



**TRANSFUSION DE PLAQUETTES :  
PRODUITS, INDICATIONS**

**ARGUMENTAIRE**

#### GRUPE DE TRAVAIL

Pr MICHALLET Mauricette, Présidente, hématologue, Lyon  
Dr NOUYRIGAT Emmanuel, Responsable de projet, Afssaps  
Dr DUMARCET Nathalie, Responsable de projet, Afssaps  
Dr BOURHIS Hean-Henri, hématologue, Villejuif  
Pr CAZENAVE Jean-Pierre, hématologue, Strasbourg  
Pr CLARIS Olivier, pédiatre, Lyon  
Dr DAVID Bernard, Afssaps  
Dr DECONINCK Eric, hématologue, Besançon  
Dr DENIS Catherine, Afssaps  
Dr DJOUDI Rachid, hémobiologiste, Paris  
Pr DUFOUR Patrick, hématologue, Strasbourg  
Dr FOLLEA Gilles, hémobiologiste, Nantes  
Dr KAPLAN-GOUET Cécile, biologiste, Paris

Pr LECOMPTE Thomas, hématologue, Vandoeuvre les Nancy  
Dr LEFRERE François, hématologue, Paris  
Pr MARIE Jean-Pierre, hémato­logiste, Paris  
Dr MERCADIER Anne, hémobiologiste, Paris  
Pr NATHAN-DENIZOT Nathalie, réanimateur, Limoges  
Dr OUNNOUGHENE Nadra, Afssaps  
Pr SAMAMA Marc, réanimateur, Bobigny  
Dr SANDID Imad, Afssaps  
Pr SCHVED Jean-François, hématologue, Montpellier  
Dr SUTTON Laurent, hématologue, Paris  
Dr TRAINÉAU Richard, hématologue, Paris  
Dr VEY Norbert, hématologue, Marseille

#### GRUPE DE LECTURE

Dr CHABERNAUD Jean-Louis, pédiatre, Clamart  
Dr CLUET-DENNETIERE Sophie, hémobiologiste, Compiègne  
Dr DENNINGER Marie-Hélène, hématologue, Clichy  
Dr FAVIER Rémi, hématologue, Paris  
Dr FORESTIER François, anesthésiste-réanimateur, Bordeaux  
Pr HARDY Jean-François, anesthésiste-réanimateur, Montréal  
Dr HERNANDORENA José-Xavier, pédiatre, Bayonne  
Pr HERVE Patrick, hémato­logiste, Besançon  
Pr IFRAH Norbert, hématologue, Angers  
Pr JANVIER Gérard, anesthésiste-réanimateur, Pessac  
Pr JOUSSEMET Marcel, hémobiologiste, Clamart  
Dr LAPIERRE Valérie, hémobiologiste, Besançon  
Dr LASNE Dominique, hématologue, Paris

Dr LEPEU Gérard, hématologue, Avignon  
Pr LONGROIS Dan, anesthésiste-réanimateur, Nancy  
Pr MILPIED Noël, hématologue, Nantes  
Pr MULLER Jean-Yves, immunologiste, Nantes  
Dr PIGNON Bernard, hématologue, Reims  
Pr RIOU Bruno, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Dr SENSEBE Luc, hématologue, Tours  
Pr SIE Pierre, hématologue, Toulouse  
Pr SIMEONI Umberto, néonatalogiste, Marseille  
Pr STEIB Annick, anesthésiste-réanimateur, Strasbourg  
Pr VAN DER LINDEN Philippe, anesthésiste-réanimateur, Jumet  
Pr TCHERNIA Gilbert, hématologue, Le Kremlin Bicêtre

#### COMITE DE VALIDATION

Pr BOUVENOT Gilles, Président, thérapeutique, Marseille  
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris  
Dr CARON Jacques, Président de la Commission de Pharmacovigilance, Lille  
Pr CAULIN Charles, Président de la Commission d'AMM, Paris  
Pr CHOUTET Patrick, Président de l'Observatoire National des Prescriptions, Tours  
Pr DUPUIS Bernard, Président de la Commission de Transparence, Lille  
Pr JOLLIET Pascale, Présidente de la Commission du Contrôle de la Publicité, Nantes  
Dr AMBROSI Pierre, interniste, Marseille  
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris  
Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, rhumatologue, Bordeaux  
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris  
Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon

Dr DEMOLIS Pierre, pharmacocinéticien, le Kremlin Bicêtre  
Dr DENIS Catherine, Afssaps  
Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers  
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps  
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon  
Dr HANSLIK Thomas, interniste, Boulogne Billancourt  
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay sous Sénart  
Dr LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon  
Dr MEYER François, Afssaps  
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen  
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres  
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest  
Dr ROSTOKER Guy, Afssaps  
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, interniste, Mantes-la-Jolie  
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps  
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

## SOMMAIRE

<b>METHODE GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>1. LES DIFFERENTS PRODUITS PLAQUETTAIRES DISPONIBLES .....</b>	<b>3</b>
1.1. LES DIFFERENTS PRODUITS PLAQUETTAIRES ET LEURS INDICATIONS .....	3
1.1.1. Les produits plaquettaires de base.....	3
1.1.1.1. Les deux concentrés plaquettaires homologues de base .....	3
1.1.1.2. Indications des CPA et des MCP homologues .....	6
1.1.1.3. Le CPA autologue .....	8
1.1.2. Transformations et qualifications applicables aux produits de base .....	8
1.1.3. Les différentes transformations .....	9
1.1.3.1. Mélange de concentrés plaquettaires .....	9
1.1.3.2. Irradiation .....	9
1.1.3.3. Déplasmatisation .....	10
1.1.3.4. Réduction de volume .....	12
1.1.3.5. Cryoconservation.....	12
1.1.3.6. Préparation pédiatrique .....	12
1.1.4. Les différentes qualifications .....	13
1.1.4.1. Phénotypage .....	13
1.1.4.2. Compatibilité.....	14
1.1.4.3. Qualification « CMV négatif » .....	14
1.2. DOSE DE PLAQUETTES A TRANSFUSER - INFLUENCE DU TYPE ET DE L'AGE DE LA PREPARATION.....	16
1.2.1. Dose de plaquettes à transfuser.....	16
1.2.2. Influence de la transformation .....	17
1.2.3. Influence de la durée de conservation des concentrés plaquettaires .....	17
1.3. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU RESPECT DE LA COMPATIBILITE ABO EN CAS DE TRANSFUSION DE PLAQUETTES .....	17
1.3.1. L'incompatibilité « plasmatique ».....	18
1.3.2. L'incompatibilité « antigénique ».....	18
1.4. TRANSFUSION DE PLAQUETTES PROVENANT D'UN DON DIRIGE .....	19
<b>2. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA TRANSFUSION .....</b>	<b>19</b>
<b>3. TRANSFUSION DE PLAQUETTES DANS LE CONTEXTE PERI-OPERATOIRE .....</b>	<b>20</b>
3.1. SEUIL ET TRANSFUSION PROPHYLACTIQUE DE PLAQUETTES EN CAS DE GESTES INVASIFS .....	20
3.1.1. Ponction biopsie hépatique .....	21
3.1.2. Fibroscopie bronchique .....	22
3.1.3. Ponction lombaire et rachi-anesthésie .....	22
3.1.4. Pose de cathéter .....	23
3.1.5. Endoscopie digestive .....	23
3.1.6. Conclusion .....	23
3.2. THROMBOPENIES EN PREOPERATOIRE .....	24
3.2.1. Splénectomies.....	24
3.2.2. Neurochirurgie.....	25
3.2.3. Chirurgie ophtalmologique.....	25
3.2.4. Ponction lombaire, anesthésie péridurale ou rachidienne .....	25
3.2.5. Risque hémorragique en cas de thrombopathie constitutionnelle .....	26
3.3. RISQUE HEMORRAGIQUE ET THROMBOPATHIE MEDICAMENTEUSE .....	26
3.3.1. Prophylaxie .....	26
3.3.2. Place de la transfusion en cas de saignement menaçant.....	27
3.3.3. Apport possible de la transfusion de plaquettes, selon les médicaments.....	27
3.3.4. Risque hémorragique encouru .....	28
3.3.5. Médicaments en cause .....	30
3.3.5.1. Inhibiteurs irréversibles et réversibles .....	30

3.3.5.2. <i>Autres médicaments</i> .....	31
3.4. INDICATIONS DES TRANSFUSIONS PLAQUETTAIRES EN FONCTION DU SEUIL DE THROMBOPENIE ET DE LA PRESENCE D'UNE THROMBOPATHIE SELON LE GESTE INVASIF (CONTEXTE CHIRURGICAL ET OBSTETRICAL) .....	31
3.4.1. Généralités.....	31
3.4.2. Transfusion plaquettaire lié à une hémorragie massive selon le type de chirurgie.....	31
3.4.3. Transfusion plaquettaire en chirurgie cardiaque.....	32
3.4.4. Transfusion plaquettaire en chirurgie hépatique.....	33
3.4.5. Transfusion plaquettaire en obstétrique .....	34
3.5. TRANSFUSION DE PLAQUETTES ET/OU DE PLASMA FRAIS CONGELE (PFC) EN CAS DE TRANSFUSION MASSIVE..	35
3.5.1. Avertissements - définitions .....	35
3.5.2. Anomalies de l'hémostase en situation de transfusion massive.....	36
3.5.3. Critères de transfusion de plaquettes et/ou de plasma frais congelé .....	36
3.5.3.1. <i>Administration prophylactique en fonction du volume substitué</i> .....	36
3.5.3.2. <i>Critères cliniques pour poser l'indication (transfusion « curative »)</i> .....	38
3.5.3.3. <i>Critères biologiques pour décider de l'apport de plasma et/ou de plaquettes, et du choix du type de fraction à transfuser en premier</i> .....	39
3.5.4. Autres éléments intervenant dans la majoration des troubles de l'hémostase .....	40
3.6. PROPOSITIONS DE SYNTHESE DES DONNEES DISPONIBLES .....	41
<b>4. TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN ONCOLOGIE ET EN HEMATOLOGIE .....</b>	<b>42</b>
4.1. TRANSFUSION DE PLAQUETTES AU COURS DE THROMBOPENIES CENTRALES : HEMOPATHIES MALIGNES, TUMEURS SOLIDES ET APLASIES MEDULLAIRES .....	42
4.1.1. Transfusion prophylactique de plaquettes.....	43
4.1.2. Transfusion curative de plaquettes.....	47
4.1.3. Transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie réfractaire.....	47
4.1.3.1. <i>Définition de l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire</i> .....	47
4.1.3.2. <i>Prévention de l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire</i> .....	48
4.1.3.3. <i>Démarche diagnostique en cas d'inefficacité transfusionnelle</i> .....	48
4.1.3.4. <i>Démarche transfusionnelle en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes</i> .....	49
4.2. TRANSFUSION DE PLAQUETTES AU COURS DES THROMBOPENIES PERIPHERIQUES.....	51
4.2.1. En cas d'hypersplénisme.....	51
4.2.2. En cas de coagulations intra-vasculaires disséminées.....	51
4.2.3. En cas de purpura thrombopénique auto-immun .....	52
4.2.4. En cas de thrombopénie médicamenteuse .....	52
4.2.5. En cas de micro-angiopathie thrombotique .....	53
4.2.6. En cas de purpura post-transfusionnel.....	54
4.3. TRANSFUSION DE PLAQUETTES AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIH.....	54
4.3.1. Les thrombopénies immunologiques.....	54
4.3.2. Les thrombopénies centrales .....	55
4.3.3. Lymphomes malins .....	55
<b>5. TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN NEONATALOGIE.....</b>	<b>56</b>
5.1. TRANSFUSION DE PLAQUETTES CHEZ LE FŒTUS .....	56
5.1.1. Indications générales selon les étiologies de thrombopénie fœtale.....	56
5.1.1.1. <i>Allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale</i> .....	56
5.1.1.2. <i>Autres causes de thrombopénie fœtale</i> .....	56
5.1.2. Transfusion de plaquettes en cas d'allo-immunisation materno-fœtale.....	56
5.2. RISQUE HEMORRAGIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE.....	57
5.2.1. Risque hémorragique et cause de la thrombopénie .....	58
5.2.1.1. <i>Thrombopénie avec risque hémorragique certain</i> .....	58
5.2.1.2. <i>Thrombopénie avec risque hémorragique discuté</i> .....	58
5.2.2. Risque hémorragique et âge post-natal.....	59
5.2.3. Risque hémorragique et âge gestationnel.....	59
5.3. SEUIL DE TRANSFUSION PROPHYLACTIQUE ET CURATIVE CHEZ LE FOETUS ET LE NOUVEAU-NE EN FONCTION DES CAUSES DE THROMBOPENIE .....	59
5.3.1. Thrombopénie non immune.....	60
5.3.1.1. <i>Transfusion prophylactique de plaquettes</i> .....	60
5.3.1.2. <i>Transfusion curative de plaquettes</i> .....	61

5.3.2. Thrombopénie foetale et néonatale immune.....	61
5.3.2.1. <i>Thrombopénie auto-immune</i> .....	61
5.3.2.2. <i>Thrombopénie allo-immune</i> .....	61
5.4. TRANSFUSION DE PLAQUETTES MATERNELLES.....	61
5.5. INDICATIONS DES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PLAQUETTES ET DOSES A UTILISER .....	62
5.6. MODALITES D'ADMINISTRATION DES PLAQUETTES .....	62
5.7. TRANSFUSION DE PLAQUETTES DANS LE CADRE DES TECHNIQUES D'EPURATION EXTRA-CORPORELLE DU CO <sub>2</sub>	62
5.8. TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN CAS D'EXSANGUINO-TRANSFUSION, NOTAMMENT ITERATIVES .....	63
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>64</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACD :	Acide citrique, Citrate, Dextrose
AREC :	Assistance Respiratoire Extra-Corporelle
AINS :	Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
BMT :	Bone Marrow Transplantation (= greffe de moelle osseuse)
CCI :	« Corrected Count Increment »
CEC :	Circulation Extra-Corporelle
CGR :	Concentré de Globules Rouges
CIVD :	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMV :	Cytomégalovirus
CO <sub>2</sub> :	Dioxyde de Carbone
CP :	Concentré Plaquettaire
CPA :	Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
CPD :	Citrate, Phosphate, Dextrose
CPS :	« Concentré Plaquettaire Standard »
ECMO :	Extra-Corporeal Membrane Oxygenation
ETS :	Etablissement de Transfusion Sanguine
GVH :	Graft Versus Host Disease (= maladie du greffon contre l'hôte)
HLA :	Human Leucocyte Antigen (= système d'antigènes leucocytaires)
HPA :	Human Platelet Antigen (= système d'antigènes plaquettaires)
IC 95% :	Intervalle de Confiance à 95%
IFP :	Inhibiteurs du Fonctionnement Plaquettaire
ITCB :	Incidents Transfusionnels Liés aux Contaminations Bactériennes
LAM :	Leucémie Aiguë Myéloïde
MCP :	Mélange de Concentrés Plaquettaires
NP :	Numération Plaquettaire
O <sub>2</sub> :	Oxygène
PFC :	Plasma Frais Congelé
PRP :	« Plasma Riche en Plaquettes »
PSL :	Produit Sanguin Labile
Rh :	Rhésus
RTNH :	Réactions Transfusionnelles Non Hémolytiques
RTP :	Rendement Transfusionnel Plaquettaire
TEG :	Thromboélastogramme

## METHODE GENERALE

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) la mission d'établir les recommandations de bonne pratique et les références médicales, concernant le médicament et les produits biologiques. Elle stipule d'autre part que les recommandations de bonne pratique et références existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte que l'Afssaps propose une actualisation des recommandations de bonne pratique et références : « Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles », établies par l'ANAES et l'AFS en 1997 [1], et notamment sur la transfusion de plaquettes.

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée.

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence. Les sociétés savantes ont été consultées (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société de Réanimation de Langue Française, Société Française d'Hématologie, Société Française d'Hémaphérèse, Collège Français des Hématologistes, Société Française d'Hématologie et d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Société Française de Pédiatrie, Fédération Nationale des Pédiatres Néonatalogistes, Société Française du Cancer, Société Française de Néphrologie, Société Française de Transfusion Sanguine, Société Française de Vigilance des Thérapeutiques de Transfusion, Association Développement Transfusion Sanguine), ainsi que l'Établissement Français du Sang pour proposer des représentants susceptibles de participer aux groupes.

Le groupe de travail constitué par l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (anesthésie-réanimation, hémobiologie, hématologie, néonatalogie, oncologie), de mode d'exercice (hospitalo-universitaires ou hospitaliers) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1997.

De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées et les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

« platelet transfusion » / « platelet transfusion/adverse effects » / « blood platelet disorders » / hemorrhage / « intraoperative complications » / « anesthesia and analgesia » / « blood platelets » / « surgical procedures, operative » / « massive transfusion » / platelet / « hemic and lymphatic diseases » / neoplasms / hiv / « hiv infections » / infant / perinatology / neonatology / « neonatal diseases and abnormalities » / « pregnancy complications ».

Au total, 201 nouvelles références ont été utilisées pour l'élaboration du texte par rapport à celui de l'ANAES de 1997 [1].

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Pour ce faire des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf Tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture est composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique du contenu, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et validé le document final.

Le texte a ensuite été soumis à l'avis du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Etudes comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Etudes de cohorte</li> </ul>	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes cas-témoin</li> </ul> <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Etudes rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> <li>- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li> </ul>	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

## INTRODUCTION

La transfusion de plaquettes a nécessairement dû répondre à la sécurisation et à la notion de seuil avec évolution vers l'utilisation large de produits mono-donneurs, prescription de transfusions préventives avec néanmoins persistance d'une grande difficulté pour appréhender le risque hémorragique réel. Sécurisation et seuil comportent un risque d'évolution vers la « routine » de prescription et impliquent ainsi une importante réflexion, la notion de responsabilité, un essai d'homogénéisation grâce à un effort de collaboration et de consensus. Poser une indication et prescrire une transfusion de plaquettes reste complexe et doit tenir compte d'un nombre de plus en plus important de paramètres (indication, choix quantitatif et qualitatif du produit, notion de seuil, situation clinique et enfin coût). La priorité est faite à l'ensemble sécurité/efficacité/bénéfice qui se heurte à deux dualités efficacité/coût et bénéfice/risque. Comme toute décision médicale, l'acte de transfuser des plaquettes comporte des risques tout comme le fait de ne pas transfuser. Ce texte, qui fait suite à un premier travail effectué par l'ANAES et l'AFS [1], a été réalisé en suivant une méthodologie précise à la recherche d'une définition des bonnes pratiques grâce à la concertation au sein d'un groupe d'experts et à l'étude des données de la littérature et de conférences de consensus. Il a essentiellement comme objectif d'aider le praticien dans sa décision qui sous-tend sa responsabilité et devrait permettre une amélioration du résultat global (efficacité/coût et bénéfice/risque). Par ailleurs, ce texte contribue fortement à une homogénéisation des pratiques, élément fondamental de la qualité de prise en charge, il a tenu compte de l'inquiétude concernant l'éventuelle apparition de risques transfusionnels nouveaux et il doit évoluer dans le temps en fonction des connaissances scientifiques et thérapeutiques, des modifications stratégiques et des progrès technologiques.

### 1. LES DIFFERENTS PRODUITS PLAQUETTAIRES DISPONIBLES

#### 1.1. LES DIFFERENTS PRODUITS PLAQUETTAIRES ET LEURS INDICATIONS

##### 1.1.1. Les produits plaquettaires de base

###### 1.1.1.1. Les deux concentrés plaquettaires homologues de base

Deux types de concentrés plaquettaires (CP) sont autorisés en France [2] : le CP d'aphérèse déleucocyté (CPA), et le mélange de CP standard déleucocyté (MCP), qui diffèrent dans la façon dont ils sont prélevés et isolés à partir du donneur.

Les CP contiennent toujours un anticoagulant, l'ACD (acide citrique, citrate, dextrose) pour les CPA et le CPD (citrate, phosphate, dextrose) pour les MCP. Les CP (comme les concentrés de globules rouges) distribués et transfusés en France sont tous déleucocytés depuis avril 1998. En revanche, il n'existe pas actuellement de procédure d'inactivation virale des CP autorisée en France ni dans d'autres pays.

- *Le concentré plaquettaire d'aphérèse déleucocyté*

Le CPA homologue provient de l'extraction sélective des plaquettes, *ex vivo*, grâce à un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses globules rouges, et une partie plus ou moins importante de son plasma (don par aphaérèse). Des dons d'aphérèse mixtes permettent de recueillir au cours du même don un CPA et un concentré de globules rouges (CGR), ou un CPA et un plasma. Le contenu en plaquettes du CPA est toujours supérieur ou égal à  $2 \cdot 10^{11}$  plaquettes [3], et il ne doit pas dépasser  $8 \cdot 10^{11}$  plaquettes [4].

En fonction du séparateur, la déleucocytation est assurée soit par un procédé intégré à la séparation, soit par une filtration du concentré en circuit clos à la fin du recueil.

Le contenu en plaquettes de chaque CPA (comme de chaque MCP) détermine le calcul de son tarif, spécificité de la réglementation française [5].

Le contenu en plaquettes d'un CPA dépend :

- du donneur, et en particulier de sa numération plaquettaire (NP) avant le don [6]. Des essais de traitement de donneurs par la thrombopoïétine (niveau de preuve 3) ont permis de préparer des CPA avec un contenu en plaquettes plus élevé, aboutissant, comparativement à des CPA de donneurs non traités, à une augmentation de la récupération plaquettaire et de l'intervalle entre deux transfusions de plaquettes chez les malades en

- aplasie [7]. Ceci n'est pas envisageable en France, d'autant plus que des thrombopénies par immunisation anti-thrombopoïétine ont été rapportées [8] ;
- du type et de la programmation du séparateur utilisé, certains séparateurs permettant des prélèvements mixtes CPA + plasma frais ou CPA + concentré de globules rouges ;
  - de la durée de l'aphérèse, l'immobilisation du donneur pouvant aller de 1 heure à 2 heures 30 minutes [4].

Ces trois paramètres permettent d'orienter la production vers des CPA de contenu en plaquettes plus ou moins élevé, entre 2 et  $8.10^{11}$  plaquettes.

*In vitro*, les études réalisées sur des plaquettes issues de CPA obtenus par cytophérèse montrent des perturbations discrètes des tests fonctionnels [9] : diminution de l'agrégation [10-, 11, 12], augmentation de la libération de  $\beta$ -thromboglobuline [10, 11], augmentation de l'expression d'une glycoprotéine membranaire d'activation, la GP140 ou P-sélectine [13-, 14, 15], ainsi que d'autres modifications de glycoprotéines membranaires traduisant une activation plaquettaire [14, 15].

*In vivo*, les pourcentages de recirculation et les durées de vie des plaquettes après transfusion sont comparables d'un séparateur à l'autre et à ceux attendus par référence aux MCP [12, 13, 16-, 17, 18].

- *Le mélange de concentrés de plaquettes standard déleucocyté*

Le MCP provient du mélange habituellement de 4 à 8 produits (la réglementation prévoit de 2 à 12) de même groupe ABO issus de l'extraction *in vitro* des plaquettes contenues dans un don de sang total effectué dans les 24 heures précédentes.

Cette extraction implique une première centrifugation à grande vitesse, aboutissant à la séparation d'un CGR, d'une unité de plasma destiné au fractionnement et entre les deux d'une couche leuco-plaquettaire, appelée « buffy coat » par les Anglo-saxons. Cette dernière est isolée, après soustraction du plasma. Elle peut être centrifugée directement une seconde fois pour donner un « concentré plaquettaire standard » (CPS). Dans ce cas, le mélange des CPS est effectué à partir de plusieurs unités isogroupe ABO après contrôle des tests de qualification biologique, et la déleucocytation peut intervenir tout de suite après ce stade, ou plus ou rarement avant la distribution, après conservation de CPS individuels. Une autre variante technique consiste à mélanger des couches leuco-plaquettaires isogroupe ABO après contrôle des résultats de la qualification biologique, avant d'appliquer la seconde centrifugation. La décantation du MCP à travers un filtre à déleucocyter permet d'obtenir directement dès le début de la conservation un MCP déleucocyté.

Avec la première technique, il est possible d'adapter le nombre de CPS mélangés. Avec la deuxième, plus fréquemment utilisée, l'ETS (établissement de transfusion sanguine) détermine un nombre fixe de CPS entrant dans la composition de chaque mélange, habituellement 5 ou 6.

Une autre technique, la plus répandue antérieurement, consistait à séparer le sang total par une première centrifugation douce, à décanter un « plasma riche en plaquettes » (PRP) qui subissait ensuite une seconde centrifugation pour séparer le plasma destiné au fractionnement du CPS proprement dit. Après remise en suspension, au bout de 90 minutes au minimum, on obtenait un CPS issu de PRP. Cette technique, aboutissant à des MCP exprimant une activation plaquettaire plus marquée [14] et à une fréquence de réactions fébriles non hémolytiques post-transfusionnelles également plus élevée [16], n'est plus en usage que dans un nombre restreint d'ETS en France.

La réglementation autorise la possibilité de mélanger 2 à 12 CPS [19] et elle exige un contenu minimum de  $0,375.10^{11}$  plaquettes par CPS [2]. En réalité, les techniques disponibles actuellement permettent d'obtenir, avant déleucocytation, des MCP contenant entre 3 et  $4.10^{11}$  plaquettes à partir du mélange de 4 à 6 CPS [20-, 21, 22]. Les techniques appliquées en France permettent d'obtenir, après déleucocytation, un contenu équivalent avec des mélanges de 4 à 8 CPS (cf. *infra* données des contrôles de qualité internes).

• *Résumé des caractéristiques des concentrés plaquettaires homologues*

Les principales caractéristiques des CP, telles qu'elles sont définies par la réglementation française sont présentées dans le *Tableau I*.

**Tableau I : Principales caractéristiques réglementaires des CP homologues.**

	MCP	CPA
Volume (mL)	80 à 720	200 - 650
Contenu en plaquettes	$\geq 0,375.10^{11}/CPS$	$2 - 8.10^{11}$
Contenu en leucocytes	$< 0,1.10^6/CPS$	$< 1.10^6$
Durée de conservation		
- A l'ETS */**		5 j
- A réception dans le service **		6 h

\* Sous agitation douce et continue à température régulée entre 20 et 24 °C. Le décompte du nombre de jours se fait à partir du jour et de l'heure du prélèvement.

\*\* En absence de transformation imposant un raccourcissement de la durée de conservation.

Il est important de souligner qu'après réception dans le service, les MCP ne doivent pas être conservés plus de 6 heures [23]. Plusieurs travaux ont montré *in vitro* l'absence d'effet négatif sur la qualité des CP lorsqu'on interrompt l'agitation continue, réglementairement obligatoire pendant la conservation à l'ETS, pendant la durée du transport ou pendant une durée compatible avec les 6 heures de conservation maximale après réception dans le service [24-, 25, 26].

Le volume de la suspension et le contenu en plaquettes sont inscrits sur chaque poche de CPA et de MCP par obligation réglementaire [3, 19]. Ces informations sont indispensables pour calculer la récupération des plaquettes transfusées au cours des 24 heures suivant la transfusion.

Les principales caractéristiques des CP homologues distribués et transfusés en France sont présentées dans le *Tableau II*.

**Tableau II : Caractéristiques des CP homologues issues des contrôles de qualité internes de chaque ETS (pour chaque donnée, dans l'ordre : moyenne / écart-type / minimum / maximum).**

	MCP (n = 1 898)*	CPA (n = 18 638)*
Nombre de CPS par MCP	Entre 4 et 8	-
Volume (mL)	292 ± 53 ; 159-504	378 ± 100 ; 150-697
Contenu en plaquettes (x 10 <sup>11</sup> )	3,7 ± 1,0 ; 1,1-9,1	4,7 ± 1,6 ; 1,5-11
Proportion de CP non conformes pour le contenu en leucocytes (%)	2,1	1,3
pH	7,2 ± 0,2 ; 6,4-7,7	7,2 ± 0,2 ; 6,0-8,0

\* Nombre d'échantillons contrôlés au cours de l'année 2001.

Les résultats des contrôles de qualité externes réalisés par l'Afssaps (sur un nombre moins important d'échantillons) sont comparables aux données de contrôle de qualité interne des ETS.

Les caractéristiques, notamment la durée de conservation, sont susceptibles d'être modifiées par les différentes transformations réalisables avant distribution du CP. En effet, la sécurité bactériologique de ces produits, comme pour tout produit sanguin labile (PSL), repose sur le maintien en circuit clos du contenu de la poche, depuis son prélèvement chez le donneur et y compris pendant ce prélèvement. Toute opération ultérieure mettant le contenu d'une poche en communication avec l'extérieur, fût-ce sous hotte stérile à flux laminaire, imposera une péremption à 6 heures du produit final, quelle que soit la date de prélèvement. Cette péremption à 6 heures, s'agissant de produits conservés à température ambiante, est un standard internationalement appliqué et réglementairement imposé. Aujourd'hui,

l'utilisation pratiquement systématique de systèmes de connexion stérile pour toutes les transformations impliquant des transferts dans d'autres poches permet de s'affranchir de cette contrainte dans la majorité des cas.

### 1.1.1.2. Indications des CPA et des MCP homologues

L'utilisation de CPA ou de MCP, chez un malade donné, se discute en fonction de quatre critères : sécurité, tolérance, efficacité et considérations concernant les donneurs et l'approvisionnement en CP. Le coût des produits et des politiques transfusionnelles possibles sort du champ de cette discussion. On notera cependant à ce propos qu'aucune étude n'est actuellement disponible en France pour établir le coût transfusionnel global induit par une politique transfusionnelle utilisant des CPA (produit dont le coût est entre 45 et 55% plus élevé à contenu en plaquettes égal) par comparaison aux MCP. En revanche, une étude américaine [27], à partir d'un modèle d'analyse de décision, a montré que l'utilisation de CPA par rapport à des MCP pouvait ne pas être une méthode efficace pour réduire les risques liés à une exposition à des donneurs multiples, en particulier chez des patients recevant des transfusions plaquettaires dans le cadre de greffes de moelle osseuse. Pour les auteurs, seule une diminution du différentiel de prix entre les deux concentrés permettrait d'arriver à justifier le rapport coût/bénéfice des CPA comparativement aux MCP.

- *Sécurité*

Ce critère fait pencher de façon nette en faveur de l'utilisation exclusive des CPA, qui permettent la réduction d'un facteur 4 à 6 du nombre de donneurs nécessaires :

- Le risque résiduel de contamination par des agents transmissibles, conventionnels ou non, en est réduit mathématiquement d'autant. En pratique cependant, le contexte de la transfusion et le pronostic à court terme du patient peuvent tempérer cet argument fort dans la mesure où l'effet secondaire potentiellement prévenu ne s'exprime qu'à long terme. L'évolution du risque viral estimé pour les virus détectés par la qualification biologique à chaque don peut tempérer également cet argument. Ainsi, depuis l'introduction du dépistage génomique viral du virus de l'hépatite C et du virus de l'immunodéficience humaine depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2001, le risque de transmission estimé pour ces deux virus est respectivement de 1/5 000 000 et 1/2 500 000 unités transfusées [28].

En décembre 2000, les autorités sanitaires françaises, à partir des conclusions d'un rapport d'experts de février 2000 et de données scientifiques plus récentes, pour prendre en compte un risque théorique de transmission par les produits sanguins du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ont étendu la déleucocytation au plasma frais congelé, et au plasma destiné au fractionnement, et ont émis la recommandation d'une utilisation préférentielle des CPA par rapport aux MCP [29].

- L'exposition allo-antigénique à laquelle est soumise le receveur est réduite dans les mêmes proportions. Mais, après avoir été controversé, cet effet potentiellement bénéfique des CPA sur le risque d'immunisation anti-HLA est aujourd'hui établi comme inexistant. En effet, d'une part il a été montré que ce risque n'augmente pas linéairement en fonction du nombre de transfusions différentes reçues [30, 31]. D'autre part, une seule étude ancienne a infirmé ce point [32], alors que trois autres études randomisées, deux avec de petits effectifs [33, 34], et une avec un effectif plus large (niveau de preuve 1) [35], ont confirmé l'absence de différence en termes d'allo-immunisation entre MCP déleucocytés et CPA déleucocytés.

En néonatalogie, la division pédiatrique d'un produit n'étant réglementairement autorisée que pour les CPA et pas pour les MCP [19], l'effet « donneur unique » est systématiquement assuré à partir d'un seul CPA. Cette utilisation de CPA sous forme de préparations pédiatriques (cf. *infra*) offre l'avantage de rendre possible une seconde transfusion à partir du même produit, jusqu'à la péremption du produit initial (5 jours) lorsque la division utilise un système de connexion stérile permettant une séparation dans un circuit fonctionnellement clos.

- *Tolérance transfusionnelle*

Une étude, non randomisée (niveau de preuve 4), a comparé la fréquence des réactions d'intolérance post-transfusionnelle non hémolytiques entre les MCP et les CPA. Elle a noté une fréquence de réactions de type frissons-hyperthermie moins élevée avec les CPA, mais les MCP provenaient de PRP et non pas de couches leuco-plaquettaires [36]. Une étude randomisée (niveau de preuve 2) montre que la tolérance transfusionnelle est la même entre CPA et CP issus de « buffy coat » (appauvris en leucocytes) et supérieure comparativement aux CP issus de PRP (respectivement 17,1% de réactions fébriles non hémolytiques avec les CPS issus de PRP, 3,8% avec les CPS issus de « buffy coat » et 3,1% avec les CPA ;  $p = 0,0001$ ) [16].

Plusieurs études ont évalué la fréquence des incidents transfusionnels liés aux contaminations bactériennes (ITCB) avec les différents PSL. Une première étude (niveau de preuve 4) a suggéré une incidence d'ITCB plus réduite avec les CPA qu'avec les MCP [37]. Une autre étude américaine (niveau de preuve 4) a montré au cours de deux périodes successives une réduction de la fréquence des ITCB avec l'utilisation plus large des CPA par rapport aux MCP. Cette étude [38] a enregistré une fréquence d'ITCB liés aux MCP 5,39 fois plus élevée que celle des ITCB liés aux CPA. Dans une étude cas-témoins française (niveau de preuve 3) ayant évalué les ITCB déclarés pendant une période de 2 ans [39], la fréquence d'ITCB observée avec les MCP (71,8 par 10<sup>6</sup> unités délivrées) n'était pas significativement différente de celle observée avec les CPA (31,8 par 10<sup>6</sup> unités délivrées). Dans cette même étude, l'incidence des ITCB mortels n'était pas non plus significativement différente entre les CPA (7,1 par 10<sup>6</sup> unités délivrées, IC 95% : 0,8-25,6) et les MCP (0,0, IC 95% : 0,0 – 35,8). Une étude nationale des ITCB aux USA (BaCon study) a récemment rapporté (niveau de preuve 4) une absence de différence d'incidence entre CPA et MCP pour les ITCB (9,98 vs 10,64 par 10<sup>6</sup> unités distribuées) et les ITCB mortels (2,22 vs 10,64 par 10<sup>6</sup> unités distribuées) [40]. A ce jour, la question d'une fréquence différente d'ITCB entre les deux types de CP n'est probablement pas encore tranchée définitivement. Mais au vu des résultats des études ci-dessus, il ne peut pas s'agir d'un argument privilégiant l'un sur l'autre.

- *Efficacité transfusionnelle*

Une étude contrôlée et randomisée réalisée à partir de petits effectifs (niveau de preuve 2) a montré une supériorité des CPA sur les MCP [33]. Une étude plus récente contrôlée et randomisée sur des effectifs plus larges (niveau de preuve 1) a permis d'établir l'absence de différence entre CPA déleucocytés et MCP déleucocytés pour la fréquence de l'allo-immunisation anti-HLA et la fréquence des états réfractaires [35]. De ce point de vue, on peut donc retenir l'équivalence des CPA et des MCP, tous déleucocytés, utilisés en France depuis 1998.

Par contre, chez les patients immunisés dans le système HLA, l'inefficacité des transfusions de plaquettes choisies au hasard est établie. La recirculation des plaquettes transfusées est obtenue chez 77% de 137 patients non immunisés contre 12% de 80 patients immunisés [41]. De façon symétrique, chez les patients réfractaires aux transfusions de plaquettes, la présence d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques est retrouvée comme le facteur associé principal et indépendant [42]. Chez de tels patients, l'efficacité de plaquettes HLA compatibles est démontrée, qu'il s'agisse de plaquettes provenant d'un donneur sélectionné pour son phénotype HLA identique ou approchant celui du patient [43-, 44, 45], de plaquettes de phénotype inconnu mais qui ont fait l'objet d'un test de compatibilité prétransfusionnel contre le sérum du receveur [46-, 47, 48], ou de plaquettes de phénotype sélectionné sur la spécificité du ou des anticorps identifiés chez le patient [49].

Seul le CPA permet la mise à disposition d'un produit HLA compatible avec le receveur, contenant une quantité de plaquettes suffisantes, issu d'un prélèvement chez un donneur choisi au sein d'un fichier tenu pour de telles circonstances. La démarche est la même pour les patients présentant une allo-immunisation anti-HPA, d'ailleurs souvent associée à une immunisation anti-HLA. La survenue d'une immunisation spécifiquement anti-HPA paraît cependant peu fréquente, inférieure ou égale à 2% des patients dans trois études [50-, 51, 52], et un peu plus élevée (3,8 – 8%) dans deux études plus récentes [53, 54].

- *Sécurité des donneurs et approvisionnement*

Les réactions immédiates et retardées liées à l'aphérèse plaquettaire ont fait l'objet d'un nombre d'études limité. Une revue de l'incidence des réactions liées à ce type de prélèvement dans 17 centres américains a rapporté une incidence de 2,18%, avec aucun indicent grave susceptible de menacer la vie des donneurs [55]. Une autre étude, dans un seul centre, a rapporté, sur 19 736 aphérèses sur 4 ans, une incidence de réactions de 0,81%, avec une incidence de réactions sérieuses (principalement manifestations d'origine cardio-vasculaire nécessitant une admission dans un service d'urgence ou une hospitalisation) de 0,24% [56]. Cette proportion de réactions sérieuses avec hospitalisation a été notée 150 fois supérieure à celle notée dans une autre étude pour les dons de sang total homologues [57]. Les données françaises disponibles ne permettent pas de comparer directement ces résultats à ceux observés en France.

A plus long terme, des modifications des populations lymphocytaires [58] et une diminution des comptes plaquettaires [59] ont été rapportées chez des donneurs réguliers en aphérèse plaquettaire, mais elles n'ont eu aucune conséquence

clinique apparente. Quoiqu'il en soit, les risques liés à l'aphérèse plaquettaire pour le donneur doivent être pris en compte car la fréquence de réactions sérieuses est très probablement supérieure à celle des risques que l'on cherche à prévenir par la diminution de l'exposition des receveurs à des donneurs multiples.

En termes d'approvisionnement, il n'est aujourd'hui pas possible d'envisager un approvisionnement exclusif en CPA en raison des difficultés à recruter des donneurs d'aphérèse en nombre suffisant. Un approvisionnement par des MCP reste donc un appoint indispensable.

Enfin, quel que soit le contexte, la prescription et le choix du produit peuvent se heurter à un problème de disponibilité, qui existe pour les CPS comme pour les CPA. La transfusion en CPA HLA compatible peut nécessiter un délai d'un à deux jours (parfois plus) le temps d'organiser le don, mais elle peut être programmée à l'avance chez les patients en particulier en aplasie chimio-induite.

En conclusion, il existe de très bonnes indications de MCP, le don d'aphérèse n'est pas anodin et le respect des donneurs oblige à bien définir les indications respectives de CPA et MCP.

