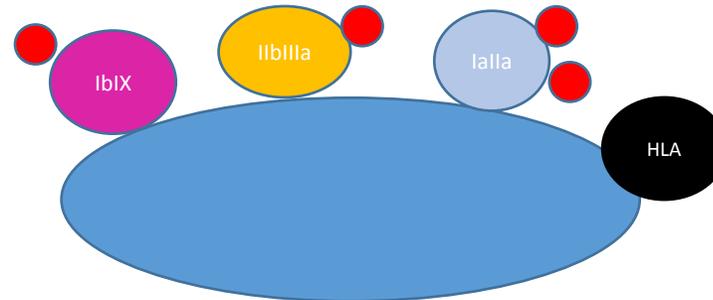
- Les antigènes plaquettaires (Human Platelet Antigens)
- Les antigènes d'histocompatibilité ou leucocytaires (Human Leucocyte Antigens)
- 3 situations cliniques :
  - Immunisation HLA complexe
  - Immunisation HPA et HLA
  - Immunisation HLA et HEA



# Human Platelet Antigens

- Epitopes portés par des glycoprotéines essentielles dans l'hémostase primaire (adhésion, agrégation...):

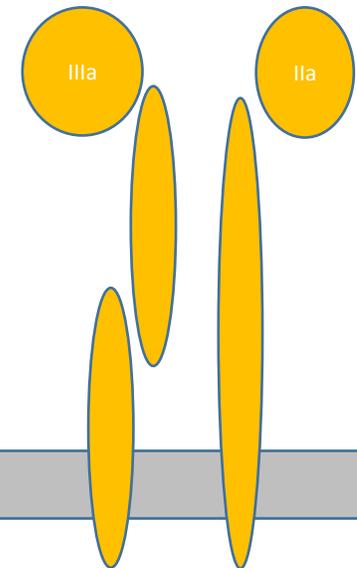
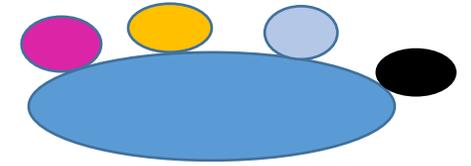
- GP IIb-IIIa
- GP Ib-IX
- GP Ia IIa



