

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Transfusion de plaquettes : produits, indications

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Octobre 2015

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#).

Grade des recommandations	
A	<p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p> <p>Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.</p>
B	<p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p> <p>Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.</p>
C	<p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve</p> <p>Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).</p>
AE	<p style="text-align: center;">Accord d'experts</p> <p>En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.</p>

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics
 2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
 Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Abréviations et acronymes	2
Préambule	4
Introduction	7
1. Les différents produits plaquettaires disponibles.....	9
1.1 Les concentrés plaquettaires homologues.....	9
1.2 Le concentré de plaquettes autologues d'aphérèse	14
1.3 Transformations.....	15
1.4 Qualifications	22
1.5 Critères de choix entre les différents types de produits plaquettaires	24
1.6 Indications spécifiques des transformations et des qualifications des produits plaquettaires	28
1.7 Facteurs liés aux produits influençant la recirculation plaquettaire	38
1.8 Gestion de l'incompatibilité RH1	41
1.9 Transfusion de plaquettes provenant d'un don dirigé	42
1.10 Choix de la dose de plaquettes à transfuser.....	42
1.11 Effets indésirables chez le receveur	44
1.12 Contre-indications et précautions d'emploi	49
2 Surveillance biologique de la transfusion plaquettaire.....	50
3 Transfusion de plaquettes dans le contexte péri-opératoire.....	52
3.1 Seuil et transfusion prophylactique de plaquettes en cas de gestes invasifs.....	53
3.2 Thrombopénie en préopératoire.....	56
3.3 Risque hémorragique et thrombopathie médicamenteuse	59
3.4 Indications des transfusions plaquettaires en fonction du geste invasif	63
3.5 Apport de plaquettes au cours de la transfusion massive	74
4 Transfusion de plaquettes en médecine, notamment en hématologie et en oncologie.....	87
4.1 Transfusion de plaquettes au cours de thrombopénies centrales : hémopathies malignes, tumeurs solides et aplasies médullaires	87
4.2 Transfusion de plaquettes au cours des thrombopénies périphériques et immunologiques	105
4.3 Cas particulier des patients nécessitant un traitement par inhibiteurs plaquettaires	113
5 Transfusion de plaquettes en néonatalogie	115
5.1 Particularités spécifiques à la transfusion de plaquettes à la période néonatale	116
5.2 Transfusion de plaquettes chez le fœtus	119
5.3 Transfusion de plaquettes chez le prématuré et le nouveau-né.....	123
Annexe 1. Annexe sur l'intérêt de la qualification CMV négatif	130
Annexe 2. Méthode de travail	146
Annexe 3. Recherche documentaire.....	149
Références	152
Participants.....	172
Fiche descriptive	175

Abréviations et acronymes

AAP :	agent antiplaquettaire
ACD :	acide citrique, citrate, dextrose
AINS :	anti-inflammatoires nonstéroïdiens
Anaes :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AREC :	assistance respiratoire extracorporelle
ARDS :	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (= syndrome de détresse respiratoire aiguë)
ATNC :	agents transmissibles non conventionnels
BMT :	<i>Bone Marrow Transplantation</i> (= greffe de moelle osseuse)
CCI :	<i>Corrected Count Increment</i> (= augmentation de la numération plaquettaire post-transfusionnelle ramenée au nombre de plaquettes transfusées et à la surface corporelle du patient)
CE :	concentré érythrocytaire
CEC :	circulation extracorporelle
CGR :	concentré de globules rouges
CIVD :	coagulation intravasculaire disséminée
CMV :	cytomégalovirus
CO₂ :	dioxyde de carbone
CP :	concentré plaquettaire
CPA :	concentré de plaquettes d'aphérèse *
CPA-IA :	concentré de plaquettes d'aphérèse traité par Amotosalen*
CPA-SC :	concentré de plaquettes d'aphérèse avec solution de conservation*
CPD :	citrate, phosphate, dextrose
CPS :	concentré plaquettaire standard
CSH :	cellules souches hématopoïétiques
DCR :	<i>Damage Control Resuscitation</i>
ECMO :	<i>Extra-Corporeal Membrane Oxygenation</i>
EFS :	établissement français du sang
EID :	effet indésirable donneur
EIR :	effet indésirable receveur
EMA :	<i>European Medicines Agency</i> (= Agence européenne du médicament)
ETS :	établissement de transfusion sanguine
GVH :	<i>Graft Versus Host Disease</i> (= maladie du greffon contre l'hôte)
HIC :	hémorragie intracrânienne
HLA :	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (= système d'antigènes leucocytaires)
HPA :	<i>Human Platelet Antigen</i> (= système d'antigènes plaquettaires)
HTLV :	<i>Human T-Lymphotropic Virus</i> (= virus T-lymphotrophique humain)
IC 95 % :	intervalle de confiance à 95 %
IFP :	inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire
IBTT :	infection bactérienne transmise par transfusion
INR :	<i>International Normalized Ratio</i>
LAM :	leucémie aiguë myéloïde
MAT :	micro-angiopathie thrombotique
MCP :	mélange de concentrés de plaquettes **
MCP-IA :	mélange de concentrés de plaquettes traité par Amotosalen**
MCP-SC :	mélange de concentrés de plaquettes avec solution de conservation**
MCJ :	maladie de Creutzfeldt-Jakob
NP :	numération plaquettaire
O₂ :	oxygène
PAS :	<i>Platelet Additive Solution</i> (= solution additive de conservation des plaquettes)
PFC :	plasma frais congelé
PRP :	plasma riche en plaquettes
PSL :	produit sanguin labile
PTT :	Purpura Thrombotique Thrombopénique
PTI :	purpura thrombopénique idiopathique

Rh : Rhésus
RFNH : réaction fébrile non hémolytique
RTP : rendement transfusionnel plaquettaire
SA : semaines d'aménorrhée
SHU : syndrome hémolytique et urémique
TEG : thromboélastogramme
TM : transfusion massive
TACO : *Tranfusion acute circulatory overload* (= œdème pulmonaire de surcharge post-transfusionnel)
TRALI : *Tranfusion Related Acute Lung Injury* (=œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel)
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'Immunodéficiência humaine

* par simplification par rapport au texte des caractéristiques des PSL, le D de la dénomination abrégée signifiant « déleucocyté » a été retiré.

** par simplification par rapport au texte des caractéristiques des PSL, le SD de la dénomination abrégée signifiant « standard déleucocyté » a été retiré.

Préambule

Contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

Au cours des dix dernières années, un certain nombre de données nouvelles sont apparues, concernant d'une part les produits plaquettaires disponibles et d'autre part les conditions de leur utilisation, qui justifient des modifications consistantes des pratiques dans ce domaine.

C'est dans ce contexte que l'ANSM a proposé une actualisation des recommandations de bonne pratique et références : « Transfusion de plaquettes : produits, indications », établies par l'ANSM en 2003 (1).

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'approbation des produits sanguins labiles concernés.

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 et de Thérapeutique transfusionnelle, Association pour le Développement de la Transfusion sanguine), ainsi que l'Etablissement français du Sang et le Centre de Transfusion sanguine des Armées pour proposer des représentants susceptibles de participer aux groupes.

Le groupe de travail constitué par l'ANSM 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'ANSM. 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 HAS a été sollicitée par l'ANSM en 2013 pour finaliser l'écriture de ces recommandations, mettre en place une phase de lecture et la validation finale des recommandations.

Objectifs de la recommandation

L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2003 intitulée « Transfusions de plaquettes : produits, indications ».

Il s'agit d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés et d'harmoniser les pratiques professionnelles.

Les recommandations devront :

- Clarifier les champs de prescription de transfusion et de conseil transfusionnels ;
- Proposer des stratégies ciblées en fonction des populations de malades.

Cette recommandation vise à répondre, concernant les plaquettes aux questions suivantes :

- Quels sont les différents produits plaquettaires disponibles ?
- Quelles sont les transformations applicables aux produits plaquettaires ?
- Quelles sont les qualifications applicables aux produits plaquettaires ?
- Quels sont les critères de choix entre les différents types de produits plaquettaires ?
- Quelles sont les indications spécifiques des transformations et des qualifications des produits plaquettaires ?
- Quels sont les facteurs liés aux produits influençant la recirculation plaquettaire ?
- Comment gérer l'incompatibilité RH1 ?
- Quelle est la dose de plaquettes à transfuser ?
- Quels sont les effets indésirables chez le receveur ?
- Quelles sont les contre-indications et les précautions d'emploi ?
- Quelle est la surveillance biologique de la transfusion plaquettaire ?

Cette recommandation vise à répondre, dans le domaine péri-opératoire, aux questions suivantes :

- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion prophylactique de plaquettes en cas de thrombopénie avant un geste invasif ou une intervention chirurgicale ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie médicamenteuse ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie constitutionnelle ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusions de plaquettaire selon le geste invasif ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes en cas de transfusion massive ?

Cette recommandation vise à répondre, dans le domaine de l'hématologie et de l'oncologie, aux questions suivantes :

- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes au cours des thrombopénies centrales : hémopathies malignes, tumeurs solides et aplasies médullaires ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes au cours des thrombopénies périphériques ?

Cette recommandation vise à répondre, dans le domaine de la néonatalogie, aux questions suivantes :

- Quelles sont les particularités spécifiques à la transfusion de plaquettes à la période néonatale ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes chez le fœtus ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion de plaquettes chez le prématuré et le nouveau-né ?

Patients concernés

Toutes les personnes pouvant bénéficier d'une transfusion de plaquettes.

Professionnels concernés

Professionnels devant mettre en œuvre les recommandations.

Ensemble des prescripteurs potentiels de plaquettes, médecins et professionnels exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.

Introduction

Depuis le dernier document de recommandations sur les indications des transfusions de plaquettes en 2003 (1), des données nouvelles sont apparues, concernant d'une part les produits plaquettaires disponibles et d'autre part les conditions de leur utilisation, qui justifient des modifications consistantes des pratiques dans ce domaine.

Sur le plan de la sécurité des produits plaquettaires, la conception qui prévalait en 2003 était que les concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) étaient les produits les plus sûrs, essentiellement parce qu'ils permettaient la prise en charge transfusionnelle des patients avec un nombre de donneurs beaucoup plus restreint (6 à 8 fois moins) que les mélanges de concentrés de plaquettes (MCP), conférant ainsi une meilleure sécurité vis-à-vis de la transmission d'agents infectieux par transfusion sanguine. L'analyse des données d'hémovigilance impose de reconsidérer profondément cette affirmation qui avait légitimement prévalu depuis la fin des années 1980 et la prise de conscience des risques de transmission virale :

- Dans le domaine des effets indésirables receveurs, leur analyse sur la période de 2000 à 2006 montre une incidence globale deux fois supérieure avec les CPA comparés aux MCP. Parmi les diverses catégories d'effets indésirables, les réactions fébriles non hémolytiques, les allergies, les transfusions inefficaces, les surcharges, les TRALI, les accidents retardés et les accidents d'origine inconnue ont une incidence au moins deux fois supérieure pour les CPA ; seules les allo-immunisations anti-érythrocytaires ont une incidence supérieure après transfusion de MCP. Cette tendance est totalement confirmée sur la période de 2000 à 2013.
- Dans le domaine des effets indésirables donneurs, il est également apparu nettement à partir du moment où ils ont été systématiquement notifiés dans le cadre de l'hémovigilance que leur incidence était plus importante au cours des dons d'aphérèse que lors des dons de sang total.

Il faut également signaler dans le domaine de la sécurité, la disponibilité d'une technique d'inactivation d'agents pathogènes par procédé physico-chimique autorisée depuis 2005, ainsi que l'utilisation croissante de solutions de conservation permettant de réduire la quantité de plasma résiduel dans les CP.

Sur le plan de la qualité des produits plaquettaires, la conception qui prévalait encore en 2003 était que les qualités fonctionnelles des plaquettes des CPA étaient supérieures à celles des MCP. De fait, cette affirmation était exacte lorsque les MCP étaient préparés selon la technique historique mise au point au début des années 1960, consistant à préparer, à partir d'un don de sang total, un plasma riche en plaquettes, puis à séparer les plaquettes par une centrifugation relativement forte, aboutissant à une importante activation plaquettaire. Cette technique n'est plus employée en France depuis que les MCP sont préparés par l'extraction de la couche leuco-plaquettaire du sang total et la séparation des plaquettes à partir d'un mélange de 4 à 6 couches leucoplaquettaires par une centrifugation douce, préservant de manière optimale les qualités fonctionnelles des plaquettes. De surcroît, ce procédé permet de préparer des produits contenant beaucoup plus de plaquettes que la technique historique.

Enfin, les conditions de prise en charge clinique ont également évolué, dont nous ne citerons ici que deux exemples :

- Dans le domaine de l'onco-hématologie, si la majeure partie des études disponibles en 2003 relatives au seuil de plaquettes pour la transfusion prophylactique reste d'actualité,

des études importantes ont abordé la question de la posologie par transfusion et remis en question le bien-fondé des posologies élevées préconisées en 2003.

- Dans le domaine de la traumatologie et plus généralement des transfusions massives, de nombreuses études réalisées entre 2004 et 2011 soulignent l'importance d'une transfusion raisonnée et précoce de CP.

1. Les différents produits plaquettaires disponibles

1.1 Les concentrés plaquettaires homologues

1.1.1 Origine et méthode de préparation des CP homologues

Deux types de concentrés plaquettaires (CP) sont autorisés en France : le mélange de concentrés de plaquettes (MCP) issus de plusieurs dons de sang total et le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) issu d'un seul don d'aphérèse.

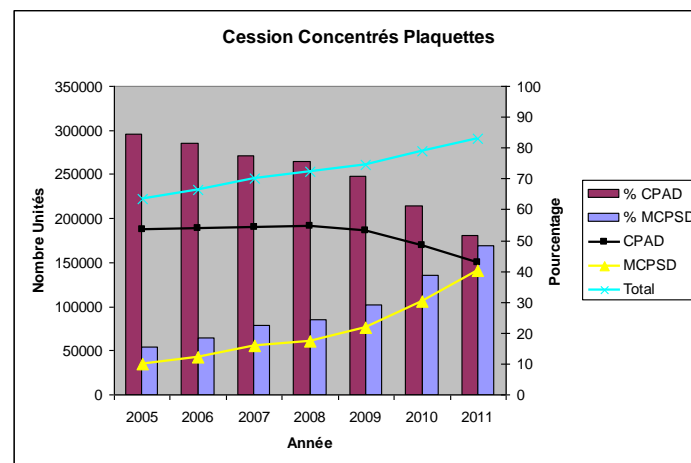
Dans les deux cas, les CP proviennent de donneurs dont la sélection a été faite conformément aux bonnes pratiques de prélèvement (2) et aux critères de sélection des donneurs (3).

Depuis mai 2011, dans l'objectif de réduire le risque de TRALI, les CPA proviennent de donneurs masculins, de femmes nulligestes et enfin de femmes ayant eu des enfants, mais testées pour la présence d'anticorps anti-HLA de classe I et II (seules les femmes sans anticorps anti-HLA sont prélevées). Les MCP proviennent soit de donneurs masculins, soit, au plus, de deux donneurs féminins.

Depuis la précédente version des recommandations, la répartition de la cession des concentrés plaquettaires en fonction de leur origine (aphérèse ou mélange) a progressivement évolué. Entre 2005 et 2011, elle est passée d'une répartition inégale : 85 % CPA pour 15 % MCP à une répartition équivalente (50/50) (cf. graphique ci-dessous).

Cette évolution de cession s'est faite conjointement à la généralisation de l'utilisation des solutions additives de conservation pour les deux types de concentrés plaquettaires, et au déploiement de techniques de préparation automatisée pour les MCP.

Figure 1 : Cession de concentrés de plaquettes



(Chiffres tirés des rapports d'activité de l'EFS).

Tous les dons de sang font l'objet de tests de dépistage des maladies infectieuses transmissibles majeures (recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc, des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, des anticorps anti-VHC, des anticorps anti-HTLV-I, et anti-HTLV-II, sérologie de la syphilis). Depuis le 1^{er} octobre 2001, la détection du génome du VIH et du VHC est obligatoire. Depuis 2010, la détection génomique virale du VHB est également réalisée sur tous les dons. Par ailleurs, chez certains donneurs, il est également effectué la recherche des anticorps antipaludéens et/ou anti-*Trypanosoma cruzi*.

La possibilité de transmission par les CP du prion responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et d'agents infectieux émergents ou non encore identifiés ne peut pas être totalement écartée et justifie à la fois les efforts de déleucocytation dans la préparation du CP et une grande attention dans le respect des indications (4). La déleucocytation vise notamment la prévention de la transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des virus intracellulaires. Elle consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes du CP selon un procédé approuvé par l'ANSM.

Pour le CP à finalité thérapeutique directe, le contenu maximal en leucocytes résiduels est de 1×10^6 par unité. Ce contenu doit être respecté au minimum pour 95 % de la production (estimation faite avec un degré de confiance de 97 % (5)). Les CP délivrés en France sont tous déleucocytés depuis avril 1998. Les données du contrôle qualité national organisé par l'EFS permettent d'estimer que le contenu maximal de 1×10^6 par unité est respecté pour 98,9 % et 98,5 % de la production de CPA et MCP respectivement¹.

Depuis juillet 2005, une nouvelle méthode d'inactivation des agents pathogènes potentiellement présents dans le CP a été approuvée par l'ANSM. Cette méthode consistant en un traitement physico-chimique des CP avec un psoralène puis une illumination en UVA (procédé Intercept) vise à réduire le risque de transmission d'un certain nombre d'agents pathogènes.

► Le concentré de plaquettes d'aphérèse : CPA

Le CPA 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 aphérèse). Des dons d'aphérèses mixtes permettent de recueillir au cours du même don un CP et un concentré de globules rouges (CGR), un CP et un plasma ou un CP, un CGR et un plasma simultanément. Le CPA contient toujours un anticoagulant de type ACD (acide citrique, citrate, dextrose).

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 d'un CPA dépend :

- du donneur, et en particulier de sa numération plaquettaire (NP) avant le don (6). La concentration de plaquettes doit être supérieure ou égale à $150 \times 10^9/L$, sauf dérogation (5) ;
- du type et de la programmation du séparateur utilisé;
- de la durée de l'aphérèse (prélèvement du donneur allant de 1 heure à 2 heures 30 minutes).

Le contenu en plaquettes du CPA est toujours supérieur ou égal à 2×10^{11} plaquettes pour les CP classiques et à $2,2 \times 10^{11}$ plaquettes pour les CPA ayant eu la transformation « Atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique » (5). Cette valeur est contrôlée systématiquement et figure sur l'étiquette du PSL (5). Cette information permet au site de délivrance d'adapter la délivrance au poids du receveur et au clinicien de mesurer l'efficacité de la transfusion par le calcul du rendement transfusionnel plaquettaire. Le contenu détermine également le calcul du prix de cession défini par la réglementation française (7, 8).

In vitro, les études réalisées sur des plaquettes obtenues par aphérèse montrent des perturbations modérées des tests fonctionnels considérées comme compatibles avec une utilisation clinique (9) : diminution de l'agrégation (10-12), augmentation de la libération de β -thromboglobuline (10, 11), augmentation de l'expression d'une glycoprotéine membranaire

¹ Chabanel A, Sillam M. Contrôle qualité des produits sanguins labiles. Bilan national 2010. Document interne EFS, septembre 2011.

d'activation, la GP140 ou P-sélectine (13-15) ainsi que d'autres modifications de glycoprotéines membranaires traduisant une activation plaquettaire (14, 15) qui reste cependant compatible avec une utilisation clinique.

Ces tests sont également utilisés pour évaluer les lésions et l'activation plaquettaire au cours de la conservation.

L'introduction des solutions additives de conservation de troisième génération (PAS III M ou SSP+ et Composol), ne modifie pas significativement l'évolution *in vitro* des fonctions plaquettaires (16-21).

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, 22-24).

► Le mélange de concentrés de plaquettes: MCP

Le MCP provient du mélange de 4 à 6 couches leucoplaquettaires (la réglementation en prévoit 6 au maximum) de même groupe ABO issues de l'extraction *in vitro* des plaquettes contenues dans un don de sang total. Le MCP contient toujours un anticoagulant de type CPDA (citrate, phosphate, dextrose, adénine).

L'introduction des solutions additives de conservation de troisième génération (PAS III M ou SSP+ et Composol) ne modifie pas significativement l'évolution *in vitro* des fonctions plaquettaires (16-21).

Le contenu en plaquettes du MCP est toujours supérieur ou égal à 1×10^{11} plaquettes sauf pour les MCP ayant eu la transformation « Atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique », qui doivent contenir au moins $2,2 \times 10^{11}$ plaquettes. Cette valeur est contrôlée systématiquement et figure sur l'étiquette du PSL (5). Cette information permet d'adapter la délivrance au poids du receveur et de mesurer l'efficacité de la transfusion par le calcul du rendement transfusionnel plaquettaire. Le contenu détermine également le calcul du prix de cession défini par la réglementation française (7, 8).

A la préparation manuelle des MCP se sont ajoutées depuis 2006 des techniques de préparation semi-automatisées qui permettent d'optimiser la récupération des plaquettes présentes dans les couches leuco-plaquettaires (LCP) ainsi que la préparation finale des MCP (25-27). Ce mode de préparation a considérablement amélioré les qualités fonctionnelles de ces MCP et la tolérance de ces produits par rapport à ceux préparés à partir de PRP (mode de préparation encore utilisée dans certains pays, hors d'Europe).

1.1.2 Composition et volume des CP homologues

Le volume calculé de chaque CP est indiqué sur l'étiquette du PSL. Il est défini réglementairement et doit être compris entre 80 mL et 600 mL pour le MCP et inférieur ou égal à 600 mL pour le CPA.

Depuis avril 1998, les CP homologues sont tous « déleucocytés » soit au cours de la procédure d'aphérèse soit par filtration additionnelle. La leucoréduction doit aboutir à un chiffre de leucocytes résiduels $\leq 1 \times 10^6$ par CP.

Depuis 2005, différentes solutions de conservation des plaquettes (Intersol, T-Sol, SSP, SSP+) sont approuvées pour la préparation et la conservation des CP afin de se substituer au plasma et contribuer à la diminution de certains événements indésirables (EIR de type

frisson-fièvre, réactions allergiques, TRALI) pouvant être liés à la transfusion de CP (cf tableau 3 détaillé en 1.3.1). La tendance observée récemment tend vers l'utilisation majoritaire, voire exclusive, des solutions additives de conservation. Les proportions de concentrés préparés en plasma *versus* solution additive se sont inversées entre 2010 et 2011 (31 % des CPA et 79 % des MCP ont été préparés avec une solution additive de conservation en 2010 contre 75 % des CPA et 98 % des MCP en 2011) (28). De plus, le procédé d'inactivation des agents pathogènes par Amotosalen + UVA (procédé Intercept) nécessite obligatoirement l'usage d'une solution additive de conservation (Intersol ou SSP+) pour garantir l'efficacité d'inactivation des agents pathogènes éventuellement présents dans les concentrés plaquettaires.

Une synthèse de la composition des différents CP homologues est présentée dans le tableau ci-dessous. Les données sont extraites des dossiers d'évaluation soumis à l'ANSM (les valeurs indiquées correspondent à la moyenne de 30 CP contrôlés dans le cas des dossiers de type B et 15 CP pour les dossiers de type C). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.

Tableau 1 : Composition des différents CP homologues.

Paramètres	unités	CPA	CPA-IA	MCP	MCP-IA	Caractéristiques
N		31	16	30	16	
Volume	mL	392 \pm 55	335 \pm 12	316 \pm 15	372 \pm 10	\leq 600 pour le CPA 80 – 600 pour le MCP
Contenu en plaquettes	10^{11} /unité	4.87 \pm 1.07	4.35 \pm 0.91	4.4 \pm 1.0	4.09 \pm 0.42	\geq 2. 10^{11} pour le CPA \geq 1. 10^{11} pour le MCP 2,2 à 6. 10^{11} pour le CPA-IA et le MCP-IA
Contenu en leucocytes	10^6 /unité	0.021 \pm 0.006	0.076 \pm 0.066	0.02 \pm 0.01	0.039 \pm 0.033	$<$ 1. 10^6
pH corrigé à +22°C		7.4 \pm 0.1	7.08 \pm 0.15	7.2 \pm 0.04	7.25 \pm 0.07	\geq 6,4 à la fin de la durée de conservation

Par ailleurs, les données du Contrôle Qualité de l'établissement français du sang (EFS) pour l'année 2010² (données en moyenne \pm écart type sauf * médiane) sont également fournies dans le tableau 2 ci-après.

² Chabanel A, Sillam M. Contrôle qualité des produits sanguins labiles. Bilan national 2010. Document interne EFS, septembre 2011.

Tableau 2 : Données du contrôle qualité de l'EFS pour l'année 2012.

Paramètres	Unités	CPA tout séparateur confondu	MCP toute méthode confondue
N		12670	4677
Volume	mL	367 ± 59	329 ± 31
Contenu en plaquettes	10 ¹¹ /unité	4,8 ± 1,2	4,1 ± 0,6
Contenu en leucocytes résiduels	10 ⁶ /unité	0,04*	0,04*
pH corrigé à +22°C		7,1 ± 0,3**	6,9 ± 0,2***

** n = 839 analyses des CPA entre J4 et J6 inclus.

*** n = 1055 analyses des MCP entre J4 et J6 inclus.

1.1.3 Conservation des CP homologues

La température de conservation des CP est comprise entre +20°C et +24°C.

Au site de délivrance, le CP homologue est conservé à cette température sous agitation lente et continue pour une durée maximale de 5 jours (le décompte du nombre de jours se fait à partir du jour et de l'heure de fin du prélèvement).

Au moment de la délivrance, une vérification visuelle est effectuée afin d'éliminer les poches présentant des défauts ou dont l'aspect du contenu serait suspect, du fait notamment :

- de l'absence de tournoiement lors de l'agitation douce ;
- de l'altération de la couleur ;
- de l'aspect coagulé.

Si une phase de transport intervient, elle se fait à une température aussi proche que possible de la température de conservation (entre 20 et 24°C). Plusieurs travaux ont montré *in vitro* l'absence d'effet négatif sur la qualité des CP lorsque l'agitation continue est interrompue pendant la durée du transport (29-31).

A réception dans le service de soins, les CP doivent être transfusés au plus tôt.

Si les CP doivent être conservés, la conservation se fait à température ambiante pour une durée maximale de 6 heures. Parfois la durée avant péremption est inférieure à 6 heures particulièrement si une transformation, par exemple une déplasmatisation, a eu lieu. L'agitation continue peut être interrompue, sans dommage pour les plaquettes, pendant la durée de conservation après réception dans le service de soins.

1.2 Le concentré de plaquettes autologues d'aphérèse

1.2.1 Préparation

Le CPA autologue est systématiquement prélevé avec un dispositif clos en aphérèse plaquettaire.

Le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) autologue provient de l'extraction sélective des plaquettes, *ex vivo*, grâce à un séparateur de cellules qui restitue au patient ses globules rouges, et une partie plus ou moins importante de son plasma. Le CPA autologue contient toujours un anticoagulant de type ACD (acide citrique, citrate, dextrose). Le contenu en plaquettes du CPA autologue est toujours supérieur ou égal à 2×10^{11} plaquettes.

La déleucocytation du produit n'est pas systématique.

1.2.2 Conditionnement

Le CPA autologue a un volume maximal de 600 mL.

1.2.3 Conservation

La température de conservation des CP est comprise entre +20°C et +24°C.

A l'ETS, le CPA autologue est conservé à cette température sous agitation lente et continue. Sa durée de conservation est de 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.

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, le CP doit être maintenu à une température aussi proche que possible de la température de conservation. Même si la durée de conservation est de 6 heures maximum à température ambiante, les CP doivent être transfusés immédiatement dès réception dans le service (2).

La durée de conservation est susceptible d'être modifiée par les différentes transformations réalisables avant délivrance du CPA autologue.

La date et l'heure de péremption du CPA autologue sont indiquées sur l'étiquette du produit.

1.3 Transformations

Une « transformation » est une opération complémentaire du processus de préparation initiale appliquée à un CP permettant d'obtenir un ou plusieurs autres CP dont les caractéristiques ont été modifiées en quantité (nombre de plaquettes, volume, milieu de suspension) ou en qualité (déplasmatisation, irradiation, etc.). Une transformation peut modifier la durée de conservation du produit avant utilisation.

Les transformations des CP sont listées dans l'ordre de fréquence de leur réalisation.

1.3.1 Transformation « Addition d'une solution supplémentaire de conservation »

Elle consiste en la substitution partielle du plasma par une solution additive de conservation. Son addition a lieu après la soustraction de plasma ou au moment de la constitution du mélange. Chaque solution de conservation autorisée dans la préparation des CP a fait l'objet d'une évaluation préalable par l'ANSM.

Tableau 3 : Solutions de conservation des plaquettes.

solutions de conservation Plaquettes			
	PAS II	PAS III	PAS III M
	SSP autorisée en 2007 T-Sol autorisée en 2001/2002	Intersol autorisée en 2005	SSP+ autorisée en 2009
Ratio Plasma/SC	30 à 50 % plasma	32 à 47% plasma	20 à 40% plasma
NaCl	115.5	77.3	69.3
KCl			5
MgCl ₂			1.5
Na ₃ citrate	10	10.8	10.8
Na phosphate		28.2	28.2
Na acetate	30	32.5	32.5

L'addition d'une solution supplémentaire de conservation permet de réduire le volume de plasma présent dans les CP, ce qui contribue à la diminution de certains effets indésirables (EIR de type réactions allergiques, TRALI) pouvant être liés à la transfusion de CP.

Proposition pour le texte des recommandations :

Elle consiste en la substitution partielle du plasma par une solution additive de conservation. Son addition a lieu après la soustraction de plasma ou au moment de la constitution du mélange. Les conditions d'addition de cette solution sont validées par l'ANSM.

Depuis 2005, différentes solutions de conservation des plaquettes (Intersol, T-Sol, SSP, SSP+) sont approuvées pour la préparation et la conservation des CP afin de réduire le volume de plasma, ce qui contribue à la diminution de certains effets indésirables (EIR de type réactions allergiques, TRALI) pouvant être liés à la transfusion de CP.

Selon les caractéristiques de la solution additive de conservation, le ratio plasma / solution supplémentaire de conservation doit être adapté pour maintenir les qualités fonctionnelles des plaquettes. On retrouve dans le CP entre 20 et 47 % de plasma résiduel selon la solution de conservation et l'automate d'aphérèse.

1.3.2 Transformation « Irradié »

L'irradiation consiste en une exposition aux radiations ionisantes à une dose minimum de 25 Gy et maximum de 45 Gy. Elle ne modifie pas la date de péremption des CP.

L'irradiation permet d'inactiver la fonction proliférative des lymphocytes résiduels présents dans les produits en tant que contaminants et donc de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle chez le receveur. Une dose de 25 Gy minimum est requise en France, des cas de GVH directement liés à la transfusion ayant été publiés avec des produits irradiés à 15 Gy (32, 33). Des cas ont également été décrits avec des produits déleucocytés (34-38). L'irradiation jusqu'à 50 Gy n'affecte pas de manière significative les fonctions plaquettaires ni *in vitro*, ni *in vivo* (9, 39-43).

Depuis octobre 2009, le traitement des CP par Amotosalen + UVA (procédé Intercept) est considéré comme équivalent à l'irradiation pour inactiver les lymphocytes T résiduels présents dans la poche et ainsi prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). En effet, il a d'abord été établi que la prolifération lymphocytaire était profondément inhibée (44). Puis, il a été établi dans un modèle de réaction du greffon contre l'hôte (GvH) expérimental, que le traitement par Amotosalen et exposition aux UVA, dans les conditions autorisées d'inactivation des pathogènes prévient l'apparition de la GVH (45-47).

Proposition pour le texte des recommandations :

L'irradiation consiste en une exposition à une dose de radiations ionisantes, de 25 Gy à 45 Gy. Elle n'affecte pas la date de péremption des CP. Il ne faut pas irradier les produits faisant l'objet d'un traitement d'inactivation des pathogènes par Amotosalen-UVA.

1.3.3 Transformation « Divisé »

Proposition pour le texte des recommandations :

Elle consiste à diviser aseptiquement un CPA en deux unités adultes utilisables indépendamment. Elle n'affecte pas la date de péremption des CP.

1.3.4 Transformation « Préparation pédiatrique »

La préparation pédiatrique permet d'adapter la quantité transfusée au poids de l'enfant, sans modifier la concentration cellulaire.

Proposition pour le texte des recommandations :

Elle consiste à diviser aseptiquement un CPA en plusieurs unités pédiatriques utilisables séparément, sans descendre théoriquement en dessous de 50 mL par poche. Elle n'affecte pas la date de péremption des CP.

1.3.5 Transformation « Atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique »

Elle consiste à exposer le CP à des agents physiques ou chimiques en vue d'atténuer le risque de transmission des agents pathogènes potentiellement présents dans le CP ; quelle que soit la méthode utilisée, elle doit être approuvée par l'ANSM.

A ce jour, une seule technique est autorisée par l'ANSM. La technique Intercept consiste à ajouter une solution d'Amotosalen dans un concentré plaquettaire suspendu dans un mélange correspondant à un ratio de 65 % de solution supplémentaire de conservation (InterSol ou SSP+) et de 35 % de plasma. Le concentré plaquettaire traité doit contenir entre $2,2$ à 6×10^{11} plaquettes dans 300 à 420 mL avec une quantité de globules rouges contaminants $< 4 \times 10^6$ /mL.

Le psoralène se lie de façon réversible aux acides nucléiques. La concentration finale apte à assurer l'inactivation d'agents pathogènes est de 150 μ M.

Le dispositif d'illumination délivre une dose cible de 3 joules/cm² à une longueur d'onde de 320-400 nm. Après illumination de la poche de CP, se forment des liaisons covalentes irréversibles, entre le psoralène et les bases pyrimidiques des acides nucléiques des agents pathogènes, qui entraînent la dénaturation de ces acides nucléiques.

Une étape d'adsorption, pendant laquelle la suspension de plaquettes est incubée au contact de billes adsorbantes, après le traitement photochimique, pendant 6 à 16 heures, réduit de plus de 99 % le taux de psoralène résiduel dans les CP (taux résiduel $< 2 \mu$ M).

► Action vis-à-vis des agents transmissibles non conventionnels (ATNC)

La déleucocytation et la sélection des donneurs participent à la réduction du risque de transmission du prion responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). L'analyse de risque est régulièrement réévaluée par l'ANSM.

A ce stade, il n'existe pas d'autre technique disposant d'une étape de sécurisation ayant une action sur les ATNC et pouvant être intégrée dans le procédé de préparation des concentrés de plaquettes.

► Action sur les virus

L'évaluation de l'efficacité d'une étape de sécurisation vis-à-vis d'un pathogène donné se fonde sur les données disponibles dans la littérature et la démonstration formelle à l'aide d'un modèle réduit à l'échelle du laboratoire.

C'est sur la base de ces données que le Groupe de Travail Sécurité virale de l'ANSM juge de l'efficacité d'un procédé vis-à-vis d'un virus. Une étape est considérée comme efficace lorsqu'elle réduit d'au moins $4 \log_{10}$ (10.000x) une charge virale (Note Directrice de l'EMA CPMP/BWP/268/95 du 14 février 1996). Ce niveau d'efficacité est à mettre en regard des charges virales initiales possibles dans un don de sang.

Sur les virus enveloppés, le traitement Amotosalen + UVA permet d'obtenir une inactivation significative sur tous les virus modèles étudiés, représentatifs notamment des virus VIH-1/2, des virus HTLV-I/II, du virus de l'hépatite B, du virus de l'hépatite C et des herpesvirus (CMV notamment). Le procédé a été démontré efficace sur les virus du chikungunya, de l'influenza A, et sur le West Nile virus et il en est vraisemblablement de même pour d'autres virus enveloppés tels que celui de la dengue.