### **1.1.1.3. Le CPA autologue**

Si ce n'est sa provenance particulière, ses caractéristiques sont globalement les mêmes que celles du CPA homologue [60]. Il est, par définition, prélevé chez un donneur non thrombopénique au moment du prélèvement, mais chez lequel la survenue d'une thrombopénie future est anticipée.

La possibilité d'utiliser des CPA autologues a été montrée, en particulier en chirurgie cardiaque [61, 62] et même chez des patientes en prévision d'une autogreffe de moelle osseuse pour un cancer du sein [63].

Le CPA autologue est systématiquement prélevé avec un dispositif clos en aphérèse plaquettaire et peut être conservé jusqu'à 5 jours à compter de la fin du prélèvement. En cas d'ouverture intentionnelle de la poche lors de la préparation ou de la conservation, il peut être conservé au maximum 6 heures [60].

Le CPA autologue peut théoriquement être utilisé dans deux circonstances :

- Soit fraîchement prélevé, en situation chirurgicale hémorragique et/ou au cours de circulations extra corporelles. Cependant, en cas de transfusion massive, l'utilisation d'un CPA autologue paraît dérisoire face aux besoins transfusionnels. La mise en oeuvre de cette procédure ne semble donc pouvoir être discutée qu'exceptionnellement, en présence d'un patient présentant un état d'allo-immunisation complexe, qu'il faut préparer à une intervention chirurgicale pouvant s'accompagner d'une thrombopénie, tout en sachant que la ressource ainsi disponible sera limitée.
- Soit après cryopréservation (conservation alors possible pendant au maximum 1 an). Il s'agit d'une mesure de précaution qui peut être envisagée chez des patients présentant un état d'allo-immunisation qui les rend difficilement transfusables et/ou qui les expose à un risque de thrombopénie (purpura post-transfusionnel en cas d'allo-immunisation anti-HPA). La problématique de leur utilisation rejoint alors celle des plaquettes phénotypées et cryoconservées (cf. *infra*).

L'intérêt clinique de ces indications possibles n'est pas clairement démontré.

### **1.1.2. Transformations et qualifications applicables aux produits de base**

Comme les autres PSL, les CP peuvent subir une ou plusieurs transformations ou recevoir une ou plusieurs qualifications avant leur distribution (*Tableau III*).

Les transformations sont des opérations qui modifient en quantité (nombre de cellules, volume, milieu de suspension) ou en qualité les caractéristiques du produit de base. Certaines transformations nécessitent un transfert de poche qui va rompre le circuit clos et entraîner une péremption du produit issu de la transformation en 6 heures (sauf utilisation, de plus en plus systématique, de procédés de connexion stérile de deux tubulures entre elles par automate). Les qualifications supplémentaires, au nombre de trois (« CMV négatif », « compatibilisé », « phénotypé ») sont liées aux caractéristiques du donneur lui-même. Elles ne modifient ni le contenu ni la date de péremption du produit.

Qualifications et transformations sont associables entre elles. Certaines n'ont d'intérêt thérapeutique que si elles sont simultanément appliquées aux CGR fréquemment transfusés parallèlement au patient, en particulier la qualification « CMV négatif ».

**Tableau III : Liste des transformations et qualifications applicables aux CP.**

TRANSFORMATIONS	QUALIFICATIONS
Mélange de concentrés de plaquettes Irradiation Déplasmatisation Cryoconservation Réduction de volume Préparation pédiatrique	Phénotypé Compatibilisé CMV négatif

Parmi ces transformations et qualifications, la seule applicable aux CP autologues est la cryoconservation.

### 1.1.3. Les différentes transformations

#### 1.1.3.1. Mélange de concentrés plaquettaires

Depuis la suppression de la nomenclature du CPS issu d'un seul don de sang total, cette transformation ne peut concerner que le mélange d'un MCP et d'un CPA, ou le mélange de deux CPA [19]. Sauf utilisation d'un automate de connexion stérile pour mettre en contact le contenu des différentes poches initiales, la réalisation du mélange entraîne une péremption du produit au bout de 6 heures. Cette transformation n'est pratiquement plus utilisée en France actuellement.

#### 1.1.3.2. Irradiation

- *Définition*

L'irradiation consiste en une exposition aux radiations ionisantes à une dose minimum de 25 Gy et maximum de 45 Gy [19]. Elle n'affecte pas la date de péremption des CP.

- *Propriétés*

L'irradiation permet d'inactiver la fonction proliférative des lymphocytes présents dans les produits en tant que contaminants, donc de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle chez le receveur. Pour être efficace, elle doit s'appliquer à tous les produits cellulaires (CP, mais aussi CGR et concentrés de granulocytes). Une dose de 25 Gy minimum est requise en France, des cas ayant été publiés avec des produits irradiés à 15 Gy [64, 65] et des produits déleucocytés [66-, 67, 68, 69, 70]. L'irradiation jusqu'à 50 Gy n'affecte les fonctions plaquettaires ni *in vitro*, ni *in vivo* [9, 71].

- *Indications*

- Chez le receveur immunodéprimé

La GVH post-transfusionnelle a été décrite (cas isolés ou séries de cas publiés), jusqu'en fin des années 1980, dans trois circonstances, qui sont autant d'indications potentielles à l'irradiation des produits sanguins [72, 73] :

- après transfusions *in utero* ou chez le grand prématuré.
- chez des receveurs présentant un déficit immunitaire congénital sévère (SCID, Wiskott Aldrich).

- au cours d'aplasies post-chimioradiothérapeutiques, tout d'abord chez des patients souffrant de lymphome (Hodgkiniens ou non) ou de leucémie aiguë, puis de diverses tumeurs solides, notamment chez l'enfant (neuroblastome, néphroblastome). Aucune étude contrôlée, ni historique, n'a jamais retrouvé de facteurs de risque précis de GVH post-transfusionnelle dans ce contexte. Il n'est pas impossible qu'à un moindre degré chez le receveur immunocompétent (cf. *infra*), la proximité phénotypique HLA entre donneur et receveur (liée au hasard ou à un don originaire de la famille) intervienne aussi ici. Les indications de cette transformation ne sont donc admises par tous que dans les associations chimio ou chimio-radiothérapeutiques entraînant une immunosuppression profonde, que l'on ne rencontre que dans les conditionnements à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment allogénique.

Aucun cas n'a été à ce jour rapporté chez les patients HIV positifs. La place de l'irradiation des produits sanguins chez le patient HIV positif n'a fait l'objet d'aucune étude publiée.

- Chez le receveur immunocompétent

L'existence de GVH post-transfusionnelle chez des sujets non immunodéprimés avait été signalée dans les années 80, notamment au Japon [74] où le polymorphisme HLA est relativement restreint. Mais le premier cas bien documenté et permettant d'en éclairer le mécanisme probablement prédominant a été décrit en 1989 [75] (deux observations de patients de chirurgie cardiaque ayant reçu du sang total) et a été suivi par d'autres [76] (deux observations de patients opérés de cancer du côlon ayant reçu du sang total). La complication a été décrite dans le contexte très particulier d'une relation familiale entre donneur et receveur les mettant en situation d'identité HLA (dans les cas les plus caractéristiques, il s'agit d'une identité haplotypique avec homozygotie du donneur pour l'haplotype commun).

Sont donc une indication reconnue à l'irradiation des CP toutes les situations où le risque d'une identité HLA entre receveur et donneur est important et prévisible :

- le don intra-familial (l'irradiation des produits est réglementairement imposée en France quel que soit le type de produit transfusé) [77].
- la transfusion de plaquettes HLA compatibles, quel que soit le degré d'immunocompétence du receveur. L'irradiation du CP est requise seulement si le donneur est HLA identique ou approchant.

### 1.1.3.3. Déplasmatisation

- *Définition et caractéristiques du produit transformé*

La déplasmatisation est destinée à ramener la quantité de protéines extracellulaires en dessous de 0,5 g par produit grâce à plusieurs lavages successifs suivis d'une remise en suspension des cellules en sérum physiologique (avec ou sans macromolécules).

Elle entraîne une péremption du produit au bout de 6 heures, que le circuit clos soit rompu ou non [19]. Du fait d'une modification de leur milieu de conservation, dont les conséquences sur les plaquettes ne sont pas maîtrisées, une utilisation aussi précoce que possible est en effet souhaitable pour ce produit.

- *Propriétés*

La déplasmatisation permet la prévention des réactions d'intolérance de type allergique ou anaphylactoïde, liées à l'apport de protéines plasmatiques du donneur chez un receveur sensibilisé, que cette sensibilisation soit démontrée (présence chez le receveur d'IgE spécifiques d'un allergène apporté par le donneur, présence chez le receveur d'anticorps anti-IgA) ou non. Elle permet également l'élimination des protéines du complément.

Les réactions anaphylactoïdes incluent également les oedèmes aigus pulmonaires lésionnels post-transfusionnels, la Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI). Il s'agit de réactions exceptionnelles mais susceptibles de menacer le pronostic vital, liées probablement à des anticorps susceptibles de provoquer une agglutination des polynucléaires apportés par des donneuses immunisées au cours d'une grossesse antérieure [78, 79].

Une réduction de la fréquence des réactions transfusionnelles non hémolytiques (RTNH : réactions frissons-fièvre, réactions allergiques, réactions mixtes) a été montrée avec des CP déplasmatisés re-suspendus dans du sérum physiologique [80] ou dans une solution synthétique [81].

La 1<sup>ère</sup> étude (niveau de preuve 4) a comparé la fréquence de RTNH chez 24 patients consécutifs ayant présenté une telle réaction. La fréquence de RTNH observée a été significativement plus basse avec les CP déplasmatisés (0,6%) qu'avec les CP non déplasmatisés (20% ;  $p < 0,01$ ). La 2<sup>ème</sup> étude (niveau de preuve 2) a montré chez 21 patients randomisés en deux groupes une fréquence de RTNH significativement plus basse avec les CP déplasmatisés (9 patients, 132 CP, 5,3%) comparativement aux CP non déplasmatisés (12 patients, 192 CP, 12% ;  $p < 0,05$ ). Une 3<sup>ème</sup> étude (niveau de preuve 2) a comparé chez 30 patients la fréquence de RTNH après la transfusion de 186 CP déplasmatisés et remis en suspension dans du plasma AB et de 194 CP non déplasmatisés mais déleucocytés à l'ETS avant la transfusion [82]. Elle a montré une fréquence de RTNH significativement plus faible avec les CP déplasmatisés (17,0%) par rapport aux CP déleucocytés avant la transfusion (25,8% ;  $p < 0,008$ ). Dans cette étude, cette diminution de fréquence de RTNH avec la déplasmatisation était corrélée à une diminution de la concentration d'IL-6 dans le CP. Il est important de souligner que ni la déleucocytation, ni la déplasmatisation, ni les deux associées ne peuvent supprimer les RTNH car certaines d'entre elles sont probablement liées à des substances pro-inflammatoires exprimées directement par les plaquettes, en particulier la cytokine RANTES [83] et le CD 154 ou ligand du CD40 [84].

En cas d'incompatibilité ABO lorsqu'un donneur est imposé de par ses caractéristiques phénotypiques, la déplasmatisation permet l'élimination de l'anticorps hémolysant du donneur.

Les CP déplasmatisés ont l'inconvénient d'une diminution de rendement post-transfusionnel. Dans une étude ancienne réalisée chez des volontaires sains (niveau de preuve 4), le rendement post-transfusionnel était de 23% après déplasmatisation contre 73% sans déplasmatisation ( $p < 0,001$ ) [85]. Une étude plus récente (niveau de preuve 2) a comparé les indices de récupération chez des malades d'onco-hématologie transfusés avec des CP en plasma ou en solution additive synthétique [81]. L'indice était significativement plus bas avec les CP en solution additive après une heure ( $17,1 \pm 6,6$  vs  $20,7 \pm 8,5$  ;  $p < 0,01$ ) et après 20 heures ( $9,5 \pm 7,0$  vs  $11,5 \pm 8,0$  ;  $p < 0,05$ ).

- *Indications*

Ce sont certaines réactions transfusionnelles anaphylactoïdes ou allergiques :

- Indication absolue après une réaction grave ayant mis en jeu le pronostic vital (choc, oedème de Quincke sévère). L'exemple type, documentable, est l'existence chez le receveur déficitaire en IgA d'une immunisation anti-IgA.
- Indication relative à discuter au cas par cas devant des réactions allergiques d'intensité intermédiaire mais répétitives et devenant un obstacle à la transfusion.
- Les réactions mineures (urticaire modéré et localisé) ne sont pas une indication à la déplasmatisation sauf lorsqu'elles sont constantes et mal supportées.

Il faut y ajouter :

- L'utilisation de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né souffrant de thrombopénie néonatale allo-immune, afin d'en soustraire l'anticorps maternel responsable du conflit.

En revanche, comme pour les CGR, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne n'est plus considérée comme une indication de déplasmatisation des CP. En effet, si l'apport de complément peut théoriquement induire une poussée hémolytique, cette indication classique est aujourd'hui remise en question.

#### **1.1.3.4. Réduction de volume**

- *Définition et caractéristiques du produit transformé*

Applicable aux CPA comme aux MCP [86], cette transformation consiste en l'extraction, après centrifugation, d'une partie du plasma dans lequel les plaquettes sont en suspension (sans lavage). Aucun volume minimal n'étant défini pour le produit transformé, celui-ci doit être fixé en concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel, au cas par cas. La péremption intervient au bout de 6 heures, quel que soit le mode de préparation (même si un dispositif de connexion stérile est utilisé). Les normes de concentration cellulaire n'étant plus respectées, l'utilisation aussi rapide que possible est là aussi impérative. Une réduction de volume importante peut entraîner une perte en plaquettes, mais celle-ci ne doit pas réglementairement excéder 20% [86].

- *Propriétés*

Le CP réduit de volume permet de contourner l'obstacle volémique à la transfusion de plaquettes chez un receveur soumis à une restriction des apports pour des raisons de réanimation.

#### **1.1.3.5. Cryoconservation**

- *Définition et caractéristiques du produit transformé*

Cette technique permet de conserver un CPA homologue phénotypé congelé dans un cryoprotecteur pendant une durée maximale de 3 ans à une température inférieure ou égale à -130°C ou de 2 ans à une température comprise entre -60 et -85°C.

Après décongélation, le produit est périmé au bout de 6 heures (qu'un dispositif de connexion stérile soit utilisé ou non). Mais là aussi, son utilisation doit être la plus précoce possible. Ce délai de péremption de 6 heures s'applique aussi aux produits issus de la transformation d'un CP cryoconservé.

- *Propriétés et indications*

L'utilisation de plaquettes cryoconservées s'accompagne d'une perte de rendement post-transfusionnel de l'ordre de 50% par rapport à des plaquettes fraîches [87]. Les plaquettes décongelées sont, de fait, déplasmatisées (grâce aux lavages pré- et post- congélation).

Hormis comme moyen de mettre à disposition des plaquettes ayant un phénotype rare (éventuellement autologues) pour un besoin futur présumé, il n'existe pas d'indication aux plaquettes cryoconservées.

#### **1.1.3.6. Préparation pédiatrique**

- *Définition et caractéristiques du produit transformé*

Cette transformation, s'appliquant aux seuls CPA, consiste à fractionner le produit initial en plusieurs produits utilisables séparément, sans descendre, réglementairement, en dessous d'un volume de 50 mL par poche [86].

L'utilisation d'un connecteur stérile est indispensable si l'on veut exploiter la possibilité de transfuser le même enfant plusieurs fois avec un même don. Le délai de péremption du produit transformé est celui du CPA d'origine, sauf si l'ETS préparateur n'utilise pas de dispositif de connexion stérile (ce qui aujourd'hui est l'exception).

- *Propriétés et indications*

La préparation pédiatrique permet d'adapter la quantité transfusée au poids de l'enfant, sans modifier la concentration cellulaire, lorsque le produit sélectionné, éventuellement pour ses caractéristiques de phénotype, dépasse de loin le besoin ponctuel du receveur.

Elle permet d'assurer une deuxième transfusion à partir d'un même don, dans la mesure où la première s'est montrée efficace et sous réserve que le besoin en apparaisse avant la péremption de la seconde poche, qui intervient le plus souvent au cinquième jour après le don (préparation ayant respecté le système clos avec connecteur stérile).

#### 1.1.4. Les différentes qualifications

##### 1.1.4.1. Phénotypage

- *Définition*

Un PSL est dit phénotypé lorsqu'une ou des déterminations d'antigènes sont effectuées en plus du groupe ABO et de l'antigène RH1 (Rh D) [19]. Dans le cas des CP, ce sont en pratique les phénotypes dans le système HLA (antigènes de classe I) ou dans les systèmes antigéniques spécifiques aux plaquettes (antigènes HPA) qui sont concernés par cette qualification. Mais tous les antigènes de tous les systèmes de groupes sanguins peuvent être concernés, dont les antigènes de groupes érythrocytaires.

- *Propriétés et indications*

Les CP HLA- et/ou HPA-phénotypés permettent d'obtenir une recirculation des plaquettes transfusées chez un receveur allo-immunisé. Ils sont donc indiqués en cas d'allo-immunisation dans les systèmes HLA et/ou HPA :

- thrombopénies par aplasie chimio-induite ou idiopathique chez des patients allo-immunisés par des transfusions ou des grossesses antérieures ;
- thrombopénies néonatales allo-immunes présumées ou avérées. Dans ce contexte, l'utilisation des plaquettes maternelles (déplasmatisées pour les débarrasser de l'anticorps maternel) est une alternative qui doit toujours être discutée ;
- dans le purpura post-transfusionnel. Dans ce contexte, l'attitude est avant tout d'éviter à tout prix de transfuser des plaquettes. En fait, les plaquettes phénotypées sont détruites comme les plaquettes normales du patient et toute transfusion aggrave la thrombopénie.

Les CP HLA- et/ou HPA-phénotypés sont aussi indiqués lorsque l'on souhaite un donneur dont le phénotype HLA (classe I) est identique ou proche de celui du receveur pour des raisons préventives. Cette indication, qui ne bénéficie d'aucune donnée bibliographique disponible, s'impose par accord professionnel pour une très petite population de patients susceptibles de dépendre à vie de transfusions plaquettaires ponctuelles (certaines thrombopénies ou surtout thrombopathies constitutionnelles, surtout lorsque co-existe un risque grave d'iso-immunisation vis-à-vis de la glycoprotéine plaquettaire déficitaire). Cette indication n'a pas démontré son intérêt dans la prévention de l'immunisation anti-HLA chez les patients en aplasie thérapeutique chez lesquels elle a été étudiée [32].

En dehors des systèmes HLA et HPA, l'utilisation de CP phénotypés dans les systèmes Rh et Kell, pour des raisons de prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, est théoriquement possible. En effet, même si les plaquettes elles-mêmes n'expriment pas ces antigènes, il persiste dans les CP une quantité résiduelle de globules rouges (non définie réglementairement), dont le pouvoir immunogène a été décrit il y a plus de 30 ans [88]. Cette politique de prévention se heurte, en pratique quotidienne, à l'inadéquation entre la ressource et les besoins, compte tenu des autres critères de sélection des produits (groupe ABO, durée de conservation du CP, statut CMV) qui interviennent souvent prioritairement. Chez un receveur RH1 (Rh D) négatif, la transfusion de plaquettes RH1 (Rh D) positif est, d'ailleurs, souvent inévitable, mais peut bénéficier de la prévention de l'immunisation anti-D par injection dans les 72 heures de 100 µg d'immunoglobulines anti-D. En dehors du receveur de sexe féminin en âge de procréer, où elle ne saurait se discuter (prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né), l'intérêt de cette prévention pour le patient comme pour la collectivité peut se discuter, comme l'a montré une étude récente [89]. Cette étude (niveau de preuve 4) a recherché une immunisation anti-D chez des patients Rh(D) négatif (RH-1) après transfusion de CP Rh (D) positif (RH1).

Une immunisation n'a été trouvée chez aucun des 24 malades d'hématologie. Elle a été trouvée chez 8 des 59 (13,5%) malades ayant des affections non hématologiques ( $p = 0,06$ ). Ces résultats montrent un risque d'immunisation anti-D significatif chez les malades non immuno-déprimés et un risque probablement faible chez les autres.

#### 1.1.4.2. *Compatibilité*

Cette qualification est réservée aux CPA et le plus souvent en complément de la qualification phénotypé. Elle s'applique lorsqu'une épreuve de compatibilité au laboratoire a démontré, avec les techniques appropriées aux systèmes étudiés (HLA et/ou HPA), que le sérum du patient ne contenait pas d'anticorps contre une spécificité antigénique exprimée par les cellules du donneur. Le produit est alors considéré comme compatibilisé pour le patient. Une étude récente [49] a comparé les taux de récupération plaquettaire chez 114 patients ayant manifesté un état réfractaire (niveau de preuve 4). Ces taux ont été trouvés équivalents avec des CP phénotypés HLA ( $21 \pm 4\%$ ), des CP compatibilisés ( $23 \pm 4\%$ ) et des CP phénotypés sélectionnés sur la spécificité des anticorps détectés (SSA) ( $24 \pm 3\%$ ). Ces taux de récupération ont été trouvés significativement plus bas avec des plaquettes choisies au hasard ( $15 \pm 1,4\%$ ). Surtout, le nombre de donneurs potentiels dans le fichier de l'ETS est apparu significativement plus élevé pour les CP SSA que pour les CP phénotypés HLA ou les CP compatibilisés. Bien que ces données méritent d'être confirmées, elles peuvent orienter vers un choix privilégiant chaque fois que possible les CP phénotypés SSA sur les CP phénotypés HLA ou les CP compatibilisés.

#### 1.1.4.3. *Qualification « CMV négatif »*

- *Définition*

La sérologie CMV effectuée chez le donneur lors du don est négative.

- *Propriétés*

Le but est de prévenir la transmission transfusionnelle du CMV. Les études disponibles concernent la transfusion de CP et de CGR, et pas la seule transfusion de CP. L'efficacité des CP CMV négatifs, associés à des CGR eux-mêmes CMV négatifs, a été documentée dans une étude randomisée chez les patients ayant reçu des cellules souches hématopoïétiques allogéniques [90], lorsque le couple donneur/receveur est lui-même séronégatif pour ce virus : une seule infection (3,1%) par le CMV chez 32 receveurs de produits CMV négatifs contre 8 (32%) chez 25 receveurs de produits non sélectionnés ( $p < 0,007$ ). Dans la même étude, mais sur un petit effectif, il n'a pas été montré d'effet protecteur des produits CMV négatifs vis-à-vis de l'infection si le donneur de moelle était CMV positif. L'étude n'a pas été réalisée chez les receveurs eux-mêmes CMV positifs pour deux raisons : d'une part, la disponibilité en produits CMV négatifs (globalement 50% de la ressource disponible) ne permettrait pas de traiter tous les patients, d'autre part, les patients CMV positifs sont essentiellement victimes de la réactivation de leur CMV endogène, plus que d'une réinfection exogène [91].

- *Indications*

La faible incidence des infections à CMV chez le receveur immunocompétent [92], la réactivation prédominante du virus endogène chez les sujets immunodéprimés et préalablement CMV positifs et enfin la disponibilité réduite des CP CMV négatifs se conjuguent pour réserver l'usage de ces produits aux situations où la prévention de l'infection par le CMV est d'un intérêt vital à court ou moyen terme pour un patient immunodéficient et lui-même séronégatif vis-à-vis du CMV :

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (pathogénicité associée CMV/GVH), surtout si le donneur de cellules souches est lui-même CMV négatif.
- Grande prématurité (grand prématuré de mère de sérologie CMV négative ou inconnue) du fait des risques de pneumopathie mortelle à CMV.
- A un moindre degré, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe d'organes, surtout lorsque existe un autre facteur de risque d'atteinte pulmonaire. Lorsque l'organe greffé est lui-même séropositif pour le CMV, l'intérêt des produits CMV négatifs n'est pas évalué.

- Par extension, les malades en situation d'attente d'une greffe, afin de préserver leur chance de rester séronégatif vis-à-vis du CMV s'ils le sont au départ.
- A titre anecdotique, la description d'infections graves à CMV chez le patient splénectomisé peut inciter, par prudence, à la même prophylaxie [93, 94].
- Aucune étude n'est disponible pour évaluer l'intérêt des produits CMV négatif chez le sujet CMV négatif mais HIV positif, chez lequel la pathogénicité du CMV s'exprime par des manifestations cliniques différentes de celles du greffé médullaire ou du prématuré.

La déleucocytation permet également de réduire le risque de transmission du CMV [95].

Le rationnel de cet effet repose sur :

- la présence du virus répliquant dans les cellules mononucléées en cas d'infection active ;
- la persistance de son génome dans ces cellules chez les porteurs sains [96].

Il est accepté que la déleucocytation réduit la transmission du CMV, suite à l'analyse de l'efficacité de l'utilisation de produits déleucocytés par centrifugation ayant un contenu en leucocytes résiduels inférieur à  $10^7$  [97] ou à  $10^8$  [98], et des données de revues générales [99, 100].

Deux études randomisées existent. L'une en néonatalogie compare déleucocytation et non déleucocytation [101], l'autre au cours de greffes de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte compare déleucocytation et qualification « CMV négatif » [95].

Gilbert en Australie [101], dans un essai multicentrique, randomisé, mené par le Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group chez des nouveau-nés de mères CMV négatives, a confirmé l'efficacité de l'utilisation de produits déleucocytés. Il a observé 9 (21%) infections par le CMV chez les 42 enfants ayant reçu des CGR non déleucocytés et aucune (0%) dans le groupe des 30 enfants ayant reçu des CGR déleucocytés ( $p = 0,005$ ).

Une seule étude randomisée, publiée par Bowden fin 1995 [95], comparant des PSL, CGR et CP, « CMV négatifs » à des produits déleucocytés est disponible à ce jour. Elle a porté sur 502 patients, séronégatifs pour le CMV, ayant reçu une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur séronégatif, et suivis pendant 100 jours après greffe. Elle a confirmé que la prévention de la transmission du CMV (définie par la séroconversion ou la positivité des cultures de virus, avec ou sans maladie prouvée par biopsie ou lavage alvéolaire) est égale avec les produits déleucocytés et les produits « CMV négatifs ». Dans les 100 premiers jours après greffe, 6 cas de transmission du CMV sur 250 patients (2,4%) dans le groupe « produits déleucocytés » contre 4 sur 252 patients (1,4%) dans le groupe « produits CMV négatifs » ont été observés ( $p = 0,5$ ). Par contre, la prévention de la maladie (pneumonie ou gastro-entérite) due au CMV est moins bonne chez les patients qui ont reçu des produits déleucocytés : 6 sur 250 patients (2,4%) dans le bras « produits déleucocytés » contre 0 sur 252 patients (0%) dans le bras « produits CMV négatifs » ( $p = 0,03$ ). Cette différence en défaveur des produits déleucocytés n'est plus significative si l'analyse est effectuée sur la seule période J21 à J100 après la greffe : 3 maladies dues au CMV (1,2%) dans le bras « produits déleucocytés » contre 0 dans le bras « CMV négatif » ( $p = 0,25$ ). Les auteurs ont fait l'hypothèse discutable que les maladies dues au CMV observées dans les 21 premiers jours après greffe ne sont pas liées à une contamination transfusionnelle. De ce fait, leur conclusion est qu'il n'existe pas de différence entre les deux types de produits concernant la transmission du CMV et l'apparition de la maladie. Par ailleurs, dans cette étude, la déleucocytation a été réalisée par filtration au lit du patient, technique beaucoup moins performante que la technique par filtration systématiquement appliquée en France aujourd'hui, et qui pourrait défavoriser, dans cette étude, les patients ayant reçu des produits déleucocytés.

La déleucocytation ne doit être considérée comme une alternative aux produits qualifiés CMV négatifs que lorsque ceux-ci sont indisponibles. Une vérification de la numération des leucocytes résiduels est dans ce cas souhaitable, sauf lorsque les contrôles de qualité des CP déleucocytés donnent systématiquement des résultats  $< 10^6$  leucocytes par CPA ou par MCP.

Théoriquement, les deux méthodes de prévention de la transmission du CMV (qualification « CMV négatif » et déleucocytation des CPA et des MCP) n'ont pas les mêmes causes d'échec et leur association pourrait être plus efficace que chacune d'entre elles. En fait, cela n'est pas démontré (aucune étude disponible), mais pourrait avoir un intérêt chez des patients CMV négatifs particulièrement immunodéprimés et soumis à un risque élevé et grave d'infection à CMV (allogreffes de cellules souches hématopoïétiques).

## 1.2. DOSE DE PLAQUETTES A TRANSFUSER - INFLUENCE DU TYPE ET DE L'AGE DE LA PREPARATION

### 1.2.1. Dose de plaquettes à transfuser

Le contenu en plaquettes d'un CPS était, jusqu'à sa suppression de la nomenclature, de l'ordre de  $0,5 \cdot 10^{11}$ . En raison d'une séquestration splénique physiologique d'environ 40% des plaquettes transfusées, un CPS « apportait » donc de l'ordre de  $30 \cdot 10^9$  plaquettes au volume sanguin circulant. Cet apport devait induire une augmentation théorique de la numération post-transfusionnelle de  $60 \text{ G.L}^{-1}$  chez un sujet dont le volume sanguin total serait de 500 mL (enfant de 7 kg), et de  $6 \text{ G.L}^{-1}$  chez un receveur adulte dont le volume sanguin total serait de 5 L. C'est sur ce calcul théorique que repose la posologie préconisée, en première intention, de  $0,5 \cdot 10^{11}$  plaquettes pour 7 kg de poids du receveur.

A l'exception d'un receveur de très petit poids, un MCP de plusieurs CPS est nécessaire pour un acte transfusionnel. Un CPA choisi de façon appropriée au poids du receveur permet, à lui seul, d'assurer une dose thérapeutique efficace. Comme l'indique la réglementation, l'ordonnance de prescription de tout CP doit comporter obligatoirement le poids du patient et éventuellement sa taille, la NP datée et la posologie souhaitée par le prescripteur en fonction de la pathologie [77]. Ces informations sont indispensables pour permettre à l'ETS de sélectionner le CP le mieux approprié, et au prescripteur de calculer la récupération plaquettaire.

Très peu d'études se sont intéressées à la relation dose-effet des CP transfusés ; leur but était surtout de montrer s'il était possible de diminuer les doses transfusées. En 1983, une étude comparait chez l'enfant deux doses, les patients recevant en moyenne 2 et 5 CPS [102]. Dans les deux cas la recirculation était très faible et le risque hémorragique était comparable. La conclusion était qu'il valait mieux transfuser des faibles doses. Plus récemment, dans une étude rétrospective chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique, Andreu a rapporté au contraire que des doses élevées s'accompagnaient d'un accroissement de la recirculation plaquettaire et d'un espacement des besoins transfusionnels [103].

Ceci a été bien établi dans deux études randomisées (niveau de preuve 1 pour la première et 3 pour la seconde). La première [104] a comparé chez des patients d'onco-hématologie la réponse à des CPA de contenus différents :  $4\text{-}6 \cdot 10^{11}$ ,  $6\text{-}8 \cdot 10^{11}$  et  $> 8 \cdot 10^{11}$  (pour les adultes). Les taux de récupération observés ont été similaires avec les trois doses (28-30%), les comptes plaquettaires ont augmenté avec la dose. Surtout, l'intervalle entre deux transfusions a augmenté avec la dose transfusée, en moyenne 2,6 j avec la dose moyenne, 3,3 j avec la forte dose, et 4,1 j avec la très forte dose ( $p < 0,01$ ). La deuxième étude [105] a comparé des CPA contenant en moyenne  $3,1 \cdot 10^{11}$  plaquettes et des CPA contenant en moyenne  $5,0 \cdot 10^{11}$  plaquettes administrés chez le même patient dans un ordre randomisé. L'élévation du compte plaquettaire a été plus élevée avec les CPA les plus riches ( $31,057 \text{ G.L}^{-1}$  vs  $17,010 \text{ G.L}^{-1}$  ;  $p < 0,0001$ ). L'intervalle entre deux transfusions a pu être allongé avec les CPA les plus riches (3,03 j vs 2,16 j ;  $p < 0,01$ ). On peut déduire de ces trois études [103-105] que l'augmentation de la dose de plaquettes transfusées permet d'allonger l'intervalle entre deux transfusions de plaquettes et de réduire le nombre de donneurs impliqués dans l'exposition des receveurs.

Les résultats de la dernière étude ont fait l'objet d'une modélisation économique [106]. Elle a abouti à la conclusion que la transfusion de CP avec des doses de plaquettes plus élevées ( $5 \cdot 10^{11}$ ) pourrait être associée à une diminution des coûts liés à la transfusion plaquettaire, comparativement à la transfusion de CP avec des doses plus réduites ( $3 \cdot 10^{11}$ ). Une autre étude de modélisation économique [107] a abouti à des conclusions opposées. De fait, en reprenant le travail de Ackerman, Brecher [108] arrive à ces mêmes conclusions opposées : l'administration de plus petites doses serait plus efficiente. L'impact économique mérite donc des évaluations complémentaires, particulièrement en France.

### 1.2.2. Influence de la transformation

La déleucocytation, aujourd'hui systématiquement incluse dans les CP de base, n'entraîne pas d'altération ni des fonctions plaquettaires *in vitro*, ni de la recirculation chez les patients thrombopéniques [9].

L'irradiation n'entraîne pas d'altération des fonctions plaquettaires *in vitro* [9].

La déplasmatisation et la congélation entraînent une diminution de la recirculation des plaquettes [9].

### 1.2.3. Influence de la durée de conservation des concentrés plaquettaires

Concernant l'influence de la durée de conservation du produit, les conclusions du rapport de l'ANDEM publié en 1995 peuvent être reprises [9] :

- Les études chez les volontaires sains ont montré que le rendement et la durée de vie des plaquettes étaient peu perturbés par la conservation des CP quelle que soit sa durée ;
- Les études chez les patients thrombopéniques stables, méthodologiquement moins bonnes, montrent qu'il n'existe pas d'altération du rendement ou de la durée de vie plaquettaires lorsque les plaquettes sont conservées moins de 48 heures. Les différences par rapport aux transfusions de plaquettes récentes, qu'il s'agisse de CPS ou de CPA, sont significatives au-delà de 3 jours de conservation ;
- Les deux études disponibles [109, 110] chez les patients thrombopéniques ayant des facteurs de consommation plaquettaire, l'une avec des CPS [109] et l'autre avec des CPA [110], sont d'interprétation plus difficile du fait de l'intrication des facteurs. Mais elles montrent une altération du rendement transfusionnel plaquettaire avec des produits transfusés après 24 heures de conservation.
- Les tests *in vitro* sont perturbés avec l'ancienneté des produits, les anomalies étant nettes dès 3 jours de conservation et majeures au 5<sup>ème</sup> jour.

Chez les patients thrombopéniques, surtout s'il existe des causes de consommation plaquettaire surajoutées, il est donc préférable de transfuser des produits plaquettaires ayant la durée de conservation la plus courte possible (niveau de preuve 4) [109, 110]. En pratique, ce principe peut cependant se heurter aux difficultés de disponibilité des produits.

L'utilisation de produits conservés ne doit pas faire modifier la dose de plaquettes transfusées ; l'efficacité de l'acte transfusionnel doit être mesurée en calculant le rendement transfusionnel ou le CCI (Corrected Count Increment) (cf. 2. et 3.1.3).

### 1.3. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU RESPECT DE LA COMPATIBILITE ABO EN CAS DE TRANSFUSION DE PLAQUETTES

Les plaquettes expriment les antigènes du système ABO sur leur membrane [111]. La quantité d'antigènes est variable entre individus, mais aussi sur les plaquettes d'un sujet donné. L'incompatibilité ABO des CP peut revêtir deux aspects selon qu'elle concerne les cellules ou le plasma transfusés :

- L'incompatibilité « plasmatique » est sans effet direct sur le rendement post-transfusionnel, mais peut théoriquement induire une hémolyse des hématies du receveur : les plaquettes transfusées sont dépourvues d'un des antigènes (A ou B) du receveur mais, en corollaire, le plasma dans lequel elles sont en suspension apporte un anticorps hémolysant incompatible avec le receveur (donneur O et receveur A, B ou AB ; donneur A ou B et receveur AB) ;
- L'incompatibilité « antigénique », susceptible de retentir sur le rendement post-transfusionnel plaquettaire : les plaquettes transfusées expriment un antigène (A ou B) que ne possède pas le receveur qui a, par contre, l'anticorps correspondant (donneur A ou B et receveur O ; donneur AB et receveur A ou B ou O).

Les couples donneur A-receveur B et donneur B-receveur A combinent les deux aspects.

### 1.3.1. L'incompatibilité « plasmatique »

L'hémolyse aiguë des hématies du receveur est en règle évitée par le choix soigneux du produit au moment de son attribution, qui permet d'éliminer ceux dont le donneur possède des anticorps spontanément hémolysants *in vitro*. Recherchés systématiquement à chaque don, ces anticorps déclenchent une mention spéciale sur l'étiquette du produit qui stipule d'en réserver l'usage à des transfusions isogroupes.

Si cette précaution est respectée, la transfusion apporte certes une quantité significative d'anticorps « incompatibles », mais dont le devenir sera :

- au mieux d'être totalement neutralisés par les substances A/B solubles ou endothéliales du receveur, respectant ainsi la membrane érythrocytaire ;
- au pire de se fixer sur les hématies du receveur avec comme conséquence une positivation de son test de Coombs Direct (de type Complément) et, dans les cas extrêmes, une hémolyse extravasculaire modérée. Il est cependant rare d'observer ces conséquences, sauf à multiplier ce type de transfusion chez un même patient.

Compte tenu de la spécificité et de l'effet volume en néonatalogie, ce type de transfusion est cependant à éviter. En cas d'impossibilité, on discutera la déplasmatisation du CP sélectionné.

### 1.3.2. L'incompatibilité « antigénique »

Bien que l'incompatibilité ABO ne soit jamais apparue comme un facteur indépendant dans les études qui s'attachaient à identifier l'ensemble des facteurs cliniques de mauvais rendement transfusionnel plaquettaire, la constatation de cas cliniques dans lesquels l'incompatibilité ABO a entraîné une perte d'efficacité voire une totale inefficacité transfusionnelle incite à la prudence [112]. Deux études prospectives randomisées [113, 114], réalisées en contexte hématologique avec de petits effectifs, ont confirmé que les transfusions répétées en plaquettes ABO incompatibles étaient responsables d'une réduction du rendement post-transfusionnel moyen (niveau de preuve 2).

La première de ces deux études, randomisée avec 13 patients dans chaque bras a montré que la réduction du rendement post-transfusionnel survenait chez des patients pour lesquels la surveillance met en évidence une augmentation d'au moins trois dilutions du titre des anticorps du système ABO consécutivement aux toutes premières transfusions incompatibles [113]. L'augmentation du taux de patients devenant réfractaires aux transfusions (8% en cas de respect de la compatibilité ABO contre 69% en cas de non respect ;  $p = 0,001$ ) est associée dans cette étude à une plus forte incidence d'apparition d'immunisation anti-HLA.

La deuxième étude, randomisée sur un petit effectif (19 patients contre 21), a montré que l'incompatibilité ABO pouvait s'exprimer par une diminution significative, de l'ordre de 30%, des rendements obtenus [114]. Cet effet délétère s'estompe avec le nombre de transfusions (plus net pour les 10 premières transfusions) du fait de la survenue d'autres facteurs de mauvais rendement (apparition d'anticorps anti-HLA). L'incompatibilité ABO systématique s'y accompagne également d'une augmentation des besoins transfusionnels et d'une augmentation de la fréquence de survenue des états réfractaires (36% en cas de respect de la compatibilité ABO contre 75% en cas de non-respect ;  $p < 0,03$ ). Il apparaît autant d'anticorps anti-HLA dans les deux groupes.