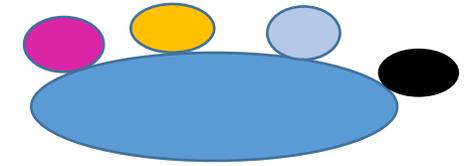
Matrice sous-endothéliale

# GP IIb IIIa ( $\alpha$ IIb- $\beta$ 3, intégrine)

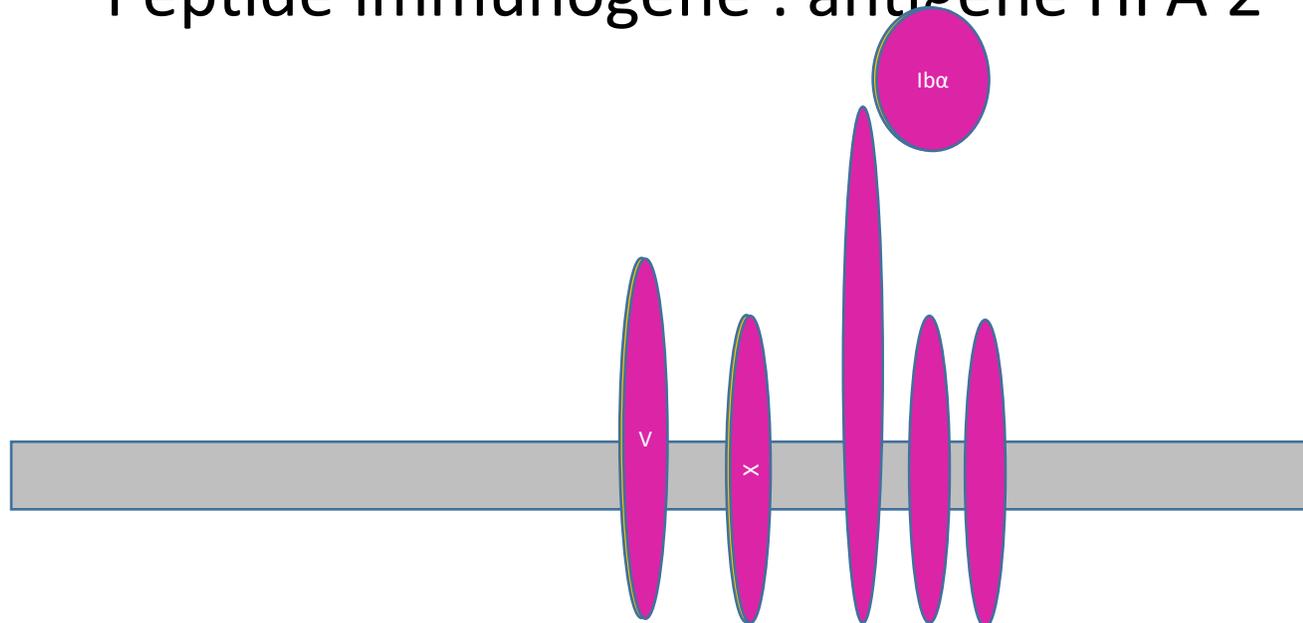
- Récepteur du fibrinogène : agrégation
- Absence de GP fonctionnelle : thrombasthénie de Glanzmann (hémorragies modérées à sévères, morphologie et numération plaquettaire normale)
- Peptide immunogène : antigènes HPA 1 et HPA 3
- Inhibiteur thérapeutique : Abciximab, Tirofiban...



# GP Ib-IX-V



- Récepteur du Von Willebrand: adhésion
- Absence de GP fonctionnelle : syndrome de Bernard Soulier (hémorragies modérées à sévères, thrombopénie, plaquettes géantes)
- Peptide immunogène : antigène HPA 2



# Typage plaquettaire

- Nomenclature internationale 1990\* : HPA (human platelet antigen).
- Un antigène se définit par l'identification de son anticorps.
- 6 systèmes bi-alléliques (SNPs) : HPA-1a/b, -2a/b, -3a/b, -4a/b, -5a/b, et 15a/b
- 15 antigènes : HPA-6bw, -7bw, -8bw, 9bw (2% TNN).....29bw,
- Exemple : HPA-1a/b, glyoprotéine GPIIIa, complexe moléculaire GP II-IIIa, CD 61, Zwa/b anciennement, polymorphisme Leu/Pro<sup>33</sup>

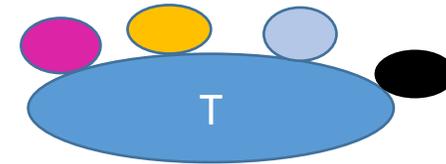
[\\*https://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/table1.html](https://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/table1.html)

Vox Sanguinis, 2003, p 240-5

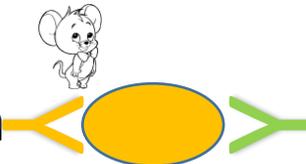
# Identification d'anticorps plaquettaires

## Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen (MAIPA) :

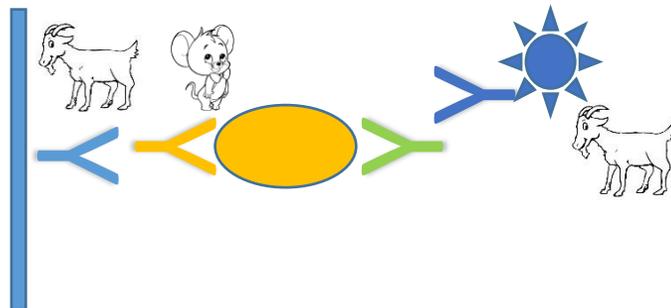
- Réactif «antigénique» = plaquettes
- Etapes :