Le traitement est efficace sur les virus enveloppés, même si comme toute méthode d'inactivation, l'efficacité du traitement peut être limitée en présence de charges virales élevées, parfois retrouvées lors des phases précoces de primo-infection. L'efficacité peut

également être limitée pour les virus intra-cellulaires ; bien que pour ce dernier risque, il faut rappeler l'existence d'une diminution des virus intra-cellulaires par déleucocytation avant le traitement d'inactivation.

Le traitement photochimique n'a pas démontré d'efficacité sur la majeure partie des virus nus étudiés, des facteurs de réduction virale significatifs n'étant obtenus qu'avec deux modèles viraux (virus Blue Tongue de type I et Adénovirus 5).

Sur la base des études de validation *in vitro*, ce traitement photochimique est donc considéré comme étant dépourvu d'efficacité sur l'ensemble des virus nus et notamment ceux potentiellement présents dans les plaquettes, le plasma résiduel ou les leucocytes résiduels comme le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite E et le parvovirus B19.

► Action sur les parasites

Les données disponibles concernent *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana* et *Leishmania major*.

Ces données ainsi que les procédures d'évaluation du procédé d'inactivation sont satisfaisantes pour *Trypanosoma cruzi*. Il en est de même pour *Leishmania mexicana* et *Leishmania major*.

Les résultats sont moins satisfaisants pour *Plasmodium falciparum* puisqu'il persiste des parasites capables de se multiplier, même après réduction de la charge initiale de 7 log. Il semble que la concentration du photosensibilisateur S-59, ou la dose d'irradiation ne soit pas complètement adaptée à l'inactivation totale. Toutefois, il est très improbable d'avoir une charge parasitaire supérieure à 7 log dans les CP en solution additive de conservation.

► Action sur les bactéries

La démonstration de l'efficacité *in vitro* de l'inactivation bactérienne repose essentiellement sur des tests de surcharge avec les souches bactériennes. A une seule exception, les souches utilisées ont toutes été isolées chez des patients septicémiques (8 gram - et 6 gram+).

Une comparaison des résultats de facteur de réduction obtenus entre les études de validation bactérienne et les études de validation virale, ces dernières objectivant bien l'efficacité du système, montre que les études de validation bactérienne apportent une démonstration significative et peuvent préjuger d'une efficacité *in vivo*, même si la démonstration complète ne peut être apportée qu'avec un recul suffisant de données d'hémovigilance.

Les résultats sont fournis dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Inactivation bactérienne

Bactérie testée	Classification	Action du traitement
<i>Borrelia burgdorferi</i>	bactéries gram-négatif	Efficace
<i>Serratia marcescens</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Salmonella choleraesuis</i>		
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Yersinia enterocolitica</i>		
<i>Enterobacter cloacae</i>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	bactéries gram-positif	Efficace
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Corynebacterium minutissimum</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	bactéries gram-négatif	Très peu efficace
<i>Bacillus cereus</i>	bactéries gram-positif	formes sporulées non inactivées

Comme toute méthode d'atténuation, l'efficacité du traitement peut être limitée en présence de charges bactériennes très élevées et elle peut être tributaire de la souche présente dans le PSL.

Certaines des bactéries responsables d'IBTT n'ont pas été testées (*Acinetobacter* spp, *Enterococcus faecalis*, *Serratia* spp...) ou ne sont pas inactivées par ce traitement (*Bacillus cereus* sous forme de spores).

► Inactivation des lymphocytes T

La technique a été évaluée et considérée comme équivalente à l'irradiation pour inactiver les lymphocytes T résiduels. Cette propriété permet de ne pas utiliser la transformation irradiation pour les CP-IA chez les patients à risque de GVH (cf chapitre 1.3.2).

Proposition pour le texte des recommandations :

Cette transformation consiste à exposer le produit à des agents physiques ou chimiques en vue d'atténuer le risque de transmission des agents pathogènes potentiellement présents dans le CP par un mécanisme d'inactivation qui empêche la réplication des acides nucléiques.

Dans la suite du texte, nous retiendrons le terme générique « inactivation des pathogènes ».

A ce jour, seule la technique faisant intervenir un psoralène (Amotosalen) et une illumination par la lumière ultraviolette (UV-A) est autorisée pour cette transformation des CP. De plus, cette transformation permet d'inactiver les lymphocytes T résiduels (équivalent à l'irradiation gamma ou X depuis octobre 2009).

1.3.6 Transformation « Déplasmatisé »

Elle consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un CP. Elle comporte une ou plusieurs étapes de lavage avec une remise en suspension des éléments cellulaires dans une solution additive qui préserve les qualités fonctionnelles des plaquettes. Après déplasmatisation, la péremption survient dans un délai maximum de 6 heures.

Le contenu minimal en plaquettes est de $1,5 \times 10^{11}$ par unité avec une quantité résiduelle totale de protéines extracellulaires inférieure ou égale à 0,5 g (5).

Les CP déplasmatisés ont l'inconvénient d'une diminution de rendement post-transfusionnel et d'une durée de conservation raccourcie.

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 ($p < 0,001$) (48). 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 (49). 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 $11,5 \pm 8,0$; $p < 0,05$). Enfin, dans une étude plus récente impliquant 62 patients ayant reçu successivement un CP standard (plaquettes en suspension dans leur plasma) et un CP déplasmatisé, la recirculation plaquettaire à 24 heures est réduite de 40 % avec ce dernier (50).

Proposition pour le texte des recommandations :

Elle consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un CP afin de le remplacer par une solution additive et de ramener la quantité de protéines extracellulaires en dessous de 0,5 g par produit.

Les CP déplasmatisés ont l'inconvénient d'une diminution importante de rendement post-transfusionnel et d'une durée de conservation raccourcie (6 heures après la fin de la transformation).

1.3.7 Transformation « Réduction de volume »

Elle consiste à éliminer aseptiquement, sans lavage, une partie du milieu de suspension (plasma ou mélange plasma/solution additive de conservation) d'un CP. Elle peut comporter une étape de centrifugation.

Le CP réduit de volume permet de diminuer le risque de surcharge volémique chez un receveur soumis à une restriction des apports.

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. Les normes de concentration cellulaire n'étant plus respectées, la péremption intervient au bout de 6 heures réglementairement, pour minimiser la diminution de la recirculation en lien avec le traitement, bien que certaines publications récentes considèrent comme possible sous certaines conditions de les conserver jusqu'à 48 heures (51, 52). Une réduction de volume importante peut entraîner une perte en plaquettes, mais celle-ci ne doit pas réglementairement excéder 20 % (5).

Proposition pour le texte des recommandations :

Elle consiste à éliminer aseptiquement, sans lavage, une partie du milieu de suspension (plasma ou mélange plasma/solution additive de conservation) d'un CP.

Le volume final est fixé en concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel, au cas par cas.

Les CP réduits de volume ont l'inconvénient d'une diminution de rendement post-transfusionnel et d'une durée de conservation raccourcie (6 heures après la fin de la transformation).

1.3.8 Transformation « Cryoconservation »

Elle consiste à congeler, conserver et décongeler aseptiquement un CPA phénotypé en présence d'un cryoprotecteur. La congélation des CPA phénotypés intervient dès que possible après la fin du prélèvement et au plus tard dans les 24 heures.

La durée maximale de conservation est 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.

Cette transformation entraîne simultanément une déplasmatisation. Le délai d'obtention du produit décongelé est long en raison des étapes de lavages. Les CPA décongelés ont un rendement transfusionnel de l'ordre de 50 % par rapport à un CPA frais et leur durée de conservation est de 6 heures). Aussi, son utilisation doit être la plus précoce possible. Cette transformation est la seule applicable aux CPA autologues.

Proposition pour le texte des recommandations :

La technique de cryoconservation consiste à mettre en présence les CP avec un cryoprotecteur (DMSO) en vue de leur conservation prolongée.

Un nombre restreint de sites EFS pratiquent cette transformation.

Lors de la décongélation, les étapes de lavage permettent d'éliminer le cryoprotecteur utilisé pour la conservation et entraînent simultanément une déplasmatisation.

Le délai d'obtention du produit décongelé est long en raison des étapes de lavages et du délai d'acheminement. Les CPA décongelés ont un rendement transfusionnel de l'ordre de 50 % par rapport à un CPA frais et leur durée de conservation est brève (6 heures).

1.4 Qualifications

Une « qualification » est une opération consistant soit à affecter une spécificité complémentaire au CP soit à sélectionner pour le receveur le CP le plus adéquat possible. Elle ne modifie ni le contenu ni la date de péremption du produit. Les transformations et les qualifications liées au don sont associables et cumulables entre elles.

Les qualifications applicables aux CP sont listées dans l'ordre de fréquence de leur réalisation.

1.4.1 Qualification « CMV négatif »

Voir annexe 1. Voir également le chapitre « néonatalogie ».

Proposition pour le texte des recommandations :

La qualification cytomégalovirus (CMV) négatif s'applique aux PSL cellulaires homologues à finalité thérapeutique directe et aux produits issus de leurs transformations provenant de donneurs chez qui les résultats de la recherche d'anticorps anti-cytomégalovirus sont négatifs au moment du prélèvement.

La déleucocytation, généralisée en France pour tous les PSL, assure une prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients, (y-compris les patients considérés à risque de faire une infection grave). Aucune étude ne montre une supériorité de l'adjonction de la qualification CMV négatif sur la déleucocytation telle qu'elle est pratiquée actuellement en France.

AE

Il n'y a pas lieu de prescrire la qualification CMV négatif pour les CP.

1.4.2 Qualification « Phénotypé »

Elle s'applique aux CPA pour lesquels une ou des déterminations d'antigènes de systèmes de groupes sanguins ont été effectuées en plus du groupe ABO et de l'antigène RH 1 (Rh D).

En pratique, ce sont les phénotypes dans le système HLA (antigènes de classe I) ou dans les systèmes antigéniques spécifiques aux plaquettes (antigènes HPA) qui sont concernés. Cette qualification ne peut donc s'appliquer qu'aux CPA.

Proposition pour le texte des recommandations :

Réglementairement, cette qualification s'applique lorsqu'une ou des déterminations d'antigènes sont effectuées, en plus du groupe ABO et de l'antigène RH1 (Rh D). En pratique, dans le cas des CPA (la qualification n'est dans la réalité pas applicable aux MCP), ce sont les phénotypes dans les systèmes HLA et HPA qui sont concernés par cette qualification.

1.4.3 Qualification « Compatibilisé »

Elle s'applique aux CPA pour lesquels une épreuve directe de compatibilité au laboratoire entre le sérum du receveur et le sang du donneur a été réalisée. La qualification « Compatibilisé » ne peut être acquise que si le produit est effectivement compatible.

Cette qualification est réservée aux CPA et le plus souvent en complément de la qualification phénotypée. 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.

Proposition pour le texte des recommandations :

Elle s'applique aux CPA pour lesquels une épreuve directe de compatibilité au laboratoire entre le sérum du receveur et les lymphocytes du donneur (pour le HLA) ou les plaquettes du donneur (pour le HPA) a été réalisée. Cette qualification vient le plus souvent en complément du phénotypage.

1.5 Critères de choix entre les différents types de produits plaquettaires

1.5.1 Sécurité transfusionnelle des CPA et des MCPS

► Transmission d'agents infectieux

En termes de transmission d'agents infectieux, l'utilisation des CPA est théoriquement plus sécuritaire, en lien avec le fait qu'ils 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^{er} juillet 2001, et du virus de l'hépatite B depuis 2010, le risque de transmission estimé pour ces trois virus est respectivement de 1/12 500 000, 1/2 950 000 et 1/1 000 000 unités transfusées (53). Sur la période 2010-2012, les risques résiduels ont été estimés par la méthode « taux d'incidence/fenêtre silencieuse » à 1/2 500 000 dons pour le VHB, 1/2 750 000 dons pour le VIH et à 1/10 000 000 dons pour le VHC. Depuis la mise en place du DGV pour le VHB les risques résiduels VIH et VHB sont maintenant très proches. Pour l'HTLV, sans prise en compte de la déleucocytation, il a été estimé à 1/20 000 000 dons (information officielle : site INVS).
- 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 (54).
- Cet avantage théorique n'est cependant pas retrouvé par les données d'hémovigilance récentes, et notamment en 2012 (28), année au cours de laquelle le nombre de CPA et de MCPS délivrés étaient très proches, respectivement de 145728 et 150874 :
 - Le nombre de cas d'infection bactériennes transmises par transfusion (IBTT) en 2012 : 5 avec des CPA et 2 avec des MCPS ;
 - Le nombre de déclarations de transmission de virus de l'hépatite E : 1 avec un CPA et 1 avec un MCPS.

► Allo-immunisation HLA

L'exposition allo-antigénique à laquelle est soumise le receveur est réduite par l'utilisation de CPA. 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 (55, 56). D'autre part, une seule étude ancienne a infirmé ce point (57), alors que trois autres études randomisées, deux avec de petits effectifs (58, 59), et une avec un effectif plus large (niveau de preuve 1) (60), ont confirmé l'absence de différence en termes d'allo-immunisation entre MCP déleucocytés et CPA déleucocytés.

► Effets indésirables receveurs de façon générale

Les données de la littérature sont assez complexes à analyser, étant donné la grande variabilité de moyens de préparation des CP. Il est donc sûrement plus instructif de prendre en compte dans ce domaine les résultats des déclarations d'hémovigilance, plus représentatives des produits effectivement utilisés en France. Ces données, qui sont détaillées dans la section 1.11, ne montrent pas de supériorité des CPA sur les MCPS en matière d'effets indésirables receveurs.

1.5.2 Efficacité transfusionnelle des CPA et des MCPS

Une étude contrôlée et randomisée réalisée à partir de petits effectifs (niveau de preuve 2) a montré une supériorité des CPA sur les MCP (58). 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 et MCP pour la fréquence de l'allo-immunisation anti-HLA et la fréquence des états réfractaires (60). De ce point de vue, on peut donc retenir l'équivalence des CPA et des MCP, tous déleucocytés, utilisés en France depuis 1998.

En revanche, chez les patients déjà 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 (61). 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 (62). 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 (63-65), de plaquettes de phénotype inconnu mais qui ont fait l'objet d'un test de compatibilité prétransfusionnel contre le sérum du receveur (66-68), ou de plaquettes de phénotype sélectionné sur la spécificité du ou des anticorps identifiés chez le patient (69).

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 ou un donneur recherché dans la famille en cas de phénotype peu fréquents. 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 (70-72), et un peu plus élevée (3,8 – 8 %) dans deux études plus récentes (73, 74).

1.5.3 Sécurité des donneurs

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 (75). 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 % (76). 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 (77). Les données françaises disponibles ne permettent pas de comparer directement ces résultats à ceux observés en France.

Il est également vrai pour la France, que le risque donneur est plus grand lors de l'aphérèse que pour le don de sang. Il est désormais déclaré à l'hémovigilance sous la dénomination d'effet indésirable donneur (EID). Les données du rapport d'activité d'hémovigilance de l'ANSM pour l'année 2012 montrent une incidence d'effets indésirables graves chez les donneurs (EIGD) de 128,1 / 100,000 dans le cas du don de sang total (don qui permet de préparer les MCPS) et de 181,7 / 100,000 dons d'aphérèse, soit environ 50 % de plus d'EIGD dans le cas des dons d'aphérèse que dans celui des dons de sang total.

A plus long terme, des modifications des populations lymphocytaires (78) et une diminution des comptes plaquettaires (79) 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.

1.5.4 Conclusion pour l'utilisation des CP homologues

Deux situations imposent le recours au CPA :

- Chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA, la démarche la plus logique est de rechercher des donneurs de phénotype HLA et/ou HPA identiques ou proches de celui du patient, afin de transfuser des CP les plus compatibles possibles. Ces donneurs sont prélevés par aphérèse pour préparer un CPA.
- En pédiatrie et en néonatalogie, pour pouvoir adapter la dose à transfuser, la seule possibilité est de prendre une fraction d'un CPA.

En dehors de ces deux cas spécifiques, il faut considérer aujourd'hui qu'un patient chez qui une transfusion de CP est prescrite pourra recevoir indifféremment un MCP ou un CPA, sachant que plusieurs autres critères de choix de produits mentionnés ci-dessous sans hiérarchie seront déterminants pour une bonne efficacité clinique :

- La compatibilité antigénique dans le groupe sanguin ABO ;
- La présence dans le CP d'anticorps immuns dirigés contre un antigène du système ABO ;
- La quantité de plaquettes contenue dans le CP ;
- La concentration en plaquettes du CP ;
- La durée de conservation du CP avant transfusion.

1.5.5 Le concentré de plaquettes autologue d'aphérèse

Il est prélevé chez un donneur non thrombopénique au moment du prélèvement, mais chez lequel la survenue d'une thrombopénie future est anticipée.

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 (5).

Le CPA autologue peut théoriquement être utilisé dans deux circonstances :

- Soit prélevé en préopératoire, 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.

Proposition pour le texte des recommandations :

Voir aussi le chapitre « Néonatalogie ».

Deux situations imposent le recours au CPA :	
A	Chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA responsables d'un état réfractaire, il est recommandé de rechercher des donneurs de phénotype HLA et/ou HPA identiques ou proches de celui du patient, afin de transfuser des CPA les plus compatibles possibles. Ces donneurs sont prélevés par aphérèse pour préparer un CPA.
AE	Quand il y a une nécessité d'adapter la dose à transfuser, plus particulièrement chez le petit enfant et en néonatalogie, la seule possibilité en accord avec la réglementation est de prendre une fraction d'un CPA.

B	<p>En dehors de ces deux cas spécifiques, il faut considérer aujourd'hui qu'un patient chez qui une transfusion de CP est prescrite pourra recevoir indifféremment un MCP ou un CPA.</p> <p>Il n'y a pas d'argument montrant que l'utilisation de MCP soit plus favorable au développement d'une immunisation dans le système HLA que l'utilisation des CPA depuis la généralisation de la déleucocytation.</p> <p>Plusieurs autres critères de choix de produits mentionnés ci-dessous sans hiérarchie seront déterminants pour une bonne efficacité clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La quantité de plaquettes contenue dans le CP ; • La présence dans le CP d'anticorps immuns dirigés contre un antigène du système ABO ; • La compatibilité antigénique dans le groupe sanguin ABO ; • La durée de conservation du CP avant transfusion ; • La concentration en plaquettes du CP en particulier en néonatalogie.
----------	--

1.6 Indications spécifiques des transformations et des qualifications des produits plaquettaires

1.6.1 Transformations

► Transformation « Irradié » ou « Inactivation des lymphocytes T par traitement physico-chimique »

Les conditions nécessaires à la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte ont été définies par Simonsen dès 1957 (80) : les cellules greffées doivent être viables et immunologiquement compétentes (lymphocytes T), l'hôte doit présenter des différences antigéniques pour que ces cellules le reconnaissent comme étranger, l'hôte n'est pas capable de « rejeter » ces cellules soit parce qu'il n'a pas la capacité immunitaire de les rejeter, soit parce qu'il ne les reconnaît pas comme étrangères.

Des GVH post transfusionnelles peuvent survenir :

- Chez le receveur avec immunosuppression cellulaire portant sur le lymphocyte T.

La GVH post-transfusionnelle a été décrite (cas isolés ou séries de cas publiés), dans les circonstances suivantes, qui sont autant d'indications potentielles à l'irradiation des produits sanguins (81-84) :

- 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 ces transformations 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 (85) ;
- au cours de traitement par des antagonistes des purines et pyrimidines (fludarabine, pentostatine, cladribine, clofarabine) (86-89) ;
- au cours de traitement par sérum antilymphocytaire ou anti-CD52 (alemtuzumab) en hématologie notamment dans le traitement des aplasies médullaires idiopathiques (89).

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 1980, notamment au Japon (90) 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 (91) (deux observations de patients de chirurgie cardiaque ayant reçu du sang total) et a été suivi par d'autres (92) (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) (2) ;
- 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.

Les techniques de déleucocytation des produits sanguins labiles peuvent avoir fortement réduit les risques de GVH post-transfusionnelles comme le montre la réduction des cas déclarés au registre d'hémovigilance britannique de 13 cas de 1996 à 2001 à aucun cas déclaré 2002 à 2005 (93) mais le nombre de lymphocytes résiduels dans certains produits ne permet pas de garantir une sécurité absolue.

A noter qu'aucun cas de GVH post-transfusionnel prouvé n'a été notifié en France depuis l'introduction en 1998 des techniques de déleucocytation pour tous les produits sanguins labiles.

Cette indication est notifiée par le prescripteur à chaque prescription. Sur la première prescription lors d'un épisode transfusionnel, le motif précis de l'indication sera porté à la connaissance du site de délivrance pour déboucher sur un protocole transfusionnel propre au patient et de durée définie. Le patient devra en être informé et un document mentionnant cette indication lui être remis.

Tableau 5 : Recommandations concernant l'irradiation des plaquettes

	Recommandations concernant l'irradiation des plaquettes					
	USA 2006 (94, 95)	UK 2009 (96)	NL 2011 (97)	ALLEMAGNE 2009 (98)	JAPON 2001 (99)	FRANCE 2003 (1)
Transfusion de CPA issus d'un don dirigé intra familial	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Transfusion de plaquettes HLA compatibles	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Transfusion <i>in utero</i>	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Exsanguino Transfusion en néonatalogie	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Prématurés	OUI (< 1200g)	NON	OUI (<1500g, <32s)	§		OUI
Patients avec déficit immunitaire congénital cellulaire	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	OUI De J-14 à 6 mois post greffe, puis selon reconstitution immunitaire, GVH, ...	OUI De J-14 à 6 mois post greffe, puis selon reconstitution immunitaire, GVH,	OUI	OUI De J-14 à 6 mois post greffe, puis selon reconstitution immunitaire, GVH,...	OUI	OUI A vie
Avant (7 jours) et pendant prélèvement de cellules souches hématopoïétiques	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues	OUI Au moins 3 mois	OUI Au moins 3 mois	OUI Au moins 3 mois	OUI Au moins 3 mois	OUI Au moins 3 mois	OUI
Maladie de Hodgkin en cours de traitement	OUI Tous stades	OUI Tous stades	OUI Stades III et IV	OUI Tous stades	OUI	§§
Lymphomes non Hodgkinien	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Pas de recommandation	OUI	OUI si immunosuppression	§§§
Leucémies	§	NON	Suivant protocoles	§	OUI si immunosuppression	§§§
Patients traités par antagonistes des purines et pyrimidines (fludarabine...)	OUI Durée 1 an	OUI Durée 1 an	OUI Durée 1 an	OUI Durée 1 an	OUI	OUI
Hématologie Patients traités par Sérum Anti lymphocytaire ou anti	OUI	OUI	OUI Durée 6 mois	OUI		OUI

Transfusion de plaquettes : produits, indications

CD52						
Transplantation organe	§	§	§	§	OUI si immunosuppression	§§§
Systématique en onco hématologie pédiatrique	NON	NON	NON	NON		OUI accord professionnel
Chirurgie cardiovasculaire	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
Patients avec tumeurs solides	§	NON	§	§	OUI si immunosuppression	§§§
SIDA	NON	NON	NON	NON	NON	NON

§ Les données publiées ne permettant pas de se prononcer, il n'est pas émis de recommandations. A discuter selon les protocoles de traitement

§§ Indication ne faisant pas l'objet d'un accord professionnel.

§§§ Indication ne faisant pas l'objet d'un accord professionnel, ne paraît justifiée qu'en cas d'immunosuppression profonde.

Proposition pour le texte des recommandations :

Cette transformation a pour but principalement la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle et après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour rappel, les CP traités par Amotosalen et UVA peuvent être utilisés pour ces indications sans avoir besoin d'être irradiés (cf. 1.2).

Prescription

AE	L'indication de la transformation « irradié » est notifiée par le prescripteur à chaque prescription. Lors de la première prescription, le motif précis de l'indication est porté à la connaissance de la structure de délivrance pour qu'elle puisse inscrire, dans sa base de données, le protocole transfusionnel propre au patient. Le patient ou son représentant légal en est informé et reçoit un document mentionnant cette indication et sa durée si elle est programmée.
-----------	--

Indications

Voir également le chapitre « Néonatalogie ».

B	<p>Il est recommandé de prescrire la transformation « irradiation » des CP dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients porteurs d'un déficit immunitaire constitutionnel cellulaire ; • patients recevant une transfusion de CP issus d'un don dirigé intra familial, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur (obligation réglementaire) ; • avant (dans les 7 jours) ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (autologues ou allogéniques) ; • patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues, dès le début du conditionnement et pendant au moins 3 mois après autogreffe (1 an après conditionnement avec irradiation corporelle totale) ; • patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, dès le début du conditionnement et pendant au moins un an après la greffe ; au-delà d'un an, l'indication peut être discutée en fonction de l'état clinique et du degré d'immunosuppression ; en cas de réaction du greffon contre l'hôte chronique ou de poursuite d'un traitement immunosuppresseur l'indication sera maintenue indéfiniment.
----------	--

<p>Il est recommandé de prescrire la transformation « irradiation » des CP dans les situations suivantes :</p>	
C	<ul style="list-style-type: none"> • patients traités par analogues des purines et pyrimidines (fludarabine, pentostatine, cladribine, clofarabine, etc.), jusqu'à un an après l'arrêt du traitement ; • patients traités de façon répétée par sérum antilymphocytaire (pour aplasie médullaire par exemple) ou par anti- CD52 ou par anticorps monoclonaux ayant pour cible les lymphocytes T ; • patients en immunosuppression T profonde hors VIH (par exemple, traitement de maladie de Hodgkin) ;
B	<ul style="list-style-type: none"> • transfusion in utero ou transfusion chez le nouveau-né d'un volume de PSL supérieur à une masse sanguine incluant des plaquettes et toute transfusion survenant par la suite jusqu'à 6 mois d'âge corrigé de l'enfant • transfusion de plaquettes HLA compatibles, quel que soit le degré d'immunocompétence du receveur si le donneur est HLA identique ou approchant.

► Transformation « Préparation pédiatrique »

Proposition pour le texte des recommandations :

Voir aussi le chapitre « Néonatalogie »

AE	<p>Il est recommandé de prescrire la transformation pédiatrique chez le fœtus et chez le nouveau-né pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ajuster la dose au poids du receveur ; • assurer éventuellement une deuxième transfusion à partir du même don.
-----------	--

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion sanguine pour adapter le produit au patient.

► Transformation « Déplasmatisé »

La déplasmatisation permet la prévention des réactions d'intolérance de type allergique ou d'hypersensibilité, 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 œdèmes 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 (100, 101).

La 1^{ère} 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^{ème} 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^{ème} 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 (102). 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 (103) et le CD 154 ou ligand du CD40 (104).

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.

Indications liées au patient :

Après réactions liées à des intolérances au « plasma » ou à des molécules relarguées lors de la conservation des CP

Sujets intolérants au « plasma », que cette sensibilité soit documentée ou fortement suspectée :

- antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital, ou de réactions intermédiaires et répétées malgré une prémédication ou l'essai de transfusion de CP très frais si elles deviennent un obstacle à la transfusion ;
- déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur.

Cette décision est prise entre le médecin référent du patient et le site de délivrance. Elle débouche sur un protocole transfusionnel propre au patient qui peut être réévalué.

Indications liées au produit :

La déplasmatisation a pour but d'éliminer pour un produit spécifiquement sélectionné pour un patient des anticorps présents chez le donneur potentiellement dangereux pour le receveur :

- transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né souffrant de thrombopénie allo-immune, afin d'éliminer l'anticorps responsable du conflit ;
- élimination des isohémagglutinines anti A ou anti B pour un CPA HLA ou HPA compatibilisé.

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 n'est plus retenue.

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion pour rendre le produit disponible.

Proposition pour le texte des recommandations :

Voir aussi le chapitre « Néonatalogie ».

AE	La décision de transfuser un patient en CP déplasmatisé est prise par le médecin référent du patient après avis du responsable du conseil transfusionnel. Elle débouche sur un protocole transfusionnel propre au patient qui peut être réévalué. Le patient ou son représentant légal en est informé et reçoit un document mentionnant cette indication.
-----------	---

Indications liées au patient :

Après réactions liées à des intolérances au « plasma » ou à des molécules relarguées lors de la conservation des CP

Sujets intolérants au « plasma », que cette sensibilité soit documentée ou fortement suspectée :

C	Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisé » des CP dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none">• antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital, ou de réactions intermédiaires et répétées si ces réactions deviennent un obstacle à la transfusion ;• déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur.
----------	---

Indications liées au produit :

La déplasmatisation a pour but d'éliminer pour un produit spécifiquement sélectionné pour un patient des anticorps présents chez le donneur potentiellement dangereux pour le receveur :

A	<p>Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisé » des CP dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né présentant une thrombopénie allo-immune, afin d'éliminer l'anticorps responsable du conflit ; • élimination des iso-hémagglutinines anti A ou anti B pour pouvoir transfuser un CP HLA ou HPA compatible.
----------	---

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion sanguine pour rendre le produit disponible.

► **Transformation «Réduction de volume»**

Proposition pour le texte des recommandations :

Voir aussi le chapitre « Néonatalogie ».

AE	<p>Il est recommandé de prescrire la transformation « Réduction de volume » des CP chez un receveur nécessitant une restriction du volume à transfuser essentiellement en néonatalogie.</p>
-----------	---

Lors de la transformation, les plaquettes subissent des modifications dues à leur concentration élevée et leur recirculation chez le patient est réduite.

C'est pourquoi il est recommandé chaque fois que possible d'utiliser un concentré de plaquettes ayant la concentration adéquate pour le patient afin d'éviter de réaliser cette transformation.

Sur l'ordonnance, le prescripteur précise la dose de plaquettes souhaitée et le volume maximum à transfuser.

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion sanguine.

► **Transformation « Cryoconservation »**

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 (105). Les plaquettes décongelées sont, de fait, déplasmatisées (grâce aux lavages pré- et post- congélation).

Les indications sont les suivantes :

- mise à disposition des plaquettes ayant un phénotype HPA et éventuellement HLA rare ;
- utilisation exceptionnelle dans le but de répondre à une difficulté majeure d'approvisionnement.

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion pour rendre le produit disponible.

Proposition pour le texte des recommandations :

Il est recommandé d'utiliser la transformation « cryoconservation » des CP dans les situations suivantes :

B	Mise à disposition des plaquettes ayant un phénotype HPA et éventuellement HLA rare.
AE	Utilisation exceptionnelle dans le but de répondre à une difficulté majeure d'approvisionnement.

1.6.2 Qualifications**► Qualification « CMV négatif »**

Voir Annexe 1. Voir également le chapitre « Néonatalogie ».

Proposition pour le texte des recommandations :

La qualification cytomégalovirus (CMV) négatif s'applique aux PSL cellulaires homologues à finalité thérapeutique directe et aux produits issus de leurs transformations provenant de donneurs chez qui les résultats de la recherche d'anticorps anti-cytomégalovirus sont négatifs au moment du prélèvement.

La déleucocytation, généralisée en France pour tous les PSL, assure une prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients, (y compris les patients considérés à risque de faire une infection grave). Aucune étude ne montre une supériorité de l'adjonction de la qualification CMV négatif sur la déleucocytation telle qu'elle est pratiquée actuellement en France.

AE	Il n'y a pas lieu de prescrire la qualification CMV négatif pour les CP quels que soient le terrain, l'âge ou la pathologie du patient.
-----------	---

► Qualification « Phénotypé »

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 ;

- purpura post-transfusionnel. 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.

Le phénotype du patient (HLA A et B et/ou HPA) doit être déterminé et la recherche d'anticorps répétée régulièrement.

Le phénotype peut être choisi :

- en fonction de la ou des spécificité(s) des anticorps détectés ;
- en fonction du phénotype du patient.

Du fait du polymorphisme HLA, l'obtention de CP phénotypés adaptés au patient peut être longue, voire impossible. La rareté potentielle de ces produits fait que cette qualification prime les autres critères de choix en dehors de l'ABO (et peut être une indication à une déplasmatisation si le CPA provient d'un donneur ayant un titre élevé d'hémolysines contre des antigènes ABO du receveur). Dans tous les cas, un dialogue est nécessaire entre le médecin référent du patient et le site de délivrance pour assurer la prise en charge optimale du patient.

En cas de thrombopénie néonatale allo-immune présumée ou avérée, l'utilisation des plaquettes maternelles déplasmatisées (pour les débarrasser de l'anticorps maternel) et irradiées est une alternative qui a montré son efficacité.

Proposition pour le texte des recommandations :

Voir également le chapitre « Néonatalogie ».

En cas d'état réfractaire avec allo-immunisation anti-HLA et/ou anti-HPA, le phénotype du patient (HLA A et B et/ou HPA) doit être déterminé et la recherche d'anticorps répétée régulièrement.

Le phénotype peut être choisi :

- en fonction de la ou les spécificités des anticorps détectés ;
- en fonction du phénotype du patient.

Du fait du polymorphisme HLA / HPA l'obtention de CP phénotypés adaptés au patient peut être longue, voire impossible. Dans tous les cas, un dialogue est nécessaire entre le médecin référent du patient et le site de délivrance pour assurer la prise en charge optimale du patient.

► Qualification « Compatibilisé »

Cette qualification est réalisée rarement dans certains cas d'allo-immunisation dans les systèmes HLA ou HPA par l'établissement de transfusion sanguine pour rechercher le produit le plus adapté.

Proposition pour le texte des recommandations :

Cette qualification est réalisée dans certains cas rares par l'établissement de transfusion sanguine pour rechercher le produit le plus adapté.

1.7 Facteurs liés aux produits influençant la recirculation plaquettaire

1.7.1 Influence des transformations

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 entraîne des altérations des fonctions plaquettaires *in vitro* jugées conformes avec leur utilisation, notamment en raison de l'absolue nécessité d'inactiver les cellules immunologiquement compétentes contenues dans les CP pour la prévention de la GvH chez les patients à risque (9).

La déplasmatisation, la congélation et la réduction de volume entraînent une diminution de la recirculation des plaquettes (9).

1.7.2 Influence de la durée de conservation

En situation de pratique transfusionnelle chez les patients thrombopéniques, la recirculation plaquettaire diminue lorsque la durée de conservation des CP augmente. Il s'agit d'un phénomène continu, détectable dès le premier jour de conservation (106). Cette diminution est de l'ordre de 5 % par jour de conservation.

C'est la raison pour laquelle la conservation des plaquettes est limitée en France à 5 jours, durée pendant laquelle la recirculation est considérée comme satisfaisante (pour mémoire, certains pays ont autorisé une conservation des CP traités par une technique de réduction de pathogènes jusqu'à 7 jours, ce qui n'a pas été le cas en France).

1.7.3 Influence de la compatibilité ABO

Les plaquettes expriment les antigènes du système ABO sur leur membrane (107). 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.

Il est préférable, autant que faire se peut, de transfuser des CP ABO identiques isogroupes (Grade B). La présence d'anticorps anti-A ou anti-B de titre élevé chez le receveur peut réduire la

recirculation en cas de transfusion de plaquettes portant ces antigènes cibles. Néanmoins, il est possible de transfuser des CP dans toutes les combinaisons de groupe sanguins ABO, sauf en présence d'anticorps anti-A ou anti-B dans le plasma du donneur dirigé contre les antigènes ABO du receveur (mentionné sur l'étiquette des CP). Le choix final du groupe sanguin du produit revient au site de délivrance.

► L'incompatibilité « plasmatique »

L'hémolyse aiguë des hématies du receveur est en règle évitée par le choix soigneux du produit au moment de sa délivrance, 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.

► 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 (108). Deux études prospectives randomisées (109, 110), 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 3 dilutions du titre des anticorps du système ABO consécutivement aux toutes premières transfusions incompatibles (109). 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 (110). 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 (111).