La pratique quotidienne s'éloigne de ces deux études dans la mesure où des plaquettes ABO incompatibles ne sont, en règle, pas transfusées systématiquement à un patient donné.

Une observation isolée a montré que la variabilité de la réponse à ce type de transfusion pouvait s'expliquer par l'expression particulière des antigènes du système ABO sur les plaquettes de certains donneurs [115].

Bien qu'aucune étude convaincante n'ait réévalué récemment ce point avec les produits plaquettaires actuels, ce type d'incompatibilité reste à éviter autant que faire se peut. Devant une transfusion inefficace, une incompatibilité ABO doit toujours être recherchée et corrigée lors de la transfusion suivante quand elle est indiquée. Ce n'est qu'alors que l'on peut commencer à évoquer la constitution d'un véritable état réfractaire aux transfusions de CP chez le patient.

#### 1.4. TRANSFUSION DE PLAQUETTES PROVENANT D'UN DON DIRIGE

Le don de sang dirigé n'est plus autorisé en France depuis la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament [116] et il ne peut être dérogé au principe d'anonymat du don qu'en cas de nécessité thérapeutique [116, 117].

Le don dirigé de plaquettes maternelles peut être utilisé en cas de thrombopénie allo-immune survenant chez le fœtus ou le nouveau-né. Les plaquettes maternelles, déplasmatisées pour éliminer les allo-anticorps qui causent la thrombopénie, sont le produit le plus adapté chez l'enfant. Comme lors de tout don dirigé intra-familial, le produit doit être systématiquement irradié.

Le don dirigé de plaquettes peut être indiqué également pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le prélèvement et la cryopréservation de plaquettes maternelles en cas de grossesse avec thrombopénie néonatale allo-immune peut potentiellement servir à l'enfant suivant en cas de récurrence de l'immunisation lors d'une grossesse ultérieure.

## 2. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA TRANSFUSION

Les transfusions plaquettaires effectuées à titre prophylactique ou curatif ont pour but, respectivement, de prévenir ou de contrôler un syndrome hémorragique lié à un déficit de production des plaquettes. L'efficacité des transfusions plaquettaires doit être appréciée sur des critères cliniques et biologiques.

- *Critères cliniques*

- Régression du syndrome hémorragique en cas de transfusion curative ou non-apparition de signes hémorragiques en cas de transfusions prophylactiques. L'absence d'amélioration clinique malgré un rendement transfusionnel plaquettaire correct (voir ci-dessous) doit amener à rechercher d'autres causes à l'origine du saignement (coagulopathie de consommation, lésions hémorragiques, etc.).
- Tolérance (fièvre, frissons, urticaire, bronchospasme, choc anaphylactique) conduisant à une prophylaxie secondaire variable suivant le degré de l'événement indésirable (antiH2, stéroïdes, déplasmatisation, transfusion de produits frais et/ou lavés [80]).
- La survenue d'une allo-immunisation anti-HLA est l'une des causes principales d'état réfractaire aux transfusions de plaquettes. L'apparition au cours ou au décours d'une transfusion plaquettaire de signes cliniques évocateurs de cette allo-immunisation (fièvre, frissons) doit attirer l'attention et faire prendre des dispositions pour éviter la survenue d'un état réfractaire.

- *Critères biologiques*

Il existe deux index dans la littérature permettant de juger l'efficacité transfusionnelle plaquettaire. Ils peuvent être utilisés indifféremment dans la mesure où ils expriment de façon différente le même résultat.

- Le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) ou pourcentage de récupération

Il varie entre 0 et 1.

$$\text{RTP} = \frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{poids (kg)} \times 0,075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x10}^{11}\text{)}}$$

- Le « corrected count increment » (CCI)

$$\text{CCI} = \frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2) \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x10}^{11})^*}$$

\* Ce nombre doit figurer sur les étiquettes des CPA et des MCP.

NP exprimée en G.L<sup>-1</sup>.

La valeur de référence de la concentration de plaquettes après transfusion est la NP effectuée 15 min à une heure après la fin de la transfusion [118, 119]. Le rendement obtenu dans le délai d'une heure est plus le reflet de la recirculation plaquettaire et celui obtenu à 20 heures celui de la consommation plaquettaire.

Certaines recommandations [120, 121] proposent d'effectuer le contrôle biologique une heure après chaque transfusion. D'autres [122] conseillent de ne l'effectuer que si la réponse plaquettaire jugée sur des arguments cliniques et biologiques (NP quotidienne) paraît faible. Dans tous les cas, la réalisation d'une numération plaquettaire post-transfusionnelle et sa transmission à l'ETS qui a distribué le(s) concentré(s) plaquettaire(s) sont une obligation réglementaire en France [77].

Les recommandations émises aux Pays-Bas [120] conseillent d'effectuer en plus un temps de saignement chez les patients devant subir un geste invasif ou une intervention chirurgicale. Cependant Lind [123] dans une revue de synthèse conclut que le temps de saignement n'est pas prédictif de la survenue d'un accident hémorragique au cours d'une intervention chirurgicale chez un patient thrombopénique.

### 3. TRANSFUSION DE PLAQUETTES DANS LE CONTEXTE PERI-OPERATOIRE

#### 3.1. SEUIL ET TRANSFUSION PROPHYLACTIQUE DE PLAQUETTES EN CAS DE GESTES INVASIFS

Les gestes vulnérants (ponction lombaire, ponction-biopsie hépatique, fibroscopie bronchique, endoscopie digestive) qui sont des actes de pratique courante nécessitent, parfois, chez les patients thrombopéniques, une prophylaxie par transfusion plaquettaire. La littérature est prolifique sur ce sujet (nombreux cas cliniques publiés), mais les études cliniques sur de grandes séries sont plus rares et souvent rétrospectives.

Les seuils de NP justifiant la transfusion dans un contexte péri-opératoire ne sont pas clairement définis et doivent être pondérés par l'existence de facteurs de risque hémorragique :

- existence et intensité d'un syndrome hémorragique spontané ou provoqué par un traumatisme mineur ;
- antécédents hémorragiques ou transfusionnels lors d'interventions chirurgicales minimales ou de gestes invasifs ;
- pathologie de l'hémostase associée notamment en cas de CIVD ;
- altérations des fonctions plaquettaires induites par des médicaments ou des pathologies associées : hémopathies (gammopathies monoclonales, myélodysplasie), pathologies rénales ;
- hypothermie, anémie, hypersplénisme ;
- état de choc persistant, infection ;
- hypertension artérielle.

Quelle que soit l'appréciation du risque hémorragique, dans tous les cas :

- l'acte doit être pratiqué par un praticien expérimenté ;
- la disponibilité rapide des produits sanguins doit être assurée ;
- la correction des facteurs de risque hémorragique doit être entreprise.

Il est recommandé, notamment en cas d'intervention chirurgicale, d'utiliser les moyens non spécifiques de diminution du saignement, à savoir :

- choisir la voie d'abord permettant le meilleur contrôle chirurgical de l'hémostase ;
- maintenir la normothermie ;
- limiter l'hémodilution ;
- dépister précocement un syndrome hémorragique nécessitant une hémostase chirurgicale complémentaire ;
- restreindre aux strictes indications les traitements interférant avec l'hémostase (anticoagulants, antiplaquettaires...).

Par ailleurs, dans le cas d'une transfusion plaquettaire faite dans le but d'atteindre ce seuil minimal, il est nécessaire de vérifier biologiquement l'efficacité de cette transfusion plaquettaire avant l'acte vulnérant.

### 3.1.1. Ponction biopsie hépatique

Cadranel [124], dans une étude nationale rétrospective dans soixante-sept centres français ayant réalisés 12 000 ponctions biopsies transpariétales, note que 100% des centres effectuaient une NP avant le geste (niveau de preuve 4). Le seuil minimal requis était de 100 G.L<sup>-1</sup> pour 49% de ces centres, 70 G.L<sup>-1</sup> pour 35%, et 50 G.L<sup>-1</sup> pour 15% de ces centres. La survenue et l'incidence d'éventuels accidents hémorragiques n'étaient pas documentées.

McVay [125] reprend rétrospectivement l'analyse (chez 169 patients : principalement cirrhoses, hépatites, processus malin, SIDA) de 177 ponctions biopsies hépatiques transpariétales dont 3,4% se sont compliquées d'un saignement : 3,2% (5/157) chez les patients dont le chiffre plaquettaire est égal ou supérieur à 100 G.L<sup>-1</sup>, et 5,6% (1/18) ayant un chiffre plaquettaire compris entre 50 et 100 G.L<sup>-1</sup>. L'auteur note, sans le confirmer, que la cause du saignement pour ce patient (1/18) pouvait être liée à une thrombopathie. Il conclut que cet acte invasif peut être réalisé chez des patients avec une NP supérieure ou égale à 50 G.L<sup>-1</sup> sous réserve de l'absence de dysfonctionnement plaquettaire (niveau de preuve 4). L'auteur met en exergue le fait que le risque semble préférentiellement associé à une pathologie tumorale sous-jacente. Il faut malgré tout noter le faible effectif (18 patients avec chiffre plaquettaire compris entre 50 et 100 G.L<sup>-1</sup>).

Sharma [126] retrouve la survenue de saignements dans une proportion plus importante (3 cas sur 13) dans des thrombopénies inférieures à 60 G.L<sup>-1</sup> mais aucun chez les 74 patients avec une NP égale ou supérieure à 60 G.L<sup>-1</sup> (niveau de preuve 4). Néanmoins, l'auteur précise que pour ces trois patients, deux (53 G.L<sup>-1</sup> et 56 G.L<sup>-1</sup>) avaient un facteur de risque hémorragique surajouté (probable syndrome de consommation pour l'un et geste traumatique pour l'autre), le troisième avait une NP à 45 G.L<sup>-1</sup>.

Caturelli [127] ne retrouve aucun incident hémorragique dans une étude rétrospective sur 85 patients atteints de cirrhoses hépatiques chez lesquels 229 biopsies transpariétales ont été réalisées (avec des aiguilles de 1,2 à 1,6 mm) : 36 patients ont une NP comprise entre 18 et 49 G.L<sup>-1</sup>, 30 patients une hémostase secondaire perturbée (TP < 50%), et 19 patients une hémostase secondaire perturbée et une thrombopénie (de 22 à 49 G.L<sup>-1</sup>) (niveau de preuve 4). Aucune transfusion (de CP ou de plasma) n'a été faite avant le geste.

Bravo [128], dans une revue récente répertoriant les indications et contre-indications des ponctions biopsies hépatiques, entérine un seuil de 50 G.L<sup>-1</sup> en dessous duquel le geste serait une contre-indication et la transfusion de plaquettes nécessaire.

Un audit réalisé par la Société Britannique de Gastro-Entérologie [129], semble indiquer une plus grande fréquence de complications à la suite des actes pratiqués par des opérateurs peu expérimentés (moins de 20 actes) comparés aux opérateurs expérimentés (plus de 100 actes).

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) sur son site internet a diffusé récemment des recommandations contre-indiquant la ponction-biopsie hépatique transpariétale si la NP était inférieure à 60 G.L<sup>-1</sup>.

Enfin, des recommandations britanniques [130] fixent un seuil minimal de 60 G.L<sup>-1</sup> à observer dans le cas d'une biopsie transpariétale (recommandations de grade B). Ces recommandations préconisent de transfuser des CP dans le cas d'une thrombopénie inférieure à 60 G.L<sup>-1</sup> et en cas de mauvais rendement transfusionnel (NP < 40 G.L<sup>-1</sup>) d'utiliser d'une méthode alternative (ponction par voie transjugulaire).

En conclusion, la ponction biopsie hépatique peut être réalisée chez des patients dont la NP est supérieure à 50 G.L<sup>-1</sup>.

### 3.1.2. Fibroscopie bronchique

Weiss [131], dans une étude prospective chez 47 patients greffés de moelle, réalise 66 fibroscopies pulmonaires avec lavage broncho-alvéolaire. Quarante-huit pour cent des actes ont été faits chez des malades dont la NP est inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup> (20% inférieure à 20 G.L<sup>-1</sup> et 67% inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup>). Soixante-quatre pour cent de ces bronchoscopies sont réalisées par voie transnasale. Il constate 9% (6/66) de complications hémorragiques dont une épistaxis sévère (patient à 18 G.L<sup>-1</sup> avec un épisode d'épistaxis sévère 24 heures avant la procédure) et une hémoptysie (patient à 120 G.L<sup>-1</sup>). Il conclut donc à l'absence de corrélation entre le risque hémorragique et le degré de la thrombopénie.

Papin [132], chez 24 patients (9 leucémies, 2 lymphomes, 1 anémie aplasique, 2 vascularites), retrouve quatre complications hémorragiques chez ces patients (< 32 G.L<sup>-1</sup>) et ce malgré la transfusion de 6 à 12 unités de CP (sans contrôle de l'efficacité biologique). Trois patients (< 47 G.L<sup>-1</sup>) non-transfusés n'ont pas présenté de complications hémorragiques. Il considère un seuil de 20 G.L<sup>-1</sup> comme une contre-indication absolue.

Zavala [133] procède à une revue de la littérature où il collige 438 cas publiés de biopsies transbronchiques et note le cas décrit par Flick d'une hémorragie massive associée à une thrombopénie à 93 G.L<sup>-1</sup>. Au total, il retrouve 9% de complications hémorragiques et considère que, sans transfusion préalable, le seuil de 50 G.L<sup>-1</sup> est une contre-indication. Un seuil plaquettaire minimal à 50 G.L<sup>-1</sup> semble être suffisant pour se prémunir d'un risque hémorragique (niveau de preuve 4).

### 3.1.3. Ponction lombaire et rachi-anesthésie

Le risque de complications neurologiques consécutives à une hémorragie conduit plusieurs auteurs à recommander une transfusion systématique de plaquettes en cas de thrombopénie sans que cette attitude soit clairement validée. Plus de 70 cas cliniques ont été publiés tant chez l'adulte avec une thrombopénie profonde à 10 G.L<sup>-1</sup> que chez l'enfant leucémique avec thrombopénie modérée à 42 G.L<sup>-1</sup> [134] mais aussi chez des patients sans anomalies de l'hémostase.

Dans une revue de la littérature Owens [135], rapporte neuf cas d'hémorragies après ponction lombaire chez des patients thrombopéniques (NP < 44 G.L<sup>-1</sup>, dont cinq malades avec moins de 20 G.L<sup>-1</sup>). Il signale le caractère traumatique du geste dans 5 cas sur 8 et ne rapporte pas de cas de complications hémorragiques chez des patients ayant une NP supérieure à 50 G.L<sup>-1</sup>.

Howard [136], dans une étude récente analyse rétrospectivement 5 442 ponctions lombaires faites chez 958 enfants (âge : 1 mois à 18 ans, médiane de 5,5 ans) atteints de leucémie aiguë lymphoïde. Sur ce total, 199 ponctions lombaires ont été réalisées chez des enfants profondément thrombopéniques (< 20 G.L<sup>-1</sup>). Aucune complication hémorragique sérieuse n'est notée y compris pour les 29 ponctions lombaires réalisées avec un chiffre plaquettaire inférieur à 10 G.L<sup>-1</sup> (IC 95% : 0-13,21). L'auteur note que les chimiothérapies utilisées (prednisone, vincristine, asparaginase) ont un effet hypercoagulant et que le risque de complication semble associé préférentiellement, selon lui, à une anomalie de l'hémostase secondaire.

Rasmus [137] n'observe aucun accident hémorragique chez 14 femmes dont la NP varie de 15 à 99 G.L<sup>-1</sup> et pour lesquelles une anesthésie régionale a été réalisée (dont deux rachianesthésies).

Vigil [138] publie une étude après analyse des dossiers de 119 patientes avec un HELLP syndrome ayant subi une anesthésie péridurale (58 patientes, NP entre 19 et 143 G.L<sup>-1</sup>) ou rachidienne (4 patientes, NP entre 51 et 100 G.L<sup>-1</sup>) sans observer de complications hémorragiques (niveau de preuve 4).

### 3.1.4. Pose de cathéter

Trois études prospectives et une étude rétrospective ont été publiées sur le risque hémorragique en fonction du seuil plaquettaire lors de la mise en place de cathéters veineux.

Goldfarb [139] analyse 1 000 patients présentant des troubles biologiques de la coagulation (temps de saignement Ivy > 10 min, et/ou TP < 50%, et/ou NP < 50 G.L<sup>-1</sup>) et pour lesquels une cathétérisation de la veine jugulaire interne a été réalisée (biopsie hépatique transjugulaire). Sur 993 procédures menées à leur terme, il observe la constitution d'un hématome chez 10 patients dont un nécessitera un drainage ce qui constitue le seul incident sévère (facteur de risque associé non précisé).

Foster [140] ne constate, rétrospectivement chez 40 transplantés hépatiques chez lesquels 259 cathéters veineux ont été placés, aucun incident hémorragique. Cent vingt-deux procédures ont été réalisées chez des patients dont le chiffre plaquettaire était compris entre 8 et 79 G.L<sup>-1</sup>. Il est un des rares auteurs à préciser le préalable de la maîtrise technique des praticiens (expérience de 100 procédures réussies pour 90% des médecins).

Doerfler [141] réalise, sur 76 patients (dont : 15 infections VIH, 14 insuffisances rénales, 12 tumeurs, 10 hémopathies malignes, 8 insuffisances hépato-cellulaires) la mise en place de 104 cathéters veineux. Soixante-treize% des cathéters sont mis en place chez des patients thrombopéniques (NP < 100 G.L<sup>-1</sup>), 13% des patients ont des anomalies de la fonction plaquettaire et de l'hémostase secondaire. Un saignement est observé à la suite de sept procédures dont un incident sérieux (hématome ayant nécessité une compression locale prolongée chez un patient avec chiffre plaquettaire égal à 6 G.L<sup>-1</sup>). Deux malades ont nécessité une transfusion plaquettaire (thrombopénies à 5 G.L<sup>-1</sup> et 15 G.L<sup>-1</sup>). Les accidents hémorragiques sont survenus chez des patients ayant une NP inférieure à 37 G.L<sup>-1</sup>.

Enfin, Ray [142] a réalisé une étude prospective sur trois groupes de malades (A : < 50 G.L<sup>-1</sup>, B : entre 50 et 100 G.L<sup>-1</sup>, et C : > 100 G.L<sup>-1</sup>). Le nombre de patients est équilibré dans chaque groupe (37, 35, et 33 respectivement). Les patients du groupe A ont été systématiquement transfusés avant le geste invasif (dose imprécise) avec une augmentation de la NP de 5 à 35 G.L<sup>-1</sup>. Cent-douze cathéters tunnelisés ont été placés (105 patients au total). Un patient (groupe B) a eu une complication hémorragique (thrombopénie associée à un déficit en Facteur VII), ainsi que trois patients (groupe C) dont un a été transfusé. Quatre patients du groupe A exclus de l'étude (car non transfusés) n'ont présenté aucune complication hémorragique (niveau de preuve 2).

### 3.1.5. Endoscopie digestive

Chu [143] analyse 187 endoscopies digestives (123 endoscopies par voie haute, 28 colonoscopies et 36 rectosigmoïdoscopies) réalisées chez 133 patients avec hémorragies digestives survenues dans les 24 heures (baisse de la concentration en hémoglobine de 2 g.dL<sup>-1</sup> ou plus). S'il constate plus de lésions multifocales chez les patients ayant une NP inférieure à 20 G.L<sup>-1</sup> (groupe A : 25 patients) que chez les patients avec un chiffre supérieur à 40 G.L<sup>-1</sup> (groupe C), il ne mentionne aucune aggravation de l'hémorragie lors de ces manœuvres instrumentales (sans biopsie pour les patients du groupe A). Il insiste sur l'importance de la maîtrise technique du geste (niveau de preuve 4).

### 3.1.6. Conclusion

Les gestes invasifs peuvent être réalisés avec des NP égales ou supérieures à 50 G.L<sup>-1</sup>. L'abaissement de ce seuil (en particulier, ponction lombaire chez les enfants) dans certaines indications, semble possible, sous couvert de nouvelles études.

Plusieurs conférences de consensus étrangères, dans plusieurs disciplines, malgré l'absence de publications de qualité, éditent des recommandations similaires et recommandent pour les actes invasifs un seuil minimal de 40 à 50 G.L<sup>-1</sup> [144, 145].

L'abaissement du seuil transfusionnel impose de s'interroger sur le ratio bénéfice/risque à la lumière notamment de la mise en place de techniques (effectives ou à venir dans un futur proche) de détection ou d'inactivation d'agents pathogènes.

### 3.2. THROMBOPENIES EN PREOPERATOIRE

Il existe peu d'études permettant d'évaluer le risque chirurgical en fonction de la NP. La plus grande série publiée par Bishop [146] portait sur des patients traités pour hémopathie. Cent soixante-sept dossiers ont été analysés. Les différents types de chirurgie ont été classés en cinq groupes en fonction de l'importance du geste :

- groupe I : laparotomie, craniotomie, thoracotomie et chirurgie orthopédique
- groupe II : fistule artério-veineuse, trachéotomie et amygdalectomie
- groupe III : extraction dentaire
- groupe IV : insertion de cathéter
- groupe V : petits gestes : biopsies et incisions diverses

L'attitude thérapeutique a été l'absence de traitement substitutif pour tout patient ayant une NP supérieure à 50 G.L<sup>-1</sup>. Pour les patients ayant une NP inférieure, des plaquettes ont été transfusées, la NP a été maintenue à 40 G.L<sup>-1</sup> pendant 3 jours en cas de chirurgie majeure et à 30 G.L<sup>-1</sup> pour les chirurgies des groupes IV et V. Les seuls patients ayant nécessité le recours aux transfusions de plus de 4 CGR appartenaient au groupe I. Les facteurs associés à un saignement opératoire supérieur à 500 mL en dehors de l'importance de l'intervention étaient l'existence de fièvre pendant l'intervention et l'association d'autres anomalies de la coagulation. Aucun décès d'origine hémorragique n'a été constaté pendant la durée de l'étude. Dans ce travail, une NP de 50 G.L<sup>-1</sup> paraît donc suffisante pour assurer une sécurité hémostatique lors de la chirurgie.

Une courte série publiée par Rasmussen [147] chez neuf patients atteints de leucémie aiguë est arrivée aux mêmes conclusions. Par contre dans un travail publié par Björnsson [148], portant sur neuf patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ayant des adhérences multiples, où les objectifs ont été les mêmes, deux complications hémorragiques ont été constatées dont un décès avec une NP à 130 G.L<sup>-1</sup>.

Le chiffre de 50 G.L<sup>-1</sup> plaquettes pour la chirurgie en général a été retenue dans la conférence de consensus du Royal College of Physician of Edimburg [149].

#### 3.2.1. Splénectomies

Les splénectomies ont été particulièrement étudiées puisque ce geste est fréquemment effectué chez des patients thrombopéniques : purpura thrombopénique idiopathique, hypersplénisme.

Bergin [150] rapporte le cas de splénectomie chez 14 patients thrombopéniques dont 6 ont reçu des transfusions plaquettaires. Dans ce travail, le maintien d'une NP au-dessus de 30 G.L<sup>-1</sup> a permis d'éviter les complications hémorragiques.

Aksnes [151] a évalué les facteurs de risque de saignement chez 135 patients ayant eu une splénectomie. Les patients ayant une NP de moins de 20 G.L<sup>-1</sup> ont reçu deux CPS. La NP moyenne avant l'intervention était de 26,5 G.L<sup>-1</sup> chez les patients ayant une pathologie auto-immune et de 70,5 G.L<sup>-1</sup> chez les patients porteurs de syndrome myéloprolifératif. Parmi ces patients, six ont été réopérés pour saignement. La NP en pré opératoire n'a pas permis de prévoir le risque hémorragique.

### 3.2.2. Neurochirurgie

Bien que l'on ne dispose pas de séries dans ce domaine, plusieurs consensus ont proposé un niveau de sécurité plus élevé pour la NP avant intervention neurochirurgicale [122, 152-, 153, 154].

### 3.2.3. Chirurgie ophtalmologique

Ray [155] a étudié dans une étude rétrospective, les dossiers de 50 patients thrombopéniques (inférieurs à 100 G.L<sup>-1</sup>) ayant eu une intervention sur l'œil. Neuf patients avaient moins de 50 G.L<sup>-1</sup>. Il a été constaté parmi eux deux cas d'hémorragies choroïdiennes. Une quarantaine de patients avaient entre 50 et 100 G.L<sup>-1</sup>, il a été observé une hyperhémie avec une NP à 55 G.L<sup>-1</sup>. La NP moyenne chez les patients qui ont eu une complication hémorragique était significativement plus basse ( $35,3 \pm 23,7$  G.L<sup>-1</sup>) que celle des patients n'ayant pas eu de complication ( $79,5 \pm 22,6$  G.L<sup>-1</sup>). Parmi les 47 patients qui n'ont pas eu de complication hémorragique, sept avaient moins de 55 G.L<sup>-1</sup>.

Dans ces chirurgies, compte tenu de la gravité fonctionnelle d'une hémorragie, la numération de sécurité de 100 G.L<sup>-1</sup> pourrait être retenue.

### 3.2.4. Ponction lombaire, anesthésie péridurale ou rachidienne

Rolbin [156] a revu 61 dossiers de patientes thrombopéniques ayant eu une anesthésie péridurale. Trois patientes avaient entre 50 et 100 G.L<sup>-1</sup>, 41 avaient entre 120 et 150 G.L<sup>-1</sup>. Il n'était constaté aucun déficit neurologique après anesthésie péridurale. Les auteurs conseillent néanmoins de ne faire une anesthésie péridurale que si la NP est supérieure à 100 G.L<sup>-1</sup>.

Rasmus [137] a revu 2 929 dossiers de patientes ayant accouché sur une période de 6 mois. Cent quatre-vingt-trois avaient une NP comprise entre 100 et 150 G.L<sup>-1</sup>, et 24 avaient moins de 100 G.L<sup>-1</sup>. Parmi ces dernières, 14 ont eu une anesthésie régionale (12 péridurales, 2 rachidiennes). Cette bonne tolérance conduit l'auteur à mettre en doute le seuil de 100 G.L<sup>-1</sup> pour effectuer une anesthésie péridurale.

Owens [135] a effectué une revue de la littérature dans laquelle il a retrouvé 33 cas d'hématomes rachidiens, 6 après anesthésie rachidienne et 27 après ponction lombaire. Dix-sept patients avaient une anomalie de l'hémostase et neuf étaient thrombopéniques avec des chiffres de 1 à 44 G.L<sup>-1</sup>. Aucun cas n'est survenu pour des NP supérieures à 50 G.L<sup>-1</sup>. Malgré tout Owens suggère qu'une NP de 100 G.L<sup>-1</sup> est acceptable en cas d'anesthésie rachidienne ou de ponction lombaire.

Hew-Wing [157] rapporte le cas d'une anesthésie péridurale chez une patiente qui avait 2 G.L<sup>-1</sup>. Il constate dans sa revue de la littérature qu'il n'a été rapporté aucun cas d'hématome péridural dû à une thrombopénie après anesthésie péridurale. Il propose de ne pas attendre la NP pour faire l'anesthésie péridurale si la patiente n'a pas d'antécédents hémorragiques ni de pathologies connues susceptibles d'être associées à une thrombopénie.

Edelsson [158] rapporte le cas de huit hématomes rachidiens après ponction lombaire à visée diagnostique chez des patients thrombopéniques atteints de leucémie. Six patients avaient une NP inférieure à 20 G.L<sup>-1</sup> et deux patients une NP de 60 ou 73 G.L<sup>-1</sup>. Dans ces cas, la ponction avait été traumatique ou difficile.

Beilin [159] a collecté tous les cas de patientes ayant une anesthésie péridurale et une NP inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup>. Sur les 81 patientes ainsi étudiées, 30 avaient eu une anesthésie péridurale alors qu'elles avaient moins de 100 G.L<sup>-1</sup> (69 à 98 G.L<sup>-1</sup>). Vingt-deux patientes avaient eu une anesthésie épidurale avec une NP supérieure à 100 G.L<sup>-1</sup> mais qui a chuté secondairement. Les auteurs concluent qu'une NP inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup> n'est pas une contre-indication à l'anesthésie épidurale.

Le British Committee Force Standard in Haematology [152] recommande pour les ponctions lombaires, les anesthésies péridurales, l'insertion de cathéters centraux, les biopsies hépatiques, les laparotomies, des NP à 50 G.L<sup>-1</sup>. Ce Committee retient aussi un chiffre plus élevé pour le cerveau et l'œil : 100 G.L<sup>-1</sup> ; ceci ne repose pas sur des données originales d'études publiées.

Enfin et surtout car c'est la référence, Vandermeulen dans une revue de la littérature fort détaillée propose le seuil de 80 G.L<sup>-1</sup> pour la réalisation d'une anesthésie rachidienne quelle qu'elle soit [160].

### 3.2.5. Risque hémorragique en cas de thrombopathie constitutionnelle

L'ensemble des auteurs s'accorde à constater qu'il n'y a pas d'examen susceptible d'apprécier le risque hémorragique lié aux thrombopathies. Plusieurs travaux ont montré l'absence de caractère prédictif du temps de saignement dans l'appréciation du risque hémorragique [123, 161, 162].

Dans ces conditions, la seule possibilité pour tenter d'apprécier l'existence d'un syndrome hémorragique clinique et un risque chirurgical éventuel est l'interrogatoire.

## 3.3. RISQUE HEMORRAGIQUE ET THROMBOPATHIE MEDICAMENTEUSE

La prise de médicaments ayant une activité inhibitrice plaquettaire est la cause de thrombopathie la plus fréquente. Il s'agit notamment des inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire (IFP), ou agents antiplaquettaires, utilisés comme antithrombotiques. Sont pris en compte également les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) autres que l'aspirine, qui peuvent être utilisés comme antalgiques dans le contexte chirurgical, et qui peuvent avoir un retentissement sur le fonctionnement plaquettaire, dans la mesure où ils peuvent inhiber la synthèse de thromboxane. Ce retentissement des AINS est variable selon le médicament et la dose, il est en général inférieur à celui d'un traitement par aspirine ou flurbiprofène [163-, 164, 165], les deux AINS ayant une AMM pour la prévention de la thrombose en France. Les inhibiteurs très sélectifs de l'isoforme 2 de la PGH synthase (alias cox-2), les coxibs, n'ont pas d'effet sur les plaquettes [166, 167].

Faute de données en ce qui concerne la place et les modalités de la transfusion plaquettaire dans ce domaine, les recommandations ne reposent que sur un accord professionnel. Ces recommandations renvoient au texte court élaboré par un groupe d'experts réunis à l'initiative de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (accessible sur le site internet de la SFAR ([www.Sfar.org](http://www.Sfar.org))) [168].

### 3.3.1. Prophylaxie

- *Médicament non arrêté, chirurgie « sous influence »*

Une transfusion plaquettaire avant un acte vulnérant, à titre prophylactique, lorsque le traitement inhibiteur plaquettaire n'a pu être interrompu en temps utile, n'est pas recommandée, dans le cas général, à condition de disposer de CP en cas de besoin, ce qui constitue alors une administration « curative » [168]. Ceci tient compte en particulier de l'appréciation que l'augmentation du risque hémorragique est en général modeste (voir *infra*).

Il est cependant recommandé d'utiliser les moyens non spécifiques de diminution du saignement [168], à savoir :

- choisir la voie d'abord permettant le meilleur contrôle chirurgical de l'hémostase ;
- utiliser si possible une technique d'hypotension contrôlée ;
- maintenir la normothermie ;
- limiter l'hémodilution (hématocrite d'au moins 26%) ;
- dépister précocement un syndrome hémorragique nécessitant une hémostase chirurgicale complémentaire ;
- restreindre aux strictes indications les traitements anticoagulants.

Il n'est pas recommandé d'utiliser un corticoïde dans le but de réduire une éventuelle majoration du saignement chez un malade sous inhibiteur plaquettaire au moment de l'intervention [168]. En chirurgie cardiaque il existe de bonnes études concernant la place des hémostatiques comme prophylaxie, et comme traitement d'un saignement postopératoire [168, 169].

- *Arrêt du médicament*

Autant que possible, l'arrêt du médicament avant l'intervention, dans un délai tenant compte de sa pharmacocinétique et de sa durée d'action sur les fonctions plaquettaires, est recommandé, en particulier si le risque hémorragique est considéré comme élevé. Cette mesure fait partie des moyens pour limiter l'exposition aux PSL [170]. Il s'agit essentiellement d'une exposition aux CGR, du fait de l'hémorragie favorisée par le traitement IFP, et dans une moindre mesure aux CP.

Une décision d'arrêt doit tenir compte et du degré d'urgence de l'intervention, qui ne permet pas toujours d'attendre la disparition de l'action biologique du médicament, et du rapport bénéfice/risque de l'arrêt du traitement (disparition du risque hémorragique et réapparition du risque thrombotique, respectivement [171]).

Pour l'aspirine et les thiénoxyridines (ticlopidine, clopidogrel), le délai de sécurité est de 10 jours (durée de vie plaquettaire) [172, 173]. L'analyse des saignements avec la chirurgie cardiaque de pontage, dans l'étude CURE, suggère qu'il n'existe d'augmentation du saignement grave que seulement si le traitement par clopidogrel n'a pas été suspendu 5 jours avant l'intervention [174].

Il est inutile de vérifier que 10 jours après l'arrêt du traitement par ces médicaments leur effet biologique a disparu. La disparition de l'effet biologique est certaine compte tenu de la durée de vie maximale des plaquettes (de l'ordre de 10 jours), sauf en cas de non-observance.

Aucune étude ne prouve que, en cas d'augmentation du risque hémorragique, la normalisation avant un délai de 10 jours d'un test biologique explorant le fonctionnement plaquettaire indique la disparition de ce risque.

### **3.3.2. Place de la transfusion en cas de saignement menaçant**

La transfusion de plaquettes est la seule possibilité thérapeutique envisageable en cas d'hémorragie grave, pour corriger, ou du moins atténuer, la thrombopathie, à condition que le médicament ne soit plus présent dans le plasma [175].

### **3.3.3. Apport possible de la transfusion de plaquettes, selon les médicaments**

Il n'y a pas d'études cliniques validant l'intérêt de la transfusion de plaquettes pour diminuer le risque hémorragique (administration « prophylactique ») ou pour limiter l'hémorragie quand elle survient (administration « curative ») chez les patients qui ont une thrombopathie médicamenteuse. Il s'agit toutefois de la seule possibilité thérapeutique envisageable en cas d'hémorragie grave [176].

La transfusion de plaquettes paraît logiquement être un moyen de corriger un dysfonctionnement *irréversible* induit par un médicament, après disparition du (ou des) produit(s) actif(s) : cas de l'aspirine et des thiénoxyridines. Dans le cas particulier d'abciximab, et après l'arrêt de son administration par perfusion, la transfusion de plaquettes permet la redistribution du médicament sur les plaquettes, la diminution du nombre de sites GPIIb-IIIa occupés, et la récupération d'un fonctionnement normal lorsque le taux d'occupation est inférieur à 50% [177].

Dans le cas des inhibiteurs *réversibles* (AINS autres que l'aspirine, et inhibiteurs du complexe GPIIb-IIIa autres que l'abciximab), la thrombopathie n'est présente que tant que le médicament est présent dans le plasma. Cependant les plaquettes transfusées sont alors aussi inhibées par celui-ci, ce qui est susceptible de rendre la transfusion inefficace.

### 3.3.4. Risque hémorragique encouru

Le risque hémorragique a fait l'objet d'évaluations de qualité variable, ne couvrant pas toutes les situations. Il est apprécié selon les situations et les médicaments comme pouvant être négligeable, ou au contraire inquiétant par son volume, ou par sa localisation. Un risque hémorragique même faible peut être considéré comme inacceptable dans certains cas si l'intervention n'est pas urgente (neurochirurgie, chirurgie ORL et certains actes en ophtalmologie).

La méta-analyse publiée en 1994 [178] (non encore actualisée en 2002) par l'Antiplatelet Trialists' Collaboration sur les essais randomisés étudiant, avec divers inhibiteurs plaquettaires, le maintien de la perméabilité d'artères ou de greffons vasculaires après interventions de revascularisation, fournit une estimation globale du risque hémorragique dans ces circonstances. Il existe une augmentation non significative du nombre d'hémorragies mortelles (1 hémorragie mortelle en plus pour 1 000 patients [ET = 1]) et une augmentation significative du nombre d'hémorragies majeures, non mortelles, mais nécessitant le recours à la transfusion (13 hémorragies en plus pour 1 000 patients [ET = 4]), si le traitement inhibiteur plaquettaire est débuté avant l'intervention. En revanche, si le traitement est débuté après la procédure (souvent moins de 24 heures après), il n'y a pas d'augmentation du nombre d'hémorragies mortelles ou majeures, non mortelles. Ceci est particulièrement bien démontré pour l'aspirine en chirurgie de pontage aorto-coronaire, où le bénéfice en terme de perméabilité des greffons veineux est obtenu par l'administration post-opératoire exclusive, à condition qu'elle soit effectuée avant 24 heures [179].

Le risque hémorragique périopératoire est insuffisamment évalué pour les IFP utilisés comme antithrombotiques, et pour les AINS utilisés comme antalgiques dans ces circonstances [180]. Beaucoup d'actes ne sont pas envisagés dans le *Tableau IV*, qui pourtant est le fruit d'une analyse extensive de la littérature sur ce sujet. Cette analyse a été réalisée en vue de l'élaboration des recommandations 2001 SFAR – GEHT de la SFH (Question 4 : « Les IFP majorent-ils le risque hémorragique périopératoire ? Si oui, quelles en sont les conséquences ? » François FORESTIER (anesthésie, Bordeaux), Jean-Pierre CARTEAUX (chirurgie cardiaque, Nancy) Emmanuel MARRET (anesthésie, Tenon, Paris) Claude VIELPEAU (orthopédie, Caen)). D'une manière générale, et en conformité avec la méta-analyse mentionnée ci-dessus, il apparaît que le risque hémorragique est plutôt lié à une administration préopératoire.