1. Incubation serum patient et anticorps monoclonal de souris avec plaquettes-test

2. Lyse et centrifugation 

3. Immobilisation du complexe : antigène-anticorps (souris et humain)



# HPA et signification clinique

1. Thrombopénie foétales/néonatales par allo-immunisation anti-plaquettaire materno-foétale
2. Purpura thrombotique idiopathique (test à relativement faible valeur prédictive, auto-anticorps liés)
3. Réactions transfusionnelles, purpura post-transfusionnel

Remarque : allèle b = basse fréquence

# Thrombopénie fœtales/néonatales par allo-immunisation anti-plaquettaire materno-fœtale

- Equivalent de l'anémie fœtale/néonatale allo-immune
- 1<sup>er</sup> né peut être atteint
- Risque : hémorragie cérébrale fœtale,...
- Incidence : 1/800 naissances (population caucasienne)
- Diagnostic : MAIPA maternel et génotype (père et mère)
- HPA 1a, 3a, 5b (les plus fréquents)
- Traitement maternel : haute dose d'immunoglobuline
- Physiopathologie en lien avec l'incompatibilité et le FcRN fœtal (Chen et al. Blood 2010)

# Thrombopénie fœtales/néonatales par allo-immunisation anti-plaquettaire materno-fœtale : prise en charge

- Transfusion maternelle de CP HPA compatible (si nécessaire à l'accouchement)
- Transfusion CP HPA compatible du nouveau-né (<30 G/L)
  - In utero : CP compatibles
  - Naissance : CP compatibles ou maternels; non compatible (2<sup>e</sup> choix) possible, surtout si traitement d'immunoglobuline maternel durant la grossesse.
- Prévoir une surveillance de la formule sanguine du nouveau-né, dans les 7 premiers jours de vie.
- Remarque : En l'absence d'inactivation, les CP intra-familiaux doivent être irradiés!

# Registre suisse : [www.hpa-hla.org](http://www.hpa-hla.org)

Laboratoire d'hémostase spéciale HUG



- [Accueil](#)
- [Abandonner](#)
- [Donneurs](#)
- [Rechercher](#)
- [Institutions](#)
- [Intervenants](#)
- [Données personnelles](#)
- [Documents](#)
- [Menu gestion](#)

### Génotypes HPA des donneurs suisses

**critères de sélections**

Institution : **Genève CTS - HUG**

Groupe sanguin ABO Rhesus  
à inclure :      
à exclure :

Sexe : M  F

Transfusions à Oui  Non   
exclure :

Grossesses à Oui  Non   
Fausses couches (2ème ou 3ème tr.) exclure :

CMV : négatif  positif  indifférent

Typisation HPA 1a 1b 2a 2b 3a 3b 5a 5b  
à inclure :          
à exclure :

**Rechercher**

Donneur	Institution
<a href="#">8237</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">27715</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">36767</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">0211435</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">27265</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">0258266</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">23980</a>	Genève CTS - HUG
<a href="#">11888</a>	Genève CTS - HUG



# Purpura thrombopénique idiopathique

- Auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes plaquettaires :  
GP Ib-IX et GP IIb-IIIa.
- La sérologique HPA n'est pas un critère diagnostique, l'ITP est un diagnostic d'exclusion (exclure cause infectieuse, tumorale, médicamenteuse, obstétricale et microangiopathie).
- La transfusion de CP est considérée comme non/peu efficace.