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.

Proposition pour le texte des recommandations :

Influence des transformations

La déplasmatisation, la congélation et la réduction de volume entraînent une diminution de la recirculation des plaquettes.

Influence de la durée de conservation

La recirculation diminue progressivement au cours de la conservation pour aboutir à une valeur après 5 jours de conservation comprise entre 70 et 80 % de la valeur attendue au premier jour de conservation.

Influence de la compatibilité ABO

B	Il est possible de transfuser des CP dans toutes les combinaisons de groupes sanguins ABO. Il est préférable, autant que faire se peut, de transfuser des CP antigéniquement compatibles avec le receveur dans le système ABO.
B	Un CP contenant des anticorps de titre élevé anti-A et/ou anti-B (mentionné sur l'étiquette des CP) ne doit pas être transfusé à un patient porteur du ou des antigènes correspondants du système ABO.

Le choix final du groupe sanguin ABO du produit revient au site de délivrance.

1.8 Gestion de l'incompatibilité RH1

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 (112). 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) 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 avec avenir obstétrical, 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 (106, 113). Une 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 malades (13,5 %) 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 (114). Dans un travail publié en 2011, il a été identifié une incidence d'allo-immunisation anti-D chez les receveurs RHD négatifs recevant des CP RhD positifs de 3,8 % (114). Cependant, dans une étude plus récente et beaucoup plus exhaustive relativement au suivi de l'ensemble des patients, les mêmes auteurs retrouvent une incidence plus faible, de 1,44 % (115). En conclusion, Il est donc important de restreindre l'indication d'une prévention de l'allo-immunisation aux seules patientes avec avenir obstétrical, et non immunodéprimées.

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	<p>Chez un receveur RH -1 (Rh D négatif) de sexe féminin avec avenir obstétrical, et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes RH1 (Rh D) positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-RH1 (D) par injection dans les 72 heures d'au moins 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée.</p> <p>Une dose d'Ig anti-D peut protéger le receveur pour au moins 10 CPA. Au-delà de 3 semaines, une recherche d'anti-D résiduel permet de savoir s'il existe encore une protection.</p>
-----------	---

1.9 Transfusion de plaquettes provenant d'un don dirigé

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).

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 ou dans la fratrie pour une alloimmunisation anti HLA/HPA complexe.

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.

1.10 Choix de la dose de plaquettes à transfuser

La posologie des transfusions de plaquettes ne fait pas consensus, et les pratiques sont extrêmement diverses dans le monde, la dose thérapeutique cible pour un patient adulte de 60 Kg variant selon les équipes de 2 à 6×10^{11} plaquettes.

Quatre études avec tirage au sort des transfusions en fonction de la quantité de plaquettes dans les CP ont fait l'objet d'une publication complète (117-120) et deux études plus récentes n'ont pas encore été publiées en totalité, mais leurs résultats sont accessibles partiellement³ (121). Dans les deux premières études publiées, les patients sont leur propre témoin, et reçoivent de manière séquentielle des doses différentes, alors que dans les deux suivantes, le tirage au sort est réalisé pour chaque patient.

Toutes les études montrent clairement que le délai entre deux transfusions prophylactiques est augmenté dès lors que la dose de plaquettes est plus élevée. Dans les deux études publiées où la donnée est disponible, la consommation globale de plaquettes a tendance à être supérieure chez les receveurs de doses élevées de plaquettes : c'est ainsi que dans l'étude de Sensebé, la consommation de plaquettes par jour d'aplasie est de $1,74 \times 10^{11}$ dans le groupe recevant une dose moyenne de $3,9 \times 10^{11}$, contre $1,93 \times 10^{11}$ dans le groupe recevant une dose de $6,6 \times 10^{11}$, et que dans l'étude de Timmouth, elle est de 1×10^{11} dans le groupe recevant une dose moyenne de $1,5 \times 10^{11}$, contre $1,6 \times 10^{11}$ dans le groupe recevant une dose de $2,4 \times 10^{11}$. Ces deux études avaient une approche de l'analyse de l'efficacité en matière de prévention des hémorragies, mais leur effectif n'était en tout état de cause pas suffisant pour conclure sur ce point.

L'analyse de ces quatre études prises ensemble permet d'objectiver une tendance nette à une augmentation de la consommation globale de plaquettes lorsque des doses élevées sont transfusées. En extrapolant les données de ces quatre études, on peut estimer que l'usage de dose standard de l'ordre de 6×10^{11} conduit à une quantité globale de plaquettes transfusées supérieure d'au moins un tiers à celle observée en utilisant des doses standard de 3×10^{11} .

Les deux études plus récentes donnent des résultats contrastés : dans l'étude PLADO (122), les patients étaient répartis en trois catégories, recevant respectivement des doses de 1,1, 2,2 et $4,4 \times 10^{11}$ plaquettes / m² de surface corporelle. Les trois groupes ne diffèrent pas pour l'objectif primaire qui était le pourcentage de patients présentant au moins une hémorragie de grade >1 : 71 %, 69 % et 70 % respectivement. De même, le pourcentage de patients présentant des hémorragies de grade 2 ou de grade 3 n'est pas significativement différent entre les groupes. En revanche, la quantité totale de plaquettes transfusée est de 11×10^{11} et 12×10^{11} respectivement

³ Heddle N and the BEST working party SToP trial, communication personnelle.

dans les groupes recevant des doses de $1,1 \times 10^{11}$ et $2,2 \times 10^{11}$, alors qu'elle est de 22×10^{11} dans le groupe recevant des doses de $4,4 \times 10^{11}$ ($p < 0,0001$). En contraste, dans l'étude SToP (123), les patients étaient répartis en deux groupes recevant des doses respectives comprises entre 1,5 et 3×10^{11} d'une part, et entre 3 et 6×10^{11} d'autre part, et il a été observé des hémorragies de grade 4 chez 3 patients du premier groupe contre aucune chez les patients du deuxième groupe, conduisant à l'arrêt prématuré de l'essai.

Les doses recommandées en France en 2003 étaient de 0,5 à $0,7 \times 10^{11}$ pour 7 Kg de poids correspondent à des doses élevées selon les standards internationaux. Ces études nous indiquent qu'il est probablement inutile et coûteux de vouloir absolument transfuser constamment des doses très élevées de plaquettes. Cependant, s'il est important de se préoccuper de limiter l'exposition allogénique des patients transfusés, et de réduire les coûts de santé liés à la transfusion de plaquettes (qui représentent à titre indicatif un peu plus de cent millions d'euros annuellement en France), il convient probablement de ne pas prendre de risque par une politique trop restrictive qui pourrait conduire à une fréquence de transfusion trop élevée, quasi journalière.

En tenant compte de tous ces faits, il est raisonnable de proposer une posologie pour la transfusion prophylactique de plaquettes de 0,5 à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids. En néonatalogie, une posologie supérieure, comprise entre 0,1 à $0,2 \times 10^{11}$ plaquettes par kg de poids du receveur, est proposée.

Proposition pour le texte des recommandations :

Comme l'indique la réglementation, l'ordonnance de prescription de tout CP doit comporter obligatoirement le poids du patient, la NP datée et la posologie souhaitée par le prescripteur en fonction de la pathologie. Ces informations sont indispensables pour permettre à l'ETS de sélectionner le CP le plus approprié, et au prescripteur de calculer la récupération plaquettaire.

Transfusion prophylactique

Voir aussi le chapitre « Néonatalogie ».

AE	La posologie habituelle est de 0,5 à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids.
-----------	--

A noter que chez le sujet obèse, des valeurs situées dans la partie basse de la précédente fourchette sont acceptables, en raison d'un ratio volume circulant/poids diminué. Il est légitime d'essayer de transfuser dans la partie haute de la précédente fourchette chez les jeunes enfants ainsi que chez les patients suivis uniquement en hôpital de jour, non surveillés médicalement entre deux transfusions.

En situation néonatale, la posologie souhaitée est de 0,1 à $0,2 \times 10^{11}$ plaquettes par kg de poids. Dans tous les cas, c'est le site de délivrance qui choisira le produit le plus adapté en fonction des disponibilités et des facteurs influençant la recirculation (cf. 1.6).

Transfusion en situation d'hémorragie active

AE	La posologie souhaitée est dans la partie supérieure de la fourchette de 0,5 à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids.
-----------	--

AE	Il est important que cette transfusion ait lieu le plus rapidement possible quitte à ce qu'elle soit répétée en cas de saignement persistant, et qu'elle soit associée à la transfusion de concentrés de globules rouges dès que nécessaire.
-----------	--

1.11 Effets indésirables chez le receveur

Ce paragraphe a été rédigé à partir de l'analyse des données de la base extraite d'e-FIT (arrêtée au 31/01/2015) pour l'élaboration du rapport d'hémovigilance 2014.

1.11.1 Allo-immunisation isolée

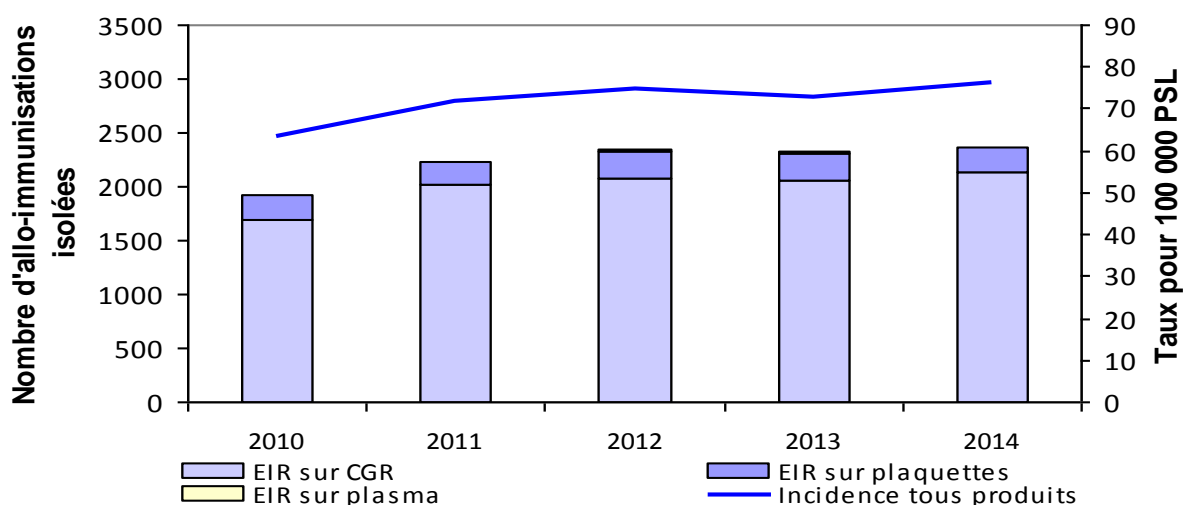
L'allo-immunisation +isolée est l'EIR le plus fréquemment déclaré en hémovigilance (4 sur 10 EIR déclarés). Dans la majorité des cas, elles apparaissent suite à l'utilisation de CGR (90 %).

L'incidence de l'allo-immunisation, quel que soit le PSL, est de 74 pour 100 000 unités cédées ; elle est de 88 pour les CGR, 76 pour les concentrés de plaquettes et 0.8 pour les plasmas.

La majorité des allo-immunisations isolées d'imputabilité forte sont des allo-immunisations anti-érythrocytaires ; elles impliquent tous les PSL.

Depuis 2011, le nombre annuel d' EIR allo-immunisation isolée (imputabilité forte) reste relativement stable malgré une légère tendance à l'augmentation du taux d'incidence en 2014 par rapport à 2013 (76,2 versus 72,8 EIR pour 100 000 unités cédées). (Figure 2).

Figure 2 : Evolution des allo-immunisations isolées déclarées d'imputabilité 2 à 3, 2010-2014



En 2014, l'incidence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire isolée, d'imputabilité forte est près de deux fois supérieure avec les MCPS qu'avec les CPA : 49,9 pour 100.000 unités de CPA cédées et de 82,5 pour 100.000 unités de MCP cédées. (Tableau 6).

Le développement de l'utilisation des MCP, PSL qui expose chaque receveur à cinq fois plus de donneurs différents que le CPA pour environ la même quantité de plaquettes, expliquerait d'une part l'augmentation de l'incidence de l'allo-immunisation avec les MCP et d'autre part que l'allo-immunisation liée aux plaquettes se rapproche progressivement de celle liée aux CGR.

Tableau 6 : Allo-immunisation anti-érythrocytaire (d'imputabilité 2 à 3 – enquête terminée) – 2014

Concentrés de plaquettes (CP)	Grade	Nombre EIR par imputabilité			Taux pour 100.000 unités cédées		
		2	3	Total	2	3	Total
Plaquettes CPA	1	17	55	72	11,8	38,1	49,9
	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
Plaquettes MCP	1	43	89	132	26,7	55,2	81,9
	2	0	1	1	0,0	0,6	0,6

1.11.2 Réactions fébriles non-hémolytiques

L'incidence de la RFNH (imputabilité 2 à 3) est de 19,1 réactions pour 100 000 unités cédées. Elle est variable selon le type de PSL : 0,8 pour 100 000 unités cédées avec les plasmas, 19,9 avec les CGR et 34,4 avec les CP.

L'incidence des RFNH d'imputabilité forte varie aussi selon le type de CP ; elle est de 39,6 pour les CPA et de 29,7 pour les MCP. (Tableau 7).

Tableau 7 : RFNH (d'imputabilité 2 à 3 – enquête terminée) – 2014

Type de CP	Grade	Nombre EIR par imputabilité			Taux pour 100.000 unités cédées		
		2	3	Total	2	3	Total
Plaquettes CPA	1	52	5	57	36,1	3,5	39,6
	2	0	0	0	0	0	0
Plaquettes MCP	1	42	6	48	26,0	3,7	29,7
	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0

1.11.3 Réactions allergiques

Les EIR allergiques survenant dans un contexte de transfusion plaquettaire représentent environ 60 % des déclarations d'allergie d'imputabilité forte. Leur incidence est de 116 EIR pour 100 000 unités cédées. Elle est de 32,9 pour les plasmas et de 5,3 pour les CGR.

Parmi les 355 allergies d'imputabilité forte déclarées en 2014, 48 EIR graves (grade 2 et 3) ont été déclarées dans un contexte de transfusion de plaquettes ; 30 EIR avec des CPA et 18 avec les MCP, soit respectivement une incidence de 20,8 et 11,2 EIR pour 100 000 unités cédées.

Ainsi, les EIR allergiques liés à la transfusion de CPA sont plus fréquents qu'avec les MCP, quel que soit le degré de gravité. (Tableau 8).

Enfin, quel que soit leur mode de conservation, les EIR allergiques survenant lors de transfusion de CPA sont plus fréquents que ceux survenant à l'occasion de transfusion de MCP. (Tableau 9).

Tableau 8 : Allergie d'imputabilité 2 à 3 – enquête terminée – 2014

Type de CP	Grade	Nombre EIR par imputabilité			Taux pour 100.000 unités cédées		
		2	3	Total	2	3	Total
Plaquettes CPA	1	171	45	216	118,6	31,2	149,8
	2	18	4	22	12,5	2,8	15,3
	3	4	4	8	2,8	2,8	5,6
Plaquettes MCP	1	70	21	91	43,4	13	56,4
	2	6	3	9	3,7	1,9	5,6
	3	6	3	9	3,7	1,9	5,6

Tableau 9 : Allergie d'imputabilité 2 à 3 – enquête terminée – 2014 selon le mode de conservation

Allergie		Nb EIR			Taux / 100 000 unités cédées		
		Imp 2	Imp 3	Total	Imp 2	Imp 3	Total
CPA	Grade 1	26	9	35	367,0	127,0	494,0
	Grade 2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	Grade 3	0	0	0	0,0	0,0	0,0
CPA-SC	Grade 1	137	36	173	109,4	28,8	138,2
	Grade 2	16	4	20	12,8	3,2	16,0
	Grade 3	4	4	8	3,2	3,2	6,4
CPA-IA	Grade 1	8	0	8	67,1	0,0	67,1
	Grade 2	2	0	2	16,8	0,0	16,8
	Grade 3	0	0	0	0,0	0,0	0,0
MCPS	Grade 1	3	4	7	61,9	82,5	144,4
	Grade 2	2	0	2	41,2	0,0	41,2
	Grade 3	0	1	1	0,0	20,6	20,6
MCPS-SC	Grade 1	65	17	82	45,9	12,0	57,9
	Grade 2	4	3	7	2,8	2,1	4,9
	Grade 3	6	2	8	4,2	1,4	5,6
MCPS-IA	Grade 1	2	0	2	13,6	0,0	13,6
	Grade 2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	Grade 3	0	0	0	0,0	0,0	0,0

1.11.4 Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI)

En 2014, 9 TRALI de grade 1 à 3 et d'imputabilité 2 à 3 ont été déclarés (pas de grade 4), soit une incidence de 0,3 EIR pour 100 000 unités cédées.

Parmi eux, 7 TRALI sont d'imputabilité probable (I=2) et 2 sont d'imputabilité certaine (I=3, TRALI immunologiques) ; l'incidence des TRALI immunologiques est estimée à 0,1 EIR pour 100 000 unités cédées. Les PSL impliqués dans ces 2 TRALI immunologiques sont un CGR et un MCPS. Depuis 2012, il n'y a plus de TRALI immunologique déclaré en rapport avec la transfusion CPA.

Les deux tableaux suivants indiquent les cas de TRALI déclarés en France en lien avec des transfusions sur deux périodes : 2008 / 2009 et 2011 / 2012, respectivement avant et après la mise en place des mesures de prévention du TRALI avec conflit immunologique dans le système HLA.

Tableau 10 : Cas de TRALI avec des CPA

	nombre de CPA	Nombre de TRALI	
		total	avec conflit HLA
2008 / 2009	379 872	14	10
2011 / 2012	296 169	4	0
pre vs post (test de Fisher)	0.1668	0.094	0.00339

Tableau 9 : Cas de TRALI avec des MCP

	nombre de MCPS	Nombre de TRALI	
		total	avec conflit HLA
2008 / 2009	138 788	2	1
2011 / 2012	297 150	9	4
pre vs post (test de Fisher)	0.19	0.5	1

Pour les CPA, la réduction de l'incidence du TRALI avec conflit immunologique dans le système HLA observée après la mise en place des mesures de prévention est significative. En revanche, les mesures mises en place pour les MCPS ne se sont pas traduites dans les deux années qui ont suivi par une réduction des cas de TRALI avec conflit immunologique dans le système HLA.

1.11.5 Œdème pulmonaire de surcharge (TACO)

Seuls 6 TACO d'imputabilité forte ont été déclarés suite à une transfusion de CP dont 5 avec des CPA. L'incidence du TACO pour 100.000 unités cédées (imputabilité 2 et 3) est de 3,5 pour les CPA et 0,6 pour les MCP. (Tableau 12).

Tableau 10 : TACO (d'imputabilité 2 à 3 – enquête terminée) – 2014

Type de CP	Grade	Nombre EIR par imputabilité			Taux pour 100.000 PSL cédés		
		2	3	Total	2	3	Total
Plaquettes CPA	1	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	2	4	0	4	2,8	0,0	2,8
	3	1	0	1	0,7	0,0	0,7
Total		5	0	5	3,5	0,0	3,5
Plaquettes MCP	1	0	1	1	0,0	0,6	0,6
	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	3	0	0	0	0,0	0,0	0,0
Total		0	1	1	0,0	0,6	0,6

1.11.6 Infection bactérienne transmise par transfusion (IBTT)

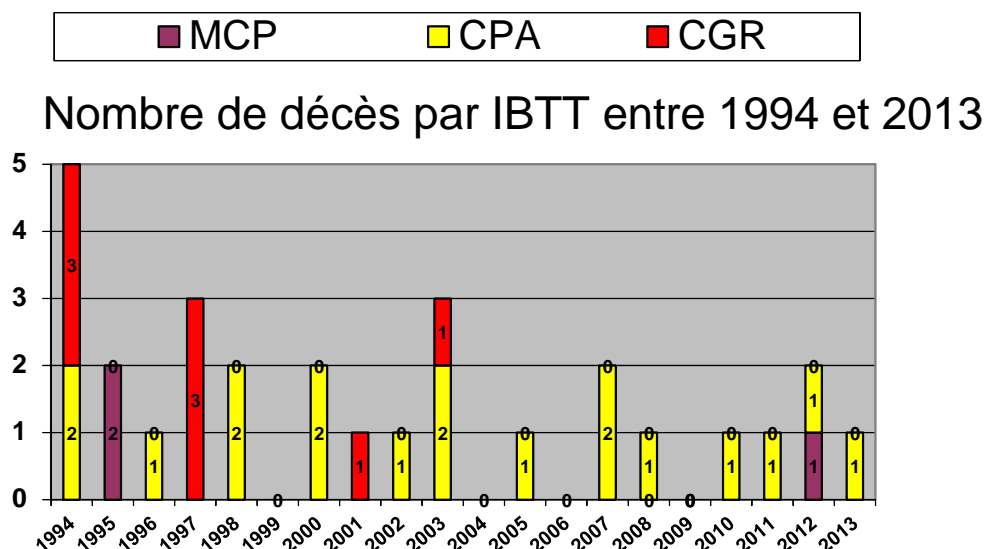
En 2014, 5 IBTT d'imputabilité probable à certaine ont été initialement déclarées, dont seules 2 sont survenues dans un contexte de transfusion plaquettaire (CPA) d'imputabilité certaine. Les germes en cause sont *Staphylococcus aureus* et *Enterobacter aerogenes*. (Tableau 13).

Tableau 11 : IBTT (d'imputabilité 2 à 3 – enquête terminée) – 2014

Type de CP	Grade	Nombre EIR par imputabilité			Taux pour 100.000 PSL cédés		
		2	3	Total	2	3	Total
Plaquettes CPA	1	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	3	0	2	2	0,0	1,4	1,4
Total		0	0	2	0,0	0,0	1,4
Plaquettes MCP	1	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
	3	0	0	0	0,0	0,0	0,0
Total		0	0	0	0,0	0,0	0,0

Les données relatives aux décès par IBTT cumulées depuis le début de l'hémovigilance jusqu'à 2013 sont indiquées dans le graphique suivant :

Figure 3 : Nombre de décès par IBTT entre 1994 et 2013.



18 décès ont été observés avec des CPA de 1994 à 2013, et deux avec des MCP. A noter que pour ces deux derniers cas, les MCP avaient été préparés à l'époque par la technique de « plasma riche en plaquettes » dont on sait qu'elle comporte un risque de contamination bactérienne supérieur par rapport aux CPA. On peut donc observer que les diverses mesures indirectes de prévention des IBTT telles que la dérivation des 40 premiers mL de sang prélevés lors des dons ou la déleucocytation systématique n'ont pas conduit à une réduction significative de la mortalité par IBTT.

Enfin, on peut également noter que de 2000 à 2013, plus de 150.000 CP-IA ont été transfusés dans 4 régions françaises et aucune déclaration d'IBTT (gravité 1-4) n'a été rapportée à l'ANSM avec ce type de CP.

► Conclusions

L'incidence des EIR les plus fréquemment déclarés en 2014 et d'imputabilité forte, est plus élevée lors de transfusions de CPA que lors de transfusions de MCPS à l'exception des allo-immunisations anti-érythrocytaires.

1.12 Contre-indications et précautions d'emploi

Contre-indications :

Il n'y a pas d'allergie ou d'effets indésirables décrits liés aux composants des solutions de conservation ou aux anticoagulants.

Seul le CP traité par Amotosalen présente une contrindication : l'antécédent d'allergie à l'Amotosalen ou aux psoralènes.

Précautions d'emploi :

Pour le CP traité par Amotosalen, la notice du fournisseur du procédé d'inactivation fait état d'un risque, lors du traitement par photothérapie d'un nouveau-né, de survenue d'un érythème. Cet érythème est secondaire à la potentialisation théorique d'une interaction entre la lumière UVA et l'Amotosalen, dans le cas de l'utilisation d'un dispositif de photothérapie émettant un rayonnement d'une longueur d'ondes inférieure à 425nm.

Une demande de réévaluation de cette notice est en cours auprès de la FDA (Food and Drug Agency) et des autorités européennes car le risque a été probablement surévalué : le spectre d'absorption des UVA par l'Amotosalen est toujours inférieur à 400 nm (385nm et moins) et les dispositifs de photothérapie actuellement sur le marché émettent toujours dans des longueurs d'ondes supérieures à 400nm et même supérieures à 425nm s'ils sont équipés de lampes LED.

2 Surveillance biologique de la transfusion plaquettaire

Pour les thrombopénies centrales avec transfusion prophylactique, la recirculation plaquettaire sera appréciée par une numération plaquettaire effectuée entre 18 et 24 heures après la transfusion.

En cas d'augmentation inférieure à la valeur attendue, il est possible de calculer de façon précise le rendement plaquettaire par deux méthodes de calcul :

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

- Le « Corrected Count Increment » (CCI).

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

* Ce nombre figure sur les étiquettes des CPA et des MCP.
NP exprimée en G.L⁻¹.

Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire. Il y a inefficacité transfusionnelle plaquettaire quand 1 à 24 heures après une 2^{ème} transfusion d'un CP si possible dans la partie haute de la fourchette de posologie, ABO identique et conservés depuis moins de 72 heures, le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) est inférieur à 0,2, ou le « corrected count increment » (CCI) inférieur à 7.

Les décisions adoptées sur l'attitude transfusionnelle devront être consignées par écrit et communiquées aux sites de délivrance de PSL.

Toutes les recommandations suivantes devront être discutées sur chaque lieu de prescription avec les médecins prescripteurs, les hémobiologistes, le chef de service, afin d'être adaptées, le cas échéant, aux conditions locales.

Le respect du protocole sera vérifié par l'hémobiologiste. 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.).

Proposition pour le texte des recommandations :

Pour les thrombopénies centrales avec transfusion prophylactique, la recirculation plaquettaire sera appréciée par une numération plaquettaire effectuée entre 18 et 24 heures après la transfusion.

AE	Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire. On parle d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire quand après une 2 ^{ème} transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatibles, et conservés depuis moins de 72 heures, le CCI est inférieur à 7.
-----------	---

La gestion des patients présentant une inefficacité transfusionnelle plaquettaire est développée dans la section 4.1.

AE	<p>En cas d'augmentation inférieure à la valeur attendue, il est possible de calculer de façon précise le rendement plaquettaire par le calcul du « Corrected Count Increment » (CCI).</p> $\text{CCI} = \frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)} \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x10}^{11}\text{)}^*}$ <p style="text-align: center;">Valeur attendue du CCI > 7</p> <p>* Ce nombre figure sur les étiquettes des CPA et des MCP. NP exprimée en G.L⁻¹.</p>
-----------	---

Lorsque le résultat de la numération plaquettaire reste inférieur au seuil déterminé, il est recommandé de calculer de façon précise le rendement plaquettaire par le calcul du « Corrected Count Increment » (CCI).

3 Transfusion de plaquettes dans le contexte péri-opératoire

Proposition pour le texte des recommandations :

Un seuil de numération plaquettaire justifiant la transfusion dans un contexte péri-opératoire ne peut être défini sur des bases scientifiques. En conséquence, les seuils définis ci-dessous doivent être pondérés par l'existence de circonstances cliniques augmentant potentiellement le risque hémorragique.

Ces facteurs sont les suivants :

- 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, myélodysplasies), pathologies rénales ;
- hypothermie ;
- anémie ;
- état de choc persistant ;
- sepsis.

En dehors de la numération plaquettaire, l'appréciation du risque hémorragique peut s'aider de facteurs individuels obtenus à l'interrogatoire :

- 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.

Quelle que soit l'appréciation du risque hémorragique, la correction des facteurs de risque hémorragique doit être entreprise dans tous les cas. 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 ;
- ne poursuivre les traitements interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires ou anticoagulants) qu'en situation d'indication formelle et d'impossibilité de les suspendre ;
- envisager l'utilisation d'acide tranexamique.

AE

3.1 Seuil et transfusion prophylactique de plaquettes en cas de gestes invasifs

3.1.1 Ponction lombaire, rachi-anesthésie et anesthésie péridurale

Les conséquences dévastatrices de la survenue d'un hématome neuraxial (péridural ou sous-arachnoïdien) ont longtemps conduit des auteurs à recommander une transfusion systématique de plaquettes en cas de thrombopénie sans que cette attitude ne soit clairement validée. L'origine de la thrombopénie n'était souvent pas considérée. De très nombreux cas cliniques ont été publiés tant chez l'adulte avec une thrombopénie aussi profonde que 2 G.L^{-1} que chez l'enfant leucémique avec thrombopénie modérée à 42 G.L^{-1} (125) mais aussi chez des patients sans anomalie de l'hémostase. Aucun hématome n'était survenu, même avec des valeurs très basses. Pourtant un certain nombre d'accidents ont été rapportés.

Dans une revue de la littérature, Owens *et al.* (126) rapporte neuf cas d'hémorragies après ponction lombaire chez des patients thrombopéniques ($\text{NP} < 44 \text{ G.L}^{-1}$, dont cinq malades avec moins de 20 G.L^{-1}). Il signale le caractère traumatique du geste dans cinq cas sur huit et ne rapporte pas de cas de complications hémorragiques chez des patients ayant une NP supérieure à 50 G.L^{-1} .

Howard *et al.* (127) analysent rétrospectivement 5 442 ponctions lombaires faites chez 958 enfants (âge : un mois à 18 ans, médiane de cinq ans et demi) atteints de leucémie aiguë lymphoïde. Sur ce total, 199 ponctions lombaires ont été réalisées chez des enfants profondément thrombopéniques ($< 20 \text{ G.L}^{-1}$). Aucune complication hémorragique sérieuse n'est notée, y compris pour les 29 ponctions lombaires réalisées avec un chiffre plaquettaire inférieur à 10 G.L^{-1} ($\text{IC}_{95\%}=[0-13,21]$). L'auteur note que les chimiothérapies utilisées (prednisone, vincristine, asparaginase) ont un effet hypercoagulant et que le risque de complications semble associé préférentiellement, selon lui, à une anomalie de la coagulation.

Edelsson *et al.* (128) rapportent 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^{-1} et deux patients une NP de 60 ou 73 G.L^{-1} . Dans ces cas, la ponction avait été traumatique ou difficile.

Vavricka *et al.* (129) publient leur série de 195 ponctions lombaires (PL) réalisées chez 66 patients thrombopéniques. Aucune complication hémorragique n'est rapportée même si les examens semblent un peu plus hémorragique chez les patients avec des chiffres de plaquettes très bas. Les auteurs suggèrent une limite inférieure à 20 G.L^{-1} .

Ruel *et al.* (130) rapportent dans une courte lettre l'expérience de son centre pour 738 PL pédiatriques réalisées chez 54 enfants. Aucune augmentation de PL traumatiques ou sanglantes n'est observée chez les sujets thrombopéniques. Aucune complication hémorragique n'est observée. Pas de contamination hémorragique du LCR. Les auteurs attribuent ces données à l'expérience de leurs médecins, à la sélection d'une liste d'anesthésistes dédiés, et à l'utilisation d'aiguilles 24 Gauge. La valeur minimale de 30 G.L^{-1} semble suffisante pour ces auteurs.

Vigil *et al.* (131) publient 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^{-1}) ou rachidienne (quatre patientes, NP entre 51 et 100 G.L^{-1}) sans observer de complications hémorragiques (niveau de preuve 4).

Rolbin *et al.* (132) ont revu 61 dossiers de patientes thrombopéniques ayant eu une anesthésie péridurale. Trois patientes avaient entre 50 et 100 G.L⁻¹, 41 avaient entre 120 et 150 G.L⁻¹. 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 100G.L⁻¹.

Rasmus *et al.* (133) ont revu 2 929 dossiers de patientes ayant accouché sur une période de six mois. 183 d'entre elles avaient une NP comprise entre 100 et 150 G.L⁻¹, et 24 avaient moins de 100 G.L⁻¹ (la NP varie de 15 à 99 G.L⁻¹). Parmi ces dernières, 14 ont eu une anesthésie loco-régionale (ALR) (12 péridurales, deux rachidiennes). Cette bonne tolérance conduit l'auteur à mettre en doute le seuil de 100 G.L⁻¹ pour effectuer une anesthésie péridurale.

Hew-Wing *et al.* (134) rapportent le cas d'une anesthésie péridurale chez une patiente qui avait deux G.L⁻¹. 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.

Beilin *et al.* (135) ont collecté tous les cas de patientes ayant une anesthésie péridurale et une NP inférieure à 100 G.L⁻¹. Sur les 81 patientes ainsi étudiées, 30 avaient eu une anesthésie péridurale alors qu'elles avaient moins de 100 G.L⁻¹ (69 à 98 G.L⁻¹). 22 patientes avaient eu une anesthésie péridurale avec une NP supérieure à 100 G.L⁻¹ mais qui a chuté secondairement. Les auteurs concluent qu'une NP inférieure à 100 G.L⁻¹ n'est pas une contre-indication à l'anesthésie péridurale.

Le British Committee Force Standard in Haematology (136) recommande pour les ponctions lombaires, les anesthésies péridurales, l'insertion de cathéters centraux, les biopsies hépatiques, les laparotomies, des NP à 50 G.L⁻¹. Il retient aussi un chiffre plus élevé pour le cerveau et l'œil : 100 G.L⁻¹ ; ceci ne repose pas sur des données originales d'études publiées.

Enfin et surtout, car c'est une des références, Vandermeulen *et al.* dans une revue de la littérature fort détaillée proposent en 1994 le seuil de 80 G.L⁻¹ pour la réalisation d'une anesthésie rachidienne quelle qu'elle soit (137).

Depuis, de nombreux autres cas cliniques ou courtes séries de la littérature ont été publiées, dont les sept accouchements de trois sœurs porteuses d'une thrombopénie de May-Hegglin (plaquettes géantes) et chez qui des anesthésies rachidiennes sont réalisées alors que la numération des plaquettes pouvait être aussi basse que 14 G.L⁻¹ (138).

Deruddre *et al.* rapportent la prise en charge anesthésique de 52 accouchements réalisés chez des parturientes atteintes de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) (139). Ce travail rétrospectif montre que l'anesthésie péridurale a été pratiquée chez six patientes qui avaient une numération inférieure à 100 G.L⁻¹ sans événement hémorragique. Le taux le plus bas était de 88 G.L⁻¹.

Un travail brésilien de Tanaka *et al.* rapportent le même type de données chez 75 femmes dont le taux de plaquettes était inférieur à 100 G.L⁻¹ le jour de l'accouchement (140). L'étiologie de la thrombopénie était principalement des PTI (n=49), mais il était également dénombré 20 thrombopénies gestationnelles et six autres causes. Aucune histoire hémorragique n'était répertoriée. 47 d'entre elles ont bénéficié d'une péridurale ou d'une rachianaesthésie. L'anesthésie locorégionale axiale était réalisée chez 34 patients sur 37 avec une numération entre 80 et 100G.L⁻¹ et chez 13 patientes sur 27 avec une numération entre 50 et 80 G.L⁻¹. Aucune patiente avec une numération inférieure à 50 G.L⁻¹ n'avait bénéficié d'une anesthésie loco régionale. Aucune hémorragie ni aucun déficit neurologique n'était rapporté.

Yoo *et al.* décrivent un cas de paraplégie définitive après une injection péri-durale de corticoïdes chez un patient de 67 ans adressé pour des douleurs lombaires irradiant dans les fesses et les jambes (141). A J1 le patient développait un engourdissement s'étendant au genou droit. Un IRM réalisée en urgence montrait la présence d'un hématome péri-dural et avec compression médullaire. Une laminectomie décompressive était pratiquée. Une semaine plus tard, suite à l'apparition d'une paraplégie progressive, une deuxième décompression était réalisée. La numération des plaquettes était alors à 82 G.L^{-1} . Une tendance hémorragique importante avec saignement peropératoire était alors observée. En post-opératoire la numération était descendue à 52 G.L^{-1} . Un diagnostic de PTI était porté. Aucun autre facteur de risque pouvant expliquer l'hématome n'était associé.