**Tableau IV : Risque hémorragique par type de chirurgie en cas de thrombopathies médicamenteuses.**

Type de chirurgie	Traitement médicamenteux	Situation	Risque hémorragique	Niveau de preuve**	
Chirurgie de la hanche	Aspirine 100 mg avec héparine prophylactique	Préopératoire	Augmentation du risque et de l'exposition transfusionnelle	1	
	Aspirine et autres AINS (sans héparine)	Préopératoire	Augmentation possible du risque et de l'exposition transfusionnelle	3	
	Aspirine (seule)	Postopératoire	Pas d'augmentation du risque ni de l'exposition transfusionnelle	1	
	AINS avec héparine prophylactique	Postopératoire	Pas d'augmentation du risque ni de l'exposition transfusionnelle	1	
	AINS	Postopératoire	Pas d'augmentation du risque ni de l'exposition transfusionnelle	2	
Chirurgie du genou	Aspirine (seule)	Postopératoire	Pas d'augmentation du risque ni de l'exposition transfusionnelle	1	
	AINS	Postopératoire	Pas d'augmentation du risque ni de l'exposition transfusionnelle	2	
Chirurgie cardiaque	Aspirine et autres AINS	Préopératoire	Augmentation modeste du risque sans grande modification des besoins transfusionnels	2 à 4	
	Abciximab (en plus d'aspirine)	Préopératoire	Augmentation possible du risque et de l'exposition transfusionnelle	3	
	Eptifibatide, tirofiban (en plus d'aspirine)	Préopératoire	Augmentation possible du risque et de l'exposition transfusionnelle, mais moindre qu'avec abciximab	3	
	Thiénopyridine	Préopératoire	Augmentation possible du risque et de l'exposition transfusionnelle	4	
Chirurgie de la carotide	Aspirine	Préopératoire	Pas d'augmentation du risque d'hématome cervical ni d'hémorragie intra-crânienne*	3	
Amygdalectomie	AINS dont aspirine	Pré- ou post-opératoire	Possible augmentation du risque et des réinterventions pour hémostase	1 à 3	
Ophtalmologie	- Chambre antérieure, structures avasculaires (cristallin, cornée)	Aspirine	Préopératoire	Augmentation faible du risque	2
	- Chirurgie du strabisme	AINS	Postopératoire	Pas d'augmentation du risque	2
Chirurgie intra-crânienne	Tous IFP	Préopératoire	Augmentation du risque	3 à 4	
Prostate	- Voie haute	AINS	Postopératoire	Augmentation faible du risque sans augmentation des besoins transfusionnels	2
	- Résection trans-urétrale	Aspirine	Préopératoire	Augmentation possible du risque et des besoins transfusionnels	3
		Ticlopidine	Pré- et post-opératoire	Augmentation du risque et des besoins transfusionnels	2
		Aspirine et autres AINS	Préopératoire	Données contradictoires	2 à 3
Chirurgie digestive et générale	- Digestive	AINS <i>si opéré moins de 75 ans</i>	Postopératoire <i>et de moins de 5 jours</i>	Pas d'augmentation du risque ni des réinterventions pour hémostase	3
	- Générale	Thiénopyridines	Préopératoire	Forte augmentation du risque	3 à 4
Accouchement	- Par voie basse	aspirine	Avant	Pas d'augmentation de la fréquence des hémorragies de la délivrance ni de leur intensité	2
	- Césarienne	AINS	?	Pas d'augmentation du risque	2

\* Pour la chirurgie de la carotide, le seul essai randomisé contre placebo a étudié l'administration pré- (1 seule prise) et post-opératoire d'une faible dose d'aspirine (75 mg), et l'anticoagulation per-opératoire par héparine était neutralisée par la protamine en post-opératoire.

\*\* Les niveaux de preuve ont été établis par la SFAR.

### 3.3.5. Médicaments en cause

#### 3.3.5.1. Inhibiteurs irréversibles et réversibles

Selon le mécanisme de la thrombopathie induite, il est possible d'opposer [173] :

- l'aspirine (quelle que soit la dose), la ticlopidine et le clopidogrel (thiénopyridines), qui induisent une atteinte plaquettaire irréversible, persistante bien au-delà du passage fugace du médicament dans la circulation systémique ;
- les autres médicaments inhibiteurs, à commencer par les AINS autres que l'aspirine, qui n'agissent sur le fonctionnement plaquettaire que tant qu'ils sont présents dans la circulation systémique et induisent une atteinte plaquettaire réversible.

Bien que les comparaisons directes entre aspirine et thiénopyridines (ticlopidine [180] ; clopidogrel [181]) n'indiquent pas que les seconds soient plus hémorragiques que l'aspirine, il convient d'être plus prudent avec les thiénopyridines faute de données précises suffisantes concernant le risque associé à ces traitements en cas d'acte invasif, et encore plus en ce qui concerne l'association aspirine + clopidogrel [134].

- *AINS non aspirine et non coxib*

L'effet des AINS sur les fonctions plaquettaires est variable en intensité (sur l'isoforme 1 de la PGH-synthase, ou cox-1) et est réversible [165].

Les demi-vies sont très différentes d'une molécule à l'autre, pouvant correspondre à un délai de disparition de plusieurs jours (Résumé des Caractéristiques du Produit des AINS).

Certains experts étendent les constatations faites avec l'aspirine à tous les AINS, dans le doute et du fait de leur mode d'action commun ; quelques études suggèrent un risque hémorragique induit par quelques-uns de ces médicaments (diclofénac, indométacine, kétorolac, kétoprofène) [164]. En fait, il n'y a pas eu d'étude systématique du risque hémorragique avec les différents AINS.

Des études de méthodologie rigoureuse, portant sur des effectifs suffisants, s'intéressant spécifiquement au risque hémorragique périopératoire, sont souhaitables quand une AMM est demandée pour l'utilisation d'AINS comme antalgique dans un contexte chirurgical.

- *Les inhibiteurs du complexe GPIIb/IIIa*

Le complexe GPIIb-IIIa est le récepteur du fibrinogène sur les plaquettes activées (mécanisme de l'agrégation proprement dite). Les inhibiteurs sont utilisés par voie parentérale pour des durées courtes en cardiologie [182-, 183, 184]. Il convient de distinguer abciximab (fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique c7E3), dont la durée de l'effet inhibiteur de l'agrégation (durée de vie « effective ») persiste au-delà de la demi-vie plasmatique du fait d'une très forte affinité pour le complexe [63], des petites molécules de synthèse que sont eptifibatide et tirofiban, de durées de vie et d'action brèves.

En cas de traitement par abciximab, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, il y a indication de transfusion plaquettaire : 1) « lorsqu'une intervention chirurgicale est nécessaire et que le temps de saignement par la méthode d'Ivy est supérieur à 12 minutes » ; 2) « lorsque la NP est inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup>, après vérification par les contrôles adéquats du fait de la possibilité de fausse thrombocytopénie » [185].

Les recommandations d'experts sont d'essayer de n'opérer qu'après quelques heures d'arrêt de la perfusion [176, 186] (en pratique cela s'applique surtout pour les pontages aorto-coronaires)

Pour eptifibatide et tirofiban, dans la même situation, l'arrêt de la perfusion au début de l'intervention s'accompagne le plus souvent d'une disparition du médicament à la fin de la chirurgie cardiaque [187]. Néanmoins des données complémentaires seraient souhaitables dans ce domaine [188].

### **3.3.5.2. Autres médicaments**

Plusieurs médicaments, en particulier des  $\beta$ -lactamines (à forte concentration), sont capables d'induire à des degrés divers des modifications de l'hémostase primaire. Cependant, les données disponibles sur le risque hémorragique sont modestes. En pratique, il est utile d'avoir une liste de ces médicaments, notamment dans le cadre d'une consultation avant anesthésie brève.

## **3.4. INDICATIONS DES TRANSFUSIONS PLAQUETTAIRES EN FONCTION DU SEUIL DE THROMBOPENIE ET DE LA PRESENCE D'UNE THROMBOPATHIE SELON LE GESTE INVASIF (CONTEXTE CHIRURGICAL ET OBSTETRICAL)**

### **3.4.1. Généralités**

En chirurgie et en obstétrique la transfusion de plaquettes est un acte thérapeutique peu fréquent qui survient chez environ 5% des patients recevant une transfusion de produits sanguins labiles [189]. L'analyse des pratiques transfusionnelles révèle que cette transfusion plaquettaire survient dans un contexte de polytransfusion dans environ 60% des cas [189]. Cette transfusion massive est bien évidemment indiquée pour compenser une hémorragie au cours de laquelle il n'est pas possible de déterminer si la thrombopénie est à l'origine du saignement ou résulte seulement de la dilution au cours de la polytransfusion. A ce titre, nombre de transfusions plaquettaires sont réalisées quasi prophylactiquement alors que la NP atteint un seuil limite qui peut être variable selon les institutions. Ainsi ce seuil varie-t-il de 50 à 100 G.L<sup>-1</sup> selon les sources. En dehors de ces cas de transfusion plaquettaire dans un contexte hémorragique massif, la transfusion plaquettaire est considérée comme nécessaire par les prescripteurs au cours de deux types de chirurgie : la chirurgie cardiaque et la chirurgie hépatique majeure (transplantation hépatique, patient porteur d'une thrombopénie avant anastomose porto-cave ou équivalent). Les besoins transfusionnels au cours de ces deux types de chirurgie ont essentiellement été analysés en terme de besoins en transfusion érythrocytaire et non plaquettaire. La connaissance de ces facteurs de risque peut donc être mise à profit pour prévoir une transfusion plaquettaire dans le contexte de la polytransfusion seulement. Il n'existe pas d'analyse d'efficacité des transfusions de plaquettes en chirurgie selon le volume transfusé ou le seuil déclenchant l'acte transfusionnel. Par contre, des algorithmes transfusionnels de plaquettes ou de plasma frais ont été évalués et comparés. Ces algorithmes sont à ce jour au nombre de quatre pour la chirurgie cardiaque [190-, 191, 192, 193] et de deux pour la chirurgie de transplantation hépatique [194, 195].

Le cas de l'obstétrique est superposable à celui de la chirurgie puisque la transfusion plaquettaire est envisagée le plus souvent dans le cadre d'une hémorragie de la délivrance nécessitant une transfusion massive. Cette situation doit clairement être individualisée du cas de la thrombopénie gestationnelle de fin de grossesse et de celle associée à la pré-éclampsie et au HELLP syndrome.

### **3.4.2. Transfusion plaquettaire lié à une hémorragie massive selon le type de chirurgie**

Le risque hémorragique, et donc le recours à la transfusion plaquettaire secondaire à une hémorragie massive, est lié aux facteurs suivants [1] :

- En obstétrique : le risque d'une hémorragie de la délivrance est accru en cas de multiparité, endométrite, rétention placentaire, délabrements périnéo-vaginaux voire recto-vaginaux, hypotonie utérine auxquels s'ajoutent la génullarité et la rétention persistante d'œuf mort.
- En orthopédie : le risque hémorragique est accru pour les chirurgies sur tumeur osseuse primitive ou secondaire notamment en cas de chirurgie prothétique d'une articulation, la chirurgie du rachis par voie postérieure étendue à plus de deux niveaux, l'existence d'une hypothermie associée.
- En neurochirurgie : la chirurgie anévrismale, la chirurgie tumorale sont à risque d'hémorragie brutale soit du fait de la rupture per-opératoire de l'anévrisme soit d'un trouble de l'hémostase suraigu lié à la rupture de la barrière hématoencéphalique.
- En chirurgie uro-gynécologique : les résections de prostate de poids > 35 g et /ou prolongées ainsi que la chirurgie ovarienne en présence d'une ascite néoplasique constituent des facteurs de risque hémorragique.

- En chirurgie hépatique : une incidence transfusionnelle plus élevée est observée en cas de larges tranches de section parenchymateuse ou en l'absence de clampage vasculaire lors de telles sections. Une dissection difficile (notamment en cas de reprise chirurgicale) et l'hypertension portale constituent des facteurs mécaniques favorisant le saignement.
- En chirurgie cardiaque : l'augmentation des besoins transfusionnels liée à une reprise chirurgicale peut être théoriquement expliquée par une dissection laborieuse.

En dehors de ces circonstances de saignement massif lié au type de chirurgie et pour lesquelles une transfusion plaquettaire peut devoir être associée, trois situations doivent être clairement individualisées. Au cours de celles-ci, l'altération du nombre ou de la fonction plaquettaire peut justifier une transfusion plaquettaire ; c'est le cas de la chirurgie cardiaque, l'obstétrique et la chirurgie hépatique

### 3.4.3. Transfusion plaquettaire en chirurgie cardiaque

La probabilité de transfusion plaquettaire en chirurgie cardiaque est largement associée à des besoins transfusionnels en concentrés érythrocytaires élevés [196]. L'administration isolée de CP est une situation exceptionnelle qui a été évaluée à 1,4% des patients opérés en chirurgie cardiaque soit 2% des patients transfusés [196]. Les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque et l'altération du nombre et de la fonction plaquettaire ont été très largement étudiés et associés l'un à l'autre sans qu'une réelle démonstration de cause à effet ait pu être faite. En effet, le risque hémorragique augmente avec l'utilisation d'un circuit de circulation extra-corporelle (CEC) [197], sa durée (consommation et désensibilisation accrue des plaquettes) et le degré d'hypothermie (facteur de thrombopathie) pendant la CEC [198]. Le rôle de la prise d'aspirine comme facteur de risque hémorragique est diversement (n'est plus ?) reconnu (cf. *supra*). A l'inverse, l'utilisation d'inhibiteurs de la fonction plaquettaire du type antagoniste de la glycoprotéine de surface plaquettaire GpIIb-IIIa s'accompagne d'un risque hémorragique supérieur dépendant aussi de l'héparinisation associée et au délai/modalité d'administration de cet antagoniste [199-, 200, 201]. L'augmentation de ce risque n'est pas retrouvée dans toutes les séries et donc sa probabilité n'est pas de 100%. Dans les publications faisant état d'une chirurgie au décours d'administration de tels antagonistes, des plaquettes sont administrées le plus souvent de façon prophylactique [202, 203]. Un délai d'administration supérieur à 12 heures réduit le risque hémorragique et le besoin d'administration systématique de plaquettes [188]. Indépendamment de l'administration de tels inhibiteurs, l'absence de corrélation du risque hémorragique avec les tests d'agrégation plaquettaire pré ou post-opératoire, ou le temps d'occlusion du PFA-100 en postopératoire ne sont pas en faveur du rôle majeur et isolé de la plaquette dans la survenue du saignement [204-, 205, 206]. A l'inverse, la NP plus basse et le rôle prédictif de l'altération de l'agrégation plaquettaire chez les patients qui saignent [207-, 208, 209], la diminution du maximum d'amplitude du thromboélastogramme (TEG) et surtout la plus grande épargne sanguine observée lorsque les algorithmes transfusionnels appliqués aux situations de saignement microvasculaire sont basés sur l'évaluation de la fonction plaquettaire par le TEG, sont en faveur du rôle de l'altération de la fonction plaquettaire dans la survenue du saignement après CEC [191-193]. Pour tempérer ces données il faut signaler que la corrélation saignement-thrombopénie est inconstamment retrouvée, est de faible valeur bien que statistiquement significative grâce à des effectifs de patients élevés [210, 211]. Seuls 12% des saignements seraient ainsi expliqués par les anomalies des bilans de coagulation, tous tests confondus [210].

- *Transfusion plaquettaire curative en chirurgie cardiaque*

Les faits exposés ci-dessus constituent une base rationnelle pour justifier selon certains auteurs, la transfusion plaquettaire curative en présence d'un saignement microvasculaire en chirurgie cardiaque et d'une NP inférieure au seuil de 100 G.L<sup>-1</sup> (voire 50 G.L<sup>-1</sup> en l'absence d'anomalies associées du bilan de coagulation) et/ou d'une diminution du maximum d'amplitude du TEG [190-192, 212]. La présence d'une anomalie de la fonction plaquettaire évaluée par le seul TEG constitue un argument parfois utilisé seul pour décider ou pas d'une transfusion plaquettaire curative en présence d'un saignement anormal et permet une épargne transfusionnelle [193]. L'utilisation des tests usuels de coagulation au lit du malade (temps de saignement, ACT, TCA, NP et numération globulaire) pour guider l'administration de PFC et de plaquettes ne permet pas de réduire les besoins transfusionnels (y compris plaquettaires) des malades qui présentent un saignement anormal post-opératoire [213]. Ceci suggère que le bénéfice clinique observé dans les études qui utilisent un TEG pourrait résulter non de l'utilisation d'un algorithme transfusionnel ou de la rapidité d'obtention des résultats mais des renseignements procurés par le TEG, c'est-à-dire l'évaluation de la fonction plaquettaire. Le faible effectif de l'étude précitée ne permet cependant pas de rendre une conclusion formelle.

De plus, le seuil de 100 G.L<sup>-1</sup> de plaquettes justifiant une transfusion plaquettaire en présence d'un saignement anormal est le seul seuil transfusionnel ayant été correctement évalué, mais par des équipes anglo-saxonnes (niveau de preuve 2)

[191, 192]. Ce seuil transfusionnel est basé sur des études épidémiologiques lors desquelles une thrombopénie inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup> est considérée comme facteur de risque hémorragique, ce qui n'est pas retrouvé par tous les auteurs [208, 211]. Ce seuil apparaît très élevé en regard de la chute habituelle de la NP souvent inférieure à ces valeurs (mais sans que survienne un saignement) et de la majorité des pratiques transfusionnelles françaises. Les pratiques transfusionnelles européennes et nord-américaines semblent différentes puisque les seuils de transfusion plaquettaire en France sont généralement plus proches de 50 G.L<sup>-1</sup> que de 100 G.L<sup>-1</sup> [190]. Ainsi presque 50% des patients reçoivent des CP au décours d'une intervention cardiaque dans une équipe nord-américaine [214], alors que ce n'est le cas que de seulement 3% des cas en Belgique [189]. Outre les risques de transmissions virales, l'augmentation des indications de transfusion plaquettaire liée à cette modification de seuil peut entraîner des problèmes de disponibilités en CP. Cette pénurie peut conduire à la transfusion de plaquettes ABO-incompatible moins efficace et associée à des besoins transfusionnels supérieurs et un risque d'hémolyse [214-, 215, 216]. Enfin l'utilisation de tests d'exploration de la fonction plaquettaire pour guider la transfusion plaquettaire ne peut être actuellement recommandée car soit le test n'est pas validé par les biologistes (cas du TEG largement utilisé outre-atlantique), soit il n'est pas validé dans ce contexte de chirurgie cardiaque ni par une étude clinique ni par une étude biologique (cas du PFA-100).

Les recommandations suivantes sont donc proposées : la transfusion de plaquettes est proposée en présence d'un saignement microvasculaire ou anormal et d'une NP inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup> (ou d'une NP inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup> en l'absence de trouble associé de coagulation ou de cause chirurgicale). L'utilisation de tests évaluant la fonction plaquettaire n'est actuellement pas validée ni biologiquement ni cliniquement. La validation éventuelle du TEG et/ou du PFA-100 dans ce contexte permettrait de proposer une administration rationnelle de plaquettes indépendamment du seuil de NP qui n'a aucune signification clinique dans ce contexte du fait de la thrombopathie parfois associée.

- *Transfusion plaquettaire prophylactique en chirurgie cardiaque*

L'administration prophylactique de CP autologues obtenus par aphérèse a une efficacité contradictoire dans les nombreuses publications sur le sujet. Grand nombre de ces publications sont de qualité méthodologique très limitée car ne précisent pas leurs critères transfusionnels ou ne concernent que de petits effectifs de patients. Le délai de récupération des plaquettes autologues et leur mode de conservation (préopératoire à distance +/- associée à une congélation ou peropératoire) pourraient conditionner son (in)efficacité [217]. En effet le processus de congélation/décongélation altère le nombre et la qualité des plaquettes ainsi traitées. De même, les plaquettes d'aphérèse peuvent être moins réactives que celles obtenues par centrifugation [218]. Bien que deux méta-analyses concluent à son efficacité en termes d'épargne transfusionnelle (concentré érythrocytaire, plasma frais et administration curative de plaquette) [219, 220], les études scientifiquement valides n'ont cependant pas confirmé ces méta-analyses. La qualité scientifique de ces études conditionne clairement les résultats des méta-analyses car l'efficacité de la transfusion prophylactique homologue n'apparaît plus statistiquement lorsque seules les études correctement menées sont prises en compte dans la méta-analyse [220]. De plus, l'évaluation du rapport coût-bénéfice n'est pas disponible en France. Ces deux arguments majeurs permettent de ne pas recommander l'administration prophylactique de plaquettes autologues lors de la chirurgie cardiaque.

### 3.4.4. Transfusion plaquettaire en chirurgie hépatique

En chirurgie hépatique de transplantation, la transfusion plaquettaire est associée à la transfusion massive des patients. Des modifications de la fonction plaquettaire d'origine multifactorielle ont également été rapportées : thrombopénie par hypertension portale, défaut d'épuration des produits de dégradation de fibrine, désensibilisation et consommation des plaquettes au contact d'un éventuel shunt. Ces anomalies ont été confirmées biologiquement en peropératoire mais n'ont pas été corrélées au saignement [195]. En pratique clinique, la transfusion plaquettaire est réalisée de façon très hétérogène lors de la transplantation hépatique. Ainsi Gerlach *et al.* ne transfusent des plaquettes que chez 1 patient sur 200 en peropératoire et chez 2 sur 200 en post-opératoire. A l'inverse une moyenne de 5 à 6 unités de plaquettes est transfusée lorsque le maximum d'amplitude du TEG est utilisé pour guider la transfusion (niveau de preuve 4) [195, 221].

D'autres auteurs observent des besoins transfusionnels différents durant la phase de dissection et d'anhépatie selon que le taux de facteur V préopératoire est supérieur à 60% ou non [194]. Durant la phase de reperfusion, les besoins transfusionnels en plaquettes ne sont ensuite pas statistiquement différents. A l'inverse de la chirurgie cardiaque, les algorithmes transfusionnels publiés ne sont basés que sur la NP et non sur des tests de fonction plaquettaire. Le seuil de NP justifiant une transfusion s'intègre alors à parts égales avec le maintien de la volémie, de la normothermie et l'absence d'anémie dans un algorithme. Ce seuil proposé par ces auteurs atteint 50 G.L<sup>-1</sup> [194].

### 3.4.5. Transfusion plaquettaire en obstétrique

En obstétrique, une thrombopénie peut être observée en cours de grossesse dans environ 7,6% des cas [222]. Une NP inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup> ne serait observée que dans 0,9% des cas. Cependant, du fait de la grossesse, une hyperagrégabilité plaquettaire est observée avec les tests de fonction plaquettaire (tests d'agrégation plaquettaire, maximum d'amplitude au TEG) [223]. En cas de thrombopénie, une augmentation du volume plaquettaire moyen a été rapportée au cours de la pré-éclampsie et en cas de forme idiopathique. Cette augmentation témoigne d'une mise en circulation de plaquettes jeunes, de plus grande fonctionnalité liée à une élévation de production de plaquettes par la moelle [224, 225]. Le rôle de cette thrombopénie dans la survenue d'un saignement est extrêmement hétérogène et fonction de son étiologie. La survenue d'une thrombopénie implique un bilan étiologique poussé destiné à exclure l'existence d'une pré-éclampsie ou d'un HELLP syndrome ou d'une allo-immunisation du fait de leur différence de risque (notamment pour le fœtus en cas d'allo-immunisation) et de potentiel évolutif (notamment pour le HELLP syndrome). La thrombopénie peut aussi résulter d'un processus de CIVD dans les cas suivants: hématome rétro-placentaire, mort foetale in utero, hémorragie massive du post-partum liée à un placenta praevia ou accreta.

Les thrombopénies gestationnelles (aussi appelées idiopathiques de fin de grossesse) ne s'accompagnent pas d'un risque hémorragique supérieur. Les valeurs de NP restent dans l'extrême majorité des cas en dessus de 50 G.L<sup>-1</sup>. Elles évoluent dans un contexte d'hypercoagulabilité liée à la grossesse et s'associent à une élévation du volume plaquettaire moyen [137, 226]. Les tests de fonction plaquettaire témoignent d'une hyperagrégabilité [227] qui permettrait d'expliquer l'absence de trouble clinique de l'hémostase et la normalité des valeurs obtenues avec le PFA-100 [222-226, 228]. Dans ce contexte de thrombopénie idiopathique de la grossesse, il n'existe aucune indication de transfusion plaquettaire.

Les thrombopénies associées à une pré-éclampsie sont actuellement rapprochées de celles observées au cours des HELLP syndromes. La thrombopénie peut alors être très sévère, inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup>, et peut s'associer à une thrombopathie. La relation existant entre thrombopénie et thrombopathie ne serait pas systématique comme en témoigne la survenue d'un hématome épidual nécessitant une chirurgie de décompression médullaire en urgence chez une patiente souffrant de pré-éclampsie sévère avec une NP de 71 G.L<sup>-1</sup> [229]. Le risque d'hémorragie est observé pour les pré-éclampsies sévères et dépend de l'intensité de la thrombopénie, de son caractère évolutif, de l'association à un trouble de la coagulation de type coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Cette CIVD est retrouvée dans 38% des cas grâce aux tests usuels de coagulation mais existe sous forme compensée chez 100% des patientes souffrant d'un HELLP syndrome [230, 231]. En cas de HELLP syndrome, un saignement anormal est observé en peropératoire dans 23% des cas lors de la césarienne, en post-opératoire dans 13% à 20% des cas sous forme d'hématome de paroi et dans 7% des cas sous forme d'hémorragie du post-partum [232]. Pour ces auteurs, aucune différence de compte plaquettaire n'est observée entre les patientes qui saignent et celles qui ne saignent pas, contrairement à d'autres qui observent un risque hémorragique plus élevé lorsque la NP est inférieure à 40 G.L<sup>-1</sup> [233]. Ces constatations laissent supposer qu'une évaluation de la fonction plaquettaire est nécessaire pour évaluer le risque et les besoins transfusionnels. Cependant, il n'existe pas de test d'exploration de la fonction plaquettaire qui ait été corrélé au risque hémorragique et qui puisse être utilisé pour guider la transfusion plaquettaire en fonction de la thrombopathie. Parmi les tests explorant la fonction plaquettaire, l'altération du temps de saignement est proportionnelle au degré de la thrombopénie pour des valeurs < 75 G.L<sup>-1</sup> et n'apporte pas d'information supplémentaire à la seule NP [234]. De plus certaines publications font état d'une discordance de résultats entre temps de saignement et autres tests de fonction plaquettaire [223]. La faible fiabilité de ce test constitue un argument supplémentaire pour ne plus l'utiliser pour évaluer globalement la fonction plaquettaire en cas de thrombopénie ainsi qu'en cas de pré-éclampsie. Parmi les autres tests supposés évaluer la fonction plaquettaire, les modifications du maximum d'amplitude du TEG et le temps d'occlusion du PFA-100 se modifient à partir de NP inférieures à 75 G.L<sup>-1</sup> [223, 228].

Ces deux tests ne sont ni validés cliniquement ni biologiquement dans ce contexte et ne peuvent pour le moment être recommandés pour juger le risque hémorragique (avant anesthésie locorégionale notamment). Cependant ces éléments biologiques sont cohérents avec les données cliniques car en dessus d'une NP stable de  $75 \text{ G.L}^{-1}$ , la thrombopénie n'est généralement pas associée à un risque ni hémorragique ni transfusionnel et la transfusion plaquettaire n'est donc pas recommandée. En deçà d'une NP de  $75 \text{ G.L}^{-1}$ , une CIVD décompensée peut être associée et retrouvée sur les tests usuels de coagulation et explique la possibilité d'une altération de la fonction plaquettaire [235]. Le caractère évolutif de la thrombopénie doit aussi conduire à rechercher cette anomalie de coagulation indépendamment du seuil de thrombopénie. Le risque hémorragique est alors théoriquement plus élevé. Là encore aucune relation de cause à effet entre le degré de thrombopénie/pathie et le risque hémorragique n'a été démontré probablement du fait de la rareté de cette pathologie, sa survenue en urgence et l'absence de tests d'exploration de l'hémostase primaire fiables disponibles en urgence. Dans cette situation, le risque hémorragique existe comme en témoigne la récente survenue d'un hématome épidural nécessitant une chirurgie de décompression médullaire en urgence chez une patiente souffrant de pré-éclampsie sévère malgré la transfusion plaquettaire justifiée par une NP avant transfusion à  $71 \text{ G.L}^{-1}$  [229]. Cette observation confirme l'absence d'efficacité de la transfusion prophylactique de plaquettes en l'absence de saignement dans cette circonstance. Ainsi, la transfusion prophylactique de plaquettes n'évite pas les reprises chirurgicales pour hématome ou toute autre complication hémorragique, notamment celles d'une anesthésie locorégionale [229, 233]. Cette absence d'efficacité des transfusions prophylactiques s'explique probablement par la consommation périphérique immédiate des plaquettes transfusées. Néanmoins, les sociétés savantes recommandent la transfusion plaquettaire prophylactique avant césarienne lorsque la NP est inférieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$  et  $20 \text{ G.L}^{-1}$  pour un accouchement par voie basse [152, 236]. Ces valeurs ne semblent étayées que par la probabilité plus élevée de complications hémorragiques en dessous de ces valeurs. Il faut par ailleurs souligner l'efficacité des corticoïdes utilisés parfois pour améliorer la maturité fœtale et qui entraînent une élévation de la NP maternelle en cas de thrombopénie gestationnelle de fin de grossesse comme en cas de thrombopénie associée à une pré-éclampsie ou un HELLP syndrome [237, 238].

### 3.5. TRANSFUSION DE PLAQUETTES ET/OU DE PLASMA FRAIS CONGELÉ (PFC) EN CAS DE TRANSFUSION MASSIVE

#### 3.5.1. Avertissements - définitions

Concernant la transfusion massive, l'analyse de la littérature et les recommandations que l'on peut en tirer ne peuvent dissocier la transfusion de plaquettes et la transfusion de PFC. C'est la raison pour laquelle les indications de la transfusion de ces deux PSL seront traitées ici simultanément.

La même analyse de la littérature dans le domaine de la transfusion massive est décevante et peu productive. En effet, le manque d'homogénéité des études est majeur et la qualité de celles-ci est faible :

- Il s'agit le plus souvent d'essais non contrôlés, sur des petits effectifs. Le niveau de preuve 4 est le plus souvent applicable à ces travaux. Très peu d'études atteignent le niveau 2 ;
- Le type de patients est très variable : polytraumatisés opérés en urgence, chirurgie très hémorragique, chirurgie peu hémorragique, chirurgie cardiaque ;
- Le descriptif des méthodes de recueil du saignement (aspiration, récupération peropératoire, champs, compresses, redons) manque souvent, ou bien il est incomplet ;
- La description précise des produits sanguins utilisés manque également. Il est fait état de plasma (quelle activité coagulante résiduelle des facteurs labiles, quel volume ?), de plaquettes (combien par CP, quel délai depuis le recueil ?), de sang total modifié (quel volume de plasma reste-t-il, quelle efficacité hémostatique ?), de CGR (quel volume, quel hémocrite ?) ;
- Dans de nombreux cas, ces produits sanguins sont utilisés à titre systématique [239] avec une administration sur des critères non homogènes ;
- Certains travaux utilisent des solutés colloïdes qui interfèrent directement avec l'hémostase (dextrans, amidons) et modifient encore plus la fibrinoformation ;
- Les tests de coagulation sont le plus souvent cités sans détail. Il n'est que très rarement fait mention du type de réactif choisi : céphaline (TCA), thromboplastine (TQ) et/ou du moniteur de coagulation utilisé. Quand des moniteurs portables sont préférés, ils sont directement substitués aux tests courants sans comparaison ;

- Ces tests ne tiennent pas compte du degré de dilution des patients. Il est bien évident que le volume de plasma diffère pour un hématicrite de 20 ou 40%. En conséquence la quantité de citrate présente initialement dans le tube d'hémostase restant constante (0,5 mL), la recalcification, starter de la réaction, devrait varier en fonction de l'hématocrite ;
- L'importance de la baisse de l'hématocrite est généralement négligée. Or elle majore le saignement de manière non négligeable [240-, 241, 242, 243] ;
- La température centrale des patients manque dans la majorité de ces travaux. Or, l'hypothermie interfère avec les fonctions plaquettaires, ralentit les réactions enzymatiques (coagulation) et stimule la fibrinolyse [244-, 245, 246, 247, 248] ;
- Enfin, les tests classiques sont effectués à 37°C alors que la température des patients, surtout lors d'une transfusion massive, est le plus souvent abaissée. Les algorithmes décisionnels n'ont plus dès lors aucun intérêt puisque les tests devraient être de beaucoup allongés. Aucune étude ne tient compte de ce paramètre.

Enfin, plusieurs définitions de la transfusion massive peuvent être proposées :

- remplacement de la perte de plus d'une masse sanguine en moins de 24 heures ;
- remplacement de la perte de plus de 50% de la masse sanguine en moins de 3 heures ;
- débit du saignement de plus de 150 mL.min<sup>-1</sup>.

### 3.5.2. Anomalies de l'hémostase en situation de transfusion massive

La survenue de « saignements anormaux » (ou « microvascular bleeding ») dans un contexte de transfusion massive est connue depuis longtemps. Dans l'étude classique de Miller *et al.* [249], ces saignements microvasculaires peuvent apparaître après transfusion de l'équivalent d'une volémie et leur fréquence croît avec le nombre d'unités transfusées. Ces saignements traduisent la présence de désordres de l'hémostase, de la coagulation ou de la fibrinolyse, et posent le problème difficile de leur diagnostic étiologique et de leur prise en charge.

La transfusion massive est une situation hétérogène. Les facteurs pouvant engendrer ou contribuer à des anomalies de l'hémostase sont multiples. Ils peuvent être liés à la stratégie transfusionnelle elle-même (perte/dilution de facteurs de coagulation et de plaquettes, coagulopathie des dextrans et des hydroxyéthylamidons, voire hémolyse intravasculaire), mais aussi au contexte, à la pathologie ou à l'acte chirurgical ayant conduit à la transfusion.

La stratégie transfusionnelle actuelle, supposant la substitution initiale des pertes sanguines par des CGR et des liquides non-plasmatiques, a pour conséquence attendue la dilution progressive des plaquettes et des facteurs de coagulation. La dilution est classiquement présentée en tête des facteurs responsables des troubles de l'hémostase. Théoriquement modélisable et donc prévisible, la tendance hémorragique devient en principe accessible à la prévention. Toutefois, les chiffres moyens observés de plaquettes et de facteurs de coagulation sont supérieurs aux chiffres prévus par les modèles mathématiques [249-, 250, 251, 252]. De plus, la baisse des facteurs de coagulation entraînée par dilution est transitoire et peut être temps-dépendante.

Au total, la nature des anomalies de la coagulation en cas de transfusion massive n'est pas univoque. La transfusion de plaquettes et/ou de PFC peut constituer la démarche thérapeutique la plus adaptée à certaines, mais pas à toutes les situations.

### 3.5.3. Critères de transfusion de plaquettes et/ou de plasma frais congelé

#### 3.5.3.1. Administration prophylactique en fonction du volume substitué

Une étude randomisée, réalisée chez le chien, souligne l'absence d'intérêt de la transfusion prophylactique de plasma [253]. Les 22 animaux sont saignés 6 et 3 semaines avant l'étude afin de prélever des concentrés érythrocytaires et du plasma qui va être congelé. Un choc hémorragique est induit par le biais d'un cathéter artériel fémoral. Le volume moyen de sang recueilli est de 922 mL pour des chiens dont le poids varie de 18 à 26 kg et la masse sanguine de 1 200 à 1 800 mL environ. Les animaux sont ensuite répartis par tirage au sort en deux groupes pour la réanimation : un groupe traité par concentrés érythrocytaires + cristalloïdes et un groupe traité par concentrés érythrocytaires +

cristalloïdes + plasma frais décongelé (3 unités, soit environ 750 mL, soit un volume proche du volume plasmatique d'un animal normal). Il n'est pas observé, par définition, de « saignement microvasculaire » dans cette étude. L'efficacité du plasma sur l'hémostase n'est donc pas réellement mesurable. Seule l'analyse des paramètres biologiques apporte un début de réponse à la question initiale : les variations des tests classiques (TP, TCA, temps de thrombine (TT), fibrinogène et activités des facteurs V, VII, VIII) sont superposables. L'antithrombine et la prothrombine chutent significativement moins dans le groupe « transfusion de plasma » comparativement au groupe témoin (respectivement 87% vs 73% et 74% vs 59%, valeurs de toute manière très supérieures à celles introduisant un risque hémorragique ou thrombotique). Le TCA est paradoxalement plus long dans le groupe « transfusion de plasma ». Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice lié à l'apport prophylactique de plasma lors d'une transfusion massive. L'extrapolation de cette petite étude à l'homme doit rester extrêmement prudente en raison du modèle choisi, du manque d'informations sur les réactifs choisis pour les tests biologiques, sur l'absence de NP et sur l'absence de données concernant la température des animaux.

Un travail descriptif de Mannucci [254] résume assez bien la complexité des situations posées par la transfusion massive. Une analyse rétrospective de 172 dossiers tout venant permet de répartir les patients selon plusieurs types de critères. Tout d'abord, un bilan d'hémostase détaillé ayant été réalisé lors de la transfusion massive, il est observé qu'en présence ou non d'un saignement clinique, 93% des tests sont perturbés : 48% de CIVD, héparinisation résiduelle ou atteinte hépatique et 45% de tests perturbés sans contexte explicatif net. La répartition entre les patients ayant ou non un trouble de l'hémostase clinique met en évidence une plus grande proportion de TP, TCK et de TT allongés chez les patients du premier groupe. La NP n'est pas discriminative. Un autre type de classification apporte d'autres informations. Les apports transfusionnels ne répondent pas à un algorithme précis. De fait trois groupes peuvent être individualisés : un groupe transfusé avec du sang total et/ou des CGR, un groupe recevant en plus du plasma et un troisième groupe bénéficiant de l'apport supplémentaire de CP. Il ne se dégage pas de tendance nette vis-à-vis des tests d'hémostase, la proportion de TCK allongés étant paradoxalement plus élevée dans le groupe traité par du plasma. Enfin, quels que soient les apports transfusionnels, il n'est pas observé de corrélation avec les modifications des tests biologiques. Au total, cette étude rétrospective (niveau de preuve 4) ne montre pas de bénéfice à l'apport prophylactique de plasma ou de plaquettes. Encore une fois, la température des patients n'est pas mentionnée et les critères de saignement clinique sont flous.

L'étude de Roy [255] reprend les dossiers de 100 patients ayant bénéficié d'une intervention de chirurgie cardiaque (niveau de preuve 4). Quarante-huit d'entre eux reçoivent de l'albumine et 52 du plasma au titre du remplissage vasculaire. Deux patients du groupe « plasma » et un patient du groupe « albumine » sont réopérés pour un saignement localisé (pas de saignement microvasculaire). Le nombre d'unités de sang total et de CGR n'est pas différent entre les deux groupes. Le TCA est même plus long dans le groupe recevant du plasma. Le nombre de CP transfusés est également significativement augmenté dans le groupe recevant du plasma par rapport au groupe recevant de l'albumine (respectivement  $2,7 \pm 0,8$  vs  $0,9 \pm 0,4$ ). Le volume total du saignement reste comparable entre les deux groupes. L'apport prophylactique de plasma (en moyenne 6 unités) ne réduit pas le saignement dans ce travail.

Simon [256] étudie l'efficacité de l'administration prophylactique de 4 CP à la fin de la CEC, chez 28 patients opérés d'un pontage aorto-coronarien. Le travail est randomisé (niveau de preuve 2). Les pertes sanguines postopératoires (drains) et les besoins transfusionnels sont identiques dans les deux groupes. Les auteurs concluent que l'administration prophylactique de CP ne doit pas être systématique au décours de la CEC.

L'étude de Reed [252] constitue le pivot de l'argumentaire des textes condamnant l'administration prophylactique de plaquettes en cas de transfusion massive. L'étude, prospective, randomisée, en double aveugle, porte sur 33 malades massivement transfusés en situation d'urgence le plus souvent traumatique (niveau de preuve 2). Un groupe de 17 malades recevant préventivement 6 CPS tous les 12 CGR est comparé à un groupe contrôle de 16 malades recevant une quantité de plasma équivalente à celle contenue dans 6 CPS (soit 2 unités de PFC). Cette étude comporte une proportion élevée de malades exclus *a priori* ou *a posteriori* pour des raisons variées, notamment l'existence d'une CIVD patente à l'admission, ce qui restreint le champs d'applicabilité de ses conclusions. La stratégie transfusionnelle est ancienne, faisant appel au sang total modifié (dépourvu de plaquettes et de cryoprécipité) qui suppose l'apport d'une certaine quantité de protéines de la coagulation. Il n'est pas tenu compte de toutes les variables interférant avec l'hémostase, comme la température. Dans ces conditions, la proportion de malades ayant développé un saignement microvasculaire diffus est de 18% dans les deux groupes. Il est donc conclu que l'administration de plaquettes en situation de transfusion massive ne doit pas être prophylactique.