# Réaction transfusionnelle sur allo-immunisation HPA, **purpura post-transfusionnel** (post-transfusion purpura)

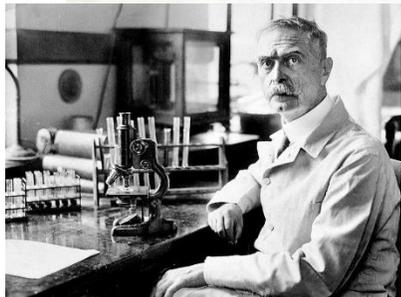
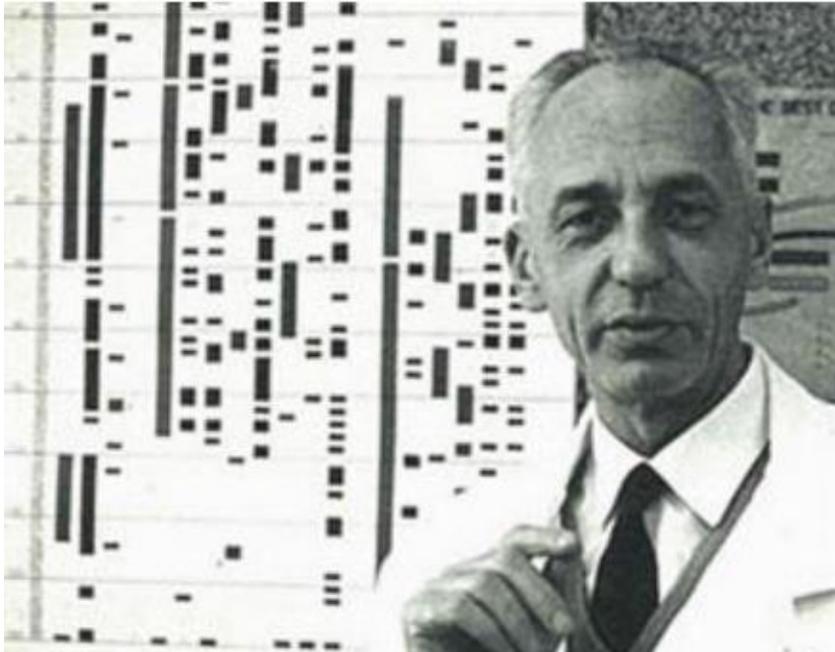
- Thrombocytopénie profonde et brutale induite par un PSL contenant des plaquettes (J-7 à 10).
- Réactions transfusionnelles souvent symptomatiques
- Mécanisme : allo-immunisation HPA (anti-1a>>, -3a, -3b et -4b)
- Traitements potentiels : immunoglobulines, corticostéroïdes et échanges plasmatiques.
- Lavage des CE (éviter les contaminations plaquettaires) et transfusion de CP HPA compatibles
- FR : femmes multipares



# Taux résiduel de plaquettes dans les plasmas unitaires.

	Volume en ml	Globules blancs	Globules rouges	Plaquettes en $10^9/L$
<b>Spécification</b>	Q=180-330ml F=156ml	$< 1 \times 10^6 / \text{unité}$	$< 6 \times 10^9 / L$	$< 50 \times 10^9 / L$
<b>Valeurs moyennes CQ32350 (poches homme 1 filtre CE + 1 filtre plasma)</b>	256	0.016	0.028	7
<b>Spécification</b>	F=156ml	En $\times 10^9 / L$	$< 6 \times 10^9 / L$	$< 50 \times 10^9 / L$
<b>Valeurs moyennes CQ32250 (poches femme 1 filtre CE, plasma non-déleucocyté pour le fractionnement )</b>	270	0.017	0.268	18

# Antigènes d'histo-compatibilité : human leucocyte antigen

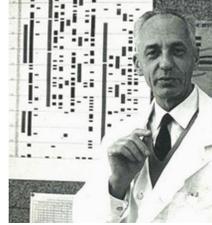


Jean Dausset  
Prix Nobel 1980

- 1959 : premier succès de transplantation d'organe avec immuno-suppresseur
- Système polygénique composé de gène très polymorphiques :  
B>A>C>DRB1>>>DQB1
- Protéines impliquées dans la présentation des peptides antigéniques : immunogéniques.
- >6600 allèles et >4900 protéines