Une revue générale de Choi et Brull décrit la gestion de l'anesthésie neuraxiale chez les patients porteurs d'une anomalie de l'hémostase (142). Une section est dédiée au PTI. En reprenant 14 articles soit 326 ponctions, les auteurs rapportent l'absence de complication, en dépit de numérations plaquettaires parfois très basses. Une valeur seuil de 50 G.L^{-1} est proposée.

En 2010, Van Veen *et al.* ont publié un remarquable travail de synthèse sur le sujet qui reprend l'ensemble des cas, des séries et des guidelines publiés sur le sujet (143). Si ces auteurs reconnaissent la fragilité des données, ils font tout de même plusieurs constats :

- La survenue d'un hématome épidural ou sous-arachnoïdien après une ponction lombaire, une rachianesthésie ou une péri-durale est exceptionnelle et presque toujours liée à la présence d'un facteur de risque additionnel. Ces facteurs sont : un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire, un trouble congénital ou acquis de la coagulation ou de l'hémostase primaire (thrombopathie), une ponction difficile, traumatique ou sur un rachis pathologique (spondylarthrite ankylosante par exemple) ou encore une cinétique accélérée de thrombopénie, évocatrice d'une pathologie évolutive comme un HELLP syndrome.
- Il n'existe pas de seuil sûr au-dessus duquel il n'existe aucun risque. Toutefois, la valeur de 80 G.L^{-1} pour une péri-durale ou une rachianesthésie apparaît comme acceptable. La réalisation d'une anesthésie neuraxiale pour une numération entre 50 et 80 G.L^{-1} doit être affaire de balance bénéfice-risque. Très curieusement, les auteurs proposent une valeur seuil plus basse (40 G.L^{-1}) pour la réalisation d'une ponction lombaire et une fourchette inférieure pouvant descendre au cas par cas jusqu'à 20 G.L^{-1} .

A chaque fois, une analyse bénéfice–risque doit prévaloir.

3.2 Thrombopénie en préopératoire

Il existe peu d'études permettant d'évaluer le risque chirurgical en fonction des numérations plaquettaires. Divers dispositifs médicaux ont été commercialisés ou au moins proposés pour essayer de prévoir le risque hémorragique dans les circonstances de thrombopénies et thrombopathies (144, 145). Aucun n'est validé avec une méthodologie rigoureuse dans cette indication. D'autres études se sont attachées à rechercher des facteurs de risque hémorragique complémentaire (146), mais il n'existe à ce jour aucun travail permettant de modifier les recommandations précédentes en matière de transfusions préopératoires chez les patients thrombopéniques.

Des travaux réalisés principalement en chirurgie cardiovasculaire et transplantation hépatique ont essayé de déterminer le risque spécifique des transfusions plaquettaires, en dehors des risques habituels liés aux transfusions de produits sanguins labiles (147-152). Il apparaît que si les transfusions plaquettaires sont fréquemment associées à une augmentation de morbidité et mortalité, ceci paraît lié aux conditions d'existence plutôt qu'à l'apport de plaquettes. Néanmoins, un certain nombre d'interrogations persiste, elles sont traitées dans les chapitres consacrés spécifiquement aux transplantations hépatiques et à la chirurgie cardio-vasculaire.

Le chiffre de 50 G.L⁻¹ plaquettes pour la chirurgie en général a été retenue dans la conférence de consensus du Royal College of Physician of Edimburg (153).

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 *et al.* (154) rapportent le cas de splénectomies chez 14 patients thrombopéniques dont six ont reçu des transfusions plaquettaires. Dans ce travail, le maintien d'une NP au-dessus de 30 G.L⁻¹ a permis d'éviter les complications hémorragiques.

Aksnes *et al.* (155) ont 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⁻¹ ont reçu deux CPS. La NP moyenne avant l'intervention était de 26,5 G.L⁻¹ chez les patients ayant une pathologie auto-immune et de 70,5 G.L⁻¹ 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 (136, 156, 157).

3.2.3 Chirurgie ophtalmologique

Seule la chirurgie du segment postérieur est à risque hémorragique modéré.

Hay *et al.* (158) ont étudié dans une étude rétrospective, les dossiers de 50 patients thrombopéniques (inférieurs à 100 G.L⁻¹) ayant eu une intervention sur l'œil. Neuf patients avaient moins de 50 G.L⁻¹. Il a été constaté parmi eux deux cas d'hémorragies choroïdiennes. Une quarantaine de patients avaient entre 50 et 100 G.L⁻¹, il a été observé une hyperhémie avec une NP à 55 G.L⁻¹. La NP moyenne chez les patients qui ont eu une complication hémorragique était significativement plus basse (35,3 ± 23,7 G.L⁻¹) que celle des patients n'ayant pas eu de complication (79,5 ± 22,6 G.L⁻¹). Parmi les 47 patients qui n'ont pas eu de complication hémorragique, sept avaient moins de 55 G.L⁻¹.

Dans ces chirurgies, compte tenu de la gravité fonctionnelle d'une hémorragie, la numération de sécurité de 100 G.L⁻¹ peut être retenue. Toutefois cette valeur est extrêmement conservatrice car les recommandations actuelles sur le chirurgie ophtalmologique autorisent la poursuite du traitement chez des patients traités par des antiplaquetaires ou des anticoagulants, laissant penser par extrapolation que cette chirurgie est peu hémorragique (159-161).

Proposition pour le texte des recommandations :

C

Les seuils de NP justifiant la transfusion dans un contexte péri-opératoire sont à pondérer par l'existence de facteurs de risque hémorragique. En règle générale, le seuil transfusionnel se situe à 50 G.L⁻¹.

Il n'est pas démontré que le seuil du risque soit différent suivant le type de chirurgie. Néanmoins, un recueil d'observations cliniques et la prise en compte des conséquences possibles d'une hémorragie en fonction du geste réalisé conduisent à modifier ce seuil pour certains types de chirurgie.

C

Cette transfusion plaquettaire peut n'intervenir que de façon curative lorsque la pathologie sous-jacente évoque un risque thrombotique associé (cas des patients cirrhotiques desquels peuvent être rapprochées les situations de CIVD non compliquées d'hémorragie).

► Neurochirurgie

AE

Le seuil recommandé de NP en cas d'intervention neuro-chirurgicale et/ou de prise en charge de traumatisme crânien justifiant une transfusion est de 100 G.L⁻¹.

► Chirurgie du segment postérieur de l'œil

AE

Le seuil de transfusion de plaquettes se situe entre 50 et 100 G.L⁻¹.

► **Ponction rachidienne**

C	<ul style="list-style-type: none"> • Une NP de 50 G.L⁻¹ est suffisante pour la rachianesthésie ou une ponction lombaire ; • Une NP de 80 G.L⁻¹ est proposée pour l'anesthésie péridurale avec ou sans cathéter.
----------	---

La survenue d'un hématome épidural ou sous-arachnoïdien après une ponction lombaire, une rachianesthésie ou une péridurale est exceptionnelle et presque toujours liée à la présence d'un facteur de risque additionnel.

Ces facteurs sont : un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire, un trouble congénital ou acquis de la coagulation ou de l'hémostase primaire (thrombopathie), une ponction difficile, traumatique ou sur un rachis pathologique (spondylarthrite ankylosante, par ex) ou encore une cinétique accélérée de thrombopénie, évocatrice d'une pathologie évolutive comme un HELLP syndrome.

AE	<p>Pour un certain nombre de pathologies (thrombopénie gestationnelle, purpura thrombopénique immunologique), il est possible selon le contexte d'autoriser la réalisation d'un geste jusqu'à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une NP ≥ 30 G.L⁻¹ pour une ponction lombaire ou pour une rachianesthésie ; • une NP ≥ 50 G.L⁻¹ pour une anesthésie péridurale.
B	<p>Dans ce contexte, d'autres facteurs doivent être pris en compte, notamment le risque hémorragique propre de l'intervention, les autres facteurs de risque hémorragique déjà cités, ainsi que l'évolutivité de la thrombopénie.</p>
C	<p>Le bénéfice/risque d'une anesthésie générale confronté à celui de l'anesthésie rachidienne, doit être discuté chez le patient thrombopénique.</p>

3.3 Risque hémorragique et thrombopathie médicamenteuse

La cause la plus fréquente de thrombopathie est liée aux médicaments inhibant l'agrégation plaquettaire. Il s'agit principalement des anti-agrégants plaquettaires (AAP) tels que l'aspirine ou les thiénopyridines utilisés en prévention primaire (ticlopidine, clopidogrel) ou secondaire (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) d'accidents cardio-vasculaires. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peuvent également être responsables d'une thrombopathie médicamenteuse ainsi que les inhibiteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa.

Faute de données, en ce qui concerne la place et les modalités de la transfusion plaquettaire dans ce domaine, les recommandations reposent sur un accord professionnel.

3.3.1 Mécanisme d'action des principaux antiagrégants plaquettaires (AAP)

- L'aspirine limite une des voies mises en jeu lors de l'agrégation plaquettaire en inhibant de manière irréversible la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) et bloque ainsi la synthèse de thromboxane A2 (TXA2), puissant agent activateur plaquettaire. Malgré la demi-vie courte de l'aspirine (15 à 20 min dans le plasma), son effet antiplaquettaire se prolonge pendant toute la durée de vie des plaquettes (soit 7 à 10 jours en moyenne). La dose suffisante ayant une action antiagrégante plaquettaire est comprise entre 75 et 160 mg, selon les indications (162).
- Le clopidogrel est une prodrogue inactive métabolisée au niveau du foie par le cytochrome P450 transformant le clopidogrel en métabolite actif. Il est alors capable de se lier de façon irréversible à l'un des récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate (ADP), le P2Y12 limitant ainsi l'activation et donc l'agrégation plaquettaire. Sa demi-vie est de huit heures.
- Le prasugrel (Efient®) est également un inhibiteur irréversible de P2Y12. C'est une prodrogue métabolisée par le foie en une seule étape contrairement au clopidogrel. Sa demi-vie plasmatique est de quatre heures. Son effet antiplaquettaire est plus rapide et puissant que celui du clopidogrel et est lié à l'augmentation de la concentration de métabolite actif par rapport à celui du clopidogrel (163).
- Le ticagrelor est un inhibiteur réversible de P2Y12 appartenant à la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP). Son effet antiplaquettaire est direct, plus rapide et plus puissant que celui du clopidogrel et il a une action réversible (164) Etude Plato.
- Les AINS ont la même cible plaquettaire que l'aspirine (COX-1), mais ont, en revanche, une action réversible. Les demi-vies sont très différentes d'une molécule à l'autre (cf. Résumé des caractéristiques du produit des AINS).
- Les anti-GPIIb/IIIa bloquent l'étape finale de l'agrégation plaquettaire. Ces inhibiteurs sont utilisés par voie parentérale pour des durées courtes en cardiologie (165, 166). Il convient de distinguer l'abciximab (fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique de souris humanisée c7E3), dont la durée de l'effet inhibiteur plaquettaire persiste au-delà de la demi-vie plasmatique du médicament du fait de sa probable redistribution sur de nouvelles plaquettes (167), des petites molécules de synthèse que sont l'eptifibatide et le tirofiban, de durée de vie et d'action brève.

3.3.2 Risque hémorragique encouru lors d'un traitement par AAP

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). Aucun test biologique ne permet de déterminer le risque hémorragique de ces AAP.

Le risque hémorragique lié à l'aspirine augmente avec la dose lorsque celle-ci est >100 mg/j (168).

L'étude CURE (169) a évalué le risque hémorragique lors de pontage coronarien en fonction de la date l'arrêt du clopidogrel avec l'intervention. Le risque d'hémorragies graves (critères GUSTO ou TIMI) était augmenté chez les patients ayant arrêté le clopidogrel depuis moins de cinq jours (34/436 = 7,8 %) par rapport à ceux ayant arrêté depuis plus de 5 jours sans différence significative (17/456 = 3,7 %). Cependant, ce risque hémorragique était identique à celui de patients sous placebo.

L'Étude TRITON-TIMI 38 (170) réalisée chez 13608 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu avec une angioplastie programmée, a montré un taux d'hémorragies majeures (critère TIMI) sous prasugrel plus élevé que sous clopidogrel (2,4% vs 1,8% p=0,03), et plus particulièrement chez les patients ayant eu un pontage coronarien (13,4% vs 3,2% p<0,001). En revanche, le nombre d'hémorragies cérébrales était identique dans les deux groupes. Une analyse posthoc a montré que les patients de plus de 75 ans, de moins de 60 kg ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral étaient particulièrement à risque hémorragique sous prasugrel.

Le risque hémorragique du ticagrelor a été évalué dans l'étude PLATO (164) qui a inclus 18624 patients pour syndrome coronarien aigu et a montré une augmentation des hémorragies graves intra-cérébrales (0,3 vs 0,2%, p=0,06) ainsi que des hémorragies mortelles (0,1% vs 0,01%, p=0,02) chez les patients traités par ticagrelor versus ceux traités par clopidogrel. Ce sur-risque hémorragique du ticagrelor disparaît chez les patients bénéficiant d'une angioplastie (171).

Quelques études suggèrent un risque hémorragique induit par quelques-uns de ces AINS (diclofénac, indométacine, kétorolac, kétoprofène) (172). En fait, il n'y a pas eu d'étude systématique du risque hémorragique avec les différents AINS.

Un risque hémorragique accru lié à l'utilisation des anti-GPIIb/IIIa a été montré dans une méta-analyse incluant 31402 patients ayant un syndrome coronarien aigu nécessitant une angioplastie coronarienne en comparaison de placebo (2,4 % vs 1,4 %, p<0,0001), sans augmentation du risque d'hémorragie cérébrale (0,09 vs 0,06 %, p=0,40) (173). Le risque d'hémorragies majeures était similaire avec l'abciximab, le tirofiban ou l'eptifibatide. De plus, l'association à un traitement par l'héparine ne majorait pas le risque hémorragique.

3.3.3 Transfusion plaquettaire en prophylaxie

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.

L'efficacité de la transfusion de plaquettes va dépendre de la nature réversible ou non de l'action du médicament sur la plaquette :

- si l'AAP a une action irréversible (aspirine, clopidogrel ou prasugrel), les plaquettes transfusées pourront pleinement exercer leur rôle hémostatique ;
- si l'AAP est fixé de façon réversible sur les plaquettes (AINS autre que l'aspirine, ticagrelor et inhibiteurs du complexe GPIIb-IIIa autre que l'abciximab), l'efficacité des plaquettes transfusées sera probablement partielle puisque une partie du métabolite actif en circulation pourra agir sur les

plaquettes transfusées. Une étude de Hansson (174) montre le peu d'efficacité de la transfusion de plaquettes pour « réverser » *ex-vivo* l'effet du ticagrelor chez des patients.

Dans le cas particulier de l'abciximab, et après l'arrêt de son administration par perfusion, la transfusion de plaquettes permettra 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 sera inférieur à 50 % (167). Elle est indiquée (RCP) en cas de numération plaquettaire inférieure à 20 G.L⁻¹, après vérification de l'absence de fausse thrombopénie à l'EDTA (175).

► AAP non arrêté, chirurgie « sous influence »

Une transfusion plaquettaire à titre prophylactique avant un acte vulnérant, lorsque le traitement par AAP n'a pu être interrompu, n'est pas recommandée dans le cas général.

Il est cependant recommandé 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 normo thermie ;
- 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.

► AAP arrêté

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 plaquettes, est à discuter surtout si le risque hémorragique est élevé.

Ces délais d'arrêt d'AAP avant un acte invasif ont fait l'objet de recommandations (176) :

- chez un patient à risque thrombotique important (ex : endoprothèse coronaire), il est préconisé un délai de trois jours de non prise de l'aspirine avant un geste et de l'allonger au cas par cas selon le caractère hémorragique du geste à réaliser et selon les particularités du patient, après une discussion pluridisciplinaire ;
- pour le clopidogrel et le ticagrelor, un délai de cinq jours de non prise semble être un bon compromis entre risques thrombotique et hémorragique, alors qu'il est de sept jours de non prises pour le prasugrel.

3.3.4 Transfusion plaquettaire en cas de saignement menaçant

Il est important de rappeler qu'aucun antidote n'existe, quel que soit l'AAP lors d'un problème hémorragique majeur au cours ou au décours d'un geste endoscopique ou d'une chirurgie.

La thérapeutique la plus largement proposée est la transfusion plaquettaire (177). Il n'existe aucune recommandation ni d'étude qui en ait évalué l'efficacité. Le risque thrombotique d'une transfusion plaquettaire dans ce cadre n'a pas été évalué, notamment chez un patient porteur d'un stent actif.

En cas d'inefficacité ou d'efficacité insuffisante de la transfusion plaquettaire, d'autres thérapeutiques sont disponibles, dont le risque thrombotique est plus important : antifibrinolytiques

ou du facteur VIIa recombinant (Novoseven®). Leur prescription doit être précédée d'une discussion pluridisciplinaire.

Une transfusion plaquettaire prophylactique avant un acte chirurgical à risque hémorragique n'est pas recommandée en général chez un patient sous AAP. Des moyens non spécifiques de diminution du saignement sont à mettre en place.

Si l'arrêt des AAP avant un geste à risque hémorragique est nécessaire, il est recommandé de les arrêter de la façon suivante :

- délai d'arrêt de trois jours de non prise pour l'aspirine si le patient est à risque thrombotique majeur, et cinq jours dans les autres cas ;
- délai d'arrêt de cinq jours de non prise pour le clopidogrel et le ticagrelor ;
- délai d'arrêt de sept jours de non prise pour le prasugrel.

En cas de saignement menaçant, il est possible de transfuser des plaquettes, sachant qu'il n'existe pas d'antidote. Si leur efficacité est insuffisante, des antifibrinolytiques ou du facteur VIIa recombinant peuvent être envisagés dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire étant donné leur risque thrombotique.

Proposition pour le texte des recommandations :

B	Une transfusion plaquettaire prophylactique avant un acte chirurgical à risque hémorragique n'est pas recommandée en général chez un patient sous agent antiplaquettaire (AAP).
----------	---

Des moyens non spécifiques de diminution du saignement sont à mettre en place.

B	Si l'arrêt des AAP avant un geste à risque hémorragique est nécessaire, il est recommandé de les arrêter de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> • délai de trois jours de non prise pour l'aspirine ; • délai de cinq jours de non prise pour le clopidogrel et le ticagrelor ; • délai de sept jours de non prise pour le prasugrel.
----------	---

Si l'arrêt de l'agent antiplaquettaire n'a pu être anticipé, ou si la poursuite du traitement est décidée en raison du risque encouru pour le patient, il est recommandé de pouvoir disposer rapidement de concentrés plaquettaires en cas d'hémorragie.

C	<p>En cas de saignement menaçant, il est possible de transfuser des plaquettes, sachant qu'aucun antidote n'existe.</p> <p>L'efficacité des transfusions plaquettaires n'a pas été démontrée chez les patients traités par ticagrelor.</p> <p>Si leur efficacité est insuffisante, des anti-fibrinolytiques ou des produits hémostatiques (facteur VIIa activé recombinant, complexe prothrombinique activé) peuvent être envisagés dans le cadre d'une discussion pluridisciplinaire du fait du risque thrombotique.</p>
----------	---

3.4 Indications des transfusions plaquettaires en fonction du geste invasif

3.4.1 Généralités

Dans le contexte chirurgical, la transfusion plaquettaire peut être envisagée soit de façon prophylactique pour diminuer le saignement, soit de façon curative pour l'arrêter.

Plusieurs arguments incitent à ne pas réaliser de transfusion des plaquettes soit dans un contexte prophylactique, soit dans un contexte hémorragique :

- apparition d'une résistance à la transfusion plaquettaire ;
- augmentation potentielle de la morbi-mortalité liée à la transfusion plaquettaire ;
- transfusion plaquettaire en excès car non nécessaire pour limiter le risque hémorragique du fait de seuil transfusionnel trop élevé ;
- coût économique élevé dans un contexte de raréfaction des stocks de concentrés plaquettaires ;
- risque d'immunisation HLA et de réaction transfusionnelle.

La conclusion devrait s'appuyer sur des essais prospectifs randomisés comparant d'une part des seuils transfusionnels différents et d'autre part des volumes transfusionnels (cibles) différents. Malheureusement, ces types d'études n'existent pas dans la littérature chirurgicale et obstétricale car la chirurgie chez des patients thrombopéniques n'est pas une situation fréquente hors cas particulier de la chirurgie de transplantation hépatique, ou de la césarienne dans le contexte de HELLP syndrome. D'autre part, dans la majorité des cas, la thrombopénie n'est pas isolée et est associée à une thrombopathie, des anomalies complexes de coagulation, un contexte inflammatoire, une administration d'héparine dont les conséquences néfastes en termes d'efficacité de la transfusion plaquettaire ont été démontrées chez les sujets souffrant de leucémie (178).

Les seules études disponibles sont des études de cohortes parfois comparatives souvent rétrospectives.

Ces études de cohortes ont pour objectifs de :

- définir quels sont les facteurs de risques statistiquement associés à la transfusion et au saignement en sachant que les seuils transfusionnels sont définis a priori et les critères de définition de l'hémorragie sont souvent très hétérogènes ;
- évaluer le risque transfusionnel selon des pratiques différentes.

Depuis 2003, date des dernières recommandations de la transfusion plaquettaire, ont été mis au point des tests d'évaluation des fonctions plaquettaires et de l'hémostase (PFA-100®, thromboélastogramme et thromboélastométrie rotative (ROTEM®), Verify Now®). Ces tests ont été intégrés dans des algorithmes ayant pour objectif de rationaliser le traitement des troubles de l'hémostase et une épargne transfusionnelle sur des arguments analytiques. Ces études supposent que ces tests souvent délocalisés et réalisés par des non biologistes soient correctement utilisés d'une part sur le plan technique et d'autre part en termes d'interprétation des résultats sur des bases scientifiquement solides. Ces algorithmes seront présentés dans la discussion au cas par cas selon les types de chirurgie.

La nature même de ces études simplement descriptives ne permet pas d'assurer une certitude quant au caractère factuel des recommandations émises concernant la transfusion plaquettaire.

Elles permettent néanmoins d'établir un lien statistique entre l'altération des plaquettes et le saignement. Ce lien statistique sert de base aux recommandations. De la même façon, les comparaisons d'algorithmes transfusionnels dans les cohortes de patients incluant éventuellement des tests d'hémostase délocalisés ou non évaluant la fonction plaquettaire dans son ensemble ainsi que sur les risques de la transfusion plaquettaire servent de base à la réflexion et aux conclusions sur la transfusion plaquettaire.

3.4.2 Transplantation hépatique

► Type d'anomalie de l'hémostase au cours de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique est mise en œuvre chez deux populations de patients très différentes en termes d'hémostase et de thrombopénie préopératoire : les patients atteints de cirrhose souffrent d'une thrombopénie d'étiologie mixte essentiellement de consommation par hypertension portale d'installation progressive et associée à une hypercoagulabilité/hyperactivité plaquettaire. Les patients nécessitant une transplantation en urgence à la suite d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë sont, à l'inverse, porteurs d'un déficit aigu en facteurs de la coagulation synthétisés par le foie, la thrombopénie d'installation rapide n'étant alors le reflet que de la CIVD installée parallèlement à l'insuffisance hépatocellulaire au cours de laquelle le foie devient incapable d'épurer les produits de dégradation de la fibrine. Des modifications de la fonction plaquettaire d'origine multifactorielle ont également été rapportées : défaut d'épuration des produits de dégradation de fibrine, désensibilisation et consommation des plaquettes au contact d'un éventuel shunt.

Par la suite, au cours de la chirurgie, les pertes sanguines sont massives, la thrombopénie s'inscrit alors dans la problématique de la transfusion massive.

Dans tous les cas, la numération plaquettaire n'est pas le reflet de leur potentialité coagulante car ces anomalies biologiques n'ont pas été corrélées au saignement (179). Ces résultats sont à rapprocher de la normalité des tests de génération de thrombine lors de la chirurgie de transplantation malgré des altérations sévères des tests standards d'hémostase (180).

► La thrombopénie est-elle un facteur de risque du saignement ?

Plusieurs auteurs retrouvent la thrombopénie préopératoire $< 70 \text{ G.L}^{-1}$ comme facteur statistiquement associé aux pertes sanguines peropératoires et aux besoins transfusionnels permettant de l'intégrer dans un score de prédiction des besoins transfusionnels (181-184). Cette corrélation n'est pas retrouvée par tous (185-189). Par ailleurs, le fait que la thrombopénie soit, dans certaines études, un facteur de risque d'être transfusé en plaquettes n'est guère étonnant dès lors que le prescripteur de concentrés plaquettaires effectue a priori une relation de cause à effet entre thrombopénie et risque hémorragique et se fixe a priori un seuil transfusionnel. Ceci permet d'expliquer pourquoi Massicote et al. ne retrouvent pas un rôle prédictif des troubles de l'hémostase et ne corrigent pas le trouble de coagulation avant chirurgie (190) rejoignant en cela les travaux préalables de Gerlach et al et ceux de Dupont et al (189, 191).

D'autres facteurs prédictifs de saignement lors de la transplantation hépatique ont été identifiés comme l'hémoglobine (182, 186) mais surtout le nombre d'interventions chirurgicales du même type réalisées par l'équipe. Ainsi chez 22/261 patients nécessitant une reprise chirurgicale, une cause chirurgicale est identifiée chez près de 82 % d'entre eux, alors qu'une coagulopathie ne l'est que chez 1/22 (192). D'autres critères témoin de l'atteinte multi-viscérale associée à l'atteinte hépatique (score MELD) sont aussi prédictifs du saignement peropératoire.

Il n'existe pas d'intérêt démontré du thromboélastogramme (TEG) comme facteur prédictif du saignement préopératoire même en présence d'une fibrinolyse accrue (193).

► Variabilité de la transfusion plaquettaire en chirurgie de transplantation hépatique

Globalement, la transfusion de plaquettes et les besoins transfusionnels sont très hétérogènes d'un centre à un autre. Ils diminuent avec l'expérience des opérateurs et des anesthésistes à l'intérieur d'une même équipe (194). Dans cette équipe, jusqu'à 32 % des transplantations ne requièrent aucune transfusion de PSL. En 2003, Ozier *et al.* rapportent un facteur 4 de variabilité de transfusion plaquettaire entre les centres : certains centres transfusant des plaquettes dans 80 % des cas, d'autres transfusant des plaquettes dans uniquement 20 % des cas (195). A l'extrême, Gerlach transfuse des plaquettes chez un patient sur 200 en per-opératoire et chez deux sur 200 en post-opératoire (196). A l'inverse, une moyenne de cinq à six unités de plaquettes est transfusée lorsque le maximum d'amplitude du TEG est utilisé pour guider la transfusion (niveau de preuve 4) (197). Dans ce travail la transfusion plaquettaire est inversement corrélée à l'utilisation d'aprotinine.

► Utilisation des plaquettes dans les cohortes de patients et algorithmes transfusionnels

Il n'existe pas de travaux prospectifs comparant plusieurs algorithmes avec et sans transfusion plaquettaire dans le contexte d'insuffisance hépatocellulaire et de transplantation hépatique. Les seuils transfusionnels décrits avoisinent les 50 G.L⁻¹ dans toutes les publications où le seuil transfusionnel est précisé (179, 191, 198).

Pereboom *et al.* ainsi que Gerlach *et al.* transfusent les patients en plaquettes poolées si la NP est < 50 G.L⁻¹ et en présence de signes hémorragiques (147, 179). Nixon *et al.* utilisent un seuil de 70 G.L⁻¹ et le thromboélastogramme pour transfuser des plaquettes mono donneurs en présence de signes hémorragiques (199).

Appliquant les principes d'épargne sanguine du témoin de Jéhovah aux patients sans contrainte religieuse, Jabbour *et al.* observent sur une cohorte de patients une consommation réduite de concentrés de globules rouges (CGR) et de plasmas frais congelés (PFC) malgré une aggravation du score de MELD (200). Fait notable, la consommation de plaquettes est légèrement (bien que non statistiquement) augmentée.

Chez des patients souffrant de cirrhose et avec une numération plaquettaire < 50 et > 20 G.L⁻¹ ou un INR entre 2 et 3, Stanca *et al.* randomisent les patients entre transfusion de PFC ou de plaquettes versus administration de desmopressine 300 µg avant extraction dentaire multiple sans devoir recourir à des transfusions de secours pour saignement dans le bras desmopressine (201). Cette étude bien que menée hors du contexte de transplantation hépatique suggère que le saignement est dépendant d'autres facteurs que la simple numération plaquettaire.

Des tests d'hémostase délocalisés ont été utilisés pour juger de la transfusion plaquettaire dans ce contexte.

Ainsi Rouillet *et al.* (202) observent sur une petite cohorte une corrélation entre l'amplitude du tracé EXTEM (A10) du ROTEM et la numération plaquettaire avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 60 % avec un seuil de 29 mm pour prédire une thrombopénie. Il n'y a pas d'analyse possible du risque hémorragique associé ou du bien fondé de la transfusion plaquettaire. Dans un autre travail de cohorte descriptive, McNicol *et al.* utilisent le thromboélastogramme et transfusent

en cas de saignement clinique chez 75 patients. La simple constatation de besoins transfusionnels considérés comme faible à l'époque les amène à conclure de la nécessité d'utiliser le thromboélastogramme pour guider la transfusion. Les besoins transfusionnels moyens sont les suivants : sang total 7.1, CGR 3.9, PFC 7.1 et plaquettes 5.1 (203). Coakley *et al.* (204) transfusent des plaquettes pour un seuil d'amplitude maximal du TEG natif < 40 mm en présence d'un saignement et comparent les valeurs du ROTEM et les tests conventionnels obtenus au même moment chez 20 patients au cours de la transplantation hépatique. L'accord entre TEG et ROTEM est faible (coefficient kappa 0,33 conduisant à la conclusion que la pratique transfusionnelle peut différer en fonction du test utilisé). Clayton *et al.* (205) observent les modifications du TEG après administration de différents produits hémostatiques chez 60 malades qui saignent en postopératoire de transplantation hépatique ou avant une procédure invasive. Chaque unité plaquettaire améliore de façon significative les différents paramètres du TEG dont le maximum d'amplitude. L'efficacité transfusionnelle sur le plan clinique n'est pas rapportée dans ce travail. La conclusion de ces travaux est qu'il n'existe pas de rationnel scientifiquement démontré pour dire que l'utilisation de ces tests délocalisés d'hémostase permet de guider la transfusion selon un seuil idéal transfusionnel ni que ces tests permettent une économie transfusionnelle (206). Tout au plus peut-on conclure que l'administration de plaquettes permet de corriger la thrombopénie et les anomalies d'hémostase observées *in vitro*.

► Transfusion plaquettaire et morbi-mortalité

Pour certains auteurs, la transfusion plaquettaire est retrouvée à l'égal de la transfusion de CGR comme un facteur indépendant associé de morbi-mortalité et de mauvaise fonction du greffon au cours de la transplantation hépatique (149, 198, 207) alors que cette relation n'existe pas, pour un autre auteur (199). Le fait de transfuser des plaquettes poolées expliquerait ce surcroît de mortalité induit par des lésions pulmonaires aiguës non observées après administration de plaquettes d'aphérèse (149, 198, 199).

Pour réduire la transfusion plaquettaire, ce type de chirurgie doit être mené dans des centres expérimentés.

Il est difficile de définir un seuil certain de NP prédictif de saignement au cours de la chirurgie de transplantation hépatique. La diminution du nombre de plaquettes est parfois associée à une augmentation ou une diminution de leur fonctionnalité.

Le seuil de NP de 50 G.L⁻¹ semble suffisant à permettre l'hémostase chirurgicale sans transfusion.

Proposition pour le texte des recommandations :

Au cours de la transplantation hépatique, il n'est pas possible à partir des données actuelles de proposer un seuil de numération plaquettaire en dessous duquel la transfusion plaquettaire pourrait être indiquée.

C

Au-dessus du seuil de 50 G.L⁻¹, la transfusion n'est pas recommandée en l'absence de saignement anormal.

3.4.3 Chirurgie cardiaque

► Type d'anomalie de l'hémostase observée en chirurgie cardiaque

La survenue d'une thrombopénie est constante au cours de la chirurgie cardiaque. La thrombopénie est associée à une thrombopathie induite par leur activation et leur désensibilisation au contact du circuit de CEC, l'hypothermie, l'utilisation d'antiagrégants en préopératoire particulièrement les thiénoxyridines, mais aussi l'héparine peropératoire.

Les anomalies de l'hémostase ne sont pas uniquement liées à l'atteinte plaquettaire. Un excès de fibrinolyse est aussi un facteur reconnu de saignement pour lequel les antifibrinolytiques sont efficaces à titre préventif avec une variabilité d'efficacité d'ordre génétique (208).

► Facteurs de risque hémorragique

Le risque hémorragique en chirurgie cardiaque augmente avec l'utilisation d'un circuit de circulation extra-corporelle (CEC), sa durée (consommation et désensibilisation accrue des plaquettes) et le degré d'hypothermie (facteur de thrombopathie) pendant la CEC (209).

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 de sa durée d'action, de l'intervalle écoulé depuis son administration mais aussi de l'héparinisation associée (210-212).

La prise préopératoire d'antiplaquettaires de type thiénoxyridine est un facteur reconnu par la majorité des études mais souvent sur de petits échantillons de patients (213, 214). Des résultats opposés sont obtenus par d'autres auteurs mais chez lesquels l'absence de prise de clopidogrel est définie par un délai de deux jours suggérant qu'un certain nombre de patients du groupe contrôle étaient encore sous l'effet antiagrégant. Selon une méta-analyse, l'utilisation des thiénoxyridines s'accompagne d'une augmentation par un facteur moyen de 39 % des besoins transfusionnels et d'un facteur 3,3 de ré-intervention pour hémorragie (215). D'autres études sur des effectifs limités ne sont pas présentées dans cette analyse de la littérature. La discordance de certaines de ces études peut être expliquée soit par le délai d'arrêt des AAP (216) et celles (217, 218) aboutissant à mettre dans le groupe contrôle des patients encore sous l'effet des AAP, soit par une efficacité différente des AAP selon le patient. Un nouvel antiplaquettaire, le ticagrelor est associé à un risque hémorragique similaire malgré une fixation réversible sur la plaquette suggérant une efficacité limitée des transfusions plaquettaires.

Les tests préopératoires de fonction plaquettaire permettraient théoriquement de discerner les patients pour lesquels les AAP sont plus efficaces et chez lesquels existe un plus haut risque de saignement. Dans une étude sur un petit effectif de 59 patients, le TEG modifié (platelet mapping) permet de discerner avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 84 % les patients sous clopidogrel qui ont eu un saignement anormal (219). D'autres auteurs sur de tout aussi petits effectifs (220) effectuent plusieurs tests de fonction plaquettaire (inhibition de l'agrégation à l'ADP par la cytométrie de flux (VASP), TEG Platelet Mapping, et Verify Now) avant chirurgie et n'observent un effet prédictif des tests de fonctions plaquettaire que pour le Verify Now mais pas pour le Platelet Mapping (221).

Indépendamment de l'administration des thiénoxyridines, 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 (222-224). A l'inverse, la NP plus basse et le rôle

prédictif de l'altération de l'agrégation plaquettaire chez les patients qui saignent (225-228), 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 microvasculaires 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 (229-231). Pour tempérer ces données il faut signaler que la corrélation saignement-thrombopénie est inconstamment retrouvée, est de faible signification clinique (la corrélation n'est statistiquement significative que grâce à des effectifs de patients élevés) (232, 233). Seuls 12 % des saignements seraient ainsi expliqués par les anomalies des bilans de coagulation, tous tests confondus (232).