L'analyse des données de cette étude fournit des informations complémentaires. En moyenne, la décroissance de la NP en fonction du nombre de CGR transfusés est moins rapide que ne le suggère le modèle de décroissance exponentielle par dilution. Les calculs statistiques montrent que 35% de la variabilité de la NP peut être expliquée par une dilution. Chez les malades développant un saignement microvasculaire diffus, la réduction brutale de la NP implique plus un phénomène de consommation qu'une dilution. Chez ces derniers, l'apport thérapeutique de plaquettes nécessaire est souvent élevé. Au total, l'apport systématique de plaquettes selon le schéma indiqué est inutile chez la majorité des malades, et insuffisant chez ceux qui développent un trouble clinique de l'hémostase.

En pratique, et malgré le faible nombre et la qualité discutable des études disponibles, l'apport prophylactique de plaquettes ou de plasma en l'absence de saignement ne semble pas présenter d'intérêt. Toutes les études publiées vont dans le même sens.

En fait, il est extrêmement difficile d'émettre la moindre recommandation dans ces cas de figure où la situation clinique individuelle prime et où le saignement semble multifactoriel. Il est probable, mais non certain, que l'administration préventive de plaquettes ou de plasma ne soit pas utile quand le patient ne saigne pas, mais :

- Cet apport présente-t-il un danger par lui-même en dehors du risque inhérent à toute transfusion (transmission d'agents infectieux, allo-immunisation, etc.) ?
- La frontière est extrêmement ténue entre l'absence d'hémorragie cliniquement décelable et le début du saignement microvasculaire, qui conduit à l'apport immédiat de plaquettes ou de plasma ;
- Le temps nécessaire à la mise à disposition de CPS, de CPA ou de PFC dans des conditions appropriées est extrêmement variable d'un endroit à un autre. La situation est loin d'être la même en CHU à proximité d'une banque du sang ou en CHG, voire en clinique, à plus d'une heure de l'ETS le plus proche. Le risque transfusionnel est-il supérieur à celui de voir se développer un saignement qui sera traité tardivement en raison d'une attitude transfusionnelle cohérente avec cinq articles de la littérature ? Un saignement peut parfaitement mettre en jeu le pronostic vital. La question de l'administration prophylactique de plaquettes et/ou de plasma mériterait d'être examinée dans certaines situations chirurgicales (neurochirurgie par exemple).
- Ce type d'attitude n'est généralement possible qu'au début de la transfusion massive. Au-delà d'une certaine limite, l'acidose, l'hémodilution et l'hypothermie conjuguent leurs effets et favorisent l'émergence d'un saignement extrêmement difficile à contrôler. A ce stade il n'est plus question de limiter les apports mais on peut parfois regretter de s'être laissé dépasser.
- Sans fournir de preuves méthodologiquement irréfutables, plusieurs réunions d'experts, s'appuyant sur des avis d'auteurs recommandent [257-, 258, 259] un apport systématique (et prophylactique) de plasma au-delà de la perte d'une masse sanguine.  
L'apport de ce plasma en bolus de 4 à 5 unités est destiné à maintenir le taux de facteurs au-dessus d'un certain seuil critique, sachant qu'une part de consommation est toujours présente [260]. Un apport important de plasma fournit également une quantité suffisante de fibrinogène.  
Au-delà de 2 masses sanguines, il est hautement probable que la NP sera inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup>.
- Enfin, au moins deux études rétrospectives (niveau de preuve 4) montrent une meilleure survie chez des patients transfusés massivement (plus de 50 unités) et ayant reçu du plasma et des plaquettes plus précocement (notamment à partir du 10<sup>ème</sup> CGR) [258, 261]. Inversement, dans une de ces deux études, les patients ayant reçu moins de plasma et de plaquettes ont une survie moins bonne.

Au total, c'est un raisonnement type bénéfice/risque qui doit être adopté.

### **3.5.3.2. Critères cliniques pour poser l'indication (transfusion « curative »)**

Un saignement anormal est défini de façon variable selon les études. Ces discordances traduisent les difficultés d'appréciation du caractère « anormal » d'un saignement chirurgical et la composante subjective qui intervient. Si l'appréciation clinique reste un élément important de la décision, elle est insuffisante et ne peut à elle seule constituer le fondement satisfaisant d'une indication d'hémothérapie substitutive. Il n'existe pas d'étude pour le justifier.

Murray [262] utilise des critères précis : saignement récurrent après hémostase chirurgicale de la plaie opératoire, accélération du saignement en l'absence d'augmentation de la pression artérielle ou veineuse ou de modification de la

dissection, diminution de la formation de caillots dans le champs opératoire. Cette étude est remarquable par : a) le caractère électif de la chirurgie et l'homogénéité de la population étudiée (stabilisation postérieure du rachis), b) le monitoring garantissant l'absence d'insuffisance circulatoire peropératoire, c) un même opérateur et un seul anesthésiste, et d) des pertes sanguines relativement faibles. La proportion de malades ayant un saignement jugé anormal est de 53%.

A l'opposé, la proportion est voisine de 20% dans trois études effectuées dans le même centre et concernant une population de malades massivement transfusés, fréquemment dans un contexte d'urgence traumatique avec choc [250, 252, 263].

Il est souhaitable de documenter, dans la mesure du possible, un déficit par des arguments biologiques avant de transfuser.

### **3.5.3.3. Critères biologiques pour décider de l'apport de plasma et/ou de plaquettes, et du choix du type de fraction à transfuser en premier**

Cinq travaux [239, 254, 264-, 265, 266] semblent montrer que les tests de la coagulation plasmatique (TCA, TQ et fibrinogène) sont plus rapidement affectés que la NP.

Toutefois dans l'étude rétrospective de Mannucci (niveau de preuve 4), il est simplement fait mention de tests anormaux [254].

Phillips [264], dans une étude rétrospective (niveau de preuve 4) signale un allongement du temps de Quick (TQ) de 7,6 s contre 3,5 s et du TCA (ou TCK, ce qui n'a pas du tout la même signification) de 38 s contre 22 s dans le groupe de patients qui ont développé une coagulopathie. Néanmoins alors que les TQ et TCA sont exprimés, semble-t-il, en moyenne (sans écart-type ou SEM !), la moyenne des NP n'est pas fournie, seule la NP la plus basse de chaque groupe est disponible. Qu'en est-il de la moyenne ou de la médiane ?

Murray [262] dans sa deuxième étude (niveau de preuve 4) tire un certain nombre de conclusions à partir de données critiquables. Le TQ moyen du groupe hémostase anormale (saignement :  $1,14 \pm 0,27$  de la masse sanguine) excède de 1,2 s celui du groupe hémostase normale (saignement  $0,86 \pm 0,22$  de la masse sanguine). Quelle valeur accorder à cette différence, pour un saignement finalement peu différent ? Seul le TCA (exprimé lui aussi en moyenne alors que la médiane aurait été plus appropriée) est significativement plus long dans le groupe hémostase anormale ( $74 \pm 40$  s vs  $45 \pm 13$  s).

Leslie et Toy [266] se contentent de rapporter des résultats biologiques en les corrélant aux apports transfusionnels (niveau de preuve 4). Le saignement clinique n'est pas pris en compte.

Hiippala [239] met en avant la décroissance du fibrinogène avant les autres paramètres. Il est intéressant de constater que les résultats des tests usuels de coagulation (TCA et TQ), bien que très probablement pratiqués, ne sont pas rapportés. Les activités coagulantes des facteurs II, V, VII semblent suivre la même pente que la NP, laissant ainsi penser que les TCA et TQ auraient varié de manière identique. Ce travail uniquement descriptif (niveau de preuve 4) ne permet pas d'aboutir à une conclusion utilisable.

Trois autres travaux privilégient l'apport de plaquettes en première intention.

Murray [265] travaille sur un effectif de 12 patients : quatre d'entre eux vont développer un saignement. Les conclusions de ce travail de niveau 4 sont inutilisables.

Ciavarella [263] à partir des patients de l'étude de Reed [252] fixe quelques limites :  $50 \text{ G.L}^{-1}$  pour les plaquettes, 1,8 fois la valeur du témoin du TQ et du TCA et un fibrinogène à  $0,8 \text{ g.L}^{-1}$ , valeurs en dessous desquelles il convient de réagir. Pour mémoire, cette étude utilise du sang total modifié. Dans ce travail les indices prédictifs les plus solides sont la NP inférieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$  et la concentration de fibrinogène inférieure à  $0,5 \text{ g.L}^{-1}$ . Les patients avec des valeurs mesurées plus élevées n'avaient que 4% de risque de développer un saignement microvasculaire. Cette étude reste probablement la plus solide méthodologiquement.

Enfin, dans l'étude de Despotis [190] réalisée en chirurgie cardiaque (niveau de preuve 2), la survenue d'un saignement microvasculaire est observée chez 66 patients qui sont comparés à 115 patients qui n'ont pas développé de saignement microvasculaire. Les 66 patients qui ont développé un saignement microvasculaire sont ensuite randomisés en deux groupes : un groupe traité selon les habitudes du service et un groupe suivant un algorithme. Les patients de ce deuxième groupe reçoivent d'abord des transfusions de plaquettes si la NP est inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup> ou si elle est supérieure à 50 G.L<sup>-1</sup> avec un ratio TQ et/ou TCA malade/témoin inférieur à 1,8. Les patients de ce second groupe saignent moins que les patients du groupe contrôle (*Tableau V*). Même si ce travail se situe aux frontières de la transfusion massive, il insiste particulièrement sur le rôle des plaquettes dans la genèse du saignement.

**Tableau V : Etude de Despotis et al. [190]**

	Pas de saignement (% de patients)	Saignement microvasculaire (% de patients)
Thrombopénie modérée ( $< 100 \text{ G.L}^{-1}$ )	39	77
Thrombopénie majeure ( $< 50 \text{ G.L}^{-1}$ )	2	23
Déficit modéré en facteurs (un facteur $< 30\%$ )	41	79
Déficit majeur en facteurs (un facteur $< 20\%$ )	19	43
Hypofibrinogénémie modérée ( $< 1 \text{ g.L}^{-1}$ )	3	15
Hypofibrinogénémie majeure ( $< 0,5 \text{ g.L}^{-1}$ )	0	4

En résumé toutes ces études de niveau 4, excepté celles de Ciavarella [263] et de Despotis [190], prennent partie de manière dogmatique sans pour autant apporter des éléments de preuve convaincants, étant par ailleurs entendu que la technique de réalisation des tests est rarement mentionnée, les délais (prélèvement, transport, technique) systématiquement omis, la température des malades ignorée, l'utilisation concomitante de solutés colloïdes interférant avec l'hémostase pudiquement masquée. En aucun cas, les conclusions quant au choix d'un produit à transfuser en première intention ne peuvent être justifiées.

Il est dès lors là aussi difficile d'émettre une recommandation. Seuls les travaux de Ciavarella [263] et de Despotis [190] pourraient conduire à surveiller plus particulièrement la NP et le fibrinogène, et, peut-être à privilégier d'abord l'apport de CP (qui apportent simultanément du plasma). Le manque d'homogénéité des travaux cités plus haut minimise considérablement la portée de ces conclusions et des études complémentaires sont indispensables sur ce thème. Plusieurs travaux rapportent l'intérêt de moniteurs de coagulation portables (« point of care monitors ») en cas de chirurgie hémorragique.

### 3.5.4. Autres éléments intervenant dans la majoration des troubles de l'hémostase

Dans certaines situations chirurgicales, la libération ou l'expression importante de facteurs tissulaires peut générer une activation explosive de la coagulation et une coagulation intravasculaire disséminée (traumatisme crânio-cérébral, pathologie obstétricale, rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, etc.). D'autres situations chirurgicales peuvent générer une activation exagérée de la fibrinolyse (transplantation hépatique).

Les globules rouges jouent un rôle indirect dans la maturation des procédés hémostatiques. A NP et taux de facteurs de la coagulation équivalents, l'adhésion des plaquettes diminue et le temps de saignement s'allonge très significativement pour un hémocrite plus bas [241]. Les mécanismes de cette interaction sont multiples :

- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium est favorisée par un nombre de globules rouges élevé qui occupent la portion centrale du vaisseau, chassant ainsi les plaquettes en périphérie et multipliant ainsi les chances d'interactions statiques entre le sous-endothélium et les plaquettes [240, 267] ;
- L'ADP présent dans les globules rouges serait un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire [267] ;

- Les globules rouges activent directement la cyclooxygénase plaquettaire [242] et induisent une augmentation de la génération de thromboxane A2 [242] ;
- Enfin les globules rouges majoreraient directement la génération de thrombine en exposant leur surface phospholipidique procoagulante [243].

Une chute de l'hématocrite majore le risque hémorragique, surtout en présence d'une thrombopénie. La transfusion de globules rouges, indépendamment du transport de l'oxygène, joue un rôle dans la correction des troubles de l'hémostase.

L'hypothermie interfère avec l'hémostase [244-246]. Il existe une corrélation étroite entre les fonctions plaquettaires (activité des glycoprotéines de membrane) et l'allongement progressif du temps de saignement d'une part, et la diminution de la température corporelle d'autre part. Ces effets commencent à se faire sentir dès 35°C [248]. La cinétique enzymatique des réactions de la coagulation est d'autant plus ralentie que la température est basse. Il est, dès lors, primordial de ne pas laisser les malades se refroidir et la sonde thermique devient alors un élément à part entière du monitoring de l'hémostase. Une étude rétrospective réalisée chez 45 patients polytraumatisés [247] a montré que le groupe de patients décédés ( $n = 15$ ) avait une température et un pH plus bas ( $31 \pm 1^\circ\text{C}$  ;  $7,04 \pm 0,06$ ) que dans le groupe survivant ( $34 \pm 1^\circ\text{C}$  ;  $7,18 \pm 0,02$ ). La fréquence des coagulopathies cliniques y était trois fois plus élevée chez les patients hypothermes. De plus les auteurs soulignent la grande difficulté à contrôler l'hémostase dans le groupe hypotherme, confirmant ainsi une notion intuitive des cliniciens.

Les troubles de l'hémostase observés lors d'une transfusion massive sont majorés par l'existence d'un état de choc. L'optimisation de l'hémodynamique du patient est un objectif essentiel [268].

### 3.6. PROPOSITIONS DE SYNTHÈSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le *Tableau VI* tente de synthétiser les données disponibles et de proposer une attitude thérapeutique transfusionnelle en fonction de deux paramètres : l'existence d'un saignement clinique et la présence d'anomalies biologiques.

**Tableau VI : Propositions pour aider à la décision thérapeutique.**

		Présence d'un saignement « clinique »	
		Oui	Non
Présence d'anomalies biologiques*	Oui	Transfusion de CP et de PFC selon les résultats biologiques (en privilégiant dans l'ordre l'apport de CP)**	Transfusion en fonction des risques propres liés à l'intervention (exemple, neurochirurgie et NP < 100 G.L <sup>-1</sup> )
	Non	Rechercher une autre cause qu'une anomalie de l'hémostase  Evaluer l'importance des apports transfusionnels et éventuellement apporter CP et PFC si au-delà d'une masse sanguine (en privilégiant dans l'ordre l'apport de CP)** Contrôler les tests biologiques	Pas d'indication à transfuser
	Inconnue	Transfusion en fonction de la probabilité du type de désordre de l'hémostase	Pas d'indication à transfuser Renouveler la biologie

\* plaquettes < 50 G.L<sup>-1</sup>, fibrinogène < 0,5 à 0,8 g.L<sup>-1</sup>, TQ et/ou TCA < 1,5 à 1,8 fois le témoin.

\*\* la transfusion de CP pourrait précéder l'apport de plasma, mais même si cette recommandation fait l'objet de plusieurs consensus professionnels, elle ne repose sur aucune étude randomisée.

#### 4. TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN ONCOLOGIE ET EN HEMATOLOGIE

##### 4.1. TRANSFUSION DE PLAQUETTES AU COURS DE THROMBOPENIES CENTRALES : HEMOPATHIES MALIGNES, TUMEURS SOLIDES ET APLASIES MEDULLAIRES

Toutes les recommandations suivantes devront être discutées sur chaque lieu de prescription avec les médecins prescripteurs, les hématologues, le chef de service, afin d'être adaptées, le cas échéant, aux conditions locales. Les décisions adoptées sur l'attitude transfusionnelle devront être consignées par écrit. Le respect du protocole sera vérifié par l'hématologue. En l'absence d'urgence, toute modification du protocole transfusionnel sera motivée au cas par cas, et les raisons de cette modification seront consignées par écrit.

Lors de la première transfusion, un dossier transfusionnel est établi précisant les modalités de transfusion (CGR phénotypé ou non, irradiation, statut CMV, etc.).

La littérature médicale démontre que la fréquence et la gravité des hémorragies sont corrélées à la numération de plaquettes circulantes. La thrombopénie entraîne un risque hémorragique. Il existe des hémorragies sévères (hématémèse, hémoptysie, melæna, rectorragie, hématome extensif) et des hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragie, purpura, etc.).

Sur le plan expérimental, Kitchens [269] a examiné l'endothélium des capillaires de la peau et du muscle de cinq patients ayant une mégacaryocytose ou un purpura thrombopénique idiopathique avec une thrombopénie sévère (< 11 G.L<sup>-1</sup>). Il a observé une diminution de 50% de l'épaisseur de l'endothélium par rapport à des contrôles et a noté, de plus, de nombreuses zones très amincies et une augmentation des fenestrations. Ces données soutiennent l'hypothèse qu'il doit exister un seuil de plaquettes au-dessous duquel l'endothélium vasculaire est suffisamment compromis pour prédisposer à des saignements spontanés sans qu'il y ait d'autres lésions anatomiques.

Gaydos [270], à partir d'une série de 92 patients atteints de leucémie aiguë, montre que le risque hémorragique augmente de façon régulière avec la profondeur de la thrombopénie et ceci sans effet seuil, mais que l'incidence des hémorragies sévères commence à augmenter en dessous de  $40 \text{ G.L}^{-1}$ , puis s'accroît de façon très importante en dessous de  $5 \text{ G.L}^{-1}$ .

Slichter [271] a étudié la corrélation entre la profondeur de la thrombopénie et les pertes sanguines occultes dans les selles ; il observe que ces pertes se majorent en dessous de  $10 \text{ G.L}^{-1}$  et augmentent de façon exponentielle en dessous de  $5 \text{ G.L}^{-1}$ .

Belt [272] et Goldberg [273] retrouvent des résultats contradictoires chez des patients atteints de tumeur solide mais avec une augmentation des accidents hémorragiques graves en dessous de 20 ou  $10 \text{ G.L}^{-1}$ .

Les plaquettes jouent un rôle central dans le contrôle des hémorragies et le développement des transfusions plaquettaires a considérablement augmenté les possibilités de pratiquer des chimiothérapies lourdes chez les patients atteints de pathologies malignes hématologiques ou oncologiques. La quasi-totalité des agents cytotoxiques utilisés seuls ou en association entraînent une thrombopénie d'origine centrale par arrêt de production médullaire. Ce défaut de production peut être transitoire ou très prolongé selon que les patients reçoivent une chimiothérapie intensive ou un conditionnement de greffe comprenant en particulier une irradiation corporelle totale [274]. Pendant une période plus ou moins longue, ces patients devront donc être transfusés en plaquettes pour éviter la survenue d'hémorragies mortelles. Pour les maladies hématologiques responsables d'insuffisance médullaire chronique, des saignements ou le risque hémorragique conduisent aussi à transfuser des plaquettes.

Le problème posé n'est donc pas celui de l'emploi des transfusions de plaquettes dans l'absolu mais celui des modalités de cet emploi :

- Faut-il transfuser de façon prophylactique, pour prévenir la survenue d'une hémorragie qui pourrait être suffisamment grave par ses conséquences cliniques ou menacer la vie, ou bien faut-il transfuser à titre curatif, pour enrayer une hémorragie déclarée ?
- Dans le cas de transfusions prophylactiques, au-dessous de quel seuil l'abstention transfusionnelle ferait-elle courir un risque important pour le patient ? Un tel seuil, s'il existe, est-il identique pour tous les patients, selon les phases thérapeutiques ou les pathologies associées, notamment infectieuses ? Quelles manifestations hémorragiques peut-on médicalement accepter ?

#### **4.1.1. Transfusion prophylactique de plaquettes**

Utilisées à titre prophylactique les transfusions plaquettaires font l'objet de controverses qui laissent entendre qu'elles sont utilisées en excès, et qui remettent en question la pratique clinique qui consiste à transfuser des plaquettes dès l'instant où leur concentration sanguine atteint le seuil de  $20 \text{ G L}^{-1}$  [275-, 276, 277, 278, 279].

Il existe plusieurs arguments pour essayer de diminuer l'utilisation des plaquettes à titre prophylactique et diminuer le seuil transfusionnel. Les buts recherchés sont de réduire les risques de transmission d'agents infectieux ou des risques non infectieux, comme celui de l'allo-immunisation liée aux transfusions [280], mais aussi de diminuer le coût du support transfusionnel qui s'avérerait non justifié [281]. Il existe, par ailleurs, des situations cliniques (patients atteints d'aplasie médullaire sévère idiopathique en attente de greffe) où une allo-immunisation préalable par excès de transfusions plaquettaires peut diminuer les chances de succès de l'allogreffe [282].

La montée de la prise de conscience des coûts de santé rend indispensable de réexaminer les bases de la transfusion prophylactique et de préciser ses justifications dans la mesure où elle représente la majorité des indications [279, 283, 284].

La notion de transfusion prophylactique correspond à la transfusion de plaquettes en dehors des épisodes hémorragiques pour en empêcher la survenue chez les patients thrombopéniques avec insuffisance médullaire due à une chimiothérapie à une atteinte médullaire dans le cas de tumeurs solides, de leucémies ou après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ces arguments reposent sur des études anciennes résumées dans le *Tableau VII*.

**Tableau VII : Etudes argumentant la transfusion prophylactique.**

Référence	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats
Han <i>et al.</i> 1966 [285]	Rétrospective	57	Décès hémorragiques : 15% dans le « groupe plaquettes » vs 63% dans le groupe contrôle
Higby <i>et al.</i> 1974 [286]	Randomisée double aveugle	21	Diminution des accidents hémorragiques
Murphy <i>et al.</i> 1982 [287]	Prospective randomisée ouverte	56 (pédiatrie)	Réduction du nombre d'épisodes hémorragiques Pas de différence de survie
Gaydos <i>et al.</i> 1960 [270]	Rétrospective	?	Corrélation NP / risque hémorragique

En dépit de l'absence d'étude permettant de conclure formellement (niveau de preuve 4), l'utilisation de transfusion prophylactique fait partie de la pratique courante - 80% des cliniciens [288] - et de recommandations dans différents pays [120, 122, 144, 289-, 290, 291, 292].

Il convient toutefois de noter que :

- Des variations minimales dans le comptage des plaquettes existent [293]. La décision de transfuser des plaquettes repose donc sur la situation clinique, l'évolution récente des numérations autant que sur la valeur de la NP à un moment donné.
- Pour sa prescription, le clinicien doit tenir compte de la nature (contenu en plaquettes), de la disponibilité et des délais d'obtention des produits à sa disposition.

D'autre part, compte tenu de la nature des traitements utilisés, la profondeur et la durée des thrombopénies ne sont pas les mêmes au décours des chimiothérapies pour les leucémies aiguës et pour les tumeurs solides. Il n'existe pas de données dans la littérature médicale permettant de corréler la durée de la thrombopénie et le risque hémorragique. Cependant Belt [272] rapporte un risque accru d'hémorragie au cours des leucémies aiguës par rapport au traitement des tumeurs solides (52,0% vs 1,5%) et l'on sait que le traitement des leucémies aiguës amène habituellement une période de thrombopénie plus longue. Cependant, les stratégies thérapeutiques en cours de développement, qui se caractérisent par des chimiothérapies de plus en plus intensives au cours du traitement des tumeurs solides et par l'utilisation de plus en plus fréquente de facteurs de croissance hématopoïétiques au cours du traitement des affections onco-hématologiques, tendront probablement dans les années à venir à rapprocher le risque hémorragique lié à la thrombopénie en oncologie et en hématologie.

La stratégie transfusionnelle plaquettaire lors d'une prise en charge thérapeutique à visée curative reste du domaine de la controverse [294, 295]. Néanmoins la plupart des équipes d'oncologie médicale et d'hématologie adulte dans le monde a opté pour la transfusion prophylactique de plaquettes.

Peu d'études comparatives existent donc dans la littérature sur cette question [277, 286, 287]. Même si elles concluent à une diminution de l'incidence des accidents hémorragiques chez les malades traités de façon prophylactique, ceci n'a pas de traduction sur la mortalité globale.

Gmür en 1991 [275] rapporte les résultats d'une stratégie de transfusion plaquettaire réservant la prophylaxie vraie aux patients ayant moins de 5 G.L<sup>-1</sup> (en l'absence de syndrome hémorragique) ou moins de 20 G.L<sup>-1</sup> (en cas de facteurs de risque associés : fièvre, traitement anticoagulant, troubles de la crase sanguine, geste invasif à réaliser - ponction lombaire ou biopsie de moelle). Des CPA sont utilisés dans cette étude portant sur 102 patients atteints de leucémie aiguë. Gmür n'observe des hémorragies sévères que pour une NP inférieure à 10 G.L<sup>-1</sup>, mais des hémorragies mineures existent dès 20 G.L<sup>-1</sup>. Les malades présentant des signes hémorragiques étaient systématiquement transfusés quelle que fût leur NP. Il faut noter que l'examen du fond d'œil était systématiquement réalisé tous les jours.

En l'absence de grands essais randomisés et en raison des résultats discordants publiés, les recommandations élaborées dans plusieurs pays, USA [122, 144, 289, 290], Royaume Uni [152], Pays Bas [120], France [291], Ecosse [292, 296] sont en faveur des transfusions plaquettaires prophylactiques mais à des seuils variant de 10 à 20 G.L<sup>-1</sup> pour des patients sans facteurs de risque associés.

- *Détermination du seuil transfusionnel prophylactique*

Les résultats des études disponibles sont résumés dans le *Tableau VIII*.

**Tableau VIII : Etudes comparatives du seuil transfusionnel.**

Référence	Méthodologie	Nombre de patients	Bras	Produit	Contexte	Résultats
Gmür <i>et al.</i> 1991 [275]	Rétrospective	103	0-5 G.L <sup>-1</sup> : transfusion 6-10 G.L <sup>-1</sup> : si fièvre ou saignement mineur 11-20 G.L <sup>-1</sup> : si CIVD ou héparine ou ponction lombaire	CPA	Leucémie	Taux décès hémorragique : 3% Pas de corrélation saignement / NP
Gil-Fernandez <i>et al.</i> 1996 [297]	Rétrospective	190	10 G.L <sup>-1</sup> vs 20 G.L <sup>-1</sup>		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	↓ transfusions de plaquettes (25%) Pas différence mortalité/morbidité
Heckman <i>et al.</i> 1997 [298]	Prospective randomisée	72	10 G.L <sup>-1</sup> vs 20 G.L <sup>-1</sup>	CPA	Leucémie	↓ transfusions de plaquettes Pas de différence mortalité/morbidité
Rebulla <i>et al.</i> 1997 [299]	Prospective randomisée	255	10 G.L <sup>-1</sup> vs 20 G.L <sup>-1</sup>		Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes (20%) Pas différence mortalité/morbidité
Wandt <i>et al.</i> 1998 [300]	Prospective	105	10 G.L <sup>-1</sup> vs 20 G.L <sup>-1</sup>	MCP CPA	Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes Pas différence mortalité/morbidité
Bernstein <i>et al.</i> 1998 [274]	Rétrospective multicentrique	789	10-15-20 G.L <sup>-1</sup> selon centres		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Hémorragies avec NP > 20 G.L <sup>-1</sup> le plus souvent
Navarro <i>et al.</i> 1998 [301]	Rétrospective	48	10 G.L <sup>-1</sup> vs 20 G.L <sup>-1</sup>	MCP	Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes (chez les patients sans facteur aggravant) Pas différence mortalité/morbidité
Lawrence <i>et al.</i> 2001 [302]	Prospective	141	10 G.L <sup>-1</sup> vs 20 G.L <sup>-1</sup>	MCP CPA	Greffe de cellules souches hématopoïétiques, leucémie aiguë, lymphome	↓ transfusions de plaquettes (31%) Pas différence mortalité/morbidité

Les résultats de ces études permettent de conclure que l'utilisation de transfusion prophylactique à un seuil de 10 G.L<sup>-1</sup> permet de diminuer d'environ 20% les quantités transfusées sans conséquences délétères démontrées sur les risques d'hémorragie

Le seuil transfusionnel habituellement retenu de 20 G.L<sup>-1</sup> est donc remis en question [278]. Ce seuil reposait sur l'étude de Gaydos publiée en 1962 [270], bien que celui-ci précise clairement dans son article qu'il n'y a pas de seuil transfusionnel plaquettaire. Gmür [275] a proposé un seuil de 5 G.L<sup>-1</sup>. Il est à noter que, dans cette étude, 18 accidents hémorragiques sévères sont survenus chez des malades ayant plus de 10 G.L<sup>-1</sup>, mais avec des facteurs de risque hémorragique rajoutés (lésions anatomiques, anomalies de la coagulation, traitement anticoagulant).

Dans l'étude de Belt [272] portant sur 718 malades atteints de tumeur solide, il est montré que les hémorragies sévères surviennent chez 7,7% des malades ayant entre 10 et 20 G.L<sup>-1</sup> et chez 14,3% des malades lorsqu'il y a moins de 10 G.L<sup>-1</sup>.

Aderka [276] a étudié, de façon prospective, comparative mais non randomisée, deux attitudes transfusionnelles prophylactiques, l'une à un seuil de 20 G.L<sup>-1</sup>, l'autre à un seuil de 10 G.L<sup>-1</sup>. Il conclut que le seuil peut être ramené à 10 G.L<sup>-1</sup> chez les patients non fébriles, atteints d'une leucémie aiguë non lymphoblastique, âgés de plus de 18 ans et chez qui la thrombopénie est induite par la chimiothérapie et non par la maladie en elle-même.

Trois études randomisées [298-, 299, 300], comparant deux seuils distincts (10 et 20 G.L<sup>-1</sup>) de transfusion plaquettaire prophylactique ne mettent pas en évidence de différence significative dans le nombre d'épisodes de saignement dans les deux bras. Il n'y a pas de différence non plus pour le taux de rémission, la durée de la thrombopénie, la durée d'hospitalisation, les besoins transfusionnels érythrocytaires et l'incidence de survenue de thrombopénies réfractaires ou de décès liés à un accident hémorragique. De plus, au seuil de 20 G.L<sup>-1</sup>, la consommation plaquettaire est supérieure à celle du seuil de 10 G.L<sup>-1</sup>.

Kelsey [284] rapporte les résultats d'une enquête dans un service d'hématologie où le fait de diminuer le seuil de transfusion plaquettaire de 20 à 15 G.L<sup>-1</sup> a permis une réduction de 20% de la consommation de CP transfusés. Ceci est en contradiction avec l'enquête rétrospective réalisée en 1992 par le Collège Français des Hématologistes [291], qui concluait que l'abaissement du seuil de transfusion de 10 G.L<sup>-1</sup> ne diminuait pas (voire augmentait) la consommation de CP transfusés.

Les recommandations publiées récemment dans la littérature recommandent le seuil de 10 G.L<sup>-1</sup> pour la transfusion plaquettaire prophylactique chez les patients en état stable sans facteur de risque hémorragique surajouté (fièvre, infection, mucite,...) [144, 296].

En cas de gestes invasifs chez des patients thrombopéniques, il n'y a pas d'études évaluant le risque hémorragique en fonction de la NP. Bishop [303] rapporte les résultats d'une étude rétrospective chez 167 patients ayant une leucémie aiguë, thrombopéniques, opérés : il propose de transfuser à un seuil de 50 G.L<sup>-1</sup> et de maintenir une NP supérieure à 40 G.L<sup>-1</sup> dans les 3 jours post-opératoires. Il observe ainsi seulement 7% d'incidents hémorragiques justifiant une transfusion érythrocytaire. Les recommandations publiées conseillent ce même seuil de 50 G.L<sup>-1</sup>, pouvant être augmenté à 100 G.L<sup>-1</sup> dans certaines indications comme la neurochirurgie.

Indépendamment de la NP, plusieurs études [270, 272, 275-277] et plusieurs publications de recommandations concernant les transfusions plaquettaires soulignent l'importance de facteurs aggravant le risque hémorragique :

- la fièvre et l'infection ;
- la rapidité d'installation ou d'aggravation de la thrombopénie dans les 72 heures pour Gaydos [270] ou dans les 24 heures pour Solomon [277] précédant l'accident hémorragique ;
- des métastases cérébrales de tumeurs solides, un envahissement méningé des leucémies ;
- des tumeurs endoluminales avec atteinte muqueuse ;
- une mucite sévère toxique ou infectieuse ;
- une CIVD, une fibrinolyse ;
- l'âge, le sexe féminin [276, 304].

#### 4.1.2. Transfusion curative de plaquettes

L'utilisation de transfusions de plaquettes pour le traitement des épisodes hémorragiques des patients thrombopéniques est clairement admise. Le cadre de la transfusion curative peut être défini comme suit :

- hémorragie extériorisée quel qu'en soit le siège ;
- hématome extensif, douloureux ou compressif ;
- hémorragie rétinienne visible au fond d'œil, bulle hémorragique buccale ;
- déglobulisation rapide ;
- troubles de la conscience, trouble visuel brutal, céphalées, autres signes neurologiques focalisés d'apparition brutale (suspicion d'hémorragie cérébrale).

Dans ces situations, des CP sont transfusés en urgence pour obtenir une NP minimale supérieure à  $20 \text{ G.L}^{-1}$  et contrôler le syndrome hémorragique. Celles-ci accompagnent le traitement local de l'hémorragie chaque fois qu'il est possible [271].

En cas de saignement actif, indépendamment de la possibilité de traiter la cause, on peut être amené à maintenir la NP supérieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$  si le saignement n'est pas contrôlé.

Cette stratégie curative plutôt que prophylactique est proposée en raison :

- du risque d'allo-immunisation lié à des transfusions itératives, qui peut entraîner l'apparition d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires ultérieures ;
- du risque de transmission d'agents infectieux par les transfusions ;
- du coût de la thérapeutique.

Dans ces indications, on doit particulièrement tenir compte de la prévention de l'allo-immunisation anti-HLA ou liée à d'autres antigènes, et de la prévention des réactions frissons-hyperthermie.

On proposera donc :

- le CPA plutôt que les MCP malgré l'absence d'arguments immunologiques ou infectieux publiés,
- le respect du groupe érythrocytaire ABO dans la mesure du possible.

Il n'existe donc pas de seuil minimal de la NP pour transfuser. En cas de facteurs de risque hémorragique surajoutés (fièvre, infection, trouble de la coagulation, mucite hémorragique et/ou chute brutale de la NP dans les 72 heures précédentes), il est cependant recommandé de pratiquer une transfusion plaquettaire prophylactique afin de maintenir le nombre de plaquettes au-delà de  $10 \text{ G.L}^{-1}$ .

Pour les patients en fin de vie, il n'existe pas d'étude portant sur la stratégie de transfusion plaquettaire mais de simples recommandations de bon sens visant à privilégier le confort de vie, diminuer le coût thérapeutique, tout en mettant les malades à l'abri d'un accident hémorragique mortel [305]. L'attitude prophylactique est alors récusée au profit d'une attitude curative devant l'un des signes hémorragiques sus décrits.

#### 4.1.3. Transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie réfractaire

##### 4.1.3.1. Définition de l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire

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>ème</sup> transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatibles, et conservés depuis moins de 48 heures, le RTP est inférieur à 0,2 ou le CCI est inférieur à 7 [9].

Ces recommandations s'appliquent en cas de thrombopénies d'origine centrale, quelle qu'en soit la cause (hémopathie, chimiothérapie) et quel que soit le stade évolutif de l'hémopathie responsable. Elles ne s'appliquent pas aux thrombopénies périphériques [306, 307].

#### **4.1.3.2. Prévention de l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire**

Elle repose sur la qualité du produit transfusé, la prévention et la recherche de l'allo-immunisation anti-HLA.

- *Qualité du produit transfusé*

Il faut transfuser :

- une quantité de plaquettes suffisante par transfusion : 0,5 à 0,7.10<sup>11</sup> plaquettes pour 7 kg de poids corporel ;
- de préférence sous forme de produit d'aphérese ;
- ayant une durée de conservation la plus courte possible ;
- au mieux ABO identiques.

- *Prévention de l'allo-immunisation*

Elle repose sur une politique de déleucocytation qui est maintenant systématique en France, concernant non seulement les CP, mais aussi les concentrés érythrocytaires.

- *Recherche de l'allo-immunisation anti-HLA (et anti-HPA)*

Il est recommandé de rechercher l'existence d'une allo-immunisation anti-HLA avant toute transfusion chez les patients à risque (femmes ayant des antécédents obstétricaux et sujets préalablement transfusés).

La recherche d'anticorps anti-HLA (et/ou anti-HPA) n'est utile qu'en cas d'état réfractaire.

Il est également recommandé de déterminer le phénotype HLA-A, -B des patients qui devront être transfusés de façon répétitive en plaquettes (aplasie prévisible de plus de 7 jours).

#### **4.1.3.3. Démarche diagnostique en cas d'inefficacité transfusionnelle**

- *L'enquête diagnostique*

Elle doit rechercher simultanément les causes suivantes, qui peuvent être associées [307] :

- Une inefficacité liée aux caractéristiques du produit transfusé :
  - quantité insuffisante de plaquettes transfusées ;
  - temps de conservation prolongé du CP (> 48 heures) ;
  - incompatibilité ABO du CP.
- Une inefficacité liée au patient :
  - allo-immunisation anti-HLA : rechercher la présence d'anticorps anti-HLA par un test standard de lymphocytotoxicité ;
- autres causes :
  - fièvre, avec ou sans infection documentée ;
  - coagulation intravasculaire disséminée ;
  - splénomégalie ;
  - complications d'une greffe de moelle osseuse (maladie veino-occlusive, infection à cytomégalovirus, réaction du greffon contre l'hôte, micro-angiopathie thrombotique).

Bien que certains médicaments (en particulier des agents anti-infectieux) puissent contribuer à une diminution de l'efficacité transfusionnelle, leur responsabilité exclusive apparaît exceptionnelle. Il est cependant recommandé de transfuser les plaquettes à distance (> 2 h) d'une perfusion d'amphotéricine B [308].

Pour vérifier que l'inefficacité transfusionnelle est liée au patient, on calculera le rendement transfusionnel plaquettaire obtenu après une seconde transfusion réalisée dans des conditions optimales (plaquettes fraîches (< 48 h), en quantité suffisante ( $> 0,5 \cdot 10^{11} / 7 \text{ kg}^{-1}$ ), ABO compatibles). Un mauvais rendement transfusionnel permettra d'affirmer qu'il s'agit d'un état réfractaire. Un rendement transfusionnel plaquettaire supérieur à 0,2 une heure après la transfusion de plaquettes, mais inférieur à ce taux après 24 heures, pourrait être un argument pour une cause non immunologique liée au patient.

- *Lorsque l'état réfractaire est confirmé*

Lorsque l'état réfractaire est confirmé, alors que les anticorps anti-HLA demeurent indétectables en technique classique, et qu'aucune autre cause ne peut être retenue, l'allo-immunisation anti-HLA doit être recherchée par une technique plus sensible que le test standard de lymphocytotoxicité.

- *Si l'état réfractaire demeure encore inexpliqué*

On pourra rechercher une allo-immunisation vis-à-vis d'un antigène plaquettaire spécifique [309, 310].