# Allo-immunisation HLA ou HEA : causes

## HLA



- Grossesse
- Transfusion
- Transplantation

## HEA ou HPA



- Grossesse
- Transfusion

# Immunisation HLA ou HEA/HPA : complications

## HLA

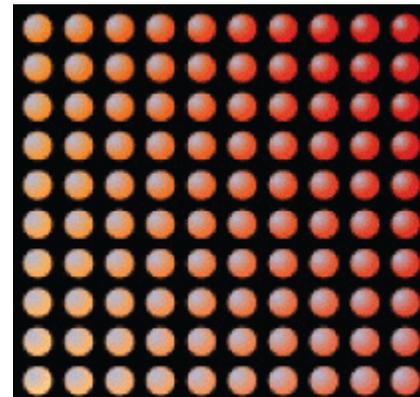
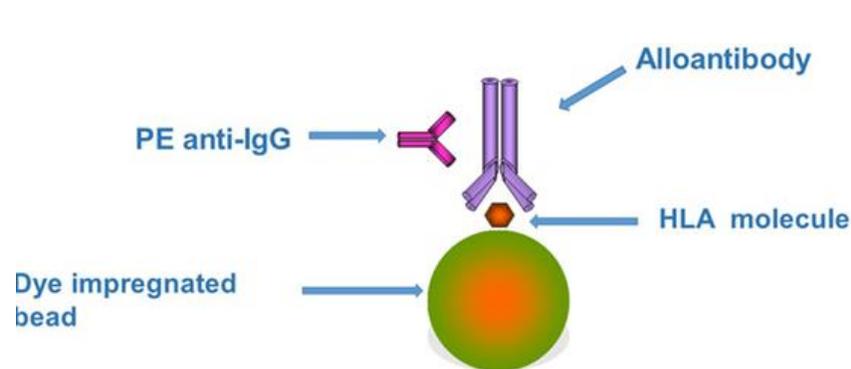
- ~~Ø~~
- Transfusion :
  - Syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI)
  - Réaction greffe contre hôte
  - Transfusion CP inefficace
- Transplantation : rejet
- Immunisation HPA/HEA et HLA

## HEA ou HPA

- Grossesse : cytopénie néonatale/foetale
- Transfusion : réaction clinique, transfusion réfractaire

# Anticorps anti-HLA : diagnostic

- PRA : Panel Reactive Antibodies (microlymphocytotoxicité)
- ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)
- Luminex<sup>®</sup> :
  - Permet une analyse sérologique de haute résolution
  - Technique de cytométrie en flux utilisant des billes de polystyrène de fluorescence différente.



# HLA et transfusion : messages

- Les leucocytes résiduels d'un PSL leuco-réduit peuvent induire une immunisation.
- L'irradiation des PSL ne diminue pas les risques d'immunisation HLA
- 30% femmes développent des anti-HLA après leur 2e grossesse
- HLA I : cellules nucléées et plaquettes (transfusion)
- HLA II : lymphocytes B, monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes T actives, granulocytes actives.