Fait notable, les plaquettes normales deviennent hypofonctionnelles lorsqu'est ajouté du sang héparinisé obtenu en début de CEC (234). De plus l'administration, en fin d'intervention, de plaquettes d'autotransfusion n'est pas efficace pour diminuer le saignement périopératoire, y compris pour des interventions de type redux ou des chirurgies complexes (229, 235-237).

L'intérêt des tests d'étude des fonctions plaquettaires en post-opératoire a été évalué par de nombreux auteurs. Il n'existe pas de corrélation entre les pertes sanguines postopératoires et le maximum d'amplitude du TEG ou son équivalent le ROTEM ou les tests d'agrégation plaquettaire pour certains (238-240). Pour d'autres, il existe une bonne sensibilité du TEG pour prédire les pertes sanguines mais avec l'angle alpha qui ne reflète pas le rôle des plaquettes dans le processus de coagulation (241). Ces derniers auteurs soulignent la bonne valeur prédictive négative du TEG normal (82 %).

► Variabilité de l'utilisation des transfusions plaquettaires et rôle de la transfusion plaquettaire dans la morbi-mortalité périopératoire

Une augmentation des consommations des PSL et notamment de CP durant les dix dernières années a été constatée, notamment en relation avec la mise en place des assistances circulatoires et la généralisation des traitements antiplaquettaires (cf. supra). Cette chirurgie constitue quantitativement l'une des principales indications de transfusion plaquettaire, indication chirurgicale de transfusion non plaquettaire, puisqu'elle représenterait 27 % des transfusions en situation chirurgicale (242).

Comme en chirurgie hépatique, les pratiques transfusionnelles hétérogènes conduisent à une grande variabilité d'administration des PSL et des plaquettes en particulier. Dans un audit national au Royaume-Uni sur la consommation de concentré plaquettaire, il est noté l'administration de CP en l'absence de tout saignement dans 11 % des cas de chirurgie cardiaque et, dans 17 % des cas, il n'y a pas de mesure de NP avant transfusion plaquettaire (243). Dans une étude sur plus de 11000 patients (244), l'incidence de la transfusion plaquettaire est de 19 %, alors qu'elle est de moins de 7 % ou de 2 %, voire de 0 % chez d'autres (238, 241, 245).

La transfusion plaquettaire est excessive quand elle est basée sur le seul jugement du clinicien. Ainsi, 13 % des patients sont transfusés en plaquettes sur le seul jugement du clinicien en l'absence d'algorithme clairement défini alors que lorsqu'il existe un algorithme basé soit sur des examens standards de laboratoire soit sur des tests délocalisés (Hepcon+ TEG + PFA 100) (seuls 2 % et 4 % respectivement le sont (246)). Des résultats similaires sont obtenus par d'autres auteurs anglo-saxons qui pratiquent une politique transfusionnelle plus libérale. Ainsi, Royston et al diminuent par quatre la consommation de PSL en utilisant des critères précis du thromboélastogramme (TEG) plutôt que le seul jugement clinique du praticien (231). Capraro et al n'observent cependant pas d'amélioration de consommation de PSL du fait de l'utilisation d'un algorithme transfusionnel basé sur des tests d'hémostase délocalisés (247). Dans ce cas, plus que l'algorithme lui-même la fiabilité de l'examen délocalisé peut être mise en doute.

Contrairement à la transfusion de CGR, la transfusion plaquettaire n'est pas associée à une sur morbidité/mortalité dans une étude menée entre 1999 et 2003 chez plus de 11000 patients (244). Dans ce travail, les plaquettes étaient déleucocytées et administrées pour une NP < 50 G.L⁻¹, ou un saignement persistant au delà de deux heures quelle que soit la NP, ou en présence d'un saignement malgré la complète réversion de l'héparine et une NP < 80 G.L⁻¹. Des résultats similaires sont obtenus dans un autre travail plus récent réalisant un ajustement du risque par un score de propensité chez plus de 32000 patients (148). A l'inverse, il a été suggéré (248) que les patients recevant des plaquettes lors de l'intervention de pontage avaient des durées d'hospitalisation plus longues, des chirurgies plus prolongées, un taux de ré-intervention plus élevé. Il a été suggéré la possibilité que les transfusions plaquettaires soient simplement un marqueur et ne soient pas un facteur causal.

La transfusion de plaquettes ABO incompatibles s'accompagne d'un rendement transfusionnel moindre et d'un risque d'hémolyse (249-251).

► Rôle des plaquettes dans le saignement péri-opératoire

Le rôle des plaquettes est diversement mis en cause dans le saignement post-opératoire. Seuls 12 % des saignements seraient ainsi expliqués par les anomalies des bilans de coagulation, tous tests confondus (232). Si l'ensemble des publications signalent l'absence de rôle prédictif de la NP pré-opératoire, la valeur de fin d'intervention reste un facteur prédictif du saignement post-opératoire pour beaucoup mais pas pour tous les auteurs (252, 253). La chute de NP en valeur relative est retrouvée comme significativement corrélée aux pertes sanguines péri-opératoires (252). Lorsqu'elle est retrouvée, la corrélation saignement-thrombopénie est de faible valeur bien que statistiquement significative grâce à des effectifs de patients élevés (232, 233).

La NP n'étant pas le reflet de leur activité, plusieurs travaux utilisent des tests de fonction plaquettaire pour évaluer le rôle des plaquettes dans le saignement postopératoire.

Les résultats concernant le maximum d'amplitude du TEG, supposé évaluer la fonction plaquettaire, sont discordants. Plusieurs auteurs n'observent pas de corrélation entre le maximum d'amplitude du TEG en fin d'intervention et les pertes sanguines post-opératoires mais avec sa diminution d'amplitude en post-opératoire (252). Cammerer et al. n'observent pas de rôle prédictif du maximum d'amplitude MA du TEG sur les pertes sanguines, ni du PFA100 (241). De même, Carroll et al. n'observent pas de rôle prédictif du maximum d'amplitude du TEG en présence d'ADP (253). Dans ce travail, les facteurs prédictifs de saignements étaient la valeur la plus basse de température, le BMI, le taux de fibrinogène, la durée de clampage aortique. Plus récemment, des résultats similaires ont été retrouvés avec le ROTEM, que ce soit pour prédire la quantité de sang perdue par les drains ou le saignement anormal défini par un saignement par les drains thoraciques de 600 ou 900 mL (239, 240). L'intérêt du TEG ou de ses évolutions est probablement à rechercher dans sa capacité à dépister l'héparinisation résiduelle (254) et l'application par l'équipe d'un algorithme transfusionnel incluant les CP. D'autres tests de fonction plaquettaire comme le PFA-100 ont été évalués en cas de complication hémorragique en chirurgie cardiaque, là encore avec des résultats discordants ne permettant pas de proposer son utilisation dans ce contexte.

► Seuil de plaquettes utilisé dans la transfusion périopératoire

Le seuil de plaquettes utilisé selon les équipes varie de 50 à 100 G.L⁻¹ incluant ou non la notion de saignement. Il n'existe pas d'étude permettant de comparer différents seuils transfusionnels. Le seuil de 100 G.L⁻¹ 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 2B) (226, 229). Ce seuil transfusionnel est basé sur des études épidémiologiques lors desquelles une thrombopénie inférieure à 100 G.L^{-1} est considérée comme facteur de risque hémorragique, ce qui n'est pas retrouvé par tous les auteurs (226, 233). 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^{-1} que de 100 G.L^{-1} (255).

► Existe-t-il un test d'hémostase permettant de guider la transfusion plaquettaire ?

Depuis les années 1980, plusieurs publications ont cherché à rationaliser l'administration de plaquettes grâce à des tests délocalisés. Les seules études positives, en termes d'épargne sanguine, concernent le TEG et son évolution : le ROTEM. Certains arguments peuvent être avancés pour mettre en doute la validité scientifique d'une telle démarche. Un TEG anormal peut exister en l'absence de tout saignement (VPP 41 %) malgré une bonne valeur prédictive négative (241). Cette discordance de résultat résulte probablement d'une part de la qualité inhomogène de réalisation de l'examen fait de façon délocalisée par des utilisateurs d'autre part des critères utilisés pour l'analyse du tracé (absence de détermination des valeurs normales spécifiques pour le terrain considéré). Plus récemment, est apparu un thromboélastogramme modifié, le ROTEM, permettant une réalisation semi automatisé de ce test global d'hémostase délocalisée. Ce test a été utilisé dans le cadre d'algorithmes transfusionnels dans le cadre d'études rétrospectives (256-259). Outre le caractère rétrospectif de ces études « avant-après », les bases rationnelles de l'analyse des tracés sont manquantes, et les seuils d'administration des PSL et des produits de l'hémostase en fonction des critères du ROTEM sont définis a priori. Pour renforcer le doute sur la validité scientifique de l'utilisation de ces appareils pour administrer des plaquettes suivant ces algorithmes, il existe des discordances de résultats selon que le test est fait par des novices ou des biologistes. Ces algorithmes incluent des facteurs de coagulation dont l'utilité n'a jamais été démontrée scientifiquement (cas du facteur XIII). Enfin, toutes les publications rapportant l'utilisation du TEG ou du ROTEM s'accompagnent d'une augmentation de transfusion plaquettaire même si la transfusion érythrocytaire diminue. La place réelle de la transfusion plaquettaire guidée par ces algorithmes reste donc à valider scientifiquement et ne peut pour le moment être recommandée. L'intérêt de ces tests délocalisés n'est probablement pas nul notamment pour juger de la nécessité d'antagoniser une héparinisation résiduelle, ou pour juger de la normalité de l'hémostase et adresser le plus rapidement le patient au bloc opératoire pour compléter une hémostase chirurgicale insuffisante.

La transfusion de plaquettes ne doit pas être effectuée en l'absence de saignement anormal (pas de transfusion prophylactique).

En présence d'un saignement anormal, avant toute transfusion plaquettaire, un complément d'antagonisation de l'héparine doit être effectué.

La transfusion de plaquettes doit être proposée en présence d'un saignement micro vasculaire ou anormal et d'une NP inférieure à 50 G.L^{-1} quel que soit le trouble de coagulation associé (ou d'une NP $> 50 \text{ G.L}^{-1}$ et inférieure à 100 G.L^{-1} une fois corrigé un trouble associé de la coagulation ou une cause chirurgicale).

La transfusion plaquettaire et la transfusion en général de PSL ne doivent pas être effectuées sur le seul jugement clinique.

La transfusion plaquettaire doit être intégrée à un algorithme transfusionnel prenant en compte des résultats biologiques.

L'utilisation de tests évaluant les fonctions plaquettaires (TEG, ROTEM, Verify Now) n'est pas validée ni biologiquement ni cliniquement. Elle ne peut donc pas servir de support à la transfusion plaquettaire dans le cadre du traitement de la thrombopathie après CEC.

Proposition pour le texte des recommandations :

A	La transfusion prophylactique de plaquettes ne doit pas être effectuée en l'absence de saignement anormal.
----------	--

B	La transfusion plaquettaire doit être intégrée à un algorithme transfusionnel établi par le service. La transfusion de plaquettes doit être proposée en présence d'un saignement microvasculaire ou anormal.
----------	---

Dans l'indication de transfusion plaquettaire, l'utilisation de tests évaluant la fonction plaquettaire (TEG, ROTEM®, Verify Now®) n'est actuellement pas validée.

3.4.4 Autres types de chirurgie

Pour les autres types de chirurgie, il n'a pas été retrouvé de nouvelles publications justifiant un seuil transfusionnel particulier depuis la publication des précédentes recommandations.

Dans la rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, l'apport précoce de plaquettes pourrait être un facteur de réduction de mortalité (260). Cette dernière étude est purement observationnelle. Une autre étude de la même équipe (261), étude ouverte, a montré que l'administration précoce, en pré-opératoire de plaquettes et plasma frais congelé améliore la coagulation et réduit les hémorragies postopératoires et augmente la survie.

Concernant la transfusion prophylactique de plaquettes avant chirurgie chez des patients thrombopéniques, il n'est pas possible d'émettre des recommandations différentes en l'absence de publications spécifiques. Tout au plus, peut-on noter l'évolution des pratiques transfusionnelles sur certains terrains comme le cirrhotique chez lesquels une hypercoagulabilité globale a été observée par des tests d'hémostase globaux comme le test de génération de thrombine malgré une thrombopénie (262). La présence d'une thrombopénie limite cependant la génération de thrombine *in vitro* (263) suggérant qu'un minimum de plaquettes doit être nécessaire pour que l'hémostase soit fonctionnelle. Ce seuil de plaquettes n'a pas été déterminé par des études cliniques bien conduites.

Dans ce contexte, les recommandations initiales ne peuvent être modifiées à savoir : utiliser le seuil arbitraire de 50 G.L⁻¹ pour effectuer une transfusion plaquettaire sachant qu'aucune alternative thérapeutique ne peut être envisagée.

Cette transfusion plaquettaire peut n'intervenir que de façon curative lorsque la pathologie sous jacente évoque une hypercoagulabilité associée (cas des patients cirrhotiques desquels peuvent être rapprochées les situations de CIVD non compliquées d'hémorragie).

En chirurgie, la transfusion plaquettaire peut être envisagée de façon curative dans le cadre d'une hémorragie/transfusion massive au cours de laquelle les recommandations sont énoncées ci-dessous.

Proposition pour le texte des recommandations :

C Il est recommandé d'utiliser le seuil arbitraire de 50 G.L⁻¹ pour effectuer une transfusion plaquettaire sachant qu'aucune alternative thérapeutique ne peut être envisagée.

3.4.5 Thrombopénie en obstétrique

Une thrombopénie peut être observée principalement dans quatre situations en obstétrique :

- lors d'une hémorragie du postpartum alors que la perte sanguine est massive. Des travaux récents mettent en avant l'importance du fibrinogène et l'efficacité des antifibrinolytiques mettant au second plan le rôle des plaquettes même si leur importance dans le cadre d'une transfusion massive reste entier (cf transfusion massive) ;
- lors d'une thrombopénie idiopathique : la thrombopénie est isolée stable et supérieure à 75G.L⁻¹. Aucune publication ne rapportant un quelconque risque hémorragique (cf. précédentes recommandations), la transfusion plaquettaire n'est pas indiquée à titre prophylactique ;
- lors d'un HELLP syndrome : le risque hémorragique semble supérieur pour des thrombopénies < 40 G.L⁻¹ (264). Dans cette cohorte de patient, la transfusion prophylactique n'a pas permis d'assurer une moindre complication hémorragique du postpartum. De plus, Vigil de Gracia (265) n'observe pas d'amélioration de la thrombopénie par la transfusion de plaquettes lors de HELLP syndromes. L'association à une CIVD est plus fréquente lorsque la thrombopénie est sévère (< 50 G.L⁻¹) ce qui permettrait d'expliquer le risque hémorragique supérieur dans ce groupe de patientes (266). La recommandation suivante est donc proposée : dans le cas des HELLP syndromes, la transfusion prophylactique de plaquettes n'améliore pas la symptomatologie et ne peut être recommandée ;
- lors d'un purpura thrombopénique auto-immun, la chute de plaquettes au cours de la grossesse peut être sévère < 20 G.L⁻¹ dans 6,4% des cas et < à 50 G.L⁻¹ dans 9,1 % des cas (267). Il n'existe pas de différence de risque hémorragique (et donc transfusionnel) entre les patientes ayant une numération plaquettaire < à 100 G.L⁻¹ ou non, lorsque le PTI est modéré (268). Dans une série de parturientes, Weber et al n'observent pas de corrélation entre la sévérité de la thrombopénie et le risque hémorragique y compris pour des PTI < 50G.L⁻¹ (267). Dans ce contexte, la recommandation peut être la suivante : il n'y pas d'indication à la transfusion plaquettaire prophylactique en cas de PTI avant un accouchement par voie basse ou par césarienne. L'administration de corticoïdes (+/- immunoglobulines) permettant l'amélioration du PTI dans un cas sur deux, cette alternative doit être privilégiée. Dans tous les cas, une réservation de plaquettes rapidement accessibles doit être effectuée en prévision d'une possible complication hémorragique.

Proposition pour le texte des recommandations :

Une thrombopénie peut être observée dans certaines situations obstétricales spécifiques telles que : Hémorragie massive du postpartum, Thrombopénie idiopathique gestationnelle, HELLP syndrome, PTI avant accouchement par voie basse ou par césarienne.

C Si la thrombopénie est isolée, stable et supérieure à 75 G.L⁻¹, la transfusion plaquettaire n'est pas indiquée à titre prophylactique.

- HELLP syndrome

C La transfusion prophylactique de plaquettes n'est pas recommandée.

- PTI avant accouchement par voie basse ou par césarienne

C Il n'y pas d'indication à la transfusion plaquettaire prophylactique dans cette situation.

B L'administration de corticoïdes (associée ou non aux immunoglobulines) permettant l'amélioration du purpura thrombopénique immunologique (PTI), doit être privilégiée comme alternative.

AE Dans tous les cas, une réservation de plaquettes rapidement accessibles doit être effectuée en prévision d'une possible complication hémorragique. Il est également recommandé d'envisager un protocole de suivi du nouveau-né.

3.5 Apport de plaquettes au cours de la transfusion massive

3.5.1 Définitions

Il existe plusieurs définitions de la transfusion massive (TM) dans la littérature.

On considère, en général, comme TM l'apport de plus de dix concentrés de globules rouges (CGR) (269-273) ou d'une masse sanguine (274) en moins de 24 heures. Cette définition surtout pertinente dans les études rétrospectives aurait l'avantage d'éliminer des statistiques les décès très précoces de patients qui n'ont pas eu le temps d'être réanimés.

Une définition plus utile en pratique clinique est le remplacement de plus de la moitié de la masse sanguine en moins de trois heures (275), mais certains considèrent qu'un saignement est « massif » s'il dépasse 20 % de la masse sanguine (276) ou encore 150 mL par minute (277).

Les patients concernés ne représentent que 1 à 3 % de tous les traumatisés (271, 272, 278), et moins de 10 % des traumatisés qui bénéficient d'une transfusion (270, 272), mais leur mortalité, qui augmente au prorata de la quantité transfusée, atteint 30 à 60 % (269, 272, 276, 279). Seconde cause de décès juste après le traumatisme crânien, l'« exsanguination » rend ainsi compte de pratiquement la moitié des décès par traumatisme et de 80 % des décès de traumatisés au bloc opératoire (280).

Ces décès par hémorragie, qui surviennent, pour l'essentiel dans les six premières heures, représentent de 45 à 85 % des décès évitables chez les traumatisés (270).

3.5.2 Évolution récente des ratios transfusionnels dans le contexte de réanimation des polytraumatisés hémorragiques (Damage Control Resuscitation)

Il n'y a pas encore de données factuelles sur le ratio optimal entre plaquettes ou PFC et CGR (281). Les recommandations européennes pour 2010 confirment seulement que l'objectif est d'atteindre un nombre de plaquettes supérieur à 50 G.L⁻¹, voire 100 G.L⁻¹, en cas de traumatisme crânien ou de saignement important, avec une dose initiale de huit unités plaquettaires (UP) ou d'un concentré d'aphérèse (CPA) (282). Celles de 2013 établissent que chez la parturiente, un nombre de plaquettes inférieur à 100 G.L⁻¹ est prédictif d'un risque d'hémorragie péri-partum et que le seuil transfusionnel en chirurgie pédiatrique est compris entre 50 G.L⁻¹ et 100 G.L⁻¹ (283).

Les recommandations les plus récentes de l'ASA (American Society of Anesthesiologists) n'apportent pas, de ce point de vue, d'avancée notable (284).

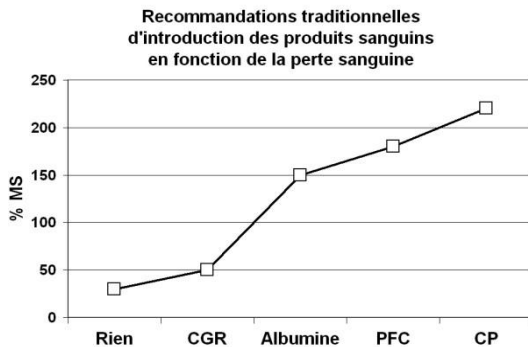
Cependant, des études récentes montrent qu'une thrombopénie même modérée assombrit le pronostic dans un contexte traumatique ou périopératoire (285). Chez les traumatisés crâniens, une numération plaquettaire inférieure à 100 G.L⁻¹ multiplie par neuf le risque relatif de décès et un chiffre inférieur à une valeur aussi élevée que 175 G.L⁻¹ est prédictif de la progression des hémorragies intracérébrales (286).

Depuis quelques années, les ratios de produits sanguins labiles recommandés précédemment au cours de la transfusion massive (287), notamment dans le cadre de l'ATLS (*Advanced Trauma Life*

Support) (270), sont remis en cause (288). Certains évoquent un « changement de paradigme » (289, 290).

Dans les années 1970, le choc hémorragique était en effet une indication de transfusion de sang total. Dix ans plus tard, avec la séparation des composants du sang, et jusqu'à présent, les recommandations préconisaient l'emploi de CGR comme s'il s'agissait de sang total. Les plaquettes n'étaient introduites que lorsque plus de deux masses sanguines avaient été remplacées (291).

Figure 4 : Introduction des produits sanguins en fonction de la perte sanguine



Evoquée d'abord par Ketchum (291), la nécessité d'évoluer vers plus de transfusion de plaquettes s'impose progressivement depuis 2006. Le concept de « *damage control* » hémostatique (292, 293) préconise la transfusion plus précoce, dès les premiers CGR (289), de plasma et de plaquettes, voire la transfusion de sang total dans le contexte d'une procédure dégradée en situation d'exception, guerre notamment (291, 294).

Il semble qu'il faudrait introduire ces produits sanguins au moins dès le 6^{ème} CGR (290). Cependant les travaux les plus récents montrent que la mortalité augmente significativement dès le 4^{ème} produit sanguin administré (295).

La littérature récente, en particulier américaine, militaire (270, 271) ou civile (293), rapporte un meilleur pronostic avec des ratios de PFC et de plaquettes (271), par rapport aux CGR, plus proches de la composition du sang total. En cas de TM, un apport à part égale de CGR, PFC et plaquettes (dit « ratio 1:1:1 ») (289), dès le début de la prise en charge, permettrait de prévenir ou de corriger la coagulopathie et serait associé non seulement à une réduction de la mortalité mais à celle des besoins transfusionnels (270, 275, 289, 294, 296-299). Toutefois, ces ratios qui reflètent des opinions d'experts (281) sont encore peu utilisés dans les institutions et se heurtent parfois à des données conflictuelles (290).

Par rapport aux travaux qui montrent l'intérêt d'une administration précoce de PFC et de ratios élevés, les études sur les plaquettes sont peu nombreuses (270-272, 289) et de portée parfois limitée par leur effectif faible et leur caractère toujours rétrospectif (comparaisons historiques). Un biais potentiel, fréquent dans les études de survie (300), réside dans le fait que les blessés risquent de mourir avant d'avoir reçu des plaquettes, ce qui pourrait introduire un lien artificiel entre survie et transfusion de plaquettes (270).

Toutes les séries montrent néanmoins un bénéfice considérable (de l'ordre de 20 %) en termes de survie, mais également de besoins transfusionnels, lorsqu'une UP est transfusée précocement pour cinq (293, 294) à deux (261, 289) CGR, et peut être idéalement (270, 271, 301) dans un ratio 1:1, qui correspond à un CPA pour six à huit CGR (270, 271).

3.5.3 Analyse des différentes études

En 2007, l'étude de Johansson compare deux groupes de patients victimes d'une rupture aortique abdominale avant et après un changement de politique transfusionnelle peropératoire. Alors qu'avant mai 2004, les patients ne recevaient des plaquettes qu'après une perte de deux masses sanguines ou si la numération plaquettaire était inférieure à 50 G.L⁻¹, après cette date, ils recevaient deux UP pour cinq CGR et deux à quatre UP supplémentaires si la rupture aortique était confirmée (et du PFC dans un rapport 1:1). La numération plaquettaire passait de 69 à 155 G.L⁻¹ et était liée indépendamment à la survie qui passait de 44 à 66 %. Par ailleurs, les transfusions de CGR en USI étaient réduites par trois. Avec les études publiées par Bradbury (1995) et par Adam (2003) qui montraient le mauvais pronostic d'une thrombopénie en cas de rupture d'AAA, ce travail était l'un des premiers à pointer la nécessité de modifier le ratio PL:CGR (*proactive administration*) (261).

La même équipe confirmait ces résultats en 2008 en ajoutant 64 nouveaux patients à cette série (260).

L'étude de Gunter *et al.* (293) compare les survies de 118 traumatisés civils ayant bénéficié d'un protocole « exsanguination » en 2006-2007 (survie à 30 jours = 52%) à celles d'une cohorte de 140 témoins historiques ayant eu une TM de 2004 à 2006 (survie = 37%). Dans ces groupes, les patients qui avaient reçu un UP pour 5 CGR (N=63) avaient une mortalité à 30 jours moindre (38 % *versus* 62 %) que les 196 patients dont les ratios étaient plus faibles. Toutefois, il y avait une différence significative de TRISS (*Trauma Injury Severity Score*) entre les deux groupes historiques (0,19 dans le groupe protocole *versus* 0,54 dans le groupe contrôle). Cette étude plaide pour un protocole pré-établi (*proactive administration*) plutôt qu'une attitude « réactive » mais pour des ratios inférieurs à 1:1:1 : 3:2 pour le PFC, 1:5 pour les UP. On observe surtout que les patients du groupe protocole recevaient davantage de plaquettes pendant la période opératoire, c'est-à-dire tôt dans leur prise en charge, mais que la quantité transfusée totale était diminuée.

L'étude de Holcomb *et al.* publiée en 2008 (289), rassemblant les données de 466 TM chez des traumatisés civils montrait une amélioration de 20 % de survie à 30 jours chez les patients ayant reçu plus de un UP pour deux CGR. Les ratios de PFC et de plaquettes étaient des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité à 6 et 24 heures et l'étude montrait que l'administration conjointe de PFC et d'UP avec des ratios plus élevés augmentait de 30 % la survie à 30 jours (73 *versus* 43 %), avec un effet maximum dès la sixième heure (Fig. 2) et une diminution drastique des hémorragies mortelles du tronc (10 % *versus* 44 %). Les patients qui avaient reçu le plus d'UP avaient une hospitalisation moins longue et moins de jours de ventilation artificielle. Le modèle statistique suggérait de viser un ratio 1:1:1.

Dans l'étude de Perkins *et al.*, parmi 462 TM chez des blessés victimes de plaies pénétrantes en Irak, le ratio le plus élevé (CPA:CGR = 1:8, proche d'un ratio UP:CGR = 1:1) était associé à une augmentation de survie (75 % à 30 jours) par rapport aux ratios moins élevés (survie entre 43 et 60 % pour les ratios entre 1:16 et 1:8). Dans cette étude, les patients qui avaient reçu le moins de plaquettes avaient également eu moins de PFC, de cryoprécipités et de facteur VIIa. Cependant, en analyse multivariée, les ratios étaient indépendamment associés à la survie à 30 jours, avec un OR de 0,91 pour les plaquettes. Les autres éléments associés à la mortalité étaient l'INR à l'arrivée, dont la valeur médiane était voisine de 1,5, l'ISS (*Injury Severity Score*) et le RTS (*Revised Trauma Score*), mais pas la numération plaquettaire (271).

L'étude rétrospective de Cotton *et al.* en 2009 montre une diminution de mortalité à 30 jours chez les 125 patients qui ont bénéficié d'un protocole pré-établi de TM (57 % de survie) par rapport au groupe contrôle de 141 patients (38 % de survie). Cette étude montre également une diminution

des défaillances multiviscérales, des syndromes du compartiment abdominal et des quantités transfusées (302).

L'étude de Johansson et Stensballe en 2009 reprend le devenir de 832 TM survenues au cours de chirurgies hémorragiques, vasculaires pour moitié (301). Un ratio proche de 1:1:1 fait passer la mortalité à 30 jours de 31,5 à 20,4 % et la mortalité à 90 jours de 34,6 à 22,4 %. L'augmentation de NP était indépendamment associée à la diminution de mortalité : OR = 0,994 par G.L⁻¹.

L'étude d'Inaba *et al.* (équipe de Holcomb) est particulièrement intéressante. Elle extrait 657 transfusions massives d'une base de données de plus de 30000 traumatisés dont 5872 (18 %) ont été transfusés (période d'étude de neuf ans). Ces 2 % de patients qui ont reçu en moyenne 18 CGR ont ensuite été répartis en quatre groupes selon le ratio CPA:CGR. La mortalité décroît régulièrement avec l'augmentation de l'apport de plaquettes. En prenant comme référence le groupe qui reçoit le ratio CPA:CGR le plus élevé (CPA:CGR \geq 1:6), les risques relatifs de décès sont étroitement liés aux ratios CPA:CGR : RR=1,8 pour CPA:CGR entre 1:12 et 1:6, RR=2,4 pour CPA:CGR entre 1:18 et 1:12 et RR=3,8 pour CPA:CGR<1:18. Ce travail rétrospectif par l'équipe qui a le plus publié sur le sujet comporte bien entendu des biais. Dans les quatre groupes, les quantités de CGR, de PFC et de cryoprécipités sont significativement différentes. Toutefois, les décès ont essentiellement lieu dans les 12 premières heures, alors que les plaquettes sont globalement administrées dans les six premières heures (64 %), et la régression logistique montre qu'en tenant compte de ces différences, le ratio CPA:CGR reste un facteur indépendant de survie. Mieux, un modèle de Cox, qui considère ce ratio comme une variable temps-dépendante, confirme qu'il prédit la mortalité avec un OR ajusté de 0,92, proche de celui du rapport PFC:CGR (OR=0,96), cependant loin derrière le GCS (OR=6,57), l'hypotension à l'admission (OR=2,42) ou l'ISS (OR=2,05). En définitive, le ratio qui améliore le plus la survie, soit un CPA pour 6 CGR est proche du ratio « idéal » 1:1 (272).

L'étude de Shaz *et al.* en 2010 est une étude rétrospective entre un groupe de 84 contrôles avant l'instauration d'un protocole de transfusion massive et un groupe de 132 patients qui bénéficient de ce protocole. Ce travail s'intéresse à quatre ratios différents et montre une importante diminution de mortalité entre les patients qui reçoivent plus d'une UP pour deux CGR et ceux qui en reçoivent moins (277). Dans le modèle de régression logistique, le ratio plaquettes/CGR était une variable indépendamment associée à la survie à 30 jours.

L'étude de Duchesnes *et al.* en 2010 compare deux groupes historiques (deux périodes de deux ans) de patients qui ont tous bénéficié d'une procédure de *damage control surgery*, mais dont seuls les plus récents ont également bénéficié d'une méthode de *damage control* hémostatique qui comprenait une restriction des apports en cristalloïdes, un réchauffement actif, et l'utilisation d'un protocole de délivrance des produits sanguins dans des ratios prédéfinis. La mortalité à 30 jours passe de 45 à 26 % (303).

En revanche, l'étude scandinave de Dirks *et al.*, toujours rétrospective, qui inclut moins de 250 traumatismes fermés et retrouve l'influence pronostique du TCA, ne met en évidence aucune amélioration de survie par la modification des ratios. En fait, l'étude n'inclut que 66 TM et surtout, le ratio plaquettes :CGR passe seulement de 0:1 à 0,29:1. Dans cette étude, toutefois, alors qu'il n'y avait pas de différence de NP entre les deux groupes, les traumatisés qui n'avaient pas un nombre normal de plaquettes décédaient davantage (38 *versus* 22 %) (304).

En ce qui concerne le timing d'administration des plaquettes, l'étude rétrospective de Zink *et al.* revient sur la survie des 266 patients de la série de Holcomb. Elle montre que l'administration précoce de plaquettes diminue considérablement la mortalité dans les six premières heures (37,3 vs 2 %). La mortalité intrahospitalière passe de 43,7 % à 27,4 % lorsque le ratio UP:CGR est supérieur ou égal à 1:1. Dans cette étude, un apport précoce avec un ratio élevé de plaquettes améliore la fonction pulmonaire, diminue les jours de ventilation mécanique et diminue la quantité totale de produits sanguins transfusés au cours des 24 premières heures (270).

Au total, une approche de type méta-analytique (305) permet de cumuler 3602 patients de dix de ces études (en ne décomptant qu'une fois la série identique de Holcomb et Zink et en omettant la série de Perkins qui compare CPA et sang total) et montre une diminution de mortalité corrélée au ratio UP/CGR (ANOVA : $p=0,00001$). Par ailleurs, si les ratios idéaux ne sont pas connus avec précision et surtout n'ont pas été explorés de façon prospective, les courbes de survie démontrent clairement une synergie entre l'augmentation des ratios UP/CGR et PFC/CGR (270).

En attendant la publication d'études randomisées, en cours (PROPPR study), le groupe de Holcomb *et al.* ont développé une large base de données multicentriques (PROMMTT study) qui permet d'analyser prospectivement l'administration des produits sanguins comme une variable dépendante du temps (306).

Cette étude montre que des ratios élevés en plasma et plaquettes sont associés à une réduction de mortalité chez les patients qui reçoivent au moins trois produits sanguins dans les premières 24 heures. En revanche, ces ratios n'ont plus d'influence sur la survie au delà de la 24^{ème} heure (307).