#### **4.1.3.4. Démarche transfusionnelle en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes**

Il convient, parallèlement à la thérapeutique transfusionnelle, de traiter toutes les causes curables qui peuvent interférer avec le mauvais rendement transfusionnel.

- *En l'absence d'urgence hémorragique*
  - Le choix entre l'attitude transfusionnelle prophylactique ou curative dépend de multiples facteurs :
    - statut de la maladie (rémission complète, rechute, maladie non contrôlée par le traitement) et des procédures thérapeutiques en cours ;
    - facteurs de risque hémorragique ;
    - antécédent d'hémorragie lors d'un épisode thrombopénique antérieur ;
    - pathologies associées (notamment thrombopathies ou troubles de l'hémostase) ;
    - actes invasifs programmés ;
    - état ambulatoire ou non du patient ;
    - disponibilité en produits plaquettaires.

La littérature ne permet pas de trancher entre une attitude prophylactique (transfusion systématique de plaquettes en dessous d'un certain seuil prédéterminé) et une attitude uniquement curative (transfusion en cas de symptômes hémorragiques).

- Si l'attitude prophylactique est adoptée :

On peut définir plusieurs situations :

- Les anticorps anti-HLA sont détectés ou fortement suspectés

- Si les anticorps anti-HLA sont détectés, quelle que soit la technique utilisée : il faut transfuser des plaquettes HLA compatibles (compatibilisées par la technique utilisée pour mettre en évidence les anticorps, et HLA phéno-identiques ou approuchantes).

Il faut continuer à chercher des anticorps anti-HLA, car ils peuvent fluctuer au fil du temps. L'attitude transfusionnelle ultérieure est alors discutée : soit continuer à transfuser des plaquettes HLA compatibles, soit transfuser des plaquettes d'aphérèse non compatibilisées.

En cas de patient polyimmunisé, on choisira un produit d'un donneur le plus proche du HLA du patient et on pratiquera un cross-match [311].

- Si les anticorps anti-HLA ne sont pas détectés, mais sont fortement suspectés (réaction transfusionnelle, absence d'autre cause cliniquement évidente), et si l'on dispose du phénotype HLA du patient, il peut être justifié de proposer une transfusion de plaquettes HLA-identiques ou approchantes. Cette attitude est justifiée car les anticorps anti-HLA peuvent être présents bien que non détectables par les techniques disponibles.

L'utilisation des plaquettes HLA identiques irradiées d'un frère ou d'une sœur géno-identique a pu être proposée notamment au décours d'une allogreffe de moelle.

- Il existe des anticorps anti-plaquettes

Il faut transfuser des plaquettes compatibles dans le groupe plaquettaire en cause, en ayant recours aux ETS possédant un fichier de donneurs phénotypés dans les systèmes plaquettaires. En effet, toute transfusion non compatible dans ce groupe plaquettaire peut aggraver la thrombopénie.

- Dans les situations suivantes :

- indisponibilité des produits plaquettaires compatibles alors qu'il existe des anticorps anti-HLA ;
- causes non immunologiques liées au patient ;
- absence de cause définie.

Il est habituel de changer de politique transfusionnelle et d'adopter une attitude curative, dont le bien fondé sera rediscuté périodiquement.

Si l'attitude prophylactique est maintenue, le recours à des CPM ou des CPA non sélectionnés dans le système HLA peut être proposé. Il est alors fréquent de répartir en deux ou trois fois au cours de la journée la quantité de plaquettes, sans que l'analyse de la littérature permette actuellement de préciser si cette attitude est justifiée et quel est le fractionnement optimal. Cette attitude aboutit cependant à multiplier les donneurs et donc à augmenter le risque infectieux. Ce risque doit entrer en balance dans le choix entre attitude curative et attitude prophylactique. C'est pourquoi l'attitude prophylactique doit être limitée aux patients présentant à court terme des facteurs de risque hémorragique (fièvre et infections en particulier).

- Si l'attitude curative est retenue :

Il faut exercer une surveillance stricte du patient hospitalisé à la recherche de signes hémorragiques, et apprendre au patient ambulatoire à les reconnaître.

L'attitude transfusionnelle est superposable à celle adoptée en cas d'urgence hémorragique.

- *En cas d'urgence hémorragique*

La littérature ne permet pas de définir précisément l'attitude idéale, mais il est communément admis qu'en situation d'urgence il faut transfuser des plaquettes immédiatement disponibles (0,5 à 1,0.10<sup>11</sup> plaquettes /10 kg de poids corporel), au mieux des plaquettes d'aphérèse, sinon des plaquettes de mélange. Le fractionnement des transfusions en deux ou trois fois au cours de la journée est fréquemment réalisé, mais l'analyse de la littérature ne permet pas de savoir si cette attitude est justifiée.

L'attitude ultérieure dépendra de l'arrêt du saignement, de sa gravité potentielle, de la cause de l'état réfractaire, et, si le patient est allo-immunisé, de la disponibilité en donneurs HLA-compatibles.

- *En cas d'actes invasifs et d'interventions chirurgicales*

Il est logique d'essayer d'obtenir un effet hémostatique par la transfusion de plaquettes, étant donné les risques hémorragiques.

- En l'absence d'anticorps anti-HLA détectables et s'il s'agit d'une cause liée au patient ou si aucune cause n'est identifiée, il faudra transfuser une quantité élevée de plaquettes disponibles équivalentes à 1,0.10<sup>11</sup> plaquettes /10 kg de poids corporel, en sachant qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature démontrant l'effet hémostatique de plaquettes transfusées dans ces conditions.

- En cas d'allo-immunisation anti-HLA, il faut s'attacher à couvrir le geste invasif par l'utilisation de CP HLA compatibles. En cas d'intervention urgente et s'il est impossible de transfuser des plaquettes HLA compatibles, l'attitude sera celle définie dans le paragraphe précédent, en sachant qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature démontrant l'effet hémostatique de plaquettes transfusées dans ces conditions.

## **4.2. TRANSFUSION DE PLAQUETTES AU COURS DES THROMBOPENIES PERIPHERIQUES**

### **4.2.1. En cas d'hypersplénisme**

Aucune étude n'est disponible sur cette question sauf en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital. Du fait de la captation rapide des plaquettes dans la rate, l'hypersplénisme ne semble pas constituer une indication des transfusions de plaquettes.

### **4.2.2. En cas de coagulations intra-vasculaires disséminées**

Les tableaux de CIVD due à la libération dans la circulation de facteur tissulaire activant la coagulation sont variables au plan clinique. Ils sont marqués par des manifestations hémorragiques plus ou moins importantes, voire des manifestations thrombotiques. Cette variabilité se traduit également au plan biologique par le degré plus ou moins important des anomalies observées. Cette variabilité tant clinique que biologique est liée à la multiplicité des causes médicales, chirurgicales, obstétricales pouvant entraîner une CIVD.

Les manifestations hémorragiques sont au premier plan en chirurgie, au cours des cancers de la prostate, voire au cours des leucémies aiguës promyélocyaires. Elles peuvent être cataclysmiques en pathologie obstétricale. Le tableau biologique de ces formes de CIVD aiguë est souvent d'emblée complet (ou en tout cas rapidement) associant une thrombopénie, la présence de produits de dégradation de la fibrine et de complexes solubles, l'allongement du TQ, la diminution des cofacteurs, en premier lieu du facteur V, et du fibrinogène.

Au cours des causes infectieuses, en particulier des septicémies à germes Gram négatif tout particulièrement des méningococcémies, l'expression clinique est à la fois hémorragique et thrombotique, à type de thrombi dans la micro circulation cutanée ou viscérale (entraînant un tableau de purpura fulminans). Les anomalies biologiques sont marquées par la présence de la thrombopénie souvent sévère, celle de complexes solubles et de produits de dégradation de la fibrine. L'allongement du TQ et la diminution des cofacteurs, celle du fibrinogène surtout, peuvent être moins nettes en raison du syndrome inflammatoire concomitant. C'est alors la répétition des examens biologiques qui peut aider à préciser le diagnostic de CIVD et guider la conduite thérapeutique.

Au cours des toxémies gravidiques ou des syndromes de rétention de fœtus mort, les manifestations thrombotiques sont le risque majeur : thromboses veineuses, thromboses placentaires responsables de retard de croissance, tandis que les manifestations hémorragiques pourront apparaître lors de l'accouchement.

Enfin, les CIVD chroniques, telles qu'on peut les observer surtout au cours des néoplasies (le plus souvent avec métastases), sont le plus souvent latentes cliniquement.

Le traitement de la CIVD repose avant tout sur le traitement de la cause. Le traitement des troubles de l'hémostase étant donné leur caractère polymorphe tant au plan clinique qu'au plan biologique ne peut être uniciste.

Aucune étude méthodologiquement correcte n'est disponible pour préciser la place des transfusions de plaquettes. L'indication de transfusions plaquettaires est habituellement portée lorsque la thrombopénie et les manifestations hémorragiques sont au premier plan et profondes, et ne se corrigent pas rapidement. Ce peut être le cas des situations obstétricales,

Le choix se portera vers des CPA si possible, en tout cas délivrés dans les 24 heures suivant le prélèvement afin d'assurer au mieux le caractère fonctionnel des plaquettes ainsi transfusées. La quantité à passer peut être élevée du fait même du tableau de consommation plaquettaire, de l'ordre de  $1.10^{11}$ , soit 2 unités par 10 kg de poids [312, 313]. Cette attitude thérapeutique relève du consensus d'experts.

Quant au cas particulier de l'indication des transfusions plaquettaires au cours des CIVD des leucémies aiguës promyélocytaïres (ou plus rarement myéloblastiques ou monoblastiques), il est proposé d'effectuer les transfusions plaquettaires, quelle que soit la NP s'il existe des signes hémorragiques, ou si la NP est inférieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$ , qu'il y ait ou non des signes hémorragiques, et surtout si un traitement par héparine est entrepris parallèlement au traitement d'induction.

#### **4.2.3. En cas de purpura thrombopénique auto-immun**

Les plaquettes sensibilisées par la présence d'immunoglobulines à leur surface sont très rapidement détruites par le système macrophagique. Lorsque la NP est en moyenne de  $30 \text{ G.L}^{-1}$ , la durée de vie des plaquettes est inférieure à 12 heures [314]. Dans ces conditions, même (et surtout) en cas de thrombopénie très profonde, la transfusion de plaquettes n'a pas d'indication du fait de la rapide destruction de celles-ci, la durée de vie plaquettaire étant de surcroît inversement proportionnelle à l'intensité de la thrombopénie [315, 316].

En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital (hémorragies cérébro-méningées, digestives), il existe un consensus professionnel fort pour proposer des transfusions plaquettaires associées à des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes et une corticothérapie IV [317-, 318, 319, 320, 321]. Dans ces conditions, les transfusions de plaquettes doivent être répétées toutes les 6 heures tant que la situation clinique reste menaçante. Il n'y a pas d'études publiées dans la littérature validant cette attitude en dehors de quelques cas rapportés par Baumann [322], il n'y a pas non plus d'études publiées démontrant l'intérêt d'une adjonction de corticoïdes aux immunoglobulines dans cette situation. L'attitude à adopter au cours de la grossesse et de l'accouchement reprend les mêmes modalités, la transfusion de plaquettes étant réservée au cas d'hémorragie sévère [323].

Le groupe de travail reprend ici à son compte les recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose [317], celles de la Commission d'Evaluation du Collège des Hématologistes [318], celles de l'American Society of Hematology sur le purpura thrombopénique auto-immun [319] et celles du Service National de Santé d'Ecosse [292].

#### **4.2.4. En cas de thrombopénie médicamenteuse**

Le diagnostic de thrombopénie médicamenteuse repose sur l'existence d'une thrombopénie brutale et profonde survenant après la prise d'un médicament connu pour entraîner l'apparition d'anticorps spécifiques antiplaquettaïres, ou suspecté en cas de nouveau médicament. Le diagnostic positif repose sur les données de l'interrogatoire et sur la constatation d'une remontée précoce de la NP dès l'arrêt du médicament incriminé. Les tests biologiques de mise en évidence d'anticorps fixés aux plaquettes en présence du médicament restent difficiles.

Les transfusions plaquettaïres sont rarement nécessaires au cours de cette pathologie. Elles peuvent l'être en cas de thrombopénie très profonde survenant chez un sujet fragilisé (infection, pathologie grave associée, etc.) s'il existe des manifestations hémorragiques sévères. Elles utiliseront des CPA déleucocytés.

En cas de thrombopénies profondes d'apparition rapide survenant lors d'un traitement par « anti-GPIIb-IIIa », il est recommandé de transfuser des plaquettes quelles que soient les manifestations cliniques si la NP est inférieure à  $10 \text{ G.L}^{-1}$ , et en cas de traitements associés qui peuvent contribuer au risque hémorragique (en pratique, neutralisation de l'héparine par la protamine).

Quant aux thrombopénies induites par les héparines, elles font partie également des thrombopénies médicamenteuses. Le diagnostic positif repose là encore essentiellement sur les données de l'interrogatoire et sur la remontée plaquettaire après arrêt de l'héparine, seule mesure thérapeutique qui s'impose mais qui pose le problème du relais thérapeutique. Les tests biologiques (agrégation, agglutination plaquettaïres, voire ELISA) sont utilisés pour le diagnostic. Le mécanisme physiopathogénique est différent de celui des autres thrombopénies médicamenteuses où les travaux

fondamentaux ont montré que les épitopes reconnus par les alloanticorps au niveau plaquettaire étaient portés par la glycoprotéine IX du complexe glycoprotéinique Ib-IX et n'induisaient pas d'activation plaquettaire. Au cours des thrombopénies induites par l'héparine au contraire, les anticorps reconnaissent le plus souvent un complexe formé par le facteur 4 plaquettaire (PF4) et l'héparine présent à la surface des plaquettes et induisent une activation de celles-ci [324]. Il en résulte un risque thrombotique notable, majoré par le fait que les anticorps reconnaissent le même complexe présent au niveau de la membrane endothéliale vasculaire. Les transfusions de plaquettes sont donc fortement déconseillées car elles risquent d'aboutir à une majoration de l'activation et de la consommation plaquettaire, d'une part, et du risque thrombotique, d'autre part.

#### 4.2.5. En cas de micro-angiopathie thrombotique

La micro-angiopathie thrombotique constitue une entité anatomo-clinique d'étiologies diverses résultant d'une lésion de la cellule vasculaire endothéliale responsable de la formation de thrombi plaquettaires de siège artériolo-capillaire.

Contrairement au PFC, qui est le traitement de référence, il n'existe pas d'étude concernant l'intérêt des transfusions de plaquettes dans cette pathologie et permettant d'établir des recommandations.

L'hétérogénéité des mécanismes pathogéniques proposés dans cette pathologie conduit à considérer la microangiopathie thrombotique comme un syndrome d'étiologies diverses caractérisé par des manifestations cliniques résultant d'une lésion de la cellule endothéliale ayant pour conséquence une hyperagrégation plaquettaire responsable de la formation de thrombi dans la micro-circulation.

La transfusion de plaquettes n'est pas un traitement substitutif habituel au cours de ce syndrome, mais une thérapie de sauvetage prescrite en présence d'une thrombopénie sévère avec syndrome hémorragique menaçant ou en couverture d'un geste invasif d'ordre diagnostique (ponction lombaire) ou thérapeutique (pose d'un cathéter central). Ceci explique qu'il n'existe aucune étude prospective dans la littérature sur le sujet et qu'il ne soit pas possible en conséquence d'en déduire des recommandations.

Un certain nombre de publications portant sur un faible nombre de patients font état de l'existence d'une aggravation clinique, en particulier neurologique, au décours immédiat de transfusions de plaquettes. Bien que cette constatation ne soit pas la règle, le mécanisme physiopathologique de la thrombopénie incite à tenir compte de cette potentialité dans l'indication de telles transfusions.

Cependant, à propos de quelques publications, certains auteurs font état d'aggravation post-transfusionnelle [325-,326, 327]. Gordon [328] a analysé dans un article consacré au sujet, deux observations personnelles et huit de la littérature. Elles concernent des patients qui ont reçu soit des transfusions de CP, soit des CGR contaminés par des plaquettes, et qui se sont aggravés de manière indiscutable immédiatement au décours de la transfusion. Ces faits ont conduit Byrnes [326] et Gordon [328] à attirer l'attention sur le rôle parfois néfaste des transfusions plaquettaires qui pourraient augmenter les microthrombi dans de telles proportions qu'une traduction clinique pourrait en résulter. L'argumentaire repose sur :

- la succession à court terme de la transfusion de plaquettes et de l'aggravation clinique du patient ;
- l'aggravation paradoxale de certains patients chez lesquels est observée une brutale augmentation spontanée des plaquettes ;
- la survenue de ces accidents le plus souvent chez des patients n'ayant pas d'anti-agrégants plaquettaires. Des arguments anatomo-pathologiques montrent dans certaines observations des lésions indiscutablement récentes de thromboses dans la micro circulation ;
- enfin dans une étude rétrospective multicentrique de 38 cas [329], le fait d'avoir reçu des transfusions de plaquettes constitue un facteur de risque de décès ( $p = 0,03$ ).

Ces données fragmentaires ne permettent pas d'émettre de recommandations formelles et ce d'autant que certaines publications font état de patients transfusés sans effet délétère. Il est cependant souhaitable qu'avant prescription d'une transfusion de plaquettes dans cette pathologie le praticien prenne en compte dans le rapport bénéfice-risque cet aspect néfaste possible des transfusions plaquettaires.

Parallèlement aux transfusions de plasma, les transfusions de plaquettes au cours de la micro-angiopathie thrombotique ne doivent être discutées qu'en présence :

- d'un syndrome hémorragique menaçant, en particulier lorsqu'à la consommation plaquettaire s'associe une insuffisance de production, par exemple chez les sujets infectés par le VIH ou ayant subi une chimiothérapie,
- en cas d'actes invasifs indispensables, le plus souvent la pose d'un cathéter central ou une ponction lombaire.

#### 4.2.6. En cas de purpura post-transfusionnel

Il s'agit d'une affection anamnestique survenant classiquement chez un sujet âgé, 8 à 10 jours après un épisode transfusionnel [330]. Dans les antécédents on retrouve soit des grossesses soit des transfusions. La prévalence de cette complication serait très faible, cependant dans un rapport concernant 341 cas de complications post-transfusionnelles sur une durée de 24 mois, 22 cas (6,4%) [331] sont des cas de purpura post-transfusionnel avec un décès et cinq complications sévères. Le purpura post-transfusionnel se manifeste par une thrombopénie le plus souvent sévère, inférieure ou égale à  $10 \text{ G.L}^{-1}$ . L'évolution semble le plus souvent favorable, avec une mortalité variant suivant les séries publiées de 0 à 13%. Le diagnostic du purpura thrombopénique post-transfusionnel est difficile et souvent méconnu. Il ne doit pas être ignoré chez un patient sous traitement héparinique car le tableau clinique initial d'une thrombopénie induite par l'héparine n'est parfois guère différent dans son délai d'apparition. Il repose sur la mise en évidence d'un allo-anticorps sérique, le plus souvent un anticorps anti-HPA-1a, cependant les associations d'anticorps ne sont pas rares. Le mécanisme de la destruction plaquettaire du patient n'est pas formellement élucidé. Elle apparaît chez les patients préalablement immunisés. Trois mécanismes sont proposés pour expliquer la destruction des plaquettes autologues après stimulation allogénique : formation d'immuns complexes anticorps anti-HPA-1a-GPIIIa se fixant sur le récepteur FC des plaquettes [332, 333], production d'auto-anticorps associée à celle d'allo-anticorps [334-, 335, 336], acquisition passive de l'antigène HPA-1a présent dans la circulation sous forme liée à la protéine GPIIIa [337].

Plusieurs types de thérapeutiques ont été proposés : corticoïdes, transfusions de plaquettes non compatibles sont des échecs [332-, 338, 339, 340]. Les échanges plasmatiques peuvent être efficaces et plus rapidement que les immunoglobulines IV mais sont difficiles à mettre en œuvre [332, 341]. Le traitement actuel semble être aujourd'hui l'injection d'immunoglobulines IV à fortes doses [330]. Les transfusions de plaquettes provenant de sujets HPA-1b ont été parfois administrées [338]. Cependant leur efficacité est très inconstante, et ces transfusions peuvent aggraver le phénomène.

A titre préventif chez les sujets ayant présenté un purpura thrombopénique post-transfusionnel, il est recommandé d'éviter toute stimulation lors de transfusions ultérieures de globules rouges ou de plaquettes en utilisant des donneurs compatibles. La récurrence après transfusions incompatibles n'est toutefois pas la règle [330, 332].

### 4.3. TRANSFUSION DE PLAQUETTES AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIH

Les manifestations hématologiques sont fréquentes au cours de l'infection par le VIH [342]. Les cytopénies sont multifactorielles : elles posent des problèmes théoriques (liés au mécanisme d'atteinte des progéniteurs hématopoïétiques par le virus) et pratiques (pouvant conduire à l'arrêt d'un traitement anti-infectieux).

La thrombopénie est la manifestation hématologique la plus fréquemment rapportée lors de l'infection par le VIH. Lorsqu'elle est inférieure à  $20 \text{ G.L}^{-1}$ , des manifestations hémorragiques graves peuvent apparaître, faisant discuter un apport transfusionnel. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour imposer une transfusion de plaquettes irradiées.

Les mécanismes de la thrombopénie des patients infectés par le VIH sont multiples.

#### 4.3.1. Les thrombopénies immunologiques

Elles surviennent chez 10 à 20% des patients, sans constituer un facteur péjoratif [343]. Elles peuvent survenir à des phases précoces, y compris lors de la phase de primo-invasion. Elles font partie de la définition du stade B de la classification CDC 1993.

La physiopathologie est complexe et associe un mécanisme classique de destruction périphérique des plaquettes (faisant intervenir des auto-anticorps dirigés contre certains constituants plaquettaires), un mécanisme central lié à un effet direct du virus sur les mégacaryocytes exprimant la molécule CD4 et infectés par le rétrovirus [344].

Les moyens thérapeutiques sont identiques à ceux utilisés dans le purpura thrombopénique auto-immun du sujet non séropositif [345] : corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes, splénectomie et éventuellement interféron alpha, dapsone, danazol. Les antiviraux et notamment la zidovudine agissent davantage sur l'anomalie de production que sur la destruction périphérique [346].

La transfusion de plaquettes est régie par les mêmes règles de prescription que dans le purpura thrombopénique auto-immun. Dans le cas de manifestations hémorragiques graves (telles les hémorragies cérébro-méningées), des transfusions plaquettaires peuvent être proposées, sans que leur efficacité clinique ait pu être démontrée. En dehors de ces situations cliniques, la transfusion de plaquettes doit être proscrite.

Une coagulopathie de consommation, un syndrome d'activation macrophagique, une microangiopathie thrombotique, un agent médicamenteux agissant par un mécanisme immuno-allergique (sulfamides, isoniazide, rifampicine, pénicilline) peuvent parfois être en cause. La transfusion de plaquettes peut être nécessaire en cas de manifestations cliniques menaçantes.

#### **4.3.2. Les thrombopénies centrales**

Leurs causes sont multifactorielles [347] : infections opportunistes, infiltrations tumorales de la moelle, toxicité médicamenteuse, atteinte spécifique par le VIH (infection des cellules souches hématopoïétiques entraînant une insuffisance médullaire, myélofibrose, dysmyélopoïèse).

La thrombopénie est rarement isolée et s'accompagne le plus souvent d'une anémie et/ou d'une neutropénie. Elle peut être parfois menaçante et imposer un apport transfusionnel.

Le traitement de l'infection opportuniste ou de la tumeur, tout comme l'arrêt de médicaments myélotoxiques, peuvent améliorer la thrombopénie.

#### **4.3.3. Lymphomes malins**

La survenue d'un lymphome est un événement relativement fréquent, principalement en phase évoluée de l'infection par le VIH. Il s'agit souvent d'un lymphome d'histologie agressive, d'extension extra-ganglionnaire, notamment médullaire, posant des problèmes thérapeutiques difficiles.

Une chimiothérapie agressive peut être discutée [348], la prise en charge transfusionnelle étant alors identique à celle d'un sujet immuno-compétent.

Chez les malades en mauvais état général et présentant un déficit immunitaire sévère, le pronostic est mauvais [349] ; la survie moyenne est de quelques mois avec des traitements moins agressifs. L'utilisation des transfusions plaquettaires peut s'inscrire alors dans une stratégie de soins palliatifs.

## 5. TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN NEONATALOGIE

### 5.1. TRANSFUSION DE PLAQUETTES CHEZ LE FŒTUS

#### 5.1.1. Indications générales selon les étiologies de thrombopénie fœtale

##### 5.1.1.1. Allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale

Le risque majeur de l'allo-immunisation materno-fœtale, est la survenue d'hémorragie intracrânienne en cas de thrombopénie sévère. Dans ce cadre les transfusions plaquettaires sont parfois indiquées *in utero* lors de la prise en charge particulière de ces grossesses à risque.

- L'atteinte fœtale se majore lors des grossesses successives, et la fréquence des hémorragies intra-crâniennes est élevée, estimée lors d'enquêtes rétrospectives à 15-20% des cas, dont 50% surviendraient *in utero* [350, 351].
- Le risque de survenue est d'autant plus élevé qu'il existe des antécédents d'hémorragie intra-crânienne dans la fratrie précédente [350, 352].
- L'âge de survenue au cours de la vie fœtale peut être très précoce, autour de 15 semaines d'âge gestationnel [353].

Il n'existe pas de paramètres maternels prédictifs de l'atteinte fœtale, cependant un titre élevé d'anticorps maternel en fin de grossesse serait pour certaines équipes un indicateur [354]. Cela n'est pas confirmé pour l'instant sur de grandes séries d'études prospectives.

Si la survenue d'hémorragies intracrâniennes est décrite quel que soit l'antigène plaquettaire impliqué, il semble cependant que l'allo-immunisation materno-fœtale anti HPA-5b soit en général moins sévère que l'allo-immunisation anti HPA-1a [355].

##### 5.1.1.2. Autres causes de thrombopénie fœtale

Parmi les autres causes de thrombopénies fœtales :

- Les thrombopénies immunes liées à un purpura thrombopénique auto-immun maternel ont un risque hémorragique faible, par ailleurs une transfusion de plaquettes serait totalement inefficace [319, 321].
- Les thrombopénies héréditaires par anomalie de production sont exceptionnelles [356]. Un seul cas de transfusion de plaquettes a été décrit [357] en pré-partum immédiat, pour permettre un accouchement par voie basse, chez un fœtus atteint du syndrome TAR (Thrombocytopenia Absent Radii). Ce cas unique décrit ne peut servir à établir une recommandation pour la pratique clinique.
- Les autres causes de thrombopénies fœtales, centrales, périphériques ou de mécanisme intriqué, ne relèvent pas d'un traitement symptomatique par transfusion de plaquettes, mais d'une attitude obstétricale adaptée à chaque cas.

#### 5.1.2. Transfusion de plaquettes en cas d'allo-immunisation materno-fœtale

S'il n'existe pas actuellement un consensus définissant la meilleure prise en charge des grossesses à risque d'allo-immunisation materno-fœtale, il existe cependant un accord professionnel sur les points suivants [358, 359] :

- Toute grossesse à risque doit être prise en charge en milieu spécialisé.
- Les gestes invasifs doivent être réduits au maximum.
- Le traitement maternel est privilégié (immunoglobulines intraveineuses associées ou non aux corticoïdes).
- Les transfusions *in utero* itératives seraient plutôt à réserver aux échecs du traitement maternel.
- Les ponctions de sang fœtal sont en général mais non obligatoirement suivies par une transfusion plaquettaire fœtale, notamment lorsque le fœtus est sévèrement thrombopénique [360].
- Les transfusions plaquettaires en pré-partum sont indiquées par certaines équipes après une ponction de sang fœtal lorsque le fœtus a une NP inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup> afin de permettre l'accouchement par voie basse si les conditions obstétricales le permettent ou bien avant la césarienne pour d'autres. L'accouchement par voie basse est autorisé si après transfusion, la NP est supérieure à 50 G.L<sup>-1</sup>.

Actuellement, en l'absence et impossibilité d'essais thérapeutiques randomisés et en double aveugle, les différentes équipes s'accordent sur une stratification du risque fœtal permettant alors de préconiser un traitement maternel plus tôt pendant la gestation et, ou, avec des doses d'immunoglobulines et/ou de corticoïdes plus élevées [358].

Dans tous les cas, en cas d'hétérozygotie paternelle pour l'antigène impliqué, le phénotypage ou le génotypage foetal sera réalisé : amniocentèse, prélèvement de villosités choriales ou DNA foetal circulant prélevé à partir du sang maternel [359].

- *Dans les formes d'allo-immunisation les moins sévères* [358, 359]

Une ponction de sang foetal est réalisée à 20 semaines permettant de déterminer le degré de la thrombopénie foetale. Un traitement maternel est immédiatement institué, utilisant des perfusions d'immunoglobulines (1 g/kg/semaine). Un contrôle foetal est réalisé vers 32 semaines de gestation pour vérifier le résultat du traitement. En cas d'échec, ce traitement est modifié en ajoutant des corticoïdes : prednisone à la dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Pour certains un dernier contrôle foetal peut être réalisé juste avant l'accouchement pour décider des modalités de la naissance après une éventuelle transfusion de plaquettes. Pour d'autres, l'accouchement par césarienne de principe est effectué sans 3<sup>ème</sup> ponction de sang foetal. Enfin certains préconisent une seule ponction de sang foetal avant le traitement, puis IgG IV et adjonction de corticoïdes systématiquement dès 30-32 semaines de gestation, accouchement par césarienne, le contrôle de l'efficacité thérapeutique se faisant à la naissance. Ceci afin d'éviter les ponctions de sang foetal répétées avec le risque lié au geste lui-même.

- *Dans les cas les plus sévères*

Essentiellement en cas d'antécédent d'hémorragie intra-crânienne ou de thrombopénie particulièrement profonde (< 20 G.L<sup>-1</sup>) lors des grossesses précédentes, le traitement maternel pourrait être envisagé dès 12 semaines de gestation avec des doses plus élevées d'immunoglobulines, ajout de corticoïdes et première ponction de sang foetal vers 20-22 semaines de gestation [358]. Les transfusions plaquettaires itératives s'accompagnent de risques importants et ne sont donc réservées qu'aux échecs des traitements médicamenteux.

Les risques sont :

- le risque de perte foetale lié à la ponction elle-même reste entre les meilleures équipes au minimum de 1%. Le rythme des transfusions variant entre 4 et 7 jours, la répétition des ponctions multiplie considérablement le risque de mort foetale [360, 361] ;
- les contraintes liées au choix et à la préparation des plaquettes à perfuser sont considérables. Si le meilleur donneur reste la mère de l'enfant, un prélèvement maternel hebdomadaire paraît particulièrement lourd à réaliser. Il est donc nécessaire de bénéficier d'un centre de transfusion sanguine pouvant recruter des donneurs de plaquettes compatibles, ce qui pour les groupes rares peut se révéler difficile.

Que les plaquettes proviennent de la mère ou de donneurs phénotypés (plaquettes congelées), les conditions techniques de préparation doivent être les suivantes [352, 359, 362] :

- éviter les titres élevés d'anticorps anti-A ou anti-B susceptibles d'induire une hémolyse ;
- utiliser du sang CMV négatif et déleucocyté, pour prévenir une infection à CMV post-transfusionnelle chez le fœtus considéré comme immuno-déprimé ;
- irradier des plaquettes à 25 grays pour éviter une maladie du greffon contre l'hôte ;
- préparer des produits très concentrés en plaquettes afin de diminuer au maximum le volume à transfuser, en sachant cependant qu'une concentration excessive peut entraîner une agrégation des plaquettes et donc une moindre efficacité transfusionnelle ;
- laver les prélèvements plaquettaires d'origine maternelle pour épurer les anticorps immuns ; mais cette technique est délicate et risque également de diminuer la qualité des plaquettes transfusées ;
- enfin, pour les autres donneurs que la mère, il faut vérifier l'absence d'anticorps anti-HLA chez la mère qui risqueraient de diminuer la survie des plaquettes transfusées provenant d'un donneur non HLA compatible [352].

## 5.2. RISQUE HEMORRAGIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE

Un certain nombre de différences physiologiques font du nouveau-né un sujet plus à risque hémorragique que l'enfant ou l'adulte [363]. Ces différences incluent un système de coagulation immature qui génère moins de thrombine que le système adulte, l'existence d'une substance anticoagulante circulante qui potentialise l'inhibition de la thrombine [364], et une structure vasculaire particulière qui contribue à augmenter sa fragilité [365].

### 5.2.1. Risque hémorragique et cause de la thrombopénie

Il convient de séparer les thrombopénies avec risque hémorragique certain (thrombopénies allo-immunes, thrombopénies avec amégacaryocytose) des thrombopénies avec risque hémorragique discuté.

#### 5.2.1.1. Thrombopénie avec risque hémorragique certain

- *Thrombopénie allo-immune*

L'incidence de cette pathologie est estimée à 1 pour 800-1 000 naissances [354, 366]. Elle est liée à la production par la mère d'allo-anticorps dirigés contre des allo-antigènes plaquettaires qu'elle-même ne possède pas, et dont le fœtus a hérité du père. Chez les Caucasiens, l'antigène HPA-1a est le plus souvent impliqué.

La fréquence des hémorragies intracrâniennes au cours de la thrombopénie allo-immune est élevée selon les études rétrospectives de 10 à 20% [350, 351]. Le risque hémorragique existe aussi pour les autres types d'allo-antigène plaquettaire [367]. Il est généralement admis que 50% des hémorragies intracrâniennes surviennent pendant la période anténatale ou au cours du travail. Des hémorragies intracrâniennes ont été décrites avant 20 semaines de grossesse [353]. Par ailleurs, le risque hémorragique augmente encore s'il existe des antécédents d'hémorragie intracrânienne au cours des grossesses précédentes ou si la NP fœtale au cours de la grossesse est inférieure à 20 G.L<sup>-1</sup>. Par contre, le dosage des anticorps maternels n'a à ce jour pas fait la preuve d'être prédictif de l'atteinte fœtale.

- *Thrombopénie avec amégacaryocytose avec ou sans aplasie radiale*

Les thrombopénies avec amégacaryocytose avec ou sans aplasie radiale sont des pathologies rares puisque 120 observations seulement ont été rapportées dans la littérature. Il s'agit d'une thrombopénie centrale néonatale isolée souvent sévère. Elles peuvent être responsables d'hémorragie intracrânienne au cours des premiers mois de vie. Lorsque la NP est inférieure à 20 G.L<sup>-1</sup>, le risque d'hémorragie intracrânienne est de 25% [368].

- *Thrombopénie auto-immune*

Cette pathologie concerne 1/10 000 grossesses. Quarante % des enfants de mères porteuses d'une thrombopénie auto-immune vont présenter une thrombopénie significative, 10 à 15% d'entre eux seront sévèrement thrombopéniques (NP < 50 G.L<sup>-1</sup>), et la fréquence des hémorragies intracrâniennes est estimée entre 1 et 3% des cas [321]. Les manifestations hémorragiques sont moins importantes qu'au cours des thrombopénies allo-immunes. Le risque serait surtout important au moment de l'accouchement, peu de cas d'hémorragie intracrânienne *in utero* ayant été rapportés. Pour la plupart des équipes aucun paramètre maternel : NP, évaluation des anticorps fixés sur les plaquettes, présence d'anticorps circulants, n'est corrélé avec l'importance de la thrombopénie. Cependant deux études seraient en faveur d'un plus grand risque de thrombopénie fœtale ou néonatale s'il existe des antécédents de splénectomie ou de thrombopénie maternelle sévère pendant la grossesse, mais le nombre de cas est restreint [369, 370].

- *Thrombopénie associée à une coagulation intravasculaire disséminée*

C'est le cas des formes sévères d'anoxie périnatale, d'entérocolite ulcéronécrosante, d'infection avec choc septique, de syndrome de Kasabach-Merrit, ou de retard de croissance intra-utérin de cause placentaire. Ces pathologies s'accompagnent souvent d'autres troubles de l'hémostase : le risque hémorragique est alors important. C'est ainsi que dans l'étude de Hutter *et al.* [371], 4 des 12 enfants qui présentaient une thrombopénie inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup> sont décédés de syndrome hémorragique.

#### 5.2.1.2. Thrombopénie avec risque hémorragique discuté

Les thrombopénies, lorsqu'elles sont isolées et secondaires à des infections systémiques virales ou bactériennes ou à un retard de croissance intra-utérin d'origine placentaire, sont peu hémorragipares.

### 5.2.2. Risque hémorragique et âge post-natal

Un consensus professionnel existe qui laisse présumer que le risque hémorragique des thrombopénies inférieures à  $20 \text{ G.L}^{-1}$  est supérieur au premier jour de vie comparativement à une semaine de vie. Il est connu en effet que le risque d'hémorragies intraventriculaires de l'enfant prématuré diminue avec l'âge post-natal. C'est ainsi que sur des séries cumulées de 105 enfants prématurés avec hémorragie intraventriculaire, étudiée par échographies transfontanellaires successives au cours des premiers jours de vie, il a été montré qu'environ 50% des hémorragies intraventriculaires débutent au cours du premier jour de vie, 25% le deuxième jour, et 15% au cours du troisième jour [372-, 373, 374, 375, 376]. Une étude de 1993 concernant 1 105 enfants de moins de 2 000 g à la naissance montre qu'approximativement 40% des 265 enfants qui présentaient une hémorragie intraventriculaire l'ont développée au cours des 5 premières heures de vie. Cependant, les lésions peuvent s'étendre entre le deuxième et le cinquième jours de vie [377].

### 5.2.3. Risque hémorragique et âge gestationnel

La thrombocytopénie ( $\text{NP} < 150 \text{ G.L}^{-1}$ ) est une éventualité fréquente chez l'enfant nouveau-né de moins d'une semaine de vie puisqu'elle concerne, d'après l'étude de Castle *et al.*, 22% (174 sur 807) des enfants hospitalisés en unité de soins intensifs néonataux [378], et 0,9% des nouveau-nés en maternité [379]. Il est difficile d'estimer les conséquences cliniques de la thrombocytopénie chez l'enfant prématuré parce qu'elle est rarement isolée à cet âge, et est généralement associée à de multiples pathologies (maladie des membranes hyalines, anoxie périnatale, coagulation intravasculaire disséminée, etc.) qui contribuent à modifier la morbidité et la mortalité. Les études sont à la fois peu nombreuses et contradictoires.

Andrew *et al.* [380] ont rapporté les résultats d'une étude prospective qui concernait 177 enfants prématurés ( $< 32$  semaines) présentant une pathologie respiratoire. L'incidence et la gravité des hémorragies intraventriculaires étaient plus importantes dans le groupe d'enfants thrombopéniques ( $< 100 \text{ G.L}^{-1}$ ) que dans le groupe sans thrombopénie ( $> 150 \text{ G.L}^{-1}$ ) (hémorragie intraventriculaire grade I, II, III, et IV : 78% vs 48% ; hémorragie intraventriculaire grade III et IV : 44% vs 16%). Cependant les populations n'étaient pas strictement comparables avec un nombre d'anoxies périnatales plus important dans le groupe thrombopénique. Une autre étude [381] retrouve une relation entre hémorragie intraventriculaire grade IV et thrombopénie inférieure à  $150 \text{ G.L}^{-1}$ , mais le nombre d'enfants inclus était réduit (6 hémorragies intraventriculaires de grade IV sur 49 enfants prématurés ( $< 34$  semaines) avec détresse respiratoire).