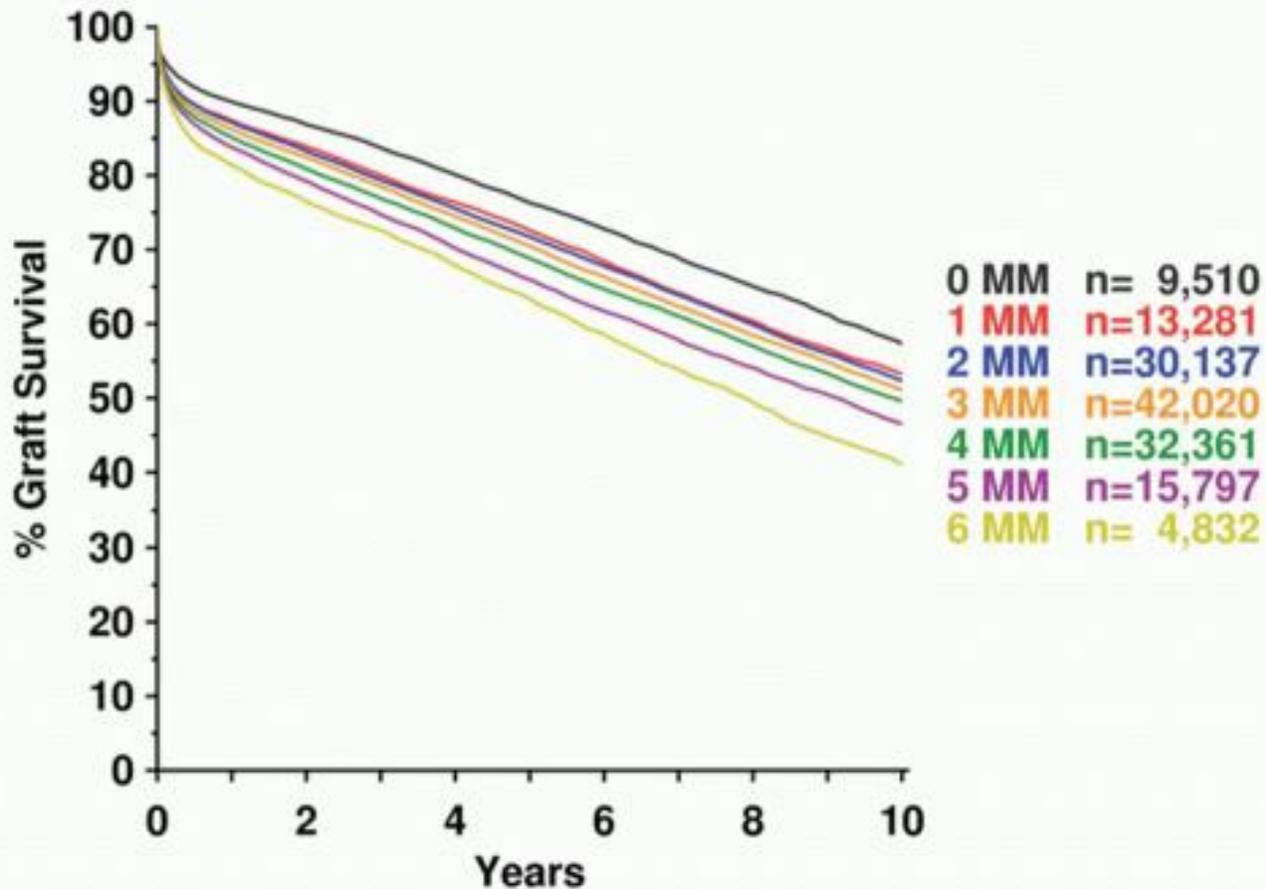
# Residual leucocytes (quality control 2017, Geneva, Swiss specificity : $<1.10^6$ /unit)

Blood product	Residual leukocytes per unit
Erythrocytes (h-f)	0,06-0,05
Platelets (buffy coat and apheresis)	0,230
Plasma	0,016



# Rejet en transplantation : éviter les immunisations de type HLA en transfusion

Deceased Donor, First Kidney Transplants 1985-2009



Donors specific antibodies (DSA)

Eviter la transfusion de mélanges plaquettaires

# Transplantation de cellules souches haploidentiques

- Une stratégie de transplantation qui est en augmentation ces dernières années par rapport à la transplantation non apparentée :
  - Bons résultats thérapeutiques
  - Simplicité et rapidité (délai de recherche de donneur non apparenté) de prise en charge
- Candidats au don : fratries, parents et enfants également.