Figure 5 : Mortalité en fonction du ratio plaquettes/globules rouges

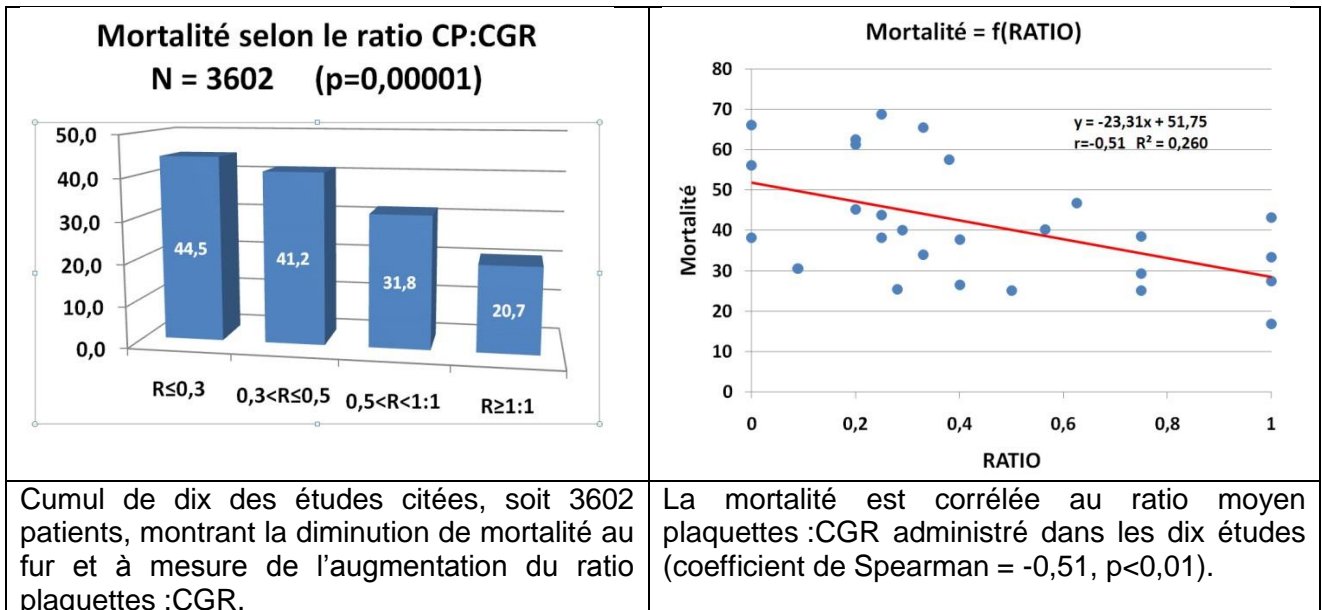
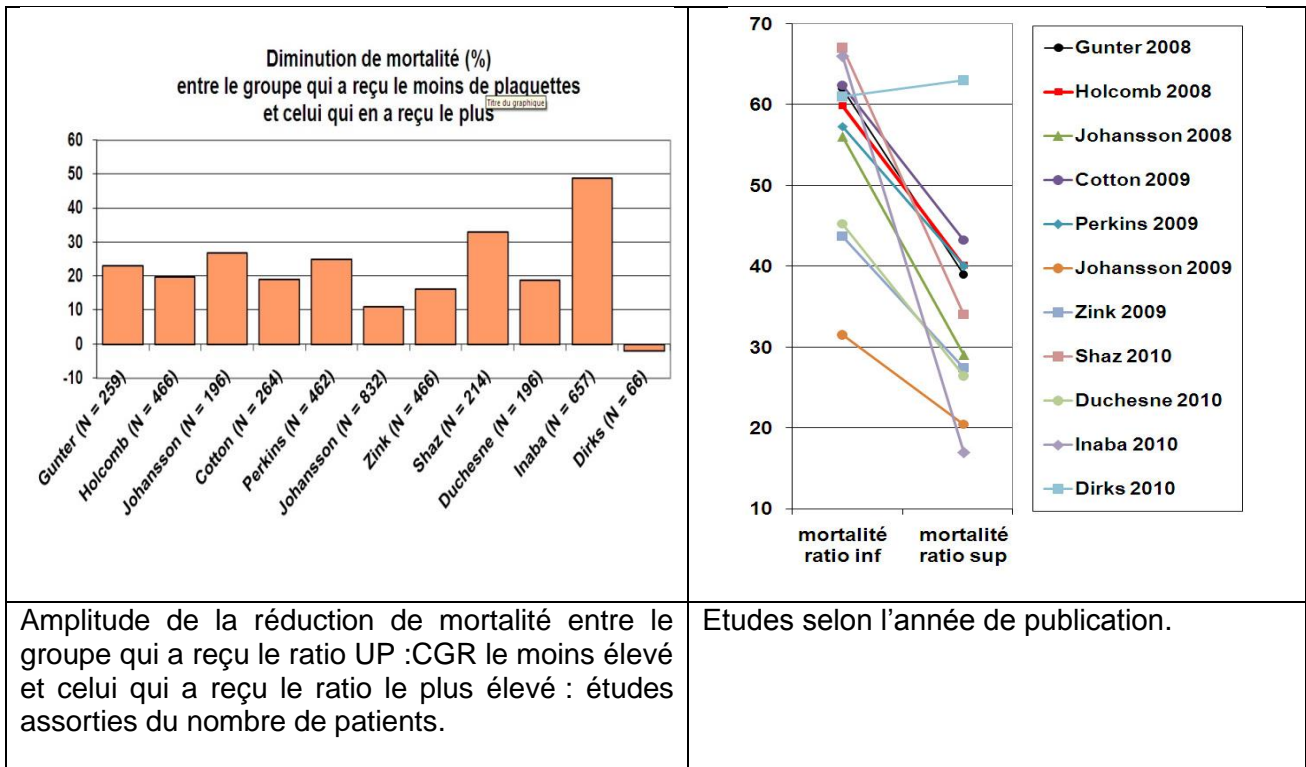


Tableau 12 : Récapitulatif des différentes études

	N	Ratio UP:CGR	Mortalité	Design
Gunter et al. J Trauma 2008 (293)	259 : 196 vs 63	< 1:5 vs > 1:5	61 vs 38% (30 jours)	Rétrospective
Holcomb et al. Annals of surg 2008 (289)	466 : 232 vs 234	< 1:2 vs > 1:2	59,9 vs 40,1% (30 jours)	Rétrospective
Johanson et al. Eur J Vasc Surg 2008 (260)	196 : 82, 50, 64	0 vs 1:4 et 1:2	46, 34 et 25% (30 jours)	Rétrospective
Cotton et al. J Trauma 2009 (294)	266 : 141 vs 125	< 1:5 vs > 1:5	56,8 vs 37,6 % (30 jours)	Rétrospective
Perkins et al. J Trauma 2009 (271)	464 : 214, 154, 96	CPA 1:16 à 1:8	57, 40, 25% (30 jours)	Rétrospective
Johansson et Stenballe Vox Sanguinis 2009 (301)	832 : 442 vs 390	0,1:1 vs 0,28:1	30,5 à 25,4% (30 jours)	Rétrospective
Zink et al. Am J Surg 2009 (270)	466 : 219, 171, 62 (ceux de la série 17)	<1:4 à ≥ 1:1	44, 47, 27% (intra Hosp)	Rétrospective
Shaz et al. Transfusion 2010 (277)	214	0 à ≥ 1:1	67, 62, 31 et 34%	Rétrospective
Duchesne et al. J Trauma 2010 (303)	196	1:5,9 à 1:2,3	45,2 vs 26,4%	Rétrospective
Dirks et al. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2010 (304)	66 : 21 vs 45	0:1 vs 0,29:1	37 vs 39% (30 jours)	Rétrospective
Inaba et al. J Am Coll Surg 2010 (272)	657 : 160 249 77 171	CPA:CGR ≥ 1:6, 1:12 - 1:6 1:18 - 1:12 CPA:CGR < 1:18.	17% (RR de décès = 1) 29% (RR=1,8) 38% (RR=2,4) 66% (RR=3,8)	Rétrospective

3.5.4 Quand doit-on commencer à administrer des plaquettes au cours de la transfusion massive ?

► Problématique de la transfusion massive (TM) : coagulopathie précoce du trauma et triade létale

Au cours du choc hémorragique, l'incidence de la coagulopathie augmente parallèlement au remplissage vasculaire : plus de 40, 50 et 70 % pour deux, trois et quatre litres respectivement (308). Quand plus de 6 à 12 CGR ont été transfusés, le TQ et le TCA dépassent en général 1,5 fois la valeur normale et le taux de plaquettes peut chuter au dessous de 50 G.L⁻¹ lorsque plus de 10 CGR ont été utilisés (275, 291).

Pourtant l'administration de produits sanguins pour apporter des facteurs de coagulation et des plaquettes ne permet pas toujours de corriger ces troubles (272).

Outre cette dilution iatrogène, d'autres facteurs aussi délétères sont incriminés : tout d'abord, une coagulopathie très précoce (« *Early Coagulopathy of Trauma* », « *Acute Traumatic Coagulopathy* » ou « *Trauma - Induced Coagulopathy* » précédant toute dilution, décrite séparément par Brohi et MacCloud en 2003, présente dès l'admission avant toute dilution, chez un quart à un tiers des patients et associée à un mauvais pronostic (289, 301). Dans l'étude de Niles *et al.* (équipe – militaire - de Holcomb), 38 % de 391 blessés en Irak transfusés avaient une coagulopathie, avec une mortalité de 25 %, comparée à 4 % chez ceux exempts de troubles de l'hémostase (279). L'étude de Dirks *et al.* confirme ces données (304).

Par ailleurs, la mortalité et les troubles de l'hémostase sont corrélés à l'hypothermie et à l'acidose (280, 309). L'hémorragie non contrôlée et la transfusion amorcent en effet un cercle vicieux où s'associent hypothermie, acidose métabolique et troubles de l'hémostase (270, 275, 310, 311). Cette association, liée dans plusieurs séries à une mortalité de 100%, est pour cette raison connue comme la « triade létale » (312). Hypothermie et acidose, mais aussi hypocalcémie et hématicrite trop bas, voire traitements antiplaquetaires sont responsables d'une dysfonction de l'hémostase (270, 271, 289). L'hypothermie est responsable d'une dysfonction plaquettaire par une diminution réversible de la production de thromboxane B2 (280). Les effets délétères sur la coagulation, l'hémostase primaire, et la fibrinolyse sont ignorés par les analyses courantes de laboratoire, réalisées à 37°C et l'exploration de l'hémostase primaire est encore limitée en contexte d'urgence. L'acidose et l'hypocalcémie (taux de calcium ionisé inférieur à 0,6 mmol/L) perturbent l'activité plaquettaire (280, 313). Enfin, comme la margination des plaquettes et leur adhésion à l'endothélium lésé dépendent du nombre des érythrocytes, une baisse de l'hématocrite diminue considérablement l'adhésion, l'agrégation plaquettaire et la génération de thrombine.

L'objectif de la transfusion de concentrés érythrocytaires (CE) au cours du choc hémorragique est donc double : la restitution d'un pouvoir oxyphorique suffisant, mais aussi la potentialisation de l'hémostase (282). Dans cette optique, un hématicrite aussi élevé que 35 % pourrait être requis (311, 314).

► **La transfusion de plaquettes doit être déclenchée sur des arguments cliniques et non sur les résultats des examens biologiques**

La plupart des recommandations traditionnelles, y compris, celles de l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*) stipulent que les UP et le PFC devraient être administrés en fonction de résultats de laboratoire (270). Comme l'écrit Holcomb, ce n'est simplement pas possible (289). Dans les situations d'hémorragies massives, les résultats de laboratoire sont en effet toujours en retard sur l'évolution réelle des paramètres biologiques (275). Par ailleurs, leurs conditions de réalisation ne tiennent pas compte de l'hypothermie qui ampute l'hémostase de 10 % d'efficacité pour chaque degré perdu (280, 310). Le franchissement des seuils critiques signe le plus souvent une perte sanguine de 1,5 à 2 L (289).

C'est la raison pour laquelle de nombreux trauma-centers ont développé des approches de type « *push* » plutôt que « *pull* » : la transfusion de médicaments dérivés de sang ne doit pas être déclenchée sur des critères directs, biologiques (*pull*) mais au contraire indirects, d'ordre clinique (*push*), qui témoignent de la coagulopathie (289, 315).

Cette façon de décider de l'administration du PFC et des plaquettes (également de fibrinogène et de calcium), appelée « *damage control* hémostatique » ou « *hemostatic control resuscitation* », n'est pas à proprement parler « prophylactique » mais s'inscrit dans le concept en développement de « *damage control resuscitation* » (DCR) qui est le versant médical pragmatique de la stratégie chirurgicale dite de « *damage control surgery* » (chirurgie écourtée et réduite aux gestes salvateurs les plus simples, destinée à faire « au mieux », dans des conditions où l'hémorragie apparaît tout d'abord comme incontrôlable) (270, 282, 294, 301, 304, 316). Ces concepts ont encore du mal à s'imposer, mais progressent au niveau international (315).

Dans une situation hémorragique, un faisceau d'arguments empiriques issus de l'expérience, notamment des conflits récents, qui font craindre une TM ou le développement de la triade létale, devraient ainsi décider rapidement d'une stratégie de DCR, tant chirurgicale qu'hémostatique (270, 274, 280, 282, 299, 317, 318) :

- TM prévisible (contexte lésionnel) ;
- état de choc non contrôlé (en moins d'une heure) ;
- hypothermie (température centrale inférieure à 34-35°C voire 35,5 °C) ;

- acidose (pH < 7,10-7,20 ou déficit de base > 10) (319, 320) ;
- lésions inaccessibles à l'hémostase chirurgicale (plaies veineuses particulièrement) ou trop complexes pour être traitées en moins de 90 min ;
- coagulopathie clinique ;
- a fortiori, temps de quick ou TCA anormaux sur le premier bilan, y compris tests à peine augmentés, qui sont des prédicteurs indépendants de la mortalité (304).

Dans la mesure où plus que la numération plaquettaire, c'est la fonction qui détermine l'efficacité de l'hémostase, un monitoring au lit du malade sur sang total (thromboélastographie type TEG ou ROTEM) et à la température du patient est préconisé par plusieurs équipes (261, 299, 321). Certaines ont établi un algorithme pour l'administration des médicaments dérivés du sang (311, 322).

Dans certains travaux, le *damage control* hémostatique guidé sur la thromboélastographie améliore la survie (290).

► Importance de l'association de plaquettes et de plasma

L'étude récente de Khan (323) montre que l'administration de plasma (en moyenne six PFC pour huit CGR) dans une petite cohorte d'un peu plus de 30 TM n'empêche pas l'hémostase de se détériorer au fur et à mesure de l'hémorragie. Seule l'association de plasma, de cryoprécipité et de plaquettes était susceptible de maintenir une hémostase correcte, évaluée par thromboélastométrie.

► Protocoles

L'établissement préalable de protocoles de TM est également associé à une réduction significative de la mortalité. Dès l'annonce de l'arrivée d'un patient à risque de transfusion massive, ces protocoles facilitent l'obtention des produits sanguins en prévoyant leur préparation dans des ratios prédéfinis, empiriques mais souvent de type « 1:1:1 » (289, 293, 294, 301, 303, 324, 325). La mise en œuvre de ces protocoles nécessite une collaboration et une communication efficace entre les différents intervenants (médecins urgentistes et anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens, biologistes et banque du sang) (296).

L'établissement de ces protocoles reste pour le moment, en l'absence de données prospectives, empirique (326, 327) et ne se traduit pas dans toutes les études par une réduction de mortalité (328, 329).

Toutefois, cette attitude diminue la mortalité de 62 à 43 % dans l'étude de Cotton en 2009, de 32 à 20 % dans celle de Johansson en 2009 et de 45 à 26 % dans l'étude de Duchesne en 2010 (301-303, 330).

Ces protocoles commencent à être implémentés dans des contextes non traumatiques.

Tableau 13 : Exemples de protocoles de transfusion massive

Exemples de protocoles	CGR	PFC	UP
Cotton <i>et al.</i> , 2009 (302)			
<i>Premier pack</i>	10	4	2 CPA
<i>Deuxième pack</i>	6	4	2 CPA
Johansson et Stensballe, 2009 (301)			
<i>Un seul type de pack</i>	5	5	2 CPA
Duchesne <i>et al.</i> , 2010 (303)			
<i>Premier pack</i>	6	6	0
<i>Deuxième pack</i>	6	6	6 UP
Shaz <i>et al.</i> , 2010 (277)			
<i>Premier pack</i>	6	6	0
<i>Deuxième pack</i>	6	6	1 CPA

► **Seule source de plaquettes en situation d'opération militaire extérieure : la transfusion de sang total**

De janvier 2004 à décembre 2006, sur plus de 8000 traumatisés admis à l'hôpital militaire américain de Bagdad, 8 % d'entre eux ont reçu une TM (271).

Contrairement aux Américains qui disposent d'une machine d'aphérèse en Irak depuis 2004, le Service de Santé des Armées français (SSA) n'a pas fait le choix d'une préparation de plaquettes qui doivent être conservées entre 20°C et 24°C sous agitation permanente et pour une durée maximale de cinq jours. Dans ce contexte, le sang total représente l'alternative (333). C'est pourquoi le SSA a établi des protocoles de transfusion massive en situation d'exception ou sur le champ de bataille⁴. Ces protocoles prévoient l'administration immédiate de CGR et de plasma issus de la dotation des structures médico-chirurgicales avancées (20 à 40 CGR, 10 à 20 unités de plasma) dans un ratio de 1:1 et l'organisation simultanée de la collecte destinée à permettre au plus vite la transfusion de sang total (334, 335).

En traumatologie civile où les PSL sont disponibles, la transmission d'agents pathogènes par le sang total est considérée comme trop risquée. En revanche, sur les théâtres d'opérations militaires, le sang total représente une source unique de plaquettes et de plasma frais. Lorsque les PSL sont indisponibles ou épuisés, les patients hémorragiques bénéficient du sang total provenant de la banque de sang dite « sur pied » (*walking blood bank*). 13 % des militaires américains transfusés en Irak l'ont ainsi été en sang total (334, 336) qui améliore la survie par rapport à l'utilisation de PSL, ces derniers étant moins efficaces dans plusieurs études pour corriger la coagulopathie et le choc (334, 337). Les éléments figurés, notamment les plaquettes, sont en effet plus concentrés et plus fonctionnels dans le sang total. Contenant moins d'anticoagulant que les PSL, celui-ci évite également les effets indésirables liés à l'ancienneté et à la conservation des produits sanguins (337). Le mélange d'un CGR (335 mL, hémocrite 55%), d'une UP (500 mL, 55 G.L⁻¹) et d'un PFC (275 mL, 80 % d'activité des facteurs de coagulation) ne permet d'obtenir qu'un produit ayant un hémocrite de 29 %, 88 G.L⁻¹ plaquettes et un taux d'activité des facteurs de coagulation de 65 %. En revanche, une unité de sang total correspond à 500 mL avec un hémocrite de 38 à 50 %, 150 à 400 G.L⁻¹ plaquettes et une activité coagulante supérieure à 85 % (336, 338). Ainsi, une unité de sang total, qui augmente le taux d'hémoglobine de 1,7 g.dL⁻¹ en moyenne et corrige l'INR de 0,4 point, possède l'effet hémostatique de dix UP (334, 336). Le sang total a un effet hémostatique aussi efficace que la transfusion de plaquettes d'aphérèse (333, 337).

Aussi le SSA français recommande-t-il désormais de recourir à une collecte de sang total pour des indications collectives (épuisement des réserves de la banque de sang) mais aussi pour des indications individuelles (coagulopathie) (335).

La transfusion de sang total doit être anticipée avant le départ en mission, par la détermination des donneurs potentiels qui font en général partie du personnel hospitalier ou militaire de la structure hospitalière, et leur typage ABO. Le risque de transmission virale est contrôlé à plusieurs niveaux : questionnaire d'évaluation des pratiques à risque, dépistage systématique de tous les militaires pour le VIH, le VHC et le VHB, vaccination obligatoire contre l'hépatite B et enfin tests rapides de dépistage réalisés sur le sang collecté (336).

400 à 500 mL de sang sont prélevés dans une poche de recueil citratée et transfusés au receveur après un test de compatibilité directe car, en raison des aléas propres au combat, le groupe sanguin mentionné par les plaques d'identité portées par les soldats serait erroné dans 2 à 11 % des cas (336). Le sang total est transfusé en « iso-groupe », mais la compatibilité Rhésus n'est pas impérative⁵ (335). Dans les conditions optimales de disponibilité des donneurs et des

⁴ DCSSA. Notice technique N°136/DEF/DCSSA/AST/TEC relative à la transfusion sanguine en situation d'exception. In : AST, ed ; 2003

⁵ DCSSA. Notice technique N°136/DEF/DCSSA/AST/TEC relative à la transfusion sanguine en situation d'exception. In : AST, ed ; 2003

examens, la procédure nécessite 20 à 30 minutes. Après chaque transfusion de sang total, des échantillons de sang du donneur sont conservés pour être analysés ultérieurement (336, 337).

Le sang total peut être gardé à température ambiante jusqu'à 72 heures sans risque de prolifération bactérienne. Toutefois, l'activité plaquettaire commence à se dégrader en cinq heures et celle de certains facteurs de coagulation diminue au-delà de 12 heures de conservation. Prélevé depuis moins de huit heures, le sang total pourrait être réfrigéré pour être conservé trois semaines, mais dans l'état actuel des connaissances, le SSA recommande de le transfuser sans délai et en tout cas dans les six heures qui suivent le prélèvement, en laissant les poches à température ambiante, à l'abri du soleil ⁶(296, 336, 337).

► Risques associés à l'utilisation des plaquettes et du sang total

L'incidence des accidents hémolytiques est identique avec le sang total et les PSL. La transmission de maladies infectieuses est plus importante avec le sang total, mais elle est réduite par les tests de dépistage rapide avant la transfusion. L'analyse rétrospective de plus de 2800 échantillons de sang total prélevé en Irak et en Afghanistan a retrouvé trois tests positifs pour l'hépatite C, deux pour le HLV et aucun pour le VIH ou l'hépatite B. Les trois unités contaminées par le VHC avaient été recueillies avant qu'un dépistage systématique n'ait été mis en place (336, 339). Un travail récent montre que sur 761 militaires américains transfusés en Irak ou en Afghanistan par du sang total, un seul avait été contaminé par le HCV (340).

Il est possible que l'incidence de l'allo-immunisation après transfusion massive de PSL, estimée à 4 %, soit plus importante avec le sang total, non déleucocyté. Le sang total est associé dans l'étude de Perkins à un risque accru d'acute respiratory distress syndrome (ARDS) (19 % *versus* 4 % dans le groupe qui a reçu des plaquettes d'aphérèse (333, 338).

En fin de compte, en l'absence des produits sanguins labiles appropriés, le bénéfice attendu de la transfusion de sang total chez les patients en état de choc hémorragique, dont le taux de mortalité est supérieur à 30 %, est très supérieur au risque infectieux résiduel, environ 100 fois plus important qu'avec les PSL, mais qui reste inférieur à 1 % (336, 338, 341).

De même, les plaquettes sont suspendues dans environ 300 mL de plasma dont le risque de déclencher un TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*) serait de 1/60000. Si la transfusion de concentrés plaquettaires représente la deuxième cause de TRALI après les PFC, le TRALI survient dans une à cinq transfusions sur 10 000, avec une mortalité de 6 à 9 %, très en deçà de la mortalité attendue des victimes qui reçoivent une TM (mortalité supérieure à 30%) (342-344).

Les risques des plaquettes sont diminués par la déleucocytation (commencée en France dès 1998) et l'éviction des donneuses (anticorps anti HLA).

► Conclusion

Au vu de la littérature actuelle, malgré sa nature exclusivement rétrospective, un faisceau d'argument plaide pour un changement de paradigme (345)

Dans le contexte de la TM (1 à 3 % des traumatisés), les produits sanguins labiles ne devraient plus être administrés en fonction de résultats biologiques, tardifs et peu fiables, mais en fonction d'une stratégie dite de *damage control* hémostatique qui préconise l'administration, au moins dès le 6^{ème} CGR, peut être dès le 4^{ème} CGR, de PFC décongelés à l'avance et de plaquettes délivrées

⁶ DCSSA. Notice technique N°136/DEF/DCSSA/AST/TEC relative à la transfusion sanguine en situation d'exception. In : AST, ed ; 2003

au sein de protocoles de TM, au minimum 1 UP pour 5 CGR, mais potentiellement dans un ratio 1:1:1 (346).

D'autres mesures complètent cette stratégie : *damage control surgery*, réchauffement agressif du patient et des liquides perfusés, recherche d'un hématicrite supérieur à 35 %, contrôle du calcium ionisé, également (études en cours) apport de fibrinogène (347, 348) et d'antifibrinolytiques (349, 350).

Lefacteur VII activé n'a probablement qu'une place très limitée en raison des risques certains d'accidents thrombotiques artériels (348, 349, 351-354).

L'utilisation de la thromboélastographie pour guider la transfusion pourrait également améliorer la prise en charge.

Les incertitudes qui demeurent en raison des biais affectant toutes les études publiées impliquent la réalisation et la publication prochaine d'études prospectives randomisées (355-357).

Proposition pour le texte des recommandations :

La transfusion massive (TM) est l'apport de plus de dix concentrés de globules rouges (CGR) en moins de 24 heures ou le remplacement de la moitié de la masse sanguine en moins de trois heures.

Il n'existe pas de données factuelles sur le ratio optimal entre plaquettes ou PFC et CGR.

Le concept de « damage control » hémostatique qui préconise la transfusion plus précoce de plasma et de plaquettes, dans des ratios plus proches de la composition du sang total, s'impose progressivement, en raison d'un meilleur pronostic et d'une réduction des besoins transfusionnels démontrés dans des études rétrospectives de cohorte.

Au cours du choc hémorragique, outre la dilution iatrogène sont incriminés une coagulopathie très précoce (« Early Coagulopathy of Trauma ») propre au polytraumatisé, et la « triade létale » constituée de l'association coagulopathie, hypothermie et acidose.

C	<p>La transfusion de plaquettes doit ainsi être déclenchée sur un faisceau d'arguments cliniques et non pas uniquement sur les résultats d'examen biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusion massive prévisible ; • État de choc non contrôlé ; • Hypothermie ou acidose ; • Lésions inaccessibles à l'hémostase chirurgicale ; • Coagulopathie clinique.
----------	--

Une réduction de la mortalité est observée en association avec une augmentation du ratio plaquettes/CGR, plaquettes/PFC.

L'établissement préalable, au niveau local, de protocoles de TM est associé à une réduction significative de la mortalité. Ces protocoles doivent prévoir la procédure de délivrance immédiate de « packs transfusionnels » (CGR, PFC, plaquettes) dans des proportions préalablement définies.

C	En cas de transfusion massive, les plaquettes doivent être administrées rapidement, dès le 4 ^{ème} CGR ou faire partie, au minimum, du second pack transfusionnel.
B	L'apport de plaquettes doit être alors systématique dans le rapport suivant : 1 CP (CPA ou MCP) pour 4 à 6 CGR/PFC.

En situation extrême, comme la prise en charge des blessés de guerre, en cas de pénurie de produits plaquettaires, lors de catastrophes civiles équivalentes aux situations militaires, la transfusion de sang total pourrait être la seule source de plaquettes dans le contexte d'une procédure dégradée. Cette stratégie pourrait être déployée, sur décision institutionnelle.

4 Transfusion de plaquettes en médecine, notamment en hématologie et en oncologie

4.1 Transfusion de plaquettes au cours de thrombopénies centrales : hémopathies malignes, tumeurs solides et aplasies médullaires

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

En cas de recherche positive, 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 sept jours).

La majorité de la littérature médicale démontre que la fréquence et la gravité des hémorragies sont corrélées à la numération de plaquettes circulantes (358-362). La thrombopénie entraîne un risque hémorragique. Il existe plusieurs classifications des syndromes hémorragiques, leurs critères de gravité peuvent être très variable (WHO, WHO modifié (plusieurs versions), GIMEMA, GIMEMA modifié, CNICTC, Webert, échelles « personnelles » de différentes études (363). Globalement, il existe des hémorragies sévères (hématémèse, hémoptysie, melæna, rectorragie, hématome extensif) et des hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragie, purpura, etc.).

Ce risque d'hémorragie est majoré par un taux d'Hb bas inf à 8 g.dL^{-1} (314, 364, 365).

Sur le plan expérimental, les modifications de structure de l'endothélium des capillaires de la peau et du muscle de patients présentant une thrombopénie sévère ($< 11 \text{ G.L}^{-1}$) ont permis d'émettre l'hypothèse qu'il devait exister un seuil de plaquettes au-dessous duquel l'endothélium vasculaire était suffisamment compromis pour prédisposer à des saignements spontanés sans qu'il y ait d'autres lésions anatomiques (366).

Une analyse récente de données émanant de plusieurs études prospectives internationales (Trigger study Italienne, TRAP study Américaine, Canadian fébrile réaction study) et d'une revue de dossiers de patients hospitalisés dans un hôpital en Grande-Bretagne, tous atteints de leucémie aiguë a permis de préciser le risque hémorragique en fonction de la numération plaquettaire (367). Le risque de saignement de grade 2 à 4 (WHO) augmente de manière drastique quand le nombre des plaquettes diminue. Par rapport au risque de saignement quand les plaquettes sont $>$ ou égal $20 \times 10^9/l$, le risque est multiplié par près de 9 pour des plaquettes entre 0 et 4 G.L^{-1} , par 2 pour des plaquettes entre 5 et 14 G.L^{-1} et par 1,2 pour des plaquettes entre 15 et 19 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 (368). 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 ?

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	Dans les situations à risque (aplasie longues nécessitant un support transfusionnel répété en plaquettes et greffes de CSH), il est recommandé de rechercher l'existence d'une alloimmunisation anti HLA avant toute transfusion chez les patients à risque d'alloimmunisation préalable (femmes ayant des antécédents obstétricaux) et chez les sujets préalablement transfusés et en cas de mauvais rendement transfusionnel.
-----------	---

AE	En cas de recherche d'anticorps anti HLA positive, 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 sept jours).
-----------	--

AE	La transfusion de plaquettes doit être réalisée le plus à distance possible (au moins deux heures) de la perfusion d'amphotéricine B ou d'amphotéricine B déoxycholate.
-----------	---

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 G.L⁻¹ (369-373).

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, mais aussi de diminuer le coût du support transfusionnel qui s'avérerait non justifié (374). 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 (375).

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 (373, 376, 377).

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 ou 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 16 ci-dessous.

Tableau 14 : Etudes argumentant la transfusion prophylactique

Référence	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats
Han <i>et al.</i> 1966 (378)	Rétrospective	57	Décès hémorragiques : 15% dans le « groupe plaquettes » vs 63% dans le groupe contrôle
Higby <i>et al.</i> 1974 (379)	Randomisée double aveugle	21	Diminution des accidents hémorragiques
Murphy <i>et al.</i> 1982 (380)	Prospective randomisée ouverte	56 (pédiatrie)	Réduction du nombre d'épisodes hémorragiques Pas de différence de survie
Gaydos <i>et al.</i> 1960 (358)	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 (381) – et de recommandations dans différents pays (382). Il convient toutefois de noter que :

- des variations minimales dans le comptage des plaquettes existent (383). 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.

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 (371, 379, 380). 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.

Deux études comparatives récentes (384-386) ont tenté de répondre à la question d'une attitude prophylactique transfusionnelle pour un seuil de plaquettes inférieur à $10\,000/\text{mm}^3$ versus une attitude curative. Comme dans les études antérieures, l'incidence des hémorragies était dans les deux études inférieure en cas d'attitude prophylactique. Cependant l'incidence d'hémorragies graves n'était augmentée que dans le sous-groupe des leucémies aiguës dans les deux études, et celles-ci pouvaient survenir avec une NP supérieure à 10 G.L^{-1} .

En l'absence de grands essais randomisés et en raison des résultats discordants publiés, les recommandations élaborées dans plusieurs pays, Etats-Unis, Royaume Uni, Pays Bas, France (387, 388), Ecosse (389), sont en faveur des transfusions plaquettaires prophylactiques à des seuils variant de 10 à 20 G.L^{-1} pour des patients sans facteurs de risque associés. La réponse à la question de la nécessité ou non de transfusions de plaquettes prophylactiques pour un seuil de plaquettes inférieur à $10\,000/\text{mm}^3$ sont apportées par les résultats des études de Wandt (384) (risque hémorragique grave accru si LAM/ transfusions curatives, deux décès mais sepsis) et du TOPPS (385, 386, 390).

► Détermination du seuil transfusionnel prophylactique

Les résultats des études évaluant le seuil de la numération plaquettaire pour une transfusion prophylactique sont résumés dans le tableau 17 ci-dessous.

Tableau 15 : Etudes comparatives du seuil transfusionnel.

Référence	Méthodologie	Nb patients	Bras	Produit	Contexte	Résultats
Gmür <i>et al.</i> , 1991 (369)	Rétrospective	103	0-5 G.L ⁻¹ : transfusion 6-10 G.L ⁻¹ : si fièvre ou saignement mineur 11-20 G.L ⁻¹ : 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 (391)	Rétrospective	190	10 G.L ⁻¹ vs 20 G.L ⁻¹		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	↓ transfusions de plaquettes (25%) Pas différence mortalité/morbidité
Heckman <i>et al.</i> , 1997 (392)	Prospective randomisée	72	10 G.L ⁻¹ vs 20 G.L ⁻¹	CPA	Leucémie	↓ transfusions de plaquettes Pas de différence mortalité/morbidité
Rebulla <i>et al.</i> , 1997 (393)	Prospective randomisée	255	10 G.L ⁻¹ vs 20 G.L ⁻¹		Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes (20%) Pas différence mortalité/morbidité
Wandt <i>et al.</i> , 1998 (394)	Prospective	105	10 G.L ⁻¹ vs 20 G.L ⁻¹	MCP CPA	Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes Pas différence mortalité/morbidité
Bernstein <i>et al.</i> , 1998 (368)	Rétrospective multicentrique	789	10-15-20 G.L ⁻¹ selon centres		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Hémorragies avec NP > 20 G.L ⁻¹ le plus souvent
Navarro <i>et al.</i> , 1998 (395)	Rétrospective	48	10 G.L ⁻¹ vs 20 G.L ⁻¹	MCP	Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes (chez les patients sans facteur aggravant) Pas différence mortalité/morbidité
Lawrence <i>et al.</i> , 2001 (396)	Prospective	141	10 G.L ⁻¹ vs 20 G.L ⁻¹	MCP CPA	Greffe de cellules souches hématopoïétiques, leucémie aiguë, lymphome	↓ transfusions de plaquettes (31%) Pas différence mortalité/morbidité

Trois études randomisées (392-394), comparant deux seuils distincts (10 et 20 G.L⁻¹) 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.

Les résultats de ces études permettent de conclure que l'utilisation de transfusion prophylactique à un seuil de 10 G.L⁻¹ permet de diminuer d'environ 20 % les quantités transfusées sans

conséquences délétères démontrées sur les risques d'hémorragie chez les patients traités par chimiothérapie intensive pour leucémie aiguë (391, 396).

Une étude récente (397) compare rétrospectivement les conséquences des deux seuils (10 et 20 G.L⁻¹) chez des patients qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui ne présentent pas de saignements. Les épisodes hémorragiques sont plus fréquents au seuil de dix et la survie est moins bonne chez les patients qui ont des épisodes hémorragiques. Cette étude rétrospective est à prendre avec précaution dans la mesure où il n'est pas clairement démontré que la surmortalité des patients qui ont plus d'épisodes hémorragiques est réellement liée à un seuil de transfusion trop bas. D'autres facteurs peuvent intervenir pour expliquer la thrombopénie et la mortalité tels que par exemple des GVH qui n'ont rien à voir avec le seuil transfusionnel.

Plus récemment, une étude randomisée prospective portant sur la dose de plaquettes transfusées à titre prophylactique chez des patients qui avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une chimiothérapie pour hémopathie maligne ou tumeur solide et qui avaient un compte de plaquette matinal inférieur ou égal à 10 000/mm³ apporte des éléments intéressants pour justifier ce seuil de transfusion prophylactique (122). Cette étude montre deux faits :

- d'abord que le nombre de plaquettes transfusées avec la dose minimale proposée ici (les trois doses possibles étaient : 1,1, 2,2 ou 4,4 x 10¹¹ plaquettes/ m², soit pour 1,70 m² : 1,87 x 10¹¹, 3,74 x 10¹¹ et 7,48 x 10¹¹ respectivement) est significativement plus faible qu'avec les doses moyennes ou élevées, au prix cependant d'un nombre d'épisodes transfusionnels plus important ;
- ensuite, et c'est ce qui nous intéresse ici, la différence d'incidence de saignement est essentiellement fonction de la numération plaquettaire du matin : saignement dans 25 % des cas à 5 000 plaquettes ou moins versus 17 % si plaquettes de 6 000 à 80 000 (p< 0,001).

On peut donc proposer que le seuil de 10 000/mm³ soit retenu pour les transfusions de plaquettes prophylactiques, chez des patients qui ne présentent aucun facteur de risque supplémentaire de saignement.

En cas de gestes invasifs chez des patients thrombopéniques, il n'y a pas d'étude évaluant le risque hémorragique en fonction de la NP. Bishop *et al.* (398) 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⁻¹ et de maintenir une NP supérieure à 40 G.L⁻¹ dans les trois 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⁻¹, pouvant être augmenté à 100 G.L⁻¹ dans certaines indications comme la neurochirurgie.

Indépendamment de la NP, plusieurs études (358, 360, 369-371) et plusieurs publications de recommandations concernant les transfusions plaquettaires soulignent l'importance de facteurs aggravant le risque hémorragique (178) :

- la fièvre et l'infection ;
- la rapidité d'installation ou d'aggravation de la thrombopénie dans les 72 heures pour Gaydos (358) ou dans les 24 heures pour Solomon (371) 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 (370, 399).