Par contre, d'autres études [382, 383] ne confirment pas ces résultats. Une étude randomisée et contrôlée [383] a concerné 152 prématurés ( $< 33$  semaines) présentant une détresse respiratoire et une thrombopénie inférieure à  $150 \text{ G.L}^{-1}$  pendant les 72 premières heures de vie. Étaient exclus de l'étude les enfants qui présentaient une thrombopénie inférieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$  et/ou un syndrome hémorragique clinique. Les enfants étaient randomisés pour recevoir  $10 \text{ mL.kg}^{-1}$  d'un CP de une à trois fois pour maintenir une NP supérieure à  $150 \text{ G.L}^{-1}$ . Le groupe contrôle ne recevait pas de plaquettes tant que la NP restait supérieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$ . Les transfusions prophylactiques n'ont influencé ni l'incidence ni la gravité des hémorragies intraventriculaires. Par ailleurs, l'incidence et la gravité des hémorragies intraventriculaires n'étaient pas augmentées dans le sous-groupe des enfants « contrôle » dont la NP était comprise entre 60 et  $150 \text{ G.L}^{-1}$ . L'étude de Lupton *et al.* [382] retrouve des résultats similaires sur un groupe d'enfants prématurés pesant moins de 1 500 g. Cependant, dans l'une et l'autre de ces études, les enfants dont la NP était inférieure à  $50 \text{ G.L}^{-1}$  étaient soit exclus [383] soit en nombre très faible (15 enfants) [382].

## 5.3. SEUIL DE TRANSFUSION PROPHYLACTIQUE ET CURATIVE CHEZ LE FOETUS ET LE NOUVEAU-NE EN FONCTION DES CAUSES DE THROMBOPENIE

Du fait des caractéristiques physiologiques particulières, chez le prématuré nouveau-né, de l'hémostase primaire [384], la coagulation [385], la fibrinolyse [385], il existe un équilibre instable entre les éléments biologiques impliqués dans ces différentes phases : le moindre événement pathologique est susceptible de le déséquilibrer vers un syndrome thrombotique ou hémorragique. La transfusion plaquettaire vise avant tout à prévenir l'hémorragie intracrânienne, dont

on redoute les séquelles neurologiques à long terme : elle nécessite la prise en compte des paramètres cliniques (état clinique, médicaments) et biologiques associés dans les indications prophylactiques et curatives. Pour une meilleure clarté didactique dans les réponses à la question posée, nous distinguerons le cadre des thrombopénies immunes et non immunes.

### 5.3.1. Thrombopénie non immune

#### 5.3.1.1. Transfusion prophylactique de plaquettes

Les données de la littérature sont pauvres en ce qui concerne les transfusions plaquettaires prophylactiques. Les aspects les plus controversés concernent la définition du seuil à partir duquel il faut transfuser.

La seule étude randomisée est celle de Andrew [383], qui a pris en compte un seuil de 50 G.L<sup>-1</sup> pour l'indication de transfusion, afin d'obtenir au moins 150 G.L<sup>-1</sup> chez des prématurés de 33 semaines (poids < 1 500 g). Ont été exclus de cette étude les prématurés dont la NP était inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup>. Cette étude ne met pas en évidence de différence significative entre le groupe témoin non transfusé et le groupe transfusé quant au nombre et à l'extension des signes hémorragiques. Les auteurs notent cependant que les besoins transfusionnels sont plus importants pour les prématurés dont la NP est inférieure à 60 G.L<sup>-1</sup>.

Une conclusion identique est retrouvée dans l'étude prospective de Lupton [382] qui indique clairement qu'un traitement des thrombopénies modérées (NP > 50 G.L<sup>-1</sup>) ne diminue pas l'incidence des hémorragies intraventriculaires chez les prématurés (étude sur 302 prématurés).

- *Chez le prématuré*

La grande majorité des recommandations de la littérature indique de transfuser des plaquettes de manière prophylactique quand la NP est inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup> chez le prématuré en situation stable, et dès que la NP est inférieure à 100 G.L<sup>-1</sup> chez le prématuré présentant des facteurs de risque hémorragique. Ces attitudes n'ont fait l'objet d'aucune étude contrôlée démontrant leur efficacité.

Blanchette dans une revue de 1995 [386] modifie le seuil de transfusion et l'abaisse à 20 G.L<sup>-1</sup> pour un prématuré stable, rejoignant en cela des recommandations faites chez l'adulte, dont on sait que la physiologie est différente.

Les recommandations proposées par le groupe de travail rejoindront celles de Blanchette : chez un prématuré stable, le seuil des transfusions plaquettaires prophylactiques sera de 20 G.L<sup>-1</sup> ; chez un prématuré ayant des facteurs de risque hémorragique (anoxie périnatale, CIVD), le seuil transfusionnel sera de 50 G.L<sup>-1</sup>.

- *Chez le nouveau-né à terme*

Chez un nouveau-né à terme, lorsque la NP se situe entre 20 et 50 G.L<sup>-1</sup>, les attitudes de transfusions prophylactiques sont plus divergentes dans la littérature : l'indication sera dictée par le contexte clinique et biologique. Dans le cadre d'un geste complémentaire invasif ou d'une chirurgie mineure, d'une ponction lombaire, le seuil admis est de 50 G.L<sup>-1</sup> ; pour la préparation à une chirurgie majeure, le seuil s'élève à 100 G.L<sup>-1</sup>. Il existe un accord pour transfuser prophylactiquement à un seuil de 20 à 30 G.L<sup>-1</sup> chez tout nouveau-né stable ou malade.

Que cela soit chez le prématuré ou le nouveau-né, il n'existe aucune recommandation sur la NP à atteindre.

Il n'existe aucune étude ou recommandation concernant les rares cas de thrombopénie-thrombopathie constitutionnelle dont le diagnostic prénatal a pu être effectué.

### **5.3.1.2. Transfusion curative de plaquettes**

Le terme curatif sous-entend une prescription devant des signes évocateurs d'un trouble de l'hémostase primaire et/ou de la coagulation : purpura pétéchial ou ecchymotique cutanéomuqueux, bulles hémorragiques, hémorragies digestives ou trachéales, saignement aux points de ponction.

La notion de seuil paraît moins évidente dès lors qu'il y a une indication clinique. Elle n'existe pas pour les nouveau-nés atteints d'une thrombopathie. En présence d'un saignement clinique isolé, le seuil est de 50 G.L<sup>-1</sup>, mais l'adjonction de plusieurs éléments cliniques ou biologiques conduisent à relever ce seuil à 100 G.L<sup>-1</sup>, sans que cette attitude ait été validée.

En ce qui concerne l'utilisation de CP dans les syndromes de CIVD, les attitudes sont controversées. Une première approche est de prendre en compte la pathologie causale (ex : infections), les troubles associés (hémodynamique cardiaque, état respiratoire, acidose) et, en cas de syndrome hémorragique associé, l'utilisation de plasma thérapeutique sécurisé ou viro-inactivé et de CP doit être discutée cas par cas. L'autre approche est de fixer un seuil de transfusion de plaquettes à 100 G.L<sup>-1</sup> en cas de CIVD, quel que soit le tableau clinique sous-jacent. Un consensus paraît se dégager cependant pour l'indication des transfusions plaquettaires dès que la NP est inférieure à 50 G.L<sup>-1</sup>.

### **5.3.2. Thrombopénie fœtale et néonatale immune**

Les indications de la ponction de sang fœtal ne peuvent être posées que par des équipes expertes, le risque de mort fœtale variant de 0 à 5%.

#### **5.3.2.1. Thrombopénie auto-immune**

Dans le cadre de l'auto-immunité maternelle, la ponction de sang fœtal n'a guère d'indication, en raison du risque du geste et du faible risque estimé aujourd'hui d'hémorragie intracrânienne [321].

Chez le nouveau-né asymptomatique, une surveillance étroite doit avoir lieu avec une NP systématique dès la naissance, à J3 et J5, la thrombopénie pouvant être présente d'emblée ou survenir secondairement, le nadir étant observé à J3-J5. La thrombopénie est souvent lente à se corriger et peut durer jusqu'à 6 semaines voire 2 mois. En cas de syndrome hémorragique, un traitement utilisant les immunoglobulines IV (0,8 à 1 g.kg<sup>-1</sup> 2 jours de suite) est entrepris. La transfusion plaquettaire n'est pas d'efficacité certaine du fait d'une destruction rapide des plaquettes par les auto-anticorps maternels circulants. Dans les cas les plus graves, où le pronostic vital est en jeu, elle a pu être préconisée associée à l'exsanguino-transfusion.

#### **5.3.2.2. Thrombopénie allo-immune**

Les ponctions de sang fœtal seront faites dans le cadre d'un protocole thérapeutique et leur nombre réduit au minimum. Les transfusions *in utero* ne seront réservées qu'aux échecs des traitements médicamenteux ou pour couvrir la ponction de sang fœtal [358, 359].

Chez le nouveau-né en cas de thrombopénie sévère (< 30 G.L<sup>-1</sup> pendant les 24 premières heures) ou d'hémorragie, la transfusion plaquettaire est indiquée avec des plaquettes qui ne seront pas détruites par l'anticorps circulant.

Les immunoglobulines IV ont une indication restreinte. En effet elles ne doivent pas être le seul traitement en cas de thrombopénie sévère car le délai d'action est de 18 heures, et elles peuvent donner une fausse sécurité [387]. S'il n'existe pas de signes hémorragiques et que la NP est supérieure à 30 G.L<sup>-1</sup>, la thrombopénie se corrige habituellement très rapidement.

## **5.4. TRANSFUSION DE PLAQUETTES MATERNELLES**

La transfusion de plaquettes maternelles est indiquée dans les thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes. Les indications ont été précisées dans le chapitre 4.1.

## 5.5. INDICATIONS DES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PLAQUETTES ET DOSES A UTILISER

Les deux produits actuellement disponibles sont le concentré de plaquettes standard et le CPA.

Il est dans la mesure du possible déleucocyté et/ou dépourvu d'anticorps anti-CMV (« CMV négatif »). Les groupes ABO et RH1 (Rh D) du concentré sont choisis selon les règles habituelles utilisées pour la sélection des globules rouges.

- *Chez le fœtus présentant une allo-immunisation plaquettaire*

Le produit choisi sera de préférence un concentré provenant de la mère et obtenu par cytophérèse. Les CP maternels seront déplasmatisés, afin d'éliminer l'allo-anticorps, et irradiés, afin d'éviter la maladie du greffon contre l'hôte. La déleucocytation est aussi souhaitable si elle ne remet pas en cause le contenu et la concentration plaquettaire du produit obtenu.

Il est également possible d'utiliser des CP de donneurs phénotypiquement compatibles, apparentés ou non [388]. Dans ce cas, le CP utilisé sera le plus frais possible (conservation au maximum de 48 heures). On n'utilise des concentrés cryoconservés qu'en dernier recours.

La quantité à transfuser est évaluée en tenant compte de la numération plaquettaire fœtale, du volume plasmatique fœtal et de la concentration plaquettaire de la préparation.

- *Chez le grand prématuré*

Le fractionnement par centrifugation et resuspension plasmatique permet d'obtenir des petits volumes (jusqu'à 15 à 20 mL) afin d'éviter tout risque de surcharge volémique, particulièrement délétère chez ce type de nouveau-né [389-, 390, 391]. Il faut cependant éviter une concentration excessive qui entraînerait une agrégation plaquettaire et une moindre efficacité transfusionnelle.

- *Chez le nouveau-né*

La quantité à transfuser peut être calculée sur la base de  $0,2 \cdot 10^{11}$  plaquettes par kg de poids.

## 5.6. MODALITES D'ADMINISTRATION DES PLAQUETTES

La transfusion plaquettaire s'effectue au travers d'un filtre et par une voie périphérique. Le diamètre de l'aiguille et du cathéter utilisé a peu d'importance. Le culot plaquettaire est transfusé à température ambiante et administré aussi rapidement que les conditions cliniques du malade le permettent, au mieux dans les 2 heures suivant sa mise en place. L'administration par un pousse-seringue électrique ou une pompe à galet n'est pas une contre-indication absolue, même si la plupart du temps les plaquettes sont administrées par simple gravité.

Le rendement de la transfusion plaquettaire sera évalué par une NP en fin de transfusion chez le fœtus, 12 à 24 heures plus tard chez le nouveau-né.

## 5.7. TRANSFUSION DE PLAQUETTES DANS LE CADRE DES TECHNIQUES D'EPURATION EXTRA-CORPORELLE DU CO<sub>2</sub>

L'ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation) est une technique d'oxygénation extra-corporelle de longue durée utilisée pour la prise en charge des hypoxémies réfractaires du nouveau-né à terme après échec des techniques conventionnelles. L'assistance respiratoire extra-corporelle (AREC) est une forme particulière d'ECMO veino-veineuse, caractérisée par l'introduction d'une canule jugulaire simple voie qui alternativement va drainer le sang de l'oreillette droite et réinjecter le sang oxygéné et décarboxylé.

Deux raisons essentielles expliquent la fréquence des thrombopénies au début ou au cours de l'ECMO : l'hémodilution lors de la mise en route (le contenu initial du circuit extra-corporel est pauvre en plaquettes) et l'adhésion des plaquettes aux surfaces du circuit (séquestration au niveau de l'oxygénateur). Cette thrombopénie s'accompagne d'une thrombopathie ici encore induite par le circuit de la CEC et souvent d'un déficit en facteurs de coagulation. Ces anomalies s'ajoutent à la nécessité d'administrer des doses élevées d'héparine qui s'opposent au caillottage du circuit. Ces phénomènes expliquent les raisons du risque hémorragique, qui est majeur au cours des CEC.

Par ailleurs, tenter de normaliser la NP par des transfusions de CP, c'est s'exposer au risque de coagulation du circuit de CEC. Ce caillottage de l'oxygénateur consomme les facteurs de coagulation, notamment le fibrinogène, et peut accentuer encore les troubles de la crase sanguine.

C'est pourquoi, la plupart des équipes qui pratiquent l'ECMO ou l'AREC recommande de transfuser un CP lorsque la NP est inférieure à  $80 \text{ G.L}^{-1}$  ou inférieure à  $100 \text{ G.L}^{-1}$  lorsqu'il existe un syndrome hémorragique. Quoique ces pratiques soient largement recommandées [392-, 393, 394, 395, 396], il n'existe pas de preuve indiscutable de leur efficacité. Les CP utilisés sont alors ABO RH1 (Rh D) compatibles, irradiés, CMV négatifs et déleucocytés [72, 392, 397-, 398, 399].

### **5.8. TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN CAS D'EXSANGUINO-TRANSFUSION, NOTAMMENT ITERATIVES**

Les exsanguino-transfusions, notamment itératives, sont fréquemment à l'origine de thrombopénies liées notamment à la soustraction plaquettaire. Cependant, elles deviennent exceptionnelles.

Il n'existe pas, dans la littérature, d'argumentation permettant d'établir des indications spécifiques de transfusion plaquettaire prophylactique en cas d'exsanguino-transfusion.

Il peut donc être recommandé, en l'absence de données complémentaires, de retenir les seuils généraux d'indication transfusionnelle plaquettaire proposés chez le nouveau-né, à savoir  $20 \text{ G.L}^{-1}$  en l'absence de saignement et  $50 \text{ G.L}^{-1}$  en cas de troubles hémorragiques cliniques.

Lorsque l'exsanguino-transfusion est indiquée pour une thrombopénie auto-immune affectant le nouveau-né, le recours à une transfusion plaquettaire a été proposé. Cependant, cette attitude ne se trouve pas validée par les données de la littérature.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Recommandations pour la Pratique Clinique. Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles.  
Paris : ANAES ; 1997.
- 2- Ministère de la santé. Arrêté du 30 mars 1998 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 5 avril 1994 modifié portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles.  
Journal Officiel 1998 ; 5 avril : 5331-3.
- 3- Ministère de la santé. Arrêté du 15 novembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique.  
Journal Officiel 1993 ; 30 novembre : 16521-4.
- 4- Ministère de la Santé. Arrêté du 29 avril 2002 modifiant l'arrêté du 22 septembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de prélèvement.  
Journal Officiel 2002 ; 5 mai : 8709-11.
- 5- Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Arrêté du 25 septembre 2002 modifiant l'arrêté du 23 décembre 1997 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles.  
Journal Officiel 2002 ; 28 septembre : 16006-7.
- Ministère de l'emploi et de la solidarité. Arrêté du 5 juillet 2001 modifiant l'arrêté du 23 décembre 1997 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles.  
Journal Officiel 2001 ; 14 juillet : 11361-2.
- 6- Goodnough LT, Ali S, Despotis G, Dynis M, DiPersio JF. Economic impact of donor platelet count and platelet yield in apheresis products: relevance for emerging issues in platelet transfusion therapy.  
Vox Sang 1999 ; 76 : 43-9.
- 7- Goodnough LT, Kuter DJ, McCullough J, Slichter SJ, DiPersio J, Romo J, Peterson R, Smith KJ, Raife T, Tomita D, Armstrong S. Prophylactic platelet transfusions from healthy apheresis platelet donors undergoing treatment with thrombopoïétin.  
Blood 2001 ; 98 : 1346-51.
- 8 Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoïétin.  
Blood 2001 ; 98 : 3241-8.
- 9- Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Recommandations en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes au cours des thrombopénies d'origine centrale.  
Paris : ANDEM ; 1995.
- 10- Rock G, Tittley P, McCombie N. 5-day storage of single-donor platelets obtained using a blood cell separator.  
Transfusion 1989 ; 29 : 288-91.
- 11- Rock G, Senack E, Tittley P. 5-day storage of platelets collected on a blood cell separator.  
Transfusion 1989 ; 29 : 626-8.
- 12- Simon TL, Sierra ER, Ferdinando B, Moore R. Collection of platelets with a new cell separator and their storage in a citrate-plasticized container.  
Transfusion 1991 ; 31 : 335-9.
- 13- Triulzi DJ, Kickler TS, Braine HG. Detection and significance of alpha granule membrane protein 140 expression on platelets collected by apheresis.  
Transfusion 1992 ; 32 : 529-33.
- 14- Metcalfe P, Williamson LM, Reutelingsperger CP, Swann I, Ouwehand WH, Goodall AH. Activation during preparation of therapeutic platelet affects deterioration during storage: a comparative flow cytometric study of different production methods.  
Br J Haematol 1997 ; 98 : 86-95.

- 15- Azorsa DO, Moog S, Ravanat C, Schuhler S, Follea G, Cazenave JP, Lanza F. Measurement of GPV released by activated platelets using a sensitive immunocapture ELISA. Its use to follow platelet storage in transfusion. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 131-8.
- 16- Anderson NA, Gray S, Copplestone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, Johnson SA, Phillips M, Van Waeg G, Oakhill A, Abeyasekera S, Pamphilon DH. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1996 ; 6 : 33-9.
- 17- Riggert J, Humpe A, Simson G, Kohler M. Quality and safety of platelet apheresis concentrates produced with a new leukocyte reduction system. *Vox Sanguinis* 1998 ; 74 : 182-8.
- 18- Elfath M, Tahhan H, Mintz P, Dumont L, Whitley P, Sawyer S, McNeil D. Quality and clinical response to transfusion of prestorage white cell-reduced apheresis platelets prepared by use of an in-line white cell-reduction system. *Transfusion* 1999 ; 39 : 960-6.
- 19- Ministère de la santé. Arrêté du 5 avril 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et modifiant l'arrêté du 15 novembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique. *Journal Officiel* 1994 ; 8 mai : 6733-41.
- 20- Van Delden CJ, De Wit HJ, Sibinga CT. Comparison of blood component preparation systems based on buffy coat removal: component specifications, efficiency, and process costs. *Transfusion* 1998 ; 38 : 860-6.
- 21- Hoeltge GA, Shah A, Miller JP. An optimised strategy for choosing the number of platelet concentrates to pool. *Archives of Arch Pathol Lab Med* 1999 ; 123 : 928-30.
- 22- Kelley DL, Fegan RL, Ng AT, Kennedy MK, Blanda E, Chambers LA, Kennedy MS, Lasky LC. High-yield platelet concentrates attainable by continuous quality improvement reduce platelet transfusion cost and donor exposure. *Transfusion* 1997 ; 37 : 482-6.
- 23- Ministère de la Santé. Arrêté du 8 décembre 1994 fixant les clauses obligatoires de la convention entre un établissement de santé et un établissement de transfusion sanguine pour l'établissement d'un dépôt de sang et modifiant le règlement relatif aux bonnes pratiques de distribution homologué par arrêté du 4 août 1994. *Journal Officiel* 1994 ; 30 décembre : 18797-9.
- 24- Moroff G, George VM. The maintenance of platelet properties upon limited discontinuation of agitation during storage. *Transfusion* 1990 ; 30 : 427-30.
- 25- Mitchell SG, Hawker RJ, Turner VS, Hesslewood SR, Harding LK. Effect of agitation on the quality of platelet concentrates. *Vox Sang* 1994 ; 67 : 160-5.
- 26- Hunter S, Nixon J, Murphy S. The effect of the interruption of agitation on platelet quality during storage for transfusion. *Transfusion* 2001 ; 41 : 809-14.
- 27- Lopez-Plaza I, Weissfeld J, Triulzi DJ. The cost-effectiveness of reducing donor exposures with single-donor versus pooled random-donor platelets. *Transfusion* 1999 ; 39 : 925-32.
- 28- Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouge AM ; Transfusion-Transmissible Agents Working Group of the French Society of Blood Transfusion. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002 ; 42 : 980-8.
- 29- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés. Saint-Denis : Afssaps ; 2000. Disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr>, dans « Documentation et publications ».
- 30- Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Alloimmunization following platelet transfusion: the absence of a dose-response relationship. *Blood* 1981 ; 57 : 395-8.

- 31- Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Long-term follow-up of patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized.  
Blood 1981 ; 58 : 1007-11.
- 32- Murphy MF, Metcalfe P, Thomas H, Eve J, Ord J, Lister TA, Waters AH. Use of leucocyte-poor blood components and HLA-matched -platelet donors to prevent HLA alloimmunization.  
Br J Haematol 1986 ; 62 : 529-34.
- 33- Sintnicolaas K, Vriesendorp HM, Sizoo W, Stenfert Kroese WF, Haije WG, Hop WC, Abels J, Lowenberg B. Delayed alloimmunisation by random single donor platelet transfusions. A randomised study to compare single donor and multiple donor platelet transfusions in cancer patients with severe thrombocytopenia.  
Lancet 1981 ; 1 : 750-4.
- 34- Gmür J, Von Felten A, Osterwalder B, Honegger H, Hormann A, Sauter C, Deubelbeiss K, Berchtold W, Metaxas M, Scali G, Frick PG. Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia.  
Blood 1983 ; 62 : 473-9.
- 35- The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions.  
N Engl J Med 1997 ; 337 : 1861-9.
- 36- Chambers LA, Kruskall MS, Pacini DG, Donovan LM. Febrile reactions after platelet transfusion: the effect of single versus multiple donors.  
Transfusion 1990 ; 30 : 219-21.
- 37- Barrett BB, Andersen JW, Anderson KC. Strategies for the avoidance of bacterial contamination of blood components.  
Transfusion 1993 ; 33 : 228-33.
- 38- Ness P, Braine H., King K, Barrasso C., Kickler T, Fuller A, Blades N. Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions.  
Transfusion 2001 ; 41 : 857-61.
- 39- Perez P, Salmi R, Follea G, Schmit JL, de Barbeyrac B, Sudre Ph, Salamon R. Determinants of transfusion-associated bacterial contamination: results of the French BACTHEM case-control study.  
Transfusion 2001 ; 41 : 862-72.
- 40- Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000.  
Transfusion 2001 ; 41 : 1493-9.
- 41- Hogge DE, Dutcher JP, Aisner J, Schiffer CA. Lymphocytotoxic antibody is a predictor of response to random donor platelet transfusion.  
Am J Hematol 1983 ; 14 : 363-9.
- 42- Klingemann HG, Self S, Banaji M, Deeg HJ, Doney K, Slichter SJ, Thomas ED, Storb R. Refractoriness to random donor platelet transfusions in patients with aplastic anaemia : a multivariate analysis of data from 264 cases.  
Br J Haematol 1987 ; 66 : 115-21.
- 43- Yankee RA, Graff KS, Dowling R, Henderson ES. Selection of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HL-A matching.  
N Engl J Med 1973 ; 288 : 760-4.
- 44- Duquesnoy RJ, Filip DJ, Rodey GE, Rimm AA, Aster RH. Successful transfusion of platelets "mismatched" for HLA antigens to alloimmunized thrombocytopenic patients.  
Am J Hematol 1977 ; 2 : 219-26.
- 45- McFarland JG, Anderson AJ, Slicher SJ. Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates.  
Br J Haematol 1989 ; 73: 380-6.

- 46- Freedman J, Garvey MB, Salomon de Friedberg Z, Hornstein A, Blanchette V. Random donor platelet crossmatching: comparison of four platelet antibody detection methods. *Am J Hematol* 1988 ; 28 : 1-7.
- 47- Moroff G, Garratty G, Heal JM, McPherson BR, Stroncek D, Huang ST, Ho W, Petz LD, Leach MF, Lennon SS *et al.* Selection of platelets for refractory patients by HLA matching and prospective crossmatching. *Transfusion* 1992 ; 32 : 633-40.
- 48- Ogden DM, Asfour A, Koller C, Lichtiger B. Platelet crossmatches of single-donor platelet concentrates using a latex agglutination assay. *Transfusion* 1993 ; 33 : 644-50.
- 49- Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, Gornbein JA, Landaw EM, Smith R, Cecka M. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000 ; 40 : 1446-56.
- 50- Kickler T, Kennedy SD, Braine HG. Alloimmunization to platelet-specific antigens on glycoproteins IIb-IIIa and Ib/IX in multiply transfused thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1990 ; 30 : 622-5.
- 51- Godeau B, Fromont P, Seror T, Duedari N, Bierling P. Platelet alloimmunization after multiple transfusions: a prospective study of 50 patients. *Br J Haematol* 1992 ; 81 : 395-400.
- 52- Novotny VMJ, Van Doorn R, Witvliet MD, Claas FHJ, Brand A. Occurrence of allogeneic HLA and non-HLA antibodies after transfusion of prestorage filtered platelets and red blood cells: a prospective study. *Blood* 1995 ; 85 : 1736-41.
- 53- Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. *Transfusion* 2001 ; 41 : 762-5.
- 54- Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001 ; 41 : 766-70.
- 55- McLeod BC, Price TH, Owen H, Ciavarella D., Sniecinski I, Randels MJ, Smith JW. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 1998 ; 38 : 938-43.
- 56- Despotis GJ, Goodnough LT, Dynis M, Baorto D, Spitznagel E. Adverse events in platelet apheresis donors: a multivariate analysis in a hospital-based program. *Vox Sang* 1999 ; 77 : 24-32.
- 57- Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: frequency and characterization. *Transfusion* 1995 ; 35 : 734-7.
- 58- Strauss RG. Effects on donors of repeated leukocyte losses during plateletpheresis. *J Clin Apheresis* 1994 ; 9 : 130-4.
- 59- Lazarus EF, Browning J, Norman J, Oblitas J, Leitman SF. Sustained decreases in platelet count associated with multiple, regular plateletpheresis donations. *Transfusion* 2001 ; 41 : 756-61.
- 60- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Arrêté du 3 janvier 1995 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques des produits sanguins labiles pris en application de l'article L.666-8 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 27 septembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles. *Journal Officiel* 1995 ; 28 janvier : 1526-35.
- 61- Miyashita T, Kuro M. Effects of autologous fresh platelet concentrate on haemostasis in cardiac reoperations. *Platelets* 2001 ; 12 : 248-53.

- 62- Stover EP, Siegel LC, Hood PA, O'Riordan GE, McKenna TR. Platelet-rich plasma sequestration, with therapeutic platelet yields, reduces allogeneic transfusion in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 509-16.
- 63- Torretta L, Perotti C, Pedrazzoli P, Dornini G, Viarengo G, Livraghi A, Noris P, Da Prada GA, Balduini CL, Della Cuna GR, Salvaneschi L. Autologous platelet collection and storage to support thrombocytopenia in patients undergoing high-dose chemotherapy and circulating progenitor cell transplantation for high-risk breast cancer. *Vox Sang* 1998 ; 75 : 224-9.
- 64- Mishima A, Takeuchi Y, Ueda N, Sato M, Terada J, Kamiya Y, Okubo T, Usami S, Kotani H, Suzuki Y *et al.* [A case of graft versus host disease following irradiated fresh blood transfusion]. *Japonais*. *Kyobu Geka* 1991 ; 44 : 825-7.
- 65- Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, Chappell RA, Goulder PJR. Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion* 1993 ; 33 : 524-9.
- 66- Garcia Gala JM, Ramirez Payer A, Rayon C, Rodriguez Vicente P, Roson C, Blanco C. [Chronic posttransfusion graft-vs-host disease in a patient with non-Hodgkin's lymphoma]. *Espagnol*. *Sangre* 1993 ; 38 : 489-91.
- 67- Heim MU, Munker R, Sauer H, Wolf-Hornung B, Knabe H, Holler E, Bock M, Mempel W. [Graft-versus-host disease with fatal outcome after administration of filtered erythrocyte concentrates]. *Allemand*. *Beitr Infusionther* 1992 ; 30 : 178-81.
- 68- Kunstman E, Bocker T, Roewer L, Sauer H, Mempel W, Epplen JT. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase chain reaction. *Transfusion* 1992 ; 32 : 766-70.
- 69- Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, Takeda K. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 1419-21.
- 70- Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, Kasajima T, Shimizu M, Motoji T, Oshimi K *et al.* A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992 ; 32 : 169-72.
- 71- Rock G, Adams GA, Labow RS. The effects of irradiation on platelet function. *Transfusion* 1988 ; 28 : 451-5.
- 72- Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 315-21.
- 73- Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1889-902.
- 74- Sakakibara T, Juji T. Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. *Lancet* 1986 ; 2 : 1099.
- 75- Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisel S, Gazit E, Lavee J, Smolinsky A. The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 25-8.
- 76- Otsuka S, Kunieda K, Kitamura F, Misawa K, Jasaoka I, Hirose M, Kasuya S, Saji S, Noma A. The critical role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients. *Transfusion* 1991 ; 31 : 260-4.
- 77- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Arrêté du 4 août 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de distribution et pris en application de l'article L.668-3 du code de la santé publique. *Journal Officiel* 1994 ; 26 Août : 12394-400.

- 78- Ramanathan RK, Triulzi DJ, Logan TF. Transfusion-related acute lung injury following random donor platelet transfusion: a report of two cases.  
Vox Sang 1997 ; 73 : 43-5.
- 79- Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale?  
Transfusion 2001 ; 41 : 312-5.
- 80- Vo TD, Cowles J, Heal JM, Blumberg N. Platelet washing to prevent recurrent febrile reactions to leucocyte-reduced transfusions.  
Transfus Med 2001 ; 11 : 45-7.
- 81- De Wildt-Eggen J, Nauta S., Schrijver JG, Van Marwijk Kooy M, Bins M, Van Prooijen HC. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study.  
Transfusion 2000 ; 40 : 398-403.
- 82- Heddle NM, Klama L, Meyer R, Walker I, Boshkov L, Roberts R, Chambers S, Podlosky L, O'Hoski P, Levine M. A randomised controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets.  
Transfusion 1999 ; 39 : 231-8.
- 83- Kluter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D. Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations.  
Transfusion 1999 ; 39 : 1179-84.
- 84- Phipps RP, Kaufman J, Blumberg N. Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion.  
Lancet 2001 ; 357 : 2023-4.
- 85- Pineda AA, Zylstra VW, Clare DE, Dewanjee MK, Forstrom LA. Viability and functional integrity of washed platelets.  
Transfusion 1989 ; 29 : 524-7.
- 86- Ministère de la Santé. Arrêté du 23 septembre 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique et modifiant les arrêtés du 27 septembre 1993, du 15 novembre 1993, du 5 avril 1994 et du 4 août 1994 portant homologation de règlements de l'Agence française du sang.  
Journal Officiel 1994 ; 15 octobre : 14620-31.
- 87- Towell BL, Levine SP, Knight WA, Anderson JL. A comparison of frozen and fresh platelet concentrates in the support of thrombocytopenic patients.  
Transfusion 1986 ; 26 : 525-30.
- 88- Goldfinger D, McGinniss MH. Rh-incompatible platelet transfusions. Risks and consequences of sensitizing immunosuppressed patients.  
N Engl J Med 1971 ; 284 : 942-4.
- 89- Atoyebi W, Mundy N, Croxton T, Littlewood TJ, Murphy MF. Is it necessary to administer anti-D to prevent RhD immunization after the transfusion of RhD-positive platelet concentrates?  
Br J Haematol 2000 ; 111 : 980-3.
- 90- Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation.  
N Engl J Med 1986 ; 314 : 1006-10.
- 91- Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation.  
J Infect Dis 1986 ; 153 : 478-88.
- 92- Wilhelm JA, Matter L, Schopfer K. The risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusions.  
J Infect Dis 1986 ; 154 : 169-71.
- 93- Baumgartner JD, Glauser MP, Buro-Black AL, Pyndiah N, Chiolero R. Severe cytomegalovirus infection in multiply transfused splenectomised, trauma patients.  
Lancet 1982 ; 2 : 63-6.
- 94- Drew WL, Miner RC. Transfusion-related cytomegalovirus infection following noncardiac surgery.

JAMA 1982 ; 247 : 2389-91.

95- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L *et al.* A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant.  
Blood 1995 ; 86 : 3598-603.

96- Stanier P, Taylor DL, Kitchen AD, Wales N, Tryhorn Y, Tyms AS. Persistence of cytomegalovirus in mononuclear cells in peripheral blood from blood donors.  
Br Med J 1989 ; 229 : 897-8.

97- De Graan-Hentzen YC, Gratama JW, Mudde GC, Verdonck LF, Houbiers JG, Brand A, Sebens FW, Van Loon AM, The TH, Willemze R *et al.* Prevention of primary cytomegalovirus infection in patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products.  
Transfusion 1989 ; 29 : 757-60.

98- De Witte T, Schattenberg A, Van Dijk BA, Galama J, Olthuis H, Van der Meer JWW, Kunst VAJM. Prevention of primary cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation by using leukocyte-poor random blood products from cytomegalovirus-unscreened blood-bank donors.  
Transplantation 1990 ; 50 : 964-8.

99- Andreu G, Marinier AM, Fretz C, Emile JF. Infections à cytomegalovirus post-transfusionnelles : incidence et moyens de prévention.  
Rev Fr Transfus Hémobiol 1991 ; 34 : 213-32.

100- Miller JP, Mintz PD. The use of leukocyte-reduced blood components.  
Hematol Oncol Clin North Am 1995 ; 9 : 69-90.

101- Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. The Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group.  
Lancet 1989 ; 334 : 1228-31.

102- Roy AJ, Bank HL, Howard W. Perturbations of granulocyte counts induced by procedural, chemical and physiological events occurring during filtration leukapheresis in rats.  
Vox Sang 1983 ; 44 : 3-13.

103- Andreu G. Transfusions plaquettaires dans les insuffisances médullaires.  
Transfus Clin Biol 1995 ; 1: 27-36.

104- Norol F, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Coeur FF, Rieux C, Lavaux A, Kuentz M, Duedari N. Platelet transfusion: a dose-response study.  
Blood 1998 ; 92 : 1448-53.

105- Klumpp TR, Herman JH, Gaughan JP, Russo RR, Christman RA, Goldberg SL, Ackerman SJ, Bleecker GC, Mangan KF. Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomised, double-blind trial.  
Transfusion 1999 ; 39 : 674-81.

106- Ackerman SJ, Klumpp TR, Guzman GI, Herman JH, Gaughan JP, Bleecker GC, Mangan KF. Economic consequences of alterations in platelet transfusion dose: analysis of a prospective, randomised, double-blind trial.  
Transfusion 2000 ; 40 : 1457-62.

107- Hersh JK, Hom EG, Brecher ME. Mathematical modeling of platelet survival with implications for optimal transfusion practice in the chronically platelet transfusion-dependent patient.  
Transfusion 1998 ; 38 : 637-44.

108- Brecher ME, Goodnough LT. Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomised, double-blind trial.  
Transfusion 2000; 40 : 383-4.

109- Peter-Salonen K, Bucher U, Nydegger UE. Comparison of posttransfusion recoveries achieved with either fresh or stored platelet concentrates.  
Blut 1987 ; 54 : 207-12.

- 110- Norol F, Kuentz M, Cordonnier C, Beaujean F, Haioun C, Vernant JP, Duedari N. Influence of clinical status on the efficiency of stored platelet transfusion.  
Br J Haematol 1994 ; 86 : 125-9.
- 111- Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, Rosse WF. The origin of ABH antigens on human platelets.  
Blood 1985 ; 65 : 615-9.
- 112- McFarland JG. Alloimmunization and platelet transfusion.  
Semin Hematol 1996 ; 33 : 315-28.
- 113- Carr C, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness.  
Br J Haematol 1990 ; 75 : 408-13.
- 114- Heal JM, Rowe JM, McMican A, Masel D, Finke C, Blumberg N. The role of ABO matching in platelet transfusion.  
Eur J Haematol 1993 ; 50 : 110-7.
- 115- Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets.  
Blood 1993 ; 82 : 993-9.
- 116- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.  
Journal Officiel 1993 ; 5 Janvier : 237-46.
- 117- Agence Française du Sang. Recommandation 93/03 : le don dirigé.  
Paris : AFS ; 1993.
- 118- O'Connell B, Lee ES, Schiffer CA. The value of 10-minute posttransfusion platelet counts.  
Transfusion 1988 ; 22 : 66-7.
- 119- Bishop JF, Matthews JP, Yuen K, McGrath K, Wolf MM, Szer J. The definition of refractoriness to platelet transfusions.  
Transfus Med 1992 ; 2 : 35-41.
- 120- Van Aken WG, Van der Does JA, Dudok de Wit C, Van Everdingen JJE. A consensus development conference on the practice of platelet transfusion in the Netherlands.  
Int J Technol Assess Health Care 1990 ; 6 : 163-74.
- 121- Stehling L, Luban NL, Anderson KC, Sayers MH, Long A, Attar S, Leitman SF, Gould SA, Kruskall MS, Goodnough LT *et al.* Guidelines for blood utilization review.  
Transfusion 1994 ; 34 : 438-48.
- 122- College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists.  
JAMA 1994 ; 271 : 777-81.
- 123- Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding.  
Blood 1991 ; 77 : 2547-52.
- 124- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Pratiques de la ponction-biopsie hépatique transpariétale en France.  
Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 77-80.
- 125- McVay PA, Toy P. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities.  
Am J Clin Pathol 1990 ; 94 : 747-53.
- 126- Sharma P, Mc Donald GB, Banaji M. The risk of bleeding after percutaneous liver biopsy: relation to platelet count.  
J Clin Gastroenterol 1982 ; 4 : 451-3.
- 127- Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, Siena DA, Cellerino C, De Luca F, Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL. Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation.  
Liver 1993 ; 13 : 270-3.
- 128- Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy.  
N Engl J Med 2001 ; 344 : 495-500.