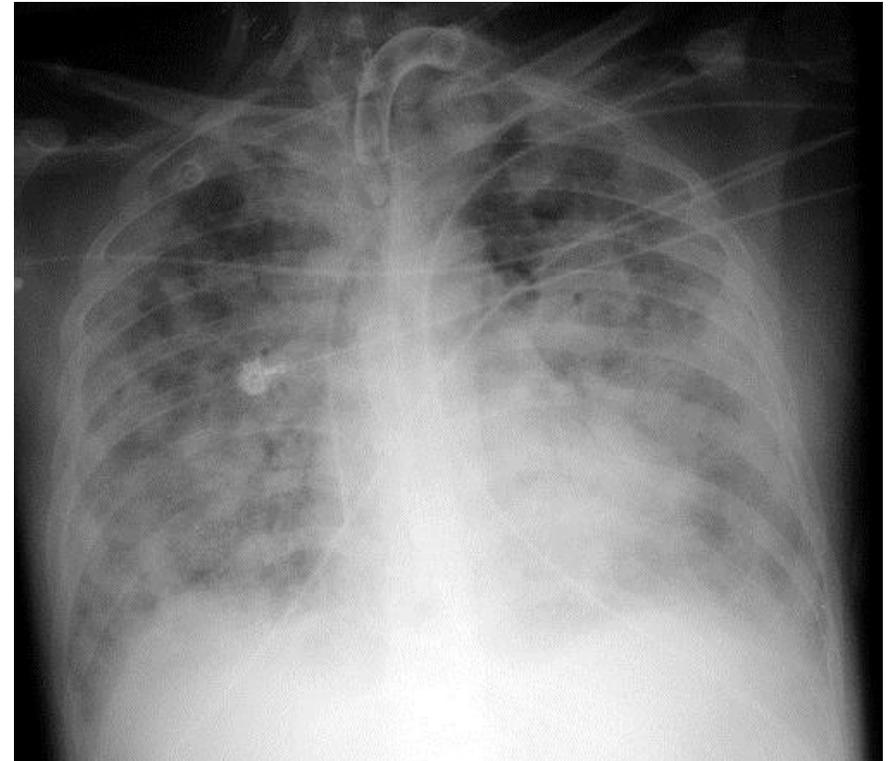
## Haploidentical transplant with post-transplant cyclophosphamide versus matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia

Stefan O. Ciurea, Mei-Jie Zhang, Andrea A. Bacigalupo, Asad Bashey, Frederick R. Appelbaum, Omar S. Aljitalawi, Philippe Armand, Joseph H. Antin, Junfang Chen, Steven M. Devine, Daniel H. Fowler, Leo Luznik, Ryotaro Nakamura, Paul V. O'Donnell, Miguel-Angel Perales, Sai Ravi Pingali, David L. Porter, Marcie R. Riches, Olle T.H. Ringdén, Vanderson Rocha, Ravi Vij, Daniel J. Weisdorf, Richard E. Champlin, Mary M. Horowitz, Ephraim J. Fuchs and Mary Eapen

Eviter la transfusion de mélanges plaquettaires

# TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)

- Risque 1/83 000 (Ozier, 2011) :  
plasma unitaire > CP > CE
- Mortalité 7%
- Immunologique : Anti-HLA I et II et anti-HNA3a (prévention partielle : **donneur masculin**)
- Non immunologique : modificateurs de la réponse biologique : lipides, produits de dégradation cellulaire...(prévention produits frais)
- Critères diagnostics : consensus adaptés par Goldman 2005.



Dans les 6 heures post-transfusionnelles

# Réaction greffe contre hôte transfusionnelle : TA-GVHD

- Prévenue par l'irradiation (25-35 Gray) : le seul traitement est la prévention!
- Causes : immunosuppression T du patient ou manque de disparité HLA entre patient et donneur.
- Atteinte (mortelle) cutanée, digestive, hépatique, médullaire...
- 2-30 jours après la transfusion
- Pronostic très sombre : 87-100% de mortalité
- Risque plus élevé avec les PSL frais (>< TRALI)

# Indications à l'irradiation des PSL

## Déficit fonctionnel T

- Acquis :
  - Médicament : Anti-CD 52 (Campath), Fludarabine, Cladribine, ATG (serum anti-lymphocytaire)
  - Néoplasie : Hodgkin (?)
  - Greffe de CSH
- Congénital : severe combined immuno-deficiency, Wiskott Aldrich
- Prématurité, transfusion in utero et néonatalogie (moins d'évidence)

## Donneur HLA compatible

- Transfusion par un donneur familiale
- Transfusion par donneur HLA compatible

# Transfusion plaquettaire inefficace immune

- Diagnostic :

- Anti-HLA identifiés (allo-immune) et
- 2<sup>e</sup> transfusion, ABO compatible et frais inefficace à 1h :

- $CCI (< 7) = \frac{PLT\ post - PLT\ pré * surface\ corporelle\ m^2 * 100}{nombre\ de\ plaquettes\ transfusées}$

- Autre étiologie : splénomégalie, médicament , fièvre, hémorragie...