La revue de littérature d'Escourt (400) portait sur la transfusion prophylactique de plaquettes pour la prévention des saignements chez les patients présentant des troubles hématologiques après une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches. Quatre types différents d'essais de transfusion de plaquettes prophylactique ont été inclus. Au total, 13 essais ont été analysés par les auteurs. Les principales conclusions des auteurs étaient les suivantes : 1) Aucune preuve n'indique qu'une stratégie de transfusion de plaquettes prophylactique prévienne les saignements ; 2) Il n'existe, pour le moment, aucune preuve suggérant un changement de la pratique actuelle consistant à utiliser une numération plaquettaire de $10 \times 10^9/L$ pour déclencher la transfusion préventive de plaquettes. 3) La dose de plaquettes n'affecte pas le nombre de patients présentant des saignements significatifs ; 4) Il n'existe aucune preuve indiquant que la dose de plaquettes affecte l'incidence des saignements de grade OMS 4 ; 5) Les transfusions de plaquettes prophylactiques ont été plus efficaces que le plasma pauvre.

Tableau 16 : Revue d'ECR sur les transfusions de plaquettes pour la prévention des saignements chez les patients atteints de troubles hématologiques

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
<p>Estcourt <i>et al.</i>, 2012 (400)</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Revue Cochrane d'essais contrôlés randomisés.</p> <p>Actualisation d'une revue Cochrane de 2004.</p>	<p>Déterminer l'utilisation la plus efficace de la transfusion de plaquettes pour la prévention des saignements chez les patients atteints de troubles hématologiques subissant une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches.</p>	<p>Base de données : CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINHAL, UKBTS/SRI, LILACS, KoreaMed, PakMediNet, IndMed, Conference Proceedings Citation Index Science.</p> <p>Date de recherche la plus récente : novembre 2011.</p> <p>ECR portant sur des transfusions de concentrés de plaquettes, préparées soit à partir d'unités individuelles de sang entier ou par aphérèse, et administrées afin de prévenir les saignements.</p> <p>Quatre types d'essais différents de</p>	<p>Quatre types de comparaisons :</p> <p>1) comparaison de transfusions de plaquettes prophylactiques versus transfusions de plaquettes thérapeutiques (3 ECR).</p> <p>2) comparaison de différents seuils de numération plaquettaire pour déclencher l'administration de transfusions de plaquettes prophylactiques (3 ECR).</p> <p>3) comparaison de différentes doses de transfusion de plaquettes prophylactiques (6 ECR).</p>	<p><u>Critères principaux :</u></p> <p>Saignement : - nombre de patients avec au moins un épisode de saignement significatif. - nombre de jours à partir duquel survient un épisode de saignement significatif.</p> <p><u>Critères secondaires :</u> Mortalité secondaire à un saignement.</p> <p>Nombre de transfusions de plaquettes.</p>	<p>13 études retenues. (n=2 331 participants).</p> <p>Des méta-analyses ont été réalisées sur la base de ces 13 essais.</p> <p>3 essais (n=97) comparaient les transfusions de plaquettes prophylactiques versus les transfusions de plaquettes uniquement thérapeutiques.</p> <p>Concernant le nombre de participants présentant des saignements, aucune différence statistique significative n'a été observée entre les groupes prophylactiques et thérapeutiques: RR=1,66 IC95%=[0,9-3,04].</p> <p>Le temps nécessaire pour que des saignements cliniquement significatifs sur-</p>

Transfusion de plaquettes : produits, indications

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
			<p>transfusion prophylactique ont été inclus.</p> <p>Population : patients atteints de troubles hématologiques recevant une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches.</p>	<p>4) comparaison de transfusions de plaquettes prophylactiques versus transfusions de plasma pauvre en plaquettes (1 essai).</p>		<p>viennent était plus long dans le groupe de transfusion de plaquettes prophylactique.</p> <p>Une nette réduction de l'utilisation de transfusions de plaquettes a été constatée dans le groupe de transfusion thérapeutique.</p> <p>3 essais (n=499) comparaient différents seuils de numération plaquettaire pour déclencher l'administration de transfusions de plaquettes prophylactiques.</p> <p>Concernant le nombre de participants présentant des saignements, aucune différence statistique significative n'a été observée entre les groupes RR=1,35 IC95%=[0,95-1,9].</p> <p>Cependant les saignements survenaient plus rapidement dans le groupe des patients transfusés à un seuil plus élevé de numération plaquet-</p>

Transfusion de plaquettes : produits, indications

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
						<p>taire :</p> <p>RR= 1,72 ; IC95%=[1,33-2,22].</p> <p>L'utilisation d'un seuil de numération plaquettaire inférieur a conduit à une réduction significative du nombre de transfusions de plaquettes utilisées : DM=-2,09 ; IC95%=[-3,20 / -0,99].</p> <p>6 essais (n=1714) comparaient différentes doses de transfusion de plaquettes prophylactiques.</p> <p>Aucune preuve n'a suggéré que l'utilisation d'une dose plus faible de transfusion de plaquettes augmentait le nombre de participants présentant des saignements :</p> <p>- cliniquement significatifs (grade OMS 2 ou supérieur) :</p> <p>RR=1,02; IC95%=[0,93-</p>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
						<p>1,11] ;</p> <p>- ou potentiellement mortels (grade OMS 4) : RR=1,87; IC95%=[0,86- 4,08].</p> <p>1 essai de petite taille (n=21) comparait les transfusions de plaquettes prophylactiques versus transfusions de plasma pauvre en plaquettes. Le risque de saignements était significativement réduit dans le groupe de transfusion de plaquettes prophylactiques (RR=0,47 ; IC95%= [0,23 à 0,95].</p> <p>Conclusions des auteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune preuve n'indique qu'une stratégie de transfusion de plaquettes prophylactiques prévienne les saignements. - Il n'existe pour le moment aucune preuve suggérant un changement de la pratique actuelle consistant à utiliser une numération plaquettaire de $10 \times 10^9/L$.

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
						<ul style="list-style-type: none"> - La dose de plaquettes n'affecte pas le nombre de patients présentant des saignements significatifs, - Il n'existe aucune preuve indiquant que la dose de plaquettes affecte l'incidence des saignements de grade OMS 4. - Les transfusions de plaquettes prophylactiques ont été plus efficaces que le plasma pauvre en plaquettes pour prévenir les saignements. <p>Limites :</p> <p>Une des difficultés de cette revue réside dans la variabilité de de l'évaluation des saignements entre les études</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les effectifs des études ne généraient pas une puissance statistique suffisante pour démontrer des différences entre les groupes. - La méthodologie de la majorité des études n'était

Transfusion de plaquettes : produits, indications

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
						pas détaillée dans la revue.

Proposition pour le texte des recommandations :

A	<p>Une attitude transfusionnelle prophylactique est recommandée pour toute chimiothérapie thrombopénisante, associée ou non à une irradiation corporelle, avec ou sans réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques.</p> <p>Ceci requiert une surveillance clinique et biologique quotidienne et une organisation pour disposer de façon rapide de CP.</p>
----------	---

B	<p>La prophylaxie primaire systématique des incidents d'intolérance par antihistaminiques ou corticoïdes n'est pas recommandée.</p>
----------	---

Le seuil de transfusion prophylactique doit être modulé en fonction des facteurs de risque suivants :

A	<ul style="list-style-type: none"> • 10 G.L⁻¹ si aucun facteur de risque ;
B	<ul style="list-style-type: none"> • 20 G.L⁻¹ : si fièvre ≥ 38,5°C infection, hypertension artérielle, mucite de grade ≥ 2, lésion à potentiel hémorragique⁷, cinétique de décroissance rapide de la NP en 72 heures ;
C	<ul style="list-style-type: none"> • 50 G.L⁻¹ : <ul style="list-style-type: none"> ○ Si CIVD-fibrinolyse ; ○ Si geste invasif : ponction lombaire, biopsie médullaire, cathéter central, endoscopie digestive et biopsie, endoscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire ou brosse, ponction biopsie hépatique, ponction transbronchique, avulsions dentaires ;
AE	<ul style="list-style-type: none"> ○ Si traitement anticoagulant.
AE	<p>Chez le patient thrombopénique (inférieure à 20 G.L⁻¹) sous antiagrégant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le traitement antiplaquettaire prescrit en prévention cardiovasculaire primaire ne semble pas justifié ; • le traitement antiplaquettaire peut ne pas être poursuivi lorsque son indication est liée à une atteinte cérébro-vasculaire ; • les transfusions prophylactiques sont effectuées avec les mêmes recommandations en s'assurant que la NP post-transfusionnelle reste inférieure à 50 G.L⁻¹

B	<p>En dehors d'une allo immunisation HLA ou HPA avérée, il faut considérer qu'un patient chez qui une transfusion de CP est prescrite pourra recevoir indifféremment un MCP ou un CPA.</p>
----------	--

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 ;

⁷ Tumeur ou envahissement cérébral, lésion ou tumeur endoluminale.

- 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 contrôler le syndrome hémorragique. Celles-ci accompagnent le traitement local de l'hémorragie chaque fois qu'il est possible (359). En cas de saignement actif, indépendamment de la possibilité de traiter la cause, on peut être amené à maintenir la NP supérieure à 50 G.L⁻¹ si le saignement n'est pas contrôlé.

Proposition pour le texte des recommandations :

La transfusion curative a pour but de corriger une hémorragie.

Une attitude curative peut être proposée pour les insuffisances médullaires chroniques telles que :

- les aplasies médullaires idiopathiques en échec des traitements immunosuppresseurs sans possibilité d'allogreffe ;
- les syndromes myélodysplasiques ou leucémies aiguës pour lesquels une chimiothérapie lourde ou une allogreffe ou un traitement par agents hypométhylants ne sont pas envisagées.

Le cadre de la transfusion curative peut être défini comme suit :

- hémorragie extériorisée quel qu'en soit le siège ;
- purpura pétéchial et ecchymotique extensif ;
- hématome extensif, douloureux ou compressif ;
- hémorragie rétinienne ;
- bulle hémorragique buccale ou franches gingivorrhagies ;
- déglobulisation rapide ;
- trouble 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 contrôler le syndrome hémorragique.

4.1.3 Transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie réfractaire

► 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^{ème} transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO identiques, et conservés depuis moins de 72 heures, le RTP est inférieur à 0,2 ou le CCI est inférieur à 7.

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 (401, 402).

► Facteurs de risque d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire

A partir de l'essai TRAP, Slichter-Sherrill et ses collaborateurs ont examiné les facteurs de risque d'inefficacité transfusionnelle (178, 388).

Les facteurs associés à une diminution de la réponse post transfusionnelle sont :

- au moins 2 grossesses ;
- sexe masculin ;
- splénomégalie ;
- saignement ;
- fièvre ;
- infection ;
- CIVD ;
- poids et taille élevés ;
- positivité des anticorps anti HLA avec des techniques adaptées à la transfusion ;
- nombre important d'épisodes transfusionnels plaquettaires ;
- traitement par de l'héparine ;
- administration d'amphotéricine B.

Les facteurs associés à une meilleure réponse aux transfusions de plaquettes sont :

- transfusion de plaquettes ABO compatibles ;
- transfusion de plaquettes stockées 48 heures ou moins ;
- transfusion d'un grand nombre de plaquettes ($\geq 0,5 \times 10^{11}$ /7 Kg).

► Démarche diagnostique en cas d'inefficacité transfusionnelle

L'enquête diagnostique doit rechercher simultanément les causes suivantes, qui peuvent être associées (402) :

- 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.
- 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 (403).

Pour affirmer un état réfractaire, le rendement transfusionnel plaquettaire est calculé après une seconde transfusion réalisée dans des conditions optimales (plaquettes « fraîches » (< 48 h), en quantité suffisante ($> 0,5 \times 10^{11}$ /7 kg⁻¹), ABO compatibles). Un mauvais rendement transfusionnel permet 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.

Les causes immunologiques pourront être éliminées (anticorps anti HLA, anticorps anti HPA).

► 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.

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 approchantes).

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 (404).

- Il existe des anticorps anti-HPA.

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, le recours à des MCP ou des CPA non sélectionnés HLA fractionnés deux à trois fois par jour peut être proposé :
 - indisponibilité des produits plaquettaires compatibles alors qu'il existe des anticorps anti-HLA : une concertation s'impose entre prescripteurs et ETS. L'attitude prophylactique doit être limitée aux patients présentant à court terme des facteurs de risque hémorragique (fièvre et infections en particulier) ;
 - causes non immunologiques liées au patient.

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 et en grande quantité (1×10^{11} plaquettes /10 kg de poids corporel).

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

Après programmation indispensable avec l'EFS, il est logique d'essayer d'obtenir un effet hémostatique par la transfusion de plaquettes, étant donné les risques hémorragiques au plus proche du geste invasif.

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire. On parle d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire quand 1 à 24 heures après une 2 ^{ème} transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO identiques, et conservés depuis moins de 72 heures, le CCI est inférieur à 7 ⁽⁸⁾ .
-----------	--

La cause immunologique d'un état réfractaire ne peut être retenue qu'après élimination d'une autre cause :

- fièvre, avec ou sans infection documentée ;
- coagulation intravasculaire disséminée ;
- splénomégalie ;
- complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (maladie veino-occlusive, infection à CMV, réaction du greffon contre l'hôte, micro-angiopathie thrombotique) ;
- interférence médicamenteuse ;
- qualité du produit transfusé : dose, compatibilité ABO et durée de conservation.

⁸ Le « Corrected Count Increment » (CCI). Valeur attendue > 7.

En l'absence des causes précédemment citées, une recherche de l'allo-immunisation anti-HLA et anti-HPA est effectuée.

C	En cas d'immunisation HLA/HPA, il est recommandé de rechercher des CPA HLA/HPA compatibles.
----------	---

AE	<p>En présence d'un état réfractaire :</p> <ul style="list-style-type: none">• la transfusion prophylactique n'est pas recommandée ;• en cas d'hémorragie, d'actes invasifs ou chirurgicaux urgents, des transfusions en grandes quantités ($> 1 \times 10^{11}$ / 10 kg) fractionnées dans le nycthémère sont recommandées. <p>En cas d'immunisation HLA/HPA, une transfusion prophylactique n'est possible que si des CPA HLA/HPA compatibles sont disponibles à partir des fichiers de donneurs ou d'un donneur apparenté au patient.</p>
-----------	---

4.2 Transfusion de plaquettes au cours des thrombopénies périphériques et immunologiques

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.

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	Une thrombopénie exclusivement secondaire à un hypersplénisme n'est pas une indication de transfusion plaquettaire, sauf en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital.
-----------	---

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 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 microcirculation 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 profondes au premier plan, et ne se corrigent pas rapidement. Ce peut être le cas des situations obstétricales, chirurgicales, voire des accidents transfusionnels.

Au cours des CIVD des leucémies aiguës promyélocytaires (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 G.L⁻¹, qu'il y ait ou non des signes hémorragiques.

Dans les autres cas, les indications de concentrés plaquettaires seront discutées au cas par cas.

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	Le traitement de la CIVD repose avant tout sur le traitement de la cause. La transfusion de plaquettes n'est pas le traitement de première intention. L'indication est portée lorsque la thrombopénie et les manifestations hémorragiques sont au premier plan et ne se corrigent pas rapidement malgré la mise en œuvre d'un traitement étiologique.
----	---

AE	<p>En cas de CIVD au cours de leucémies aiguës, en particulier pro-myélocytaires, il est recommandé de réaliser des transfusions plaquettaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • quelle que soit la NP, s'il existe des signes hémorragiques ; • ou, si la NP est inférieure à 50 G.L⁻¹, pour maintenir un taux plaquettaires > 50 G/L.
----	--

4.2.3 En cas de purpura thrombopénique auto-immun

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune au cours de laquelle la thrombopénie est principalement liée à la présence d'anticorps anti-plaquettes qui entraînent une destruction des plaquettes par les phagocytes mononucléés même s'il existe également une production médullaire inadaptée qui est probablement également d'origine immunologique. Les anticorps anti-plaquettes reconnaissent des épitopes situés principalement sur les glycoprotéines plaquettaires GPIIb/IIIa et GPIb/IX. Ces épitopes étant largement représentés sur les plaquettes transfusées, la transfusion de plaquettes n'apparaît pas logique au cours de cette pathologie, les plaquettes transfusées étant en effet rapidement détruites par les auto-anticorps.

Malgré le développement récent de nouvelles stratégies thérapeutiques (anticorps monoclonaux anti CD20, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine), il existe des données suggérant que la transfusion de plaquettes garde une place dans la stratégie thérapeutique du PTI, en particulier dans les situations d'urgence. Il n'existe pas d'étude contrôlée contre placebo mais plusieurs études rétrospectives et une étude ouverte prospective non contrôlée montrent que la transfusion de plaquettes permet d'obtenir au cours du PTI une augmentation significative du chiffre de plaquettes qui malgré son caractère très transitoire est suffisante pour diminuer l'intensité des signes hémorragiques.

Salama *et al.* (405), dans une étude ouverte et prospective, ont administré une ou plusieurs transfusions de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) de leucocytes à dix malades adultes atteints d'un PTI chronique réfractaire qui présentaient une complication hémorragique grave avec

mise en jeu du pronostic vital ou qui devaient subir une intervention chirurgicale ou une manœuvre invasive. Le chiffre moyen de plaquettes avant traitement était inférieur à $10 \times 10^9/L$ chez neuf des dix patients. Une réponse clinique (disparition des signes hémorragiques) et biologique (augmentation du chiffre de plaquettes à plus de $80 \times 10^9/L$) a été obtenue chez tous les malades mais une rechute de la thrombopénie a été observée en moins de 48 heures chez huit malades sur dix. Les patients qui ont été retransfusés ont à nouveau répondu au traitement. Cette étude ouverte montre pour la première fois au cours d'un travail prospectif l'efficacité des transfusions de plaquettes au cours du PTI mais démontre également le caractère très transitoire de la réponse obtenue.

McMillan (406) sur une série de trois patients atteints d'un PTI chronique sévère réfractaire à tous les traitements y compris les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) a rapporté l'efficacité d'une nouvelle cure d'IgIV associée cette fois à la transfusion de CPA ou de mélange de plaquettes. Ces données préliminaires ont été confirmées par un travail rétrospectif portant sur 40 patients atteints d'un PTI chronique réfractaire et traités par une perfusion d'IgIV de 1 g/kg associée à une transfusion de CPA toutes les 8 heures (407). Un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ a été obtenu chez 51 % des patients dès la 24^{ème} heure. Une absence d'augmentation du chiffre de plaquettes n'a été observée que chez 12 % des malades mais il faut souligner qu'un arrêt des signes hémorragiques a été obtenu chez tous les patients témoignant de la possibilité d'une réponse clinique, même en l'absence de correction de la thrombopénie. Neuf des 40 malades étaient connus comme étant réfractaires aux perfusions d'IgIV. Le schéma de réponse observé dans ce sous-groupe de patients a été identique, confirmant ainsi les données préliminaires rapportées par McMillan (406) et montrant ainsi l'intérêt d'associer les transfusions de plaquettes aux IgIV chez les patients réfractaires aux IgIV en monothérapie.

En pratique, les consensus internationaux basés sur des avis d'experts (408, 409) et les données du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) émises par le Centre de Référence de Cytopénies auto-immunes (410) recommandent au cours du PTI de réserver les transfusions de plaquettes aux patients en situation d'urgence vitale ou fonctionnelle définie par une thrombopénie sévère (moins de $20 \times 10^9/L$) associée à un saignement grave (saignement cérébro-méningé, saignement digestif ou génito-urinaire avec déglobulisation). Les indications pourront être élargies en cas de terrain à risque hémorragique augmenté (sujets âgés avec co-morbidité, patients sous antiagrégants ou sous anticoagulants). Les transfusions de plaquettes doivent alors être associées aux IgIV et aux corticoïdes à forte dose afin d'augmenter la durée de la réponse.

Les transfusions de plaquettes peuvent également être proposées au cours du PTI pour encadrer un acte chirurgical, l'accouchement ou en cas de nécessité de recourir à des manœuvres invasives (endoscopie avec biopsie, extraction dentaire en cas de thrombopénie profonde, etc.) chez des patients chez qui le traitement médical (IgIV et/ou corticoïdes) ne permet pas d'obtenir un chiffre de plaquettes suffisant.

Au cours du PTI, les données de la littérature ne permettent pas de privilégier un mode d'administration particulier des transfusions de plaquettes (CPA ou mélange de plaquettes, transfusion continue ou administrations répétées).

Proposition pour le texte des recommandations :

Au cours du purpura thrombopénique auto-immun, les plaquettes transfusées sont très rapidement détruites comme les plaquettes du patient.

AE	Il n'est pas recommandé de transfuser des plaquettes chez ces patients, en dehors d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.
-----------	---

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 antiplaquettaires, 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 plaquettaires 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.

En cas de thrombopénie profonde 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 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 mais elles sont associées à un risque thrombotique.

Les anticorps reconnaissent 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 (411).

Il en résulte un risque thrombotique notable, majoré par le fait que les anticorps activent l'endothélium et les monocytes. Le diagnostic positif repose sur les tests biologiques fonctionnels.

Les transfusions de plaquettes sont fortement déconseillées car elles risquent de majorer le risque thrombotique en favorisant l'activation et la consommation plaquettaires.

Proposition pour le texte des recommandations :

Les transfusions plaquettaires sont rarement nécessaires au cours des thrombopénies médicamenteuses.

AE	<p>Les transfusions de plaquettes sont recommandées en cas de thrombopénie très sévère, s'il existe des manifestations hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital.</p> <p>Au cours des thrombopénies induites par les héparines, les transfusions de plaquettes sont fortement déconseillées car elles sont susceptibles d'augmenter le risque thrombotique, sauf en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.</p>
-----------	---

4.2.5 Microangiopathies thrombotiques

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (qui se traduit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), d'une thrombopénie périphérique de consommation, et de défaillances d'organe de sévérité variable. Au plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation.

La transfusion de plaquettes n'est pas un traitement substitutif habituel au cours de ce syndrome, d'autant que des transfusions plaquettaires répétées pourraient s'associer à une aggravation du tableau clinique dans certaines formes (purpura thrombotique thrombocytopenique). Elle constitue

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, geste chirurgical indispensable) ou thérapeutique, comme lors de la pose d'un cathéter central, classiquement après échec d'une première tentative. La mise en place d'un cathéter central peut se faire actuellement de manière échoguidée ; les échecs de pose de cathéter central dans ce contexte sont donc rares.

Proposition pour le texte des recommandation :

AE	<p>La transfusion de plaquettes est contre-indiquée. Elle peut être discutée dans les situations exceptionnelles suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital, en particulier lorsque la consommation plaquettaire s'associe à une insuffisance de production, par exemple chez les sujets infectés par le VIH ou ayant subi une chimiothérapie ; • actes invasifs indispensables.
-----------	--

► Transfusions plaquettaires dans le Purpura Thrombotique Thrombopénique (PTT)

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.

Le rôle délétère des transfusions plaquettaires dans le PTT a été rapporté dans différents travaux (412-420). Il est parfois difficile de reconstruire les histoires cliniques de la littérature et d'évaluer rigoureusement la responsabilité directe des transfusions plaquettaires dans ces travaux, puisqu'il ne peut être exclu que les patients les plus graves puissent être davantage transfusés en plaquettes (418).

Cependant, la rapidité avec laquelle s'installe l'aggravation clinique après une transfusion plaquettaire, qui peut survenir dans un délai de quelques minutes à quelques heures (412-420) suggère fortement que les plaquettes transfusées ont entretenu et aggravé le processus de MAT.

En particulier, Harkness *et al.* rapportent le cas d'un patient ayant présenté une aggravation brutale du tableau de PTT, avec apparition de manifestations cérébrales jusqu'alors absentes, dans les suites immédiates d'une transfusion plaquettaire. A l'autopsie, la présence de microthrombi au sein de la microcirculation cérébrale laisse suggérer que leur formation a été favorisée par la transfusion plaquettaire (415). Un cas similaire est également rapporté par Byrnes (414).

Gottschall *et al.* rapportent en 1981 une série de 11 patients traités par échanges de sang total. Parmi ces patients, quatre ont reçu du sang total riche en plaquettes (groupe 1), quatre autres ont reçu du sang total associé à des concentrés plaquettaires (groupe 2), et trois ont reçu du sang total pauvre en plaquettes (groupe 3). Un patient du groupe 1 est décédé, cinq minutes après avoir reçu deux unités de sang total riche en plaquettes durant un échange transfusionnel. Deux patients du groupe 2 sont décédés. Pour l'un d'eux, le décès semble être survenu peu de temps après une transfusion de plaquettes. Aucun des trois patients du groupe 3 n'est décédé (413) .

Taft *et al.* rapportent son expérience chez quatre patients atteints de PTT traités par échanges plasmatiques. Des transfusions plaquettaires ont été réalisées chez 2 patients, dont l'un est décédé. Il s'agissait d'une femme de 21 ans ayant reçu quatre transfusions plaquettaires en 48 heures à partir du 5^{ème} jour de traitement par échanges plasmatiques. Douze heures après le 5^{ème} échange plasmatique, et alors qu'aucune manifestation neurologique n'avait été notée, sont

apparues des nausées avec vomissements, et des signes de souffrance cérébrale associés à des troubles du rythme cardiaque qui ont précédé l'arrêt cardio-respiratoire et le décès (412).

Schwartz et Brenner rapportent le cas d'une patiente ayant présenté un HELLP syndrome à la 27^{ème} semaine de grossesse. Malgré une césarienne et l'introduction de corticoïdes, les cytopénies ont persisté. Au 7^{ème} jour, devant l'hypothèse d'un PTT très vraisemblable, des échanges plasmatiques ont été débutés. Des transfusions plaquettaires ont été réalisées en période pré- et post-opératoire. Au 11^{ème} jour post-opératoire, après quatre échanges plasmatiques, une amélioration clinique et biologique a pu être constatée. Celle-ci correspond, de manière intéressante, à l'arrêt des transfusions plaquettaires, ce qui suggère que ces dernières ont constitué un facteur d'entretien et d'aggravation du syndrome de MAT (421).

Toutes ces données suggèrent donc fortement qu'en dehors d'un contexte de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital, le diagnostic de PTT doit faire contre-indiquer toute transfusion plaquettaire.

De manière plus générale, et en situation d'urgence, l'indication et le bénéfice escompté d'une transfusion plaquettaire chez un patient suspect d'avoir une thrombopénie périphérique et immunologique doivent être soigneusement discutés. Dans ce contexte, une transfusion plaquettaire ne s'envisage en général qu'en cas de thrombopénie profonde ($< 20 \times 10^9/L$) accompagnée de signes hémorragiques. Au-delà de ce seuil, et en l'absence de thrombopathie ou de traitement anticoagulant ou antiagrégant, le risque de saignement est limité. En urgence, il peut être difficile de déterminer avec certitude le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Dans les situations d'urgence quand le myélogramme n'est pas toujours réalisable, on retiendra le diagnostic de thrombopénie immunologique lorsque la thrombopénie est isolée sans anomalie des autres lignées, en l'absence de syndrome tumoral clinique (absence d'adénopathies et d'hépatosplénomégalie) et d'anomalie de l'hémostase (TP, TCA et fibrinogène normaux). Dans cette situation, il n'y a pas d'indication à une transfusion de plaquettes et devant une thrombopénie profonde ($< 20G/L$) accompagnée de signes hémorragiques, l'utilisation de corticoïdes +/- Ivlg doit être privilégiée. La transfusion de plaquette doit être réservée aux rares situations où il existe un saignement mettant immédiatement en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation et retentissement hémodynamique).

Cas des patients atteints de PTT nécessitant impérativement une transfusion plaquettaire

Dans certaines situations, une transfusion de plaquettes chez un patient atteint de PTT peut se révéler indispensable, comme lorsqu'un geste chirurgical est indiqué (422). Dans cette situation, il a été suggéré que d'encadrer la transfusion plaquettaire par des échanges plasmatiques pourrait permettre de limiter le risque d'aggravation clinique lié à la transfusion, et permettre une meilleure recirculation plaquettaire (422, 423). De même, en cas de saignement menaçant le pronostic vital et nécessitant une transfusion plaquettaire, il est probablement préférable de réaliser celle-ci en association avec des échanges plasmatiques. La pose d'une voie veineuse centrale dans le but de réaliser des échanges plasmatiques est en règle réalisée sans support transfusionnel plaquettaire, et les transfusions plaquettaires n'ont été rapportées que dans des situations particulièrement difficiles où l'absence de transfusion plaquettaire aurait pu aboutir à un retard à la mise en route des échanges plasmatiques (424, 425). Si une transfusion plaquettaire s'avère indispensable avant la mise en place d'une voie veineuse centrale, un échange plasmatique devra être réalisé le plus rapidement possible après la pose de la voie.

Ces données fragmentaires ne permettent pas d'émettre de recommandations formelles, d'autant que certaines publications font état de patients transfusés sans effet délétère apparemment (426).

Proposition pour le texte des recommandations :

Le traitement actuel repose sur la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses. La transfusion de plaquettes même compatibles avec l'anticorps circulant doit être évitée.

► Transfusions plaquettaires dans les autres syndromes de MAT

Si des épisodes d'aggravation au décours d'une transfusion de plaquettes semblent plus rarement observés dans le SHU, ce risque existe en théorie et comme dans le PTT ; il est clairement préférable de réfuter une transfusion plaquettaire en dehors d'un saignement menaçant le pronostic vital. Dans cette pathologie, l'indication d'une transfusion plaquettaire est cependant un peu moins fréquente, compte tenu d'une thrombopénie classiquement moins profonde que dans le PTT.

Au cours de certains autres syndromes de MAT, les mécanismes de la thrombopénie peuvent être multiples, et à la thrombopénie de consommation peut s'associer alors une thrombopénie centrale, comme c'est le cas dans un contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Chez le sujet infecté par le VIH, la thrombopénie du syndrome de MAT peut s'associer à une thrombopénie centrale (dysmyélopoïèse du VIH, toxicités médicamenteuses, syndrome d'activation macrophagique, hémopathie maligne...) ou périphérique (d'origine autoimmune, ou par séquestration quand il existe une splénomégalie). Cette situation est plus particulièrement observée chez le patient présentant un syndrome de MAT dans un contexte d'infection VIH au stade SIDA, où l'activité d'ADAMTS13 est le plus souvent normale ou modérément diminuée. Dans ces situations, la contre-indication d'une transfusion plaquettaire est beaucoup plus relative, et en cas de thrombopénie profonde et/ou de risque hémorragique important, des transfusions plaquettaires peuvent être indiquées avec un risque d'aggravation du syndrome de MAT beaucoup plus faible.

Parallèlement aux transfusions de plasma, les transfusions de plaquettes au cours des MAT 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.

Conclusion

Les transfusions plaquettaires représentent une cause vraisemblable de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de PTT, dont il faut tenir compte. Plusieurs cas d'aggravation clinique à type de manifestations cérébrales, suivies d'un décès, ont été rapportés chez des patients atteints de PTT, en particulier quand les transfusions plaquettaires ont été réalisées avant tout échange plasmatique. Ces observations représentent un niveau de preuve suffisant pour considérer que les transfusions plaquettaires sont en règle une contre-indication dans cette pathologie, en dehors d'un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital. En cas de nécessité absolue, la transfusion plaquettaire devra être encadrée d'échanges plasmatiques pour tenter de limiter le risque de complications.

Le rôle délétère des transfusions plaquettaires est moins bien documenté au sein des autres formes de MAT, comme en particulier les syndromes de MAT associés à une pathologie pouvant être elle-même responsable d'une thrombopénie par un autre mécanisme qu'une consommation.

Tableau 17 : Aggravation et/ou décès survenus au décours d'une transfusion plaquettaire : revue de la littérature.

Transfusion plaquettaire	N	Décès	Délai d'aggravation/décès	Manifestations	Référence
Non	2	0	-	-	Taft, 1979 (412)
Oui	2	1	ND	Nausées, vomissements. Troubles de la conscience et de la vigilance, hémiparésie gauche avec signe de Babinski. Troubles du rythme cardiaque, arrêt cardio-respiratoire.	
Oui	1	1	Immédiat/12 heures	Troubles des fonctions supérieures d'aggravation rapide.	Byrnes, 1981 (414)
Aucune	3	0	-	-	Gottschall <i>et al.</i> , 1981 (413)
Oui (RP)	4	1	5 minutes	Coma.	
Oui (CP)	4	2	Immédiat chez 1 des 2 patients	Coma chez le patient s'étant aggravé immédiatement.	
Oui	1	1	30 minutes	Troubles des fonctions supérieures d'aggravation rapide.	Harkness <i>et al.</i> 1981 (415)
Oui	1	1	Quelques heures	Coma, collapsus, arrêt cardiorespiratoire.	Lind, 1987 (416)
Non	13	0	-	-	Gordon <i>et al.</i> , 1987 (417)
Oui	2*	1	4 heures	Somnolence, aphasie, fièvre, puis détresse respiratoire.	

N : nombre de patients. RP : sang total riche en plaquettes. CP : sang total associé à des concentrés plaquettaires. EP : échanges plasmatiques. ND : donnée non disponible dans l'observation.

* Chez le deuxième patient, des troubles des fonctions supérieures associés à une élévation du taux de LDH sont apparues dans les 24 heures ayant suivi une transfusion plaquettaire. L'évolution a été favorable sous EP.

4.3 Cas particulier des patients nécessitant un traitement par inhibiteurs plaquettaires

Si les inhibiteurs plaquettaires sont la pierre angulaire du traitement de l'athéro-thrombose dans la plupart de ses localisations et de ses formes évolutives, leurs indications peuvent être limitées par leurs effets secondaires, en particulier hémorragiques. Une situation de prescription très particulière peut y exposer avec un risque majoré tant en fréquence de survenue qu'en gravité, c'est lorsque les antiplaquettaires doivent être administrés à un malade atteint de thrombopénie liée à une affection hématologique, à un cancer et/ou à leur traitement. Cette situation n'est pas rare, et expose à des décisions particulièrement difficiles lorsque la thrombopénie est sévère et l'indication des inhibiteurs plaquettaires *a priori* indispensable (syndrome coronaire aigu avec pose d'endoprothèse).

Environ 10 % des patients atteints de cancer sont thrombopéniques (<100 000 plaquettes/ μ L) (427), mais ces thrombopénies sont le plus souvent modérées et/ou transitoires, rythmées par les cures de chimiothérapie. Les thrombopénies liées à une hémopathie, souvent plus marquées, avec un chiffre de plaquettes très bas et une nécessité de transfusion plaquettaire, sont aussi plus souvent prolongées ou durables. Elles amènent de façon non exceptionnelle à des choix thérapeutiques difficiles voire paradoxaux de prescription conjointe d'inhibiteurs plaquettaires et de transfusion de plaquettes.

L'administration d'inhibiteurs plaquettaires chez ces malades dépend de la sévérité de la thrombopénie et de la situation cardio-vasculaire.

La sécurité d'un traitement anti-agrégant plaquettaire lors d'une intervention coronaire percutanée chez des patients souffrant d'un SCA et d'une thrombopénie est mal connue. Il n'existe ni étude randomisée ni recommandation dans ces situations.

Lorsque la thrombopénie reste modérée ou non sévère, quelques études ont montré que le bénéfice des inhibiteurs plaquettaires est maintenu chez les patients atteints de syndrome coronaire aigu (SCA) (428, 429). Dans l'étude de Sarkiss *et al.*, le pronostic des malades thrombopéniques (<100 000/ μ L, moyenne 32 000/ μ L) atteints de SCA est meilleur lorsqu'ils ont reçu le traitement par aspirine. La survie à J7 est de 90 % vs 6 % (9/10 vs 1/17), et aucune hémorragie ne survient sous traitement (429). Néanmoins, dans cette étude le chiffre de plaquettes n'était pas totalement effondré, et les résultats ne permettent pas d'extrapolation aux malades atteints de thrombopénie très sévère.