- 129- Gilmore IT, Burrough A, Murray-Lyon IM. Indications, methods, and outcome of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Guts* 1995 ; 36 : 437-41.
- 130- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999 ; 45 Suppl 4 : 1-11.
- 131- Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993 ; 104 : 1025-8.
- 132- Papin TA, Lynch JP, Weg JG. Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985 ; 88 : 549-52.
- 133- Zavala DC. Pulmonary Hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest* 1976 ; 70 : 584-8.
- 134- Wirtz PW, Bloem BR. Paraparesis after lumbar puncture in a male with leukemia. *Pediatr Neurol* 2000 ; 23 : 67-8.
- 135- Owens EL, Kasten GW, Hessel EA. A case report, review of de litterature, and discussion of Anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 1201-7.
- 136- Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, Harrison PL, De Armendi A, Dahl GV, Pui CH. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* 2000 ; 284 : 2222-4.
- 137- Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review. *Obstet Gynecol* 1989 ; 73 : 943-6.
- 138- Vigil De Gracia P, Silva S, Montufar C, Carrol I, De Los Rios S. Anesthesia in pregnant women with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 ; 74 : 23-7.
- 139- Golbard G, Lebec D. Percutaneous cannulation of the internal jugular vein in patients with coagulopathies: an experience based on 1000 attempt. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 321-3.
- 140- Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW. Central venous catheterization in patients with coagulopathy. *Arch Surg* 1992 ; 127 : 273-5.
- 141- Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg S. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996 ; 110 : 185-8.
- 142- Ray C, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology* 1997 ; 204 : 97-9.
- 143- Chu DZJ, Shivshanker K, Stroehlen JR, Nelson RS. Thrombocytopenia and gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient: prevalence of unmasked lesions. *Gastrointest Endosc* 1983 ; 29 : 269-72.
- 144- Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Golstein M, Hume H, Mc Cullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebutla P, Troner MB, Wagon AH. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Onco* 2001 ; 19 : 1519-38.
- 145- Ancliff PJ, Machin J. Trigger factors for prophylactics platelet transfusion. Consensus conference on platelet transfusion. *Blood Rev* 1998 ; 12 : 234-8.
- 146- Bishop IF, Schiwer CA, Aisner J, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia. A review of 167 operations in thrombocytopenic patients.

Am J Hematol 1987 ; 26 : 147-55.

147- Rasmussen BL, Freeman JS. Major surgery in leukemia.  
Am J Surg 1975 ; 130 : 647-51.

148- Björnsson S, Yates JW, Mittelman A, Holland JF. Major surgery in acute leukemia.  
Cancer 1974 ; 34 : 1272-5.

149- Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion.  
Transfusion 1998 ; 38 : 796-7.

150- Bergin JJ, Zuck TF, Miller RE. Compelling splenectomy in medically compromised patients.  
Ann Surg 1973 ; 178 : 761-8.

151- Aksnes J, Abdelnoor M, Mathisen O. Risk factors associated with mortality and morbidity after elective splenectomy.  
Eur J Surg 1995 ; 161 : 253-8.

152- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for platelet transfusions. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force.  
Transfus Med 1992 ; 2 : 311-8.

153- Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy.  
Anesthesiology 1996 ; 84 : 732-47.

154- Rebullà P. Trigger for platelet transfusion.  
Vox Sang 2000 ; 78 Suppl 2 : 179-82.

155- Ray A, Olsen KR, Nicholson OH. Bleeding complications in thrombocytopenic patients undergoing ophthalmic surgery.  
Am J Ophthalmol 1990 ; 109 : 482-3.

156- Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients, with low platelet counts.  
Obstet Gynecol 1988 ; 71 : 918-20.

157- Hew-Wing P, Rolbin SH, Hew E, Amato D. Epidural anaesthesia and thrombocytopenia.  
Anaesthesia 1989 ; 44 : 775-7.

158- Edelson RN, Chernik NL, Posner JB. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture.  
Arch Neurol 1974 ; 31 : 134-7.

159- Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm<sup>-3</sup>.  
Anesth Analg 1997 ; 85 : 385-8.

160- Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia.  
Anesth Analg 1994 ; 79 : 1165-77.

161- Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time.  
Semin Thromb Hemost 1990 ; 16 : 1-20.

162- O'Kelly SW, Lawes EG, Luntley JB. Bleeding time: is it a useful clinical tool?  
Br J Anaesth 1992 ; 68 : 313-15.

163- Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets.  
Am J Med 1999 ; 106 : 25S-36S.

164- Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, Wynants K, Buntinx A, Arnout J, Wong PH, Ebel DL, Gertz BJ, De Schepper PJ. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on cox-2 versus cox-1 in healthy volunteers.  
J Clin Pharmacol 2000 ; 40 : 1109-20.

165- Patrono C. Antiplatelet strategies.

Eur Heart J 2002 ; 4 : A42-A47.

166- Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (drug therapy).  
N Engl J Med 2001 ; 345 : 433-42.

167- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin.  
N Engl J Med 2001 ; 345 : 1809-17.

168- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Agents antiplaquettaires et période périopératoire. Conférence d'experts.  
Paris : Elsevier ; 2002.

169- Levi M, Cromheecke ME, De Jonge E, Prins MH, De Mol BJ, Briet E, Buller HR. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant end points.  
Lancet 1999 ; 354 : 1940-7.

170- British Committee for Standards in Haematology - Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions.  
Br J Haematol 2001 ; 113 : 24-31.

171- Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting.  
J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 : 1288-94.

172- Lecompte T, Phan KP. Perioperative use of antiplatelet agents in cardiovascular surgery: assessment of the bleeding risk and management.  
Dans : Samama CM, editor. Hemostasis and thrombosis in cardiovascular surgery.  
Paris : Arnette Blackwell ; 1993. p. 47-54.

173- Patrono C, Collier B, Dalen J, Fitzgerald G, Fuster V, Gent M, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects.  
Chest 2001 ; 119 Suppl 1 : 39S-63S.

174- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation.  
N Engl J Med 2001 ; 345 : 494-502.

175- Anonymous. Drugs in the peri-operative period: 4 - Cardiovascular drugs.  
Drug Ther Bull 1999 ; 37 : 89-92.

176- Lecompte T. Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire et chirurgie.  
Dans : Samama CM, de Moerloose P, Hardy JF, Sié P, Steib A, editors. Hémorragies et thromboses périopératoires en anesthésie-réanimation : approches pratiques - Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP).  
Paris : Masson ; 2000. p. 77-87.

177- Collier BS. Therapeutic results with abciximab, an antagonist of the platelet GPIIb/IIIa (alphaIIb beta3) receptor.  
Blood 2000 ; Educational Suppl : 401-8.

178- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy.  
Br Med J 1994 ; 308 : 159-68.

179- Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S *et al.* Starting aspirin therapy after operation: effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group.  
Circulation 1991 ; 84 : 520-6.

180- Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group.  
N Engl J Med 1989 ; 321 : 501-7.

181- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events.  
Lancet 1996 ; 348 : 1329-39.

- 182- Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers.  
Lancet 1999 ; 353 : 227-31.
- 183- Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease.  
JAMA 1999 ; 281 : 1407-14.
- 184- Sabatine M, Jang I. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease.  
Am J Med 2000 ; 109 : 224-37.
- 185- Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, Simoons ML, Califf RM. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy.  
JACC 2000 ; 36 : 75-83.
- 186- Gammie JS, Zenati M, Kormos RL, Hattler BG, Wei LM, Pellegrini RV, Griffith BP, Dyke CM. Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations.  
Ann Thorac Surg 1998 ; 65 : 465-9.
- 187- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology.  
Eur Heart J 2000 ; 21 : 1406-32.
- 188- Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective.  
Am Heart J 1999 ; 138 : S307-S316.
- 189- Beguin C, Lambermont M, Dupont E, Vandermeersch E, France FH, Waterloos H, Baele P. Blood transfusion practice in Belgium. As assessed by a national survey.  
Acta Anaesthesiol Belg 1998 ; 49 : 141-52.
- 190- Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, Lappas DG. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994 ; 107 : 271-9.
- 191- Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations.  
Anesth Analg 1995 ; 81 : 229-35.
- 192- Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, Ereth MH. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass.  
Anesthesiology 2001 ; 94 : 773-81.
- 193- Royston D, Von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass.  
Br J Anaesth 2001 ; 86 : 575-8.
- 194- Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, Pruvot FR, Scherpereel P. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma.  
Anesth Analg 1996 ; 83 : 681-6.
- 195- Gerlach H, Slama KJ, Bechstein WO, Lohmann R, Hintz G, Abraham K, Neuhaus P, Falke K. Retrospective statistical analysis of coagulation parameters after 250 liver transplantations.  
Semin Thromb Hemost 1993 ; 19 : 223-32.
- 196- Surgenor DM, Churchill WH, Wallace EL, Rizzo RJ, Chapman RH, McGurk S, Bertholf MF, Goodnough LT, Kao KJ, Koerner TA, Olson JD, Woodson RD. Determinants of red cell, platelet, plasma, and cryoprecipitate transfusions during coronary artery bypass graft surgery: the Collaborative Hospital Transfusion Study.  
Transfusion 1996 ; 36 : 521-32.
- 197- Barrera R, Mina B, Huang Y, Groeger JS. Acute complications of central line placement in profoundly thrombocytopenic cancer patients.  
Cancer 1996 ; 78 : 2025-30.

- 198- Speziale G, Ferroni P, Ruvolo G, Fattouch K, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Marino B. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000 ; 41 : 819-27.
- 199- Blankenship JC, Hellkamp AS, Aguirre FV, Demko SL, Topol EJ, Califf RM. Vascular access site complications after percutaneous coronary intervention with abciximab in the Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) trial. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 : 36-40.
- 200- Alvarez JM. Emergency coronary bypass grafting for failed percutaneous coronary artery stenting: increased costs and platelet transfusion requirements after the use of abciximab. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:472-473.
- 201- Madan M, Blankenship JC, Berkowitz SD. Bleeding complications with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Curr Opin Hematol* 1999 ; 6 : 334-41.
- 202- Silvestry SC, Smith PK. Current status of cardiac surgery in the abciximab-treated patient. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : S12-S19.
- 203- Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994 ; 343 : 881-6.
- 204- Irani MS, Izzat NN, Jones JW. Platelet function, coagulation tests, and cardiopulmonary bypass: lack of correlation between pre-operative and intra-operative whole blood lumiaggregometry and peri-operative blood loss in patients receiving autologous platelet-rich plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995 ; 6 : 428-32
- 205- Lasne D, Fiemeyer A, Chatellier G, Chammas C, Baron JF, Aiach M. A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 794-9.
- 206- Slaughter TF, Sreeram G, Sharma AD, El-Moalem H, East CJ, Greenberg CS. Reversible shear-mediated platelet dysfunction during cardiac surgery as assessed by the PFA-100 platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001 ; 12 : 85-93.
- 207- Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CWJ, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 13-21.
- 208- Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997 ; 11 : 815-23.
- 209- Ray MJ, Hawson GA, Just SJ, McLachlan G, O'Brien M. Relationship of platelet aggregation to bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 57 : 981-6.
- 210- Gravlee GP, Arora S, Lavender SW, Mills SA, Hudspeth AS, Cordell AR, James RL, Brockschmidt JK, Stuart JJ. Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58 : 216-21.
- 211- Ereth MH, Nuttall GA, Santrach PJ, Klindworth JT, Oliver WC, Schaff HV. The relation between the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) and blood loss after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 962-9.
- 212- Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995 ; 9 : 168-73.
- 213- Capraro L, Kuitunen A, Salmenpera M, Kekomaki R. On-site coagulation monitoring does not affect hemostatic outcome after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 200-6.

- 214- Blumberg N, Heal JM, Hicks GLJ, Risher WH. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery.  
Transfusion 2001 ; 41 : 790-3.
- 215- Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial.  
Transfusion 1989 ; 29 : 384-9.
- 216- McManigal S, Sims KL. Intravascular hemolysis secondary to ABO incompatible platelet products. An underrecognized transfusion reaction.  
Am J Clin Pathol 1999 ; 111 : 202-6.
- 217- Yokomuro M, Ebine K, Shiroma K, Tamura S, Kumabe S, Ohtuki M, Suzuki H, Uchida S. Safety and efficacy of autologous platelet transfusion in cardiac surgery: comparison of cryopreservation, blood collection on the day before surgery, and blood collection during surgery.  
Cryobiology 1999 ; 38 : 236-42.
- 218- Crowther M, Ford I, Jeffrey RR, Urbaniak SJ, Greaves M. Quality of harvested autologous platelets compared with stored donor platelets for use after cardiopulmonary bypass procedures.  
Br J Haematol 2000 ; 111 : 175-81.
- 219- Mahoney CB. Platelet-rich plasmapheresis: a meta-analysis of clinical outcomes and costs.  
J Extra Corpor Technol 1998 ; 30 : 10-9.
- 220- Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, Huang M, McGowan JL, Laupacis A. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 116 : 641-7.
- 221- Frenette L, Cox J, Arnall M, Eckhoff D, Bynon S. Effectiveness of conjugated estrogen in orthotopic liver transplantation.  
South Med 1998 ; 91 : 365-8.
- 222- Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries.  
Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 731-4.
- 223- Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, Byrne S. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia.  
Br J Anaesth 1996 ; 77 : 157-61.
- 224- Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP, Cox J, Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 263-5.
- 225- Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants.  
N Engl J Med 1988 ; 319 : 142-5.
- 226- Anteby E, Shalev O. Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of < 100,000/microliters.  
Am J Hematol 1994 ; 47 : 118-22.
- 227- Sheu JR, Hsiao G, Lin WY, Chen TF, Chien YY, Lin CH, Tzeng CR. Mechanisms involved in agonist-induced hyperaggregability of platelets from normal pregnancy.  
J Biomed Sci 2002 ; 9 : 17-25.
- 228- Vincelot A, Nathan N, Collet D, Mehaddi Y, Grandchamp P, Julia A. Platelet function during pregnancy: an evaluation using the PFA-100 analyser.  
Br J Anaesth 2001 ; 87 : 890-3.
- 229- Yuen TS, Kua JS, Tan IK. Spinal haematoma following epidural anaesthesia in a patient with eclampsia.  
Anaesthesia 1999 ; 54 : 350-4.
- 230- Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia.  
Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 501-9.

- 231- De Boer K, Buller HR, Ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets.  
Br J Obstet Gynaecol 1991 ; 98 : 42-7.
- 232- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?  
Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 311-6.
- 233- Roberts WE, Perry KGJ, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JNJ. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications?  
Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 799-804.
- 234- McDonagh RJ, Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. Platelet count may predict abnormal bleeding time among pregnant women with hypertension and preeclampsia.  
Can J Anaesth 2001 ; 48 : 563-9.
- 235- Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia.  
Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 14-8.
- 236- National Institutes of Health. Platelet transfusion therapy. Consensus conference.  
JAMA 1987 ; 257 : 1777-80.
- 237- Goodlin RC. Severe pre-eclampsia: another great imitator.  
Am J Obstet Gynecol 1976 ; 125 : 747-53.
- 238- Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GMJ, Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles.  
Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 1-7.
- 239- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates.  
Anesth Analg 1995 ; 81 : 360-5.
- 240- Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients  
Transfusion 1988 ; 28 : 406-11.
- 241- Small M, Lowe GDO, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time.  
Haemostasis 1983 ; 13 : 379-84.
- 242- Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, Ullman HL, Eiroa AM, Aznar J. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes.  
J Clin Invest 1991 ; 87 : 571-80.
- 243- Peyrou V, Lormeau JC, Hérault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood.  
Thromb Haemost 1999 ; 81 : 400-6.
- 244- Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro.  
Thromb Haemostas 1994 ; 71 : 633-40.
- 245 - Reed RL, Johnston TD, Hudson JD, Fischer RP. The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies.  
J Trauma 1992; 33 : 465-70.
- 246- Rohrer MJ, Natale AM. Effects of hypothermia on the coagulation cascade.  
Crit Care Med 1992 ; 20 : 1402-5.
- 247- Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patients requiring massive transfusion.  
Am J Surg 1990 ; 160 : 515-9.
- 248- Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet 1996 ; 347 : 289-92.

- 249- Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 1971 ; 174 : 794-801.
- 250- Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979 ; 190 : 91-9.
- 251- Coté CJ, Liu LMP, Szyfelbein SK, Goudsouzian NG, Daniels AL. Changes in serial platelet counts following massive blood transfusion in pediatric patients. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 197-201.
- 252- Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, Carrico CJ. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 1986 ; 203 : 40-8.
- 253- Martin DJ, Lucas CE, Ledgerwood AM, Hoschner J, McGonigal MD, Grabow D. Fresh frozen plasma supplement to massive red blood cell transfusion. *Ann Surg* 1985 ; 202 : 505-11.
- 254- Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang* 1982 ; 42 : 113-23.
- 255- Roy RC, Stafford MA, Hudspeth AS, Meredith JW. Failure of prophylaxis with fresh frozen plasma after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 254-7.
- 256- Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1984 ; 37 : 359-64.
- 257- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guide. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 487-91.
- 258- Hakala P, Hiippala S, Syrjala M, Randell T. Massive blood transfusion exceeding 50 units of plasma poor red cells or whole blood: the survival rate and the occurrence of leukopenia and acidosis. *Injury* 1999 ; 30 : 619-22.
- 259- Harvey MP, Greenfield TP, Sugrue ME, Rosenfeld D. Massive blood transfusion in a tertiary referral hospital. Clinical outcomes and haemostatic complications. *Med J Aust.* 1995 ; 163 : 356-9.
- 260- Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998 ; 74 : 399-407.
- 261- Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F, West J, Sloan S, Ocariz J, Wilson SE. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999 ; 134 : 964-8.
- 262- Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss. Dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 336-42.
- 263- Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, Carrico CJ. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987 ; 67 : 365-8.
- 264- Phillips TF, Soulier G, Wilson RF. Outcome of massive transfusion exceeding two blood volumes in trauma and emergency surgery. *J Trauma* 1987 ; 27 : 903-10.
- 265- Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 839-45.

- 266- Leslie SD, Toy PTCY. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid.  
Am J Clin Pathol 1991 ; 96 : 770-3.
- 267- Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, Bonnin P, Guillosson JJ, Beaumont JL, Coriat P. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding.  
Anesthesiology 1999 ; 90 : 1454-61.
- 268- Hewson JR, Neame PB, Kumar N, Aimals AA, Gregor P, Davis C, Shragge BW. Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion.  
Crit Care Med 1985 ; 13 : 387-91.
- 269- Kitchens CS. The anatomic basis of purpura.  
Prog Hemost Thromb 1980 ; 5 : 211-44.
- 270- Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia.  
N Engl J Med 1962 ; 266 : 905-9.
- 271- Slichter SJ. Platelet transfusion therapy.  
Hematol Oncol Clin North Am 1990 ; 4 : 291-311.
- 272- Belt RJ, Leite C, Haas CD, Stephens RL. Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer.  
JAMA 1978 ; 239 : 2571-4.
- 273- Goldberg GL, Gibbon DG, Smith HO, Devictoria C, Runowicz CD, Burns ER. Clinical impact of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with gynecologic cancer.  
J Clin Oncol 1994 ; 12 : 2317-20.
- 274- Bernstein SH, Nademane AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS, DiPersio J, Rondon G, Champlin R, Barnett MJ, Cornetta K, Herzig GP, Vaughan W, Geils G Jr, Keating A, Messner H, Wolff SN, Miller KB, Linker C, Cairo M, Hellmann S, Ashby M, Stryker S, Nash RA. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation.  
Blood 1998 ; 91: 3509-17.
- 275- Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia.  
Lancet 1991 ; 328 : 1223-6.
- 276- Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy.  
Am J Med Sci 1986 ; 291 : 147-51.
- 277- Solomon J, Bofenkamp T, Fahey JL, Chillar RK, Beutler E. Platelet prophylaxis in acute non-lymphoblastic leukaemia.  
Lancet 1978 ; 1 : 267.
- 278- Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000 / $\mu$ L trigger.  
Blood 1993 ; 81 : 1411-3.
- 279- McCullough J, Steeper TA, Connelly DP, Jackson B, Huntington S, Scott EP. Platelet utilization in a university hospital.  
JAMA 1988 ; 259 : 2414-8.
- 280- Dodd RY. Adverse consequences of blood transfusion: quantitative risk estimates.  
Dans : Nance ST, editor. Blood supply: risks, perceptions and prospects for the future.  
Bethesda MD : American Association of Blood Banks ; 1994. p. 1-24.
- 281- Mangano MM, Chambers LA, Kruskall MS. Limited efficacy of leukopoor platelets for prevention of febrile transfusion reactions.  
Am J Clin Pathol 1991 ; 95 : 733-8.
- 282- Champlin RE, Horowitz MM, Van Bekkum DW, Camitta BM, Eifenbein GE, Gale RP, Gluckman E, Good RA, Rimm AA, Rozman C *et al.* Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : risk factors and treatment results.  
Blood 1989 ; 73 : 603-13.

- 283- Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, Kanesan K, Cantor SB, Benjamin RS. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia.  
J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1137-46.
- 284- Kelsey HC. An audit of the use of platelet concentrates in the prophylaxis of thrombocytopenic haemorrhage in a large haematology unit.  
Blood Coagul Fibrinolysis 1992 ; 3 : 647-9.
- 285- Han T, Stutzman L, Cohen E, Kim U. Effects of platelet transfusion on hemorrhage in patients with acute leukemia. An autopsy study.  
Cancer 1966 ; 19 : 1937-42.
- 286- Higby DJ, Cohen E, Holland JF, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study.  
Transfusion 1974 ; 14 : 440-6.
- 287- Murphy S, Litwin S, Herring LM, Koch P, Remischovsky J, Donaldson MH, Evans AE, Gardner FH. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia.  
Am J Hematol 1982 ; 12 : 347-56.
- 288- Pisciotto PT, Benson K, Hume H, Glassman AB, Oberman H, Popovsky M, Hines D, Anderson K. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practice in haematology and/or oncology patients.  
Transfusion 1995 ; 35 : 498-502.
- 289- National Institutes of Health. Platelet transfusion therapy.  
NIH Consensus Development Conference Statement 1986 ; 6 (7) : 18 p.
- 290- National Institutes of Health. National blood resource education program's transfusion alert. Indication for the use of red blood cells platelets and fresh frozen plasma.  
Bethesda MD : NIH ; 1991.
- 291- Andreu G, Benbunan M, Boasson M, Bussel A, Cordonnier C, Dosquet P, Marie JP, Miclea JM, Monconduit M, Norol F *et al.*  
Pratiques transfusionnelles en hématologie clinique. Recommandations de la Commission d'Evaluation du Collège Français des Hématologistes pour le support transfusionnel dans le traitement des leucémies aiguës en aplasie thérapeutique.  
Nouv Rev Fr Hématol 1993 ; 35 : 517-22.
- 292- National Health Services in Scotland. Utilisation optimale du sang des donneurs. Un rapport du Comité d'Etude formé par le Groupe d'Audit et des Ressources Cliniques.  
Gaz Transfus 1996 ; 120 : 5-77.
- 293- Springer W, Von Ruecker A, Dickerhoff R. Difficulties in determining prophylactic transfusion thresholds of platelets in leukemia patients.  
Blood 1998 ; 92 : 2183-4.
- 294- Baer MR, Bloomfield CD. Controversies in transfusion medicine. Prophylactic platelet transfusion therapy: pro.  
Transfusion 1992 ; 32 : 377-80.
- 295- Patten E. Controversies in transfusion medicine. Prophylactic platelet transfusion revisited after 25 years: con.  
Transfusion 1992 ; 32 : 381-5.
- 296- Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, Hunt BJ, Machin SJ, Murphy WG, Williamson LM. Consensus Conference on Platelet Transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh, 27-28 November 1997. Synopsis of background papers.  
Br J Haematol 1998 ; 101 : 609-17.
- 297- Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, Pinilla I, Gomez Garcia V, Martinez C, Tomas JF, Arranz R, Figuera A, Camara R, Fernandez-Ranada JM. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution.  
Bone Marrow Transplant 1996 ; 18 : 931-5.

- 298- Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/ $\mu$ L versus 20,000/ $\mu$ L. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1143-9.
- 299- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1870-5.
- 300- Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackler R, Geer T, Harms P, Löffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a  $10 \times 10^9$ /L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional  $20 \times 10^9$ /L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998 ; 91 : 3601-6.
- 301- Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, Sancho JM, Oriol A, Pujol M, Milla F, Feliu E. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/ $\mu$ L versus 20,000/ $\mu$ L. *Haematologica* 1998 ; 83 : 998-1000.
- 302- Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, Manka A, Lazarus HM. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001 ; 41 : 67-76.
- 303- Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia. A review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1987 ; 26 : 147-55.
- 304- Favre G, Fopp M, Gmür J, Tichelli A, Fey MF, Tobler A, Schatzmann E, Gratwohl A. Factors associated with transfusion requirements during treatment for acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1993 ; 67 : 153-60.
- 305- Lassauniere JM, Hunault M. Support transfusionnel et hémopathies malignes à un stade avancé. *Gaz Transfus* 1995; 114: 53-5.
- 306- Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transf Med Rev* 2000 ; 14 : 180-96.
- 307- Contreras M. Diagnosis and treatment of patients refractory to platelet transfusions. *Blood Rev* 1998 ; 12 : 215-21.
- 308- Hussein MA, Fletcher R, Long TJ, Zuccaro K, Bolwell BJ, Hoeltge A. Transfusing platelets 2 h after the completion of amphotericin-B decreases its detrimental effect on transfused platelet recovery and survival. *Transf Med* 1998 ; 8 : 43-7.
- 309- Pappalardo PA, Secord AR, Quitevis P, Haimowitz MD, Goldfinger D. Platelet transfusion refractoriness associated with HPA-1a (PI(A1)) alloantibody without coexistent HLA antibodies successfully treated with antigen-negative platelet transfusions. *Transfusion* 2001 ; 41 : 984-7.
- 310- Kekomäki R. Use of HLA- and HPA-matched platelets in alloimmunized patients. *Vox Sang.* 1998 ; 74 Suppl 2 : 359-63.
- 311- Gelb AB, Leavitt AD. Crossmatch-compatible platelets improve corrected count increments in patients who are refractory to randomly selected platelets. *Transfusion* 1997 ; 37 : 624-30.
- 312- Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Traitement des hémorragies des thrombopénies et des thrombopathies acquises. *Sang Thromb Vaiss* 1995 ; 7 Suppl 7 : 33-45.
- 313- Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Le traitement des troubles complexes de l'hémostase. *Sang Thromb Vaiss* 1995 ; 7 Suppl 7 : 49-58.
- 314- Branehög I, Kutti J, Ridell B, Swolin B, Weinfeld A. The relation of thrombokinetics to bone marrow megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).

Blood 1975 ; 45 : 551-62.

315- Branehög I, Kutti J, Weinfeld A. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).  
Br J Haematol 1974 ; 27 : 127-43.

316- Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance.  
J Clin Invest 1987 ; 80 : 33-40.

317- Marie JP, Simon D, Baumelou E, Bellucci S, Bierling P, Bordesoule D, Leblanc T, Leporrier M, Miclea JM, Najean Y. Pratiques cliniques lors du diagnostic de purpura thrombopénique auto-immun. Enquête française et recommandations.  
Presse Med 1997 ; 26 : 433-8.

318- Macro M, Boutard P, Leporrier M. Purpura thrombopénique auto-immun. Modalités thérapeutiques.  
Presse Med 1997 ; 26 : 439-43.

319- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Banchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology.  
Blood 1996 ; 88 : 3-40.

320- The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology.  
Ann Intern Med 1997 ; 126 : 319-26.

321- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura.  
N Engl J Med 2002 ; 346 : 995-1008.

322- Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion.  
Ann Intern Med 1986 ; 104 : 808-9.

323- Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy.  
Blood Reviews 2002 ; 16 : 43-6.

324- Amiral J, Bridey F, Wolf M, Boyer-Neumann C, Fressinaud E, Vissac AM, Peynaud-Debayle E, Dreyfus M, Meyer D. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases.  
Thromb Haemost 1995 ; 73 : 21-8.

325- Gottschall JL, Pisciotta AV, Darin J, Hussey CV, Aster RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience with whole blood exchange transfusion.  
Semin Thromb Hemost 1981 ; 7 : 25-32.

326- Byrnes JJ. Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.  
Semin Thromb Hemost 1981 ; 7 : 9-14.

327- Taft EG. Advances in the treatment of TTP.  
Prog Clin Biol Res 1990 ; 337 : 151-5.

328- Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy.  
Semin Hematol 1987 ; 24 : 194-201.

329- Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. A clinical study of 38 patients.  
Am J Med 1987 ; 83 : 437-44.

330- McFarland JG. Posttransfusion purpura.  
Dans : Popovsky MA, editor. Transfusion reactions. 2<sup>nd</sup> ed.  
Bethesda MD : AABB Press ; 2001. p. 187-212.

331- Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DB, Skacel P, Barbara JA. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports.  
BMJ 1999 ; 319 : 16-9.

- 332- Shulman NR, Jordan JV. Platelet immunology.  
Dans : Colman RW, editor. Hemostasis and thrombosis.  
Philadelphia : JB Lippincott ; 1993. p. 452-9.
- 333- Taaning E, Skov F. Elution of anti-Zwa (-PIA1) from autologous platelets after normalization of platelet count in post-transfusion purpura.  
Vox Sang 1991 ; 60 : 40-4.
- 334- Stricker RB, Lewis BH, Corash L, Shuman MA. Posttransfusion purpura associated with an autoantibody directed against a previously undefined platelet antigen.  
Blood 1987 ; 69 : 1458-63.
- 335- Taaning E, Tonnesen F. Pan-reactive platelet antibodies in post-transfusion purpura.  
Vox Sang 1999 ; 76 : 120-3.
- 336- Watkins NA, Smethurst PA, Allen D, Smith GA, Ouwehand WH. Platelet alphaIIb beta3 recombinant autoantibodies from the B-cell repertoire of a post-transfusion purpura patient.  
Br J Haematol 2002 ; 116 : 677-85.
- 337- Kickler TS, Ness PM, Herman JH, Bell WR. Studies on the pathophysiology of posttransfusion purpura.  
Blood 1986 ; 68 : 347-50.
- 338- Brecher ME, Moore SB, Letendre L. Posttransfusion purpura: the therapeutic value of PIA1-negative platelets.  
Transfusion 1990 ; 30 : 433-5.
- 339- Berney SI, Metcalfe P, Wathen NC, Waters AH. Post-transfusion purpura responding to high dose intravenous IgG. Further observations on pathogenesis.  
Br J Haematol 1985 ; 61 : 627-32.
- 340- Kiefel V, Santoso S, Glockner WM, Katzmann B, Mayr WR, Mueller-Eckhardt C. Posttransfusion purpura associated with an anti-Bak.  
Vox Sang 1989 ; 56 : 93-7.
- 341- Mueller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura.  
Br J Haematol 1986 ; 64 : 419-24.
- 342- Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV).  
Br J Haematol 1987 ; 66 : 251-6.
- 343- Holzman RS, Walsh CM, Karpatkin S. Risk of the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocytopenic and non thrombocytopenic homosexual men seropositive for the human immunodeficiency virus.  
Ann Intern Med 1987 ; 106 : 383-6.
- 344- Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, Lyster D, Spruston B, Chambers H, Doubroff P, Mikulash K. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection.  
N Engl J Med 1992 ; 327 : 1779-84.
- 345- Ratner L. Human immunodeficiency virus-associated autoimmune thrombocytopenic purpura: a review.  
Am J Med 1989 ; 86 : 194-8.
- 346- Cinque P, Landonio G, Lazzarin A, Nosari AM, Ruggieri A, Coen M, Meraviglia P, Gringeri A, Gallo L, Quirino T *et al.* Long-term treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated thrombocytopenia. Modes of response and correlation with markers of HIV replication.  
Eur J Haematol 1993 ; 50 : 17-21.
- 347- Louache F, Henri A, Bettaieb A, Oksenhendler E, Raguin G, Tulliez M, Vainchenker W. Role of human immunodeficiency virus replication in defective in vitro growth of hematopoietic progenitors.  
Blood 1992 ; 80 : 2991-9.

- 348- Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet JP, Gastaldi R, Coiffier B, Thyss A, Raphael M *et al.* Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian Cooperative Group.  
Am J Med 1993 ; 95 : 188-96.
- 349- Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, Rarick MU, Loureiro C, Bernstein-Singer M, Willson E, Brynes R, Parker J, Rasheed S *et al.* Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival.  
Cancer 1991 ; 68 : 2466-72.
- 350- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S. 348 cases of suspected neonatal allo-immune thrombocytopenia.  
Lancet 1989 ; 1 : 363-6.
- 351- Kaplan C, Forestier F, Daffos F, Tchernia G, Waters A. Management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia.  
Transfu Med Rev 1996 ; 10 : 233-40.
- 352- Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, Ord J, Hambley H, Nicolaidis K. Antenatal management of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions.  
Blood 1993 ; 81 : 2174-9.
- 353- Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C, Forestier F, Mac Alleese J, Moirot M. Very early intracranial haemorrhage in alloimmune thrombocytopenia.  
Lancet 1990 ; 336 : 310.
- 354- Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, Hughes D, Jobson S, Ouwehand WH. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PLA1, Zwa) as determined by antenatal screening.  
Blood 1998 ; 92 : 2280-7.
- 355- Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, Kiefel V, Schlegel N, Chesnel N, Mueller-Eckhardt C. HPA-5b (Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia - Clinical and immunological analysis of 39 cases.  
Br J Haematol 1991 ; 78 : 425-9.
- 356- Kaplan C, Dreyfus M, Proulle V, Tchernia G. Thrombocytopenia in childhood.  
Dans : Gresele P, Page CP, Vermuyen J, Fuster V (eds). Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders: pathophysiology, pharmacology and therapeutics.  
Cambridge : Cambridge University Press; 2002. p. 556-8.
- 357- Weinblatt M, Petrikovsky B, Bialer M, Kochen J, Harper R. Prenatal evaluation and in utero platelet transfusion for thrombocytopenia absent radii syndrome.  
Prenat Diagn 1994 ; 14 : 892-6.
- 358- Bussel J, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia.  
Dans : Michiels JJ (ed). Acquired disorders of haemostasis: pathophysiology, clinical practice and basic research.  
London : Bailliere Tindall ; 1998. p. 391-408.
- 359- Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn.  
Blood Rev 2002 ; 16 : 69-72.
- 360- Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, Lockwood CJ, Lapinski R, McFarland JG, Bussel JB. Alloimmune thrombocytopenia: fetal and neonatal losses related to cordocentesis.  
Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 475-9.
- 361- Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling.  
Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1339-44.
- 362- Burrows RF, Kelton JG. Perinatal thrombocytopenia.  
Clin Perinatol 1995 ; 22 : 779-801.
- 363- Gibson B. Neonatal haemostasis.  
Arch Dis Child 1989 ; 64 : 503-6.
- 364- Andrew M, Mitchell L, Berry L, Paes B, Delorme M, Ofofu F, Burrows R, Khambalia B. An anticoagulant dermatan sulfate proteoglycan circulates in the pregnant women and her fetus.

J Clin Invest 1992 ; 89 : 321-6.

365- Stuart J, Picken AM, Breeze GR, Wood BS. Capillary-blood coagulation profile in the newborn. Lancet 1973 ; 2 : 1467-71.

366- Durand-Zaleski I, Schlegel N, Blum-Boisgard C, Uzan S, Dreyfus M, Kaplan C. Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. Immune Thrombocytopenia Working Group. Am J Perinatol 1996 ; 13 : 423-31.

367- Glade-Bender J, McFarland JG, Kaplan C, Porcelijn L, Bussel JB. Anti-HPA-3a induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. J Pediatr 2001 ; 138 : 862-7

368- Bizzarro N, Dianese G. Neonatal alloimmune amegakaryocytosis case report. Vox Sang 1988 ; 54 : 112-4.

369- Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, Puech F, Bauters F, Jude B. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1998 ; 103 : 397-401.

370- Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 149-55.

371- Hutter JJ, Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1976 ; 88 : 1026-31.

372- Perlman JM, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. Am J Dis Child 1986 ; 140 : 1122-4.

373- Shaver DC, Bada HS, Korones SB, Anderson GD, Wong SP, Arheart KL. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 831-7.

374- Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. Arch Dis Child 1982 ; 57 : 410-7.

375- Dolfen T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennan AT. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. Pediatrics 1983 ; 71 : 541-6.

376- Partridge JC, Babcock DS, Steichen JJ, Han BK. Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants. Detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation. J Pediatr 1983 ; 102 : 281-7.

377- Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyt T, Hiatt IM, Susser M. Incidence and timing of germinal matrix, intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. Am J Epidemiol 1993 ; 137 : 1167-76.

378- Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1986 ; 108 : 749-55.

379- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tchernia G. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. Blood 1997 ; 89 : 4402-6.

380- Andrew M, Castle V, Saigal S, Carter C, Kelton JG. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1987 ; 110 : 457-64.

381- Van De Bor M, Briet E, Van Bel F, Ruys JH. Hemostasis and periventricular-intraventricular hemorrhage of the newborn. Am J Dis Child 1986 ; 140 : 1131-4.

- 382- Lupton BA, Hill A, Whitfield MF, Carter CJ, Wadsworth LD, Roland EH. Reduced platelet count as a risk factor for intraventricular hemorrhage.  
Am J Dis Child 1988 ; 142 : 1222-4.
- 383- Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, Watts J, Saigal S, Milner R, Wang E. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants.  
J Pediatr 1993 ; 123 : 285-91.
- 384- Rajasekhar D, Kestin AS, Bednarek FJ, Ellis PA, Barnard MR, Michelson AD. Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood.  
Thrombost Haemost 1994 ; 72 : 957-63.
- 385- Andrew M. The hemostatic system in the infant.  
Dans : Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood.  
Philadelphia : WB Saunders Compagny ; 1993. p. 115-53.
- 386- Blanchette VS, Kühne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants.  
Transfus Med Rev 1995 ; 4 : 215-30.
- 387- Massey GV, McWilliams NB, Mueller DG, Napolitano A, Maurer HM. Intravenous immunoglobulin in treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia.  
J Pediatr 1987 ; 111 : 133-5.
- 388- Ranasinghe E, Walton JD, Hurd CM, Saul L, Smith G, Campbell K, Ouwehand WH. Provision of platelet support for fetuses and neonates affected by severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia.  
Br J Haematol 2001 ; 113 : 40-2.
- 389- Moroff G, Friedman A, Robkin-Kline L, Gautier G, Luban NLC. Reduction of the volume of stored platelet concentrates for use in neonatal patients.  
Transfusion 1984 ; 24 : 144-6.
- 390- Simon TL, Sierra ER. Concentration of platelet units into small volumes.  
Transfusion 1984 ; 24 : 173-5.
- 391- Pisciotto PT, Snyder EL, Snyder JA, Frattaroli S, Hopfer SM, Rinder HM, Smith BR. In vitro characteristics of white cell-reduced single-unit platelet concentrates stored in syringes.  
Transfusion 1994 ; 34 : 407-11.
- 392- Davies SC, Kinsey SE. Clinical aspects of paediatric blood transfusion: cellular components.  
Vox Sang 1994 ; 67 Suppl 5 : 50-3.
- 393- Green TP, Payne NR, Steinhorn RH. Determinants of blood product use during extracorporeal membrane oxygenation.  
Transfusion 1990 ; 30 : 289-90.
- 394- McCoy-Pardington D, Judd WJ, Knaf P, Abruzzo LV, Coombes KR, Butch SH, Oberman HA. Blood use during extracorporeal membrane oxygenation.  
Transfusion 1990 ; 30 : 307-9.
- 395- Minifee PK, Daeschner CW, Griffin MP, Allison PL, Zwischenberger JB. Decreasing blood donor exposure in neonates on extracorporeal membrane oxygenation.  
J Ped Surg 1990 ; 25 : 38-42.
- 396- Luban NLC. Extracorporeal membrane oxygenation in the neonate.  
Dans : Sacher RA, Strauss R, editors. Contemporary issues in pediatric transfusion medicine.  
Arlington : American Association of Blood Banks ; 1989. p. 14-32.
- 397- Hatley RM, Reynolds M, Paller AS, Chou P. Graft-versus-host disease following ECMO.  
J Ped Surg 1991 ; 26 : 317-9.
- 398- Leitman SF, Holland PV. Irradiation of blood products. Indications and guidelines.  
Transfusion 1985 ; 25 : 293-303.

399- Luban NLC, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions.  
Transfusion 1991 ; 31 : 229-35.