# Relation entre le génotype HLA et l'immunisation HEA/HPA

- Association : anti-HEA et anti-HLA HLADRB1\*15  
(Verduin et al. Transfusion 2016)
- Association : Anti-HPA1a et HLADRB3\*0101  
(Abbey, Transfusion medicine 1992)

# Effet immunosuppresseur global du traitement préventif d'immunoglobuline anti-D (REDSII)

- Etude rétrospective de donneuses avec antécédent(s) de grossesse et < 40 ans (N=1904, supposées avoir reçu des prophylaxie anti-D anténatale), comparant une population D positive avec une population D négative : RR 0.58 (95%CI, 0,4-0,83) d'immunisation.
- Pas de distinction entre les mêmes populations > 40 ans.
- Risque maintenu après une analyse de sous-groupes : parité, délai depuis la dernière grossesse, fausse couche et transfusion.

# Cas clinique 1 : anti-HLA complexe (2011)

- Patiente multipare, LMA sans donneur apparenté HLA identique disponible. Groupe O négatif.
- Génotype HLA : **A24.02, A30.02**, B45.01 , B53.01
- Induction : 40 CE et 24 CP (hémorragie digestive)
- Anti-HLA :
  - Anti-HLA classe I > 2000 MFI : A31, A80, B58, B33, A29, A74, A34, B39, A3,A1, A36, A30, A67, B38, B68... **Anti-HLA A 24.03 (MFI : 5479) et anti-A30.01 (MFI : >10 000).**

**Grefe haploïdentique de sa fille : cross-match**

# Cas clinique 2 : immunisation HPA et HLA (2017 )

- Patiente multipare. LMA avec projet transplantation CSH haploïdientique (fils), HPA **5ab**, incompatibilité majeure

Analyse	Valeur	Unité	Réf./Seuil
(na) thrombocytes, anticorps anti-, circulants	<b>POSITIF</b>		
(na) thrombocytes, anticorps anti-, panel	<b>POSITIF</b>		

Fréquence allélique 5b : 0.11

## Conclusions

Confirmation de la présence d'anticorps antiplaquettes circulants qui sont de 2 types :

- allo-anticorps anti-HPA-5a ;
- anticorps antiplaquettes circulants dirigés contre le complexe glycoprotéique Ib-IX.

Attitude : transplantation avec des CSH périphériques, transfusion de CP compatibles (mobilisation nationale) et de CE lavés.

Evolution : actuellement en rémission.

# Cas clinique 3 : immunisation HEA et HLA (now!)

- Patiente multipare connue pour purpura thrombotique idiopathique.  
Groupe O négatif
- Syndrome myélodysplasique en transformation aigüe
- Bilan immuno-hématologique :
  - Immunisation anti-HLA complexe
  - Immunisation anti-D et anti-Jka
  - Anti-B > 1/64
- Projet de transplantation CSH apparentée de groupe B (i. majeure)



			14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	28 48	27 148	26 887	26 415	25 846	25 423
Transplantation			sgv (*)		sgv (*)	sgv (*)	sgv (*)	sgv (*)	sgv (*)	sgv (*)												
hémoglobine	g/l	120 - 160	85	83	66	71	67	78	73		80	80	72	65		71	81	68		58 [A] [B]		59 [A]
leucocytes	G/l	4 - 11	1.5	1.1	0.5	0.5	0.2	0.2 [B]	0.1		0.1	0.1		0.1		0.0 [D]	0	0		0.0 [D]		0
thrombocytes	G/l	150 - 350	28 [C]	11	8	8	11	11	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	6	6	9 [E]



Merci pour votre  
attention