Une autre étude, portant sur cinq malades atteints de thrombopénie (17 000 à 72 000 plaquettes/ μ L), montre elle aussi que l'administration d'aspirine (+clopidogrel dans trois cas) au cours de la revascularisation d'un SCA (stent : quatre malades ; angioplastie seule : un malade) n'entraîne qu'un seul accident hémorragique grave (hémorragie colique) (430).

En revanche, aucune donnée clinique sur la conduite à tenir chez les malades atteints de thrombopénie sévère n'est disponible. Néanmoins, certains points de repère peuvent être pris en compte pour poursuivre ou initier un traitement anti-plaquettaire chez des malades atteints de thrombopénie prolongée sévère (< 20 000 plaquettes/ μ L) et nécessitant des transfusions plaquettaires :

- le traitement antiplaquettaire prescrit en prévention cardiovasculaire primaire ne semble pas justifié ;
- le traitement antiplaquettaire peut ne pas être poursuivi lorsque son indication est liée à une atteinte cérébro-vasculaire ;
- les indications formelles de prescription d'antiplaquettaires au cours de la maladie coronaire chez les malades thrombopéniques sévères recevant des transfusions plaquettaires semblent

principalement liées au cadre des syndromes coronaires aigus (SCA), et surtout lorsqu'un stent a été posé ou doit l'être.

En cas de SCA, l'importance de la thrombopénie doit être prise en compte dans l'analyse de la nécessité d'une coronarographie. Si cette approche interventionnelle est décidée, il faut privilégier la voie radiale, préférentiellement à la voie fémorale, et faire une hémostase soigneuse. Lorsque la thrombopénie est marquée, il est également préférable d'éviter l'implantation d'un stent actif, et lorsque c'est possible, d'envisager préférentiellement la dilatation au ballonnet seule, par rapport aux autres procédures interventionnelles (stents).

Les situations les plus difficiles sont en effet celles combinant thrombopénie et implantation de stent. Les stents actifs sont à éviter. L'inhibiteur plaquettaire doit être poursuivi ou initié chez les malades ayant été traités par stent. La bithérapie anti-agrégante plaquettaire est préconisée au moins deux semaines, si possible. Passé ce délai, en cas de thrombopénie $< 20\,000/\mu\text{L}$, le traitement antiplaquettaire double peut être interrompu ou limité à une monothérapie si nécessaire. Néanmoins, dans les deux cas, la nécessité d'un traitement antiplaquettaire double pendant ces périodes incompressibles fait préférer le traitement au ballonnet seul, qui permet plus facilement de revenir à une monothérapie antiplaquettaire ou l'interrompre.

En pratique, la poursuite ou l'initiation d'un traitement inhibiteur plaquettaire chez un malade thrombopénique relève d'une concertation pluridisciplinaire. Il n'existe pas de données disponibles permettant de formuler des recommandations générales, et il faut toujours traiter au cas par cas.

5 Transfusion de plaquettes en néonatalogie

Revue générale de la littérature :

La revue de Sallmon H et Sola-Visner M (431) rapportait que :

- dans la littérature, 25 à 35 % des nouveaux nés et plus de 70 % de ceux qui ont un PN < 1000g admis en réanimation néonatale présentaient une thrombopénie. Parmi ces nouveaux nés, 5-9 % recevaient une transfusion plaquettaire (432) ;
- manque de données solides concernant la décision de transfuser :
 - pas d'indication récente pour décider du seuil de transfusion prophylactique chez les prématurés stable et sans hémorragie ;
 - grande disparité des limites de thrombopénie retenues dans les unités de néonatalogie aux Etats-Unis et au Canada (433) ;
 - En Europe (Autriche, Allemagne et Suisse), les seuils utilisés sont plus bas et les nouveau-nés reçoivent 1,8 fois moins de transfusion de CP (434) ;
 - Une seule étude randomisée, publiée il y a plus de 20 ans, et limitée aux nouveau-nés de PN < 1500 g présentant une thrombocytémie dans la première semaine de vie (435).

Ainsi de nouveaux essais randomisés contrôlés sont nécessaires pour définir les limites justifiant une transfusion de CP bien tolérée.

- concernant les facteurs de croissance hématopoétiques : la thrombopoïétine (Tpo) : deux agents agonistes (Tpo mimetics) = AMG-531 (Romiplostim) et SB-497115 (Eltrombopag) sont utilisés avec un certain succès chez l'adulte (385, 436-438) et chez l'enfant de plus d'un an (439). Pour l'instant, ces produits n'ont pas encore été utilisés chez le nouveau-né.

La revue générale sur les indications de la transfusion chez le nouveau-né de Venkatesh *et al.* (440) aborde principalement la transfusion de culot globulaire et ne comporte pas de nouveauté concernant la transfusion des CP.

Etudes rétrospectives :

L'étude rétrospective et monocentrique de Royon *et al.* (441) avait pour but d'évaluer la concordance au cours de l'année 2006 des prescriptions de PSL, des produits délivrés et transfusés avec les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 dans les unités de réanimation et soins intensifs néonataux (pas de malades chirurgicaux) d'un grand hôpital universitaire français (CHU de Rouen). Cette étude présentait le calcul des éventuels surcoûts théoriques engendrés. 168 nouveau-nés (âge < 28 jours)/1022 admis (soit 17,6 %) ont reçu au moins un PSL : cette proportion est relativement faible comparativement aux autres études épidémiologiques publiées. L'âge gestationnel (AG) moyen était de $32,4 \pm 0,7$ SA. En moyenne, les enfants étaient âgés de $37,7 \pm 4,2$ jours. Au total 380 PSL ont été transfusés dont 289 CG, 41 PFC et 50 culots plaquettaires (CP). Tous PSL confondus, le taux de concordance avec les recommandations AFSSAPS était de 64,9 % et il y avait une prescription par excès sur le plan tant qualitatif que quantitatif dans 35,1 %. En ce qui concernait les culots plaquettaires (CP), seulement 16 nouveau-nés ont reçu des culots plaquettaires (50 CP administrés) et le taux de concordance était élevé (95 % (IC 95 % 7,1 %)). L'âge gestationnel (AG) moyen était plus élevé que pour les CG : $36,5 \pm 2,5$ SA. La majorité des transfusions (90 %) avait comme indication une thrombopénie menaçante telle que définie par l'AFSSAPS. L'âge au moment de la transfusion était de $53,1 \pm 18,2$ J. Le volume moyen d'un CP était de $279,4 \pm 24,1$ ml. Le volume moyen de CP non administré au cours de chaque transfusion était de $220,0 \pm 33,3$ ml soit 29 CP. Un surcoût théorique engendré de 1737 € était rapporté.

L'étude rétrospective de cohorte de Von Lindern *et al.* (442) avait pour objectif principal de mesurer l'incidence et la sévérité des HIV chez les nouveau-nés thrombopéniques. Cette étude a

permis de comparer l'incidence de l'HIV dans une population de grands prématurés (AG <32 SA) ayant bénéficié soit d'une politique transfusionnelle restrictive soit d'une politique transfusionnelle plus libérale. Les grands prématurés (AG <32 SA) étaient nés en 2007-2008 et présentaient une thrombopénie (plaquettes < 150 x 10⁹/l) dans deux unités de réanimation néonatale, l'une (n=353) avait une politique transfusionnelle restrictive (transfusion de CP seulement si hémorragie active et plaquettes < 50 x 10⁹/l, l'autre (n=326) avait une politique transfusionnelle plus libérale selon des limites déjà prédéterminées dans la littérature. Le nombre de nouveaux-nés thrombopéniques recevant une transfusion de CP était significativement plus bas (p < 0,001) dans l'unité ayant une pratique transfusionnelle plus restrictive que dans celle qui avait une pratique plus libérale : 15 % (44/145) *versus* 31 % (41/141). En revanche l'incidence d'HIV sévère grade (3 ou 4) était similaire dans les deux unités : respectivement 8 % (12/145) et 11 % (16/141) (avec p = 0,38).

5.1 Particularités spécifiques à la transfusion de plaquettes à la période néonatale

Contre-indications :

Il n'y a pas d'allergie ou d'effets indésirables décrits liés aux composants des solutions de conservation ou aux anticoagulants.

Seul le CP traité par Amotosalen présente une contraindication : l'antécédent d'allergie à l'Amotosalen ou aux psoralènes.

Précautions d'emploi :

Pour le CP traité par Amotosalen, la notice du fournisseur du procédé d'inactivation fait état d'un risque, lors du traitement par photothérapie d'un nouveau-né, de survenue d'un érythème. Cet érythème est secondaire à la potentialisation théorique d'une interaction entre la lumière UVA et l'Amotosalen, dans le cas de l'utilisation d'un dispositif de photothérapie émettant un rayonnement d'une longueur d'ondes inférieure à 425nm.

Une demande de réévaluation de cette notice est en cours auprès de la FDA (Food and Drug Agency) et des autorités européennes car le risque a été probablement surévalué : le spectre d'absorption des UVA par l'Amotosalen est toujours inférieur à 400 nm (385nm et moins) et les dispositifs de photothérapie actuellement sur le marché émettent toujours dans des longueurs d'ondes supérieures à 400nm et même supérieures à 425nm s'ils sont équipés de lampes LED.

Proposition pour le texte des recommandations :

Critères de choix entre les différents types de produits plaquettaires

AE	En accord avec la réglementation, l'utilisation des CPA est indiquée en pédiatrie et plus particulièrement en néonatalogie. Afin d'adapter la dose à transfuser, la seule possibilité est de prendre une fraction d'un CPA.
-----------	---

Transformation « Irradié ».

L'irradiation consiste en une exposition à une dose de radiations ionisantes, de 25 Gy à 45 Gy. Elle n'affecte pas la date de péremption des CP. Il ne faut pas irradier les produits faisant l'objet d'un traitement d'inactivation des pathogènes par Amotosalen-UVA.

AE	L'indication de la transformation « irradié » est notifiée par le prescripteur à chaque prescription. Lors de la première prescription, le motif précis de l'indication est porté à la connaissance de la structure de délivrance pour qu'elle puisse inscrire, dans sa base de données, le protocole transfusionnel propre au patient. Le représentant légal du patient en est informé et reçoit un document mentionnant cette indication et sa durée si elle est programmée.
-----------	--

B	<p>Il est recommandé de prescrire la transformation « irradié » des CP dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • transfusion <i>in utero</i> ou transfusion chez le nouveau-né d'un volume de PSL supérieur à une masse sanguine incluant des plaquettes et toute transfusion survenant par la suite jusqu'à 6 mois d'âge corrigé de l'enfant ; • transfusion de CP issus d'un don dirigé intra familial, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur (obligation réglementaire) ; • transfusion de plaquettes HLA compatibles, quel que soit le degré d'immunocompétence du receveur si le donneur est HLA identique ou approchant ; • patients porteurs d'un déficit immunitaire constitutionnel cellulaire.
----------	---

Transformation « Préparation pédiatrique »

AE	<p>Il est recommandé de prescrire la transformation pédiatrique chez le fœtus et chez le nouveau-né pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ajuster la dose au poids du receveur ; • assurer éventuellement une deuxième transfusion à partir du même don.
-----------	--

Transformation « Déplasmatisé »

Elle consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un CP afin de le remplacer par une solution de conservation permettant de ramener la quantité de protéines extracellulaires en dessous de 0,5 g par produit.

Les CP déplasmatisés ont l'inconvénient d'une diminution importante de rendement post-transfusionnel et d'une durée de conservation raccourcie (six heures après la fin de la transformation.)

Indications liées au produit

La déplasmatisation a pour but d'éliminer pour un produit spécifiquement sélectionné pour un patient des anticorps présents chez le donneur potentiellement dangereux pour le receveur :

A

Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisé » des CP en cas de transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né présentant une thrombopénie allo-immune, afin d'éliminer l'anticorps responsable du conflit.

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion sanguine pour rendre le produit disponible.

Transformation « Réduction de volume »

Elle consiste à éliminer aseptiquement, sans lavage, une partie du milieu de suspension (plasma ou mélange plasma/solution additive de conservation) d'un CP.

Le volume final est fixé en concertation avec le prescripteur et le médecin ou pharmacien responsable du conseil transfusionnel. Les CP réduits de volume ont l'inconvénient d'une diminution de rendement post-transfusionnel et d'une durée de conservation raccourcie (six heures après la fin de la transformation).

AE

Il est recommandé de prescrire la transformation « Réduction de volume » des CP chez un receveur nécessitant une restriction du volume à transfuser.
Lors de la transformation, les plaquettes subissent des modifications dues à leur concentration élevée et leur recirculation chez le patient est réduite.
C'est pourquoi, il est recommandé chaque fois que possible d'utiliser un concentré de plaquettes ayant la concentration adéquate pour le patient afin d'éviter de réaliser cette transformation.
Sur l'ordonnance, le prescripteur précise la dose de plaquettes souhaitée et le volume maximum à transfuser.

Cette transformation est réalisée par l'établissement de transfusion sanguine.

Qualification « CMV négatif »

La qualification cytomégalovirus (CMV) négatif s'applique aux PSL cellulaires homologues à finalité thérapeutique directe et aux produits issus de leurs transformations provenant de donneurs chez qui les résultats de la recherche d'anticorps anti-cytomégalovirus sont négatifs au moment du prélèvement.

La déleucocytation, généralisée en France pour tous les PSL, permet une prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients, (y compris les patients considérés à risque de faire une infection grave). Aucune étude ne montre une supériorité de l'adjonction de la qualification CMV négatif sur la déleucocytation telle qu'elle est pratiquée actuellement en France.

Choix de la dose de plaquettes à transfuser (Transfusion prophylactique)

AE

Chez le nouveau-né, la posologie recommandée est de 0,1 à 0,2 x 10¹¹ plaquettes par kg de poids. soit un volume habituel de 15 ml/kg sans dépasser 20 ml/kg.

Dans tous les cas, c'est le site de délivrance qui choisira le produit le plus adapté en fonction des disponibilités et des facteurs influençant la recirculation.

5.2 Transfusion de plaquettes chez le fœtus

5.2.1 Indications générales selon les étiologies de thrombopénie fœtale

► Allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale

L'incidence des thrombopénies allo-immunes serait de 1/800 à 1/1000 naissances. Elles surviennent généralement dès la 1^{ère} grossesse (443).

Le risque majeur de l'allo-immunisation materno-fœtale est la survenue d'hémorragie intracrânienne (HIC) en cas de thrombopénie sévère ; 50 % des HIC fœtales sont dues à une thrombocytopénie par allo-immunisation. De la localisation et de l'étendue dépendra le pronostic avec un risque de séquelles allant jusqu'à 90 % dans les hémorragies parenchymateuses ou sous-durales. Une hémorragie peut être uniquement en lien avec une thrombopénie sans facteur déclenchant traumatique ou hémodynamique par passage d'hématies dans le secteur extra vasculaire entraînant un œdème localisé, une baisse de débit sanguin puis une microhémorragie. Bien que permettant de diagnostiquer tôt des thrombopénies sévères et donc de transfuser éventuellement des plaquettes *in utero*, la ponction de sang fœtal n'est plus pratiquée de façon systématique, compte tenu des risques de complications liés à ce geste (hémorragies du cordon, mort fœtale *in utero*, accouchement prématuré, infection). Les prélèvements de sang fœtal ne sont pas réalisés chez les primipares pour éviter toute immunisation et sont à réserver aux cas difficiles.

Dans l'étude de Birchall *et al.* (444), des effets indésirables graves sont survenus lors des ponctions de sang fœtal chez cinq fœtus sur 33 : deux décès, trois accouchements prématurés dont une infection (avec accouchement à 24 semaines de gestation et hémorragie cérébrale) et une césarienne en urgence à 26 semaines de gestation. Cette étude suggère un traitement maternel en première intention par perfusion d'immunoglobulines, le début du traitement étant d'autant plus précoce qu'il y a eu des antécédents d'HIC lors des grossesses précédentes.

L'étude de Radder *et al.* (445) rapporte 1,6 % de pertes fœtales et une indication de césarienne en urgence dans 5 % des cas en rapport avec les prélèvements fœtaux.

L'allo-immunisation HPA-1a est le plus souvent en cause dans la population caucasienne suivie par l'allo-immunisation HPA-5b à une fréquence beaucoup plus faible puis l'allo-immunisation HPA-3a (446). Le phénotype est HPA-1a pour 97 % de cette population. 1,6 à 4,6 % sont négatifs pour l'antigène HPA 1bb ou 1a et 85 % des immunisations sont dues à des alloanticorps anti HPA-1a (447). La thrombocytopénie est la conséquence de la synthèse maternelle d'anticorps contre un antigène qu'elle ne possède pas (en l'occurrence le plus souvent anti HPA-1a). L'antigène fœtal HPA-1a s'exprime dès la 8^{ème} semaine de gestation et on peut détecter chez les primigestes des alloanticorps dès la 17^{ème} semaine. L'âge de survenue de la thrombopénie fœtale peut donc être très précoce avec passage transplacentaire d'anticorps maternels dès la 14^{ème} semaine (443).

La possibilité d'immunisation dès la 1^{ère} grossesse peut s'expliquer par la présence de l'antigène HPA-1a sur de très nombreux types cellulaires ; le nombre faible de femmes qui s'immunisent pourrait être dû à la restriction immunogénétique HLA (443). Ainsi, il n'existe pas de paramètres maternels prédictifs de l'atteinte fœtale en particulier par le taux d'anticorps mais Kamphuis *et al.* (447) rapporte un risque d'immunisation corrélé au typage maternel DRB3*0101 qui pourrait contribuer à l'identification des grossesses à risque de thrombocytopénie fœtale et néonatale allo-immune ; cependant, les résultats des études sont contradictoires. Selon Testard *et al.* (443), une partie seulement des patientes exprimant des groupes HLA permissifs (DR52a surtout) pourrait produire des anticorps anti HPA-1a. Les allo-immunisations anti HPA-1a, HPA-3a et HPA-9bw ont

une gravité similaire alors que l'atteinte semble moins sévère pour l'antigène HPA-5b (446). Par contre, l'allo-immunisation HPA-5b serait davantage responsable d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires (448).

Le taux de récurrence pour les grossesses suivantes est de 90 %. Le risque de récurrence varie de 61 à 97 % quand il y a des antécédents d'HIC dans la fratrie. Le risque d'hémorragie cérébrale et de thrombopénie sévère augmente avec chaque grossesse. La majorité des hémorragies surviennent *in utero* avant 36 semaines (447). Le risque d'HIC est de 20 % en cas de thrombopénie sévère. Plus de 50 % surviennent en anténatal (445).

Proposition pour le texte des recommandations :

Les transfusions plaquettaires fœtales dans le cadre d'allo-immunisation materno-fœtale ont des indications limitées au profit d'un traitement maternel à visée préventive pour le fœtus compte tenu des risques liés aux gestes invasifs que représentent la cordocentèse et la transfusion *in utero*.

► Autres causes de thrombopénie fœtale

On peut citer :

- les infections materno-fœtales non immunogènes par CMV, virus de la rubéole, toxoplasmose : inflammation locale avec microhémorragie et consommation plaquettaire ;
- les causes auto-immunes d'origine maternelle : purpura thrombopénique idiopathique, lupus érythémateux disséminé (syndrome des antiphospholipides) où le risque hémorragique est faible et les transfusions plaquettaires inefficaces ;
- la consommation plaquettaire des hémangiomas, anévrismes, thromboses disséminées (syndrome transfuseur-transfusé, décès d'un jumeau dans les grossesses monochoriales) ;
- les causes médicamenteuses maternelles : β 2mimétiques au long cours, antivitamine K, quinine, cholestyramine, ou les toxicomanies à la cocaïne ;
- les anomalies de la production plaquettaire retrouvées dans certaines anomalies chromosomiques (trisomies 21, 18 et 13) et dans certains syndromes génétiques rares (syndrome de Wiskott Aldrich, TAR ou thrombocytopenia absent radii).

Ces étiologies sont des diagnostics différentiels de l'allo-immunisation plaquettaire materno-foetale et ne relèvent pas d'un traitement symptomatique par transfusion plaquettaire.

5.2.2 Prise en charge anténatale

Tout antécédent d'HIC et d'incompatibilité antigénique doit être recherché et pris en charge. Cette prise en charge concerne essentiellement les fœtus considérés comme à risque du fait d'antécédents. En prénatal, un conseil génétique sera primordial et, en cas d'hétérozygotie paternelle pour l'antigène impliqué, le phénotypage ou le génotypage du fœtus sera réalisé : prélèvement sur villosités choriales, DNA fœtal circulant dans le sang maternel ou amniocentèse (449).

Bien qu'il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir (450), la plupart des auteurs s'accordent pour recommander :

- une prise en charge en milieu spécialisé tertiaire avec équipe pluridisciplinaire ;

- une réduction au maximum des gestes invasifs en réservant la ponction de sang fœtal aux cas difficiles (patient à haut risque avec antécédent d'HIC ou de thrombopénie néonatale inférieure à 20 G.L⁻¹) ;
- une surveillance échographique à débiter au 2^{ème} trimestre à la recherche d'une HIC et à renouveler de façon hebdomadaire (443) ;
- un traitement maternel en première intention.

Il est de plus en plus admis de classer les grossesses selon l'importance du risque et d'adapter le traitement en fonction de ce risque (451) :

- grossesse à très haut risque avec antécédent d'HIC in utero avant 28 SA lors de la 1^{ère} grossesse ;
- grossesse à haut risque avec antécédent d'HIC in utero entre 28 et 36 SA lors de la 1^{ère} grossesse ou d'HIC périnatale ou d'un taux de plaquettes inférieur à 20 G.L⁻¹ chez le fœtus ;
- grossesse à risque standard sans antécédent d'HIC lors des grossesses précédentes et un taux initial de plaquettes supérieur à 20 G.L⁻¹.

Le traitement médical proposé est la perfusion intraveineuse d'immunoglobulines (IgIV) associée ou non à une corticothérapie. Les immunoglobulines semblent diluer les anticorps anti HPA, diminuer leur passage transplacentaire et bloquer les récepteurs des macrophages (452).

En cas de risque très élevé ou élevé, le protocole débute par des IgIV 1 g/kg/semaine à partir de 16 SA avec adjonction de corticoïdes (prednisone) 0,5 mg/kg/j à partir de 32 SA ou même parfois plus tôt.

En cas de risque standard, le traitement par IgIV débute à 1 g/kg/semaine à partir de 20-22 SA, associé à des corticoïdes 0,5 mg/kg/j à partir de 32SA.

Le traitement prénatal très précoce se justifie dans les grossesses à très haut risque du fait d'HIC très précoces décrites.

L'étude de Berkowitz *et al.* (450) a montré que, dans certaines grossesses à haut risque, l'adjonction de corticoïdes augmentait la numération plaquettaire fœtale. Radder *et al.* (445) propose une monothérapie par IgIV à 1 g/kg/semaine à partir de 32 SA (extrêmes 17-36) ou vers 5 SA (extrêmes 2-15) en cas d'antécédents d'HIC et ne constate pas d'effets néfastes sur le plan immunologique néonatal (453). Te Pas *et al.* (454) insiste sur l'efficacité des IgIV en prénatal à 1 g/kg/j en cas d'allo-immunisation connue sur la diminution des indications de transfusion plaquettaire en postnatal et du temps nécessaire au nouveau-né pour atteindre un taux plaquettaire de 100 G.L⁻¹.

Il semble donc que les transfusions plaquettaires fœtales dans le cadre d'allo-immunisation materno-fœtale aient des indications limitées au profit de traitement maternel préventif compte tenu des risques liés aux gestes invasifs que représentent la cordocentèse et la transfusion *in utero*.

Si une transfusion plaquettaire doit être réalisée *in utero*, le meilleur donneur reste la mère mais les prélèvements peuvent être lourds en pratique et il est nécessaire de bénéficier d'un établissement de transfusion sanguine pouvant recruter des donneurs de plaquettes compatibles. Quelle que soit l'origine des plaquettes, les conditions techniques de préparation sont les suivantes (449, 455-457) :

- éviter les titres élevés d'anticorps anti-A ou anti-B susceptibles d'induire une hémolyse (produits ne comportant pas la mention réservé exclusivement à une transfusion iso groupe) ;

- utiliser des concentrés de plaquettes, CMV négatif, pour prévenir une infection à CMV post transfusionnelle ;
- irradier les concentrés de plaquettes à 25 grays pour éviter une maladie du greffon contre l'hôte ;
- déplasmatiser les plaquettes d'origine maternelle pour épurer les anticorps ; technique délicate qui peut diminuer la qualité des plaquettes ;
- dans le contexte d'immunisation HPA, vérifier la compatibilité HPA du concentré plaquettaire chez les donneurs autres que la mère.

Le but princeps dans l'incompatibilité allo-immune est d'éviter l'HIC dont le pronostic est redoutable surtout si elle survient en anténatal. L'étude rétrospective de Ghi *et al.* (458) rapporte 40 % de morts fœtales et postnatales. 25 à 52 % des enfants atteints d'HIC auront un développement normal. Les complications sont l'hydrocéphalie, la porencéphalie et la microcéphalie se traduisant par des tableaux cliniques variés : handicap moteur modéré avec diplégie frustrée, polyhandicap avec tétraplégie spastique, troubles neurosensoriels, difficultés graves d'apprentissage parfois épilepsie.

Radder *et al.* (445) rapporte 10 % de mortalité et 20 % de séquelles neurologiques (convulsions, infirmité motrice, retard mental) évaluées à deux ans ou plus par le score de Bayley.

L'absence de dépistage systématique du statut génotypique HPA-1a négatif (du fait de la faible incidence de cette pathologie et de l'impossibilité de prévoir l'évolution de l'atteinte foetale) justifie néanmoins devant le pronostic des HIC d'explorer toute thrombocytopénie néonatale inférieure à 50 G.L^{-1} pour dépister une éventuelle allo-immunisation et surveiller la grossesse ultérieure de façon adaptée (443).

5.3 Transfusion de plaquettes chez le prématuré et le nouveau-né

Les caractéristiques physiologiques particulières de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse chez le nouveau-né et le prématuré entraînent un équilibre instable entre ces différentes phases. Le nouveau-né présente un état physiologique d'hypercoagulabilité dû à des facteurs rhéologiques, plasmatiques et vasculaires. Normalement, il existe un équilibre entre d'une part, les facteurs activant la coagulation et, d'autre part, les inhibiteurs physiologiques de la coagulation et les activateurs de la fibrinolyse. Tout événement pathologique peut faire basculer cet équilibre vers un syndrome thrombotique ou hémorragique (457, 459). Les normes des facteurs de l'hémostase varient en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post natal. Le nouveau-né est exposé à une carence en vitamine K avec saignement en raison d'un faible passage transplacentaire de la vitamine K et de faibles taux plasmatiques des facteurs II, VII, IX et X. Les thromboses sont plus rares bien que le taux de certains inhibiteurs soit très bas mais des facteurs hémodynamiques et dynamiques vont entrer en jeu. Dans ce contexte, la transfusion plaquettaire a pour but d'éviter l'HIC et ses complications à long terme. Les indications de transfusion doivent donc prendre en compte des éléments cliniques, biologiques et étiologiques.

On distingue les thrombopénies néonatales précoces survenant avant 72 heures de vie et les thrombopénies néonatales tardives après 72 heures de vie dont l'histoire naturelle est très différente. Les étiologies se divisent en causes immunes et non immunes. Les indications générales de transfusion plaquettaire dépendront de l'étiologie de la thrombopénie néonatale et des facteurs associés.

5.3.1 Thrombopénies immunes

► Thrombopénie par allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale

L'incidence des thrombopénies allo-immunes serait de 1/800 à 1/1000 naissances. Elles surviennent généralement dès la 1^{ère} grossesse (443).

L'antigène HPA-1a est le plus souvent en cause dans la population caucasienne suivie par l'allo-immunisation HPA-5b à une fréquence beaucoup plus faible. La thrombocytopénie est la conséquence du passage transplacentaire d'anticorps anti HPA-1a synthétisés par une mère HPA-1a négative.

Le risque d'HIC est de 20 % en cas de thrombopénie sévère. La majorité des hémorragies surviennent *in utero* avant 36 semaines de gestation (447) et parfois même beaucoup plus tôt (455, 460). Plus de 50 % surviennent en anténatal (445) ou en cours de travail. Le risque d'hémorragie cérébrale et de thrombopénie sévère augmente avec chaque grossesse. Le dosage des anticorps maternels n'est pas prédictif de l'atteinte fœtale (461).

A la naissance, le diagnostic est le plus souvent évoqué devant un enfant bien portant qui présente dès les premières heures de vie des pétéchies ou un purpura parfois des hématomes ou un céphalhématome dès la salle de naissance. Plus rarement, c'est un tableau d'HIC avec convulsions ou d'hémorragie viscérale plus difficile à diagnostiquer qui sera au premier plan (443).

Le diagnostic de thrombopénie est la première étape ; elle peut être associée à une anémie reflétant l'intensité de l'hémorragie. Le diagnostic biologique combine des techniques sérologiques et de biologie moléculaire pour mettre en évidence une allo-immunisation. Le diagnostic peut être difficile mais ne doit pas retarder la mise en œuvre du traitement (446). Le risque d'HIC se situe

dans les huit premiers jours de vie avec un nadir de la numération plaquettaire au 3^{ème} jour post natal (443).

Le traitement de la thrombopénie est relativement bien codifié :

- si le taux de plaquettes est supérieur à 50 G.L⁻¹, le nouveau-né est surveillé en maternité avec contrôle plaquettaire quotidien jusqu'à obtention de deux taux ascendants toujours supérieurs à 50 G.L⁻¹;
- si la thrombopénie est comprise entre 30 et 50 G.L⁻¹ dans les 24 premières heures de vie, une surveillance étroite en hospitalisation s'impose mais la thrombopénie se corrige habituellement rapidement par élimination des anticorps maternels. La surveillance est établie jusqu'à obtenir un taux plaquettaire normal ;
- si la numération plaquettaire est inférieure à 30 G.L⁻¹ dans les 24 premières de vie et associée ou non à une hémorragie, le traitement consiste en une transfusion plaquettaire à une posologie de 15 mL/kg (un concentré plaquettaire standard ou CPS pour 3 à 5 kg de poids) ou 0,2x10¹¹ plaquettes/kg de poids en débit libre (457). Les plaquettes transfusées ne doivent pas être détruites par l'anticorps maternel et la mère est la meilleure donneuse après élimination de l'anticorps. Une irradiation est réalisée. On peut aussi faire appel à des donneurs compatibles. En cas d'impossibilité, des plaquettes standard seront associées à des IgIV 1 g/kg/jour en dose unique. Les IG seules ne doivent pas être utilisées car elles ont un délai d'action de 12 à 18 heures (446).

Avant la sortie d'hospitalisation, il faut s'assurer de l'absence d'HIC (446) en réalisant une échographie transfontanellaire ; un examen ophtalmologique du fond d'œil élimine une hémorragie rétinienne.

En cas d'HIC, un suivi neurodéveloppemental est nécessaire avec prise en charge spécifique si besoin.

L'anomalie de May-Hegglin est un cas particulier de pathologie autosomique dominante, due à une anomalie du gène MYH9 situé sur le chromosome 22q12-13. Les manifestations cliniques varient de saignement mineur à sévère, la fonction plaquettaire est le plus souvent préservée et la durée de vie des plaquettes normale. La cause de la thrombopénie semble être une anomalie de fragmentation des mégacaryocytes.

Les femmes atteintes de cette pathologie nécessitent de multiples transfusions plaquettares et sanguines avec un risque d'autoimmunisation dans le système HLA. Ces anticorps peuvent passer la barrière placentaire et provoquer une thrombopénie alloimmune fœtale et/ou néonatale. Une numération plaquettaire est donc nécessaire à la naissance et aucun geste invasif ne doit être pratiqué avant obtention de la numération plaquettaire et de l'apport de vitamine K orale. Les études ne rapportent pas de saignement chez les nouveau-nés atteints (462).

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	<p>Dans les 24 premières heures de vie, la prise en charge varie selon la NP :</p> <ul style="list-style-type: none"> NP < 30 G.L⁻¹: transfusion plaquettaire prophylactique de 0,2x10¹¹ plaquettes/kg de poids sans dépasser 20 ml/kg à partir d'un donneur HPA compatible ou de la mère si cela est réalisable (après déplasmatisation et irradiation). <p>En cas d'indisponibilité de produit compatible, des plaquettes non phénotypées sont associées à un traitement par immunoglobulines IV en dose unique de 1 g/kg. Un contrôle de NP est recommandé une heure après la transfusion.</p> <p>Il est recommandé d'effectuer une échographie transfontanellaire et un fond d'œil.</p> <ul style="list-style-type: none"> 30 ≤ NP < 50 G.L⁻¹ : pas de transfusion plaquettaire prophylactique, avec surveillance clinique étroite et contrôle plaquettaire régulier en service de néonatalogie jusqu'à l'obtention d'un taux plaquettaire ≥ 100 G.L⁻¹. NP ≥ 50 G.L⁻¹ : il est recommandé de mettre en œuvre une surveillance clinique de l'enfant en maternité et d'effectuer un contrôle plaquettaire régulier jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire ≥ 100 G.L⁻¹.
-----------	---

► **Thrombopénie auto-immune**

Le passage transplacentaire des auto-anticorps maternels des mères présentant un purpura thrombopénique idiopathique ou un lupus érythémateux disséminé peut entraîner une thrombopénie néonatale auto-immune dans 10 % des cas. Le risque d'HIC est de l'ordre de 1 % ou moins (463) survenant plutôt en périnatal. Chez le nouveau-né asymptomatique, une surveillance étroite doit avoir lieu avec taux plaquettaire au sang du cordon, à 24 heures de vie puis à J3 et J5, le nadir étant observé entre J3-J5. La thrombopénie est souvent lente à se corriger pouvant durer jusqu'à six semaines voire trois mois. Une échographie transcranienne est systématique dès lors que le nouveau-né a un chiffre de plaquettes < 50 G.L⁻¹. En cas de syndrome hémorragique ou si le taux de plaquettes est inférieur à 20 G.L⁻¹, une transfusion plaquettaire, bien que non efficace du fait de la destruction par les anticorps maternels est associée à un traitement par IgIV à la dose de 1 g/kg/j en dose unique ou à renouveler le jour suivant pour certains auteurs (409, 464). Dans les cas les plus graves, une exsanguinotransfusion peut être indiquée. Une 2^{ème} dose d'IgIV peut être nécessaire deux à trois semaines après la naissance si le taux plaquettaire rechute en dessous de 20 G.L⁻¹ ou en cas de syndrome hémorragique.

Proposition pour le texte des recommandations :

La thrombopénie est souvent lente à se corriger pouvant durer jusqu'à six semaines voire trois mois.

AE	<ul style="list-style-type: none"> NP < 20 G.L⁻¹ ou hémorragie : transfusion de CPA associée à un traitement par immunoglobulines IV en dose unique de 1 g/kg ; NP > 20 G.L⁻¹ : pas de transfusion plaquettaire en l'absence d'hémorragie documentée.
-----------	---

En période néonatale, si $NP < 10 \text{ G.L}^{-1}$ ou syndrome hémorragique, une exsanguinotransfusion peut être indiquée.

Deux à trois semaines après la naissance, une 2^{ème} cure d'IgIV associée à une transfusion plaquettaire peut être nécessaire si la numération plaquettaire rechute en dessous de 20 G.L^{-1} ou en cas de syndrome hémorragique.

5.3.2 Thrombopénies non immunes

La thrombopénie précoce est une situation fréquente en unité de soins intensifs le plus souvent dans le cadre d'une insuffisance placentaire et/ou d'une restriction de croissance intra utérine (463), d'une hypertension artérielle ou d'un diabète maternel (465) mais aussi d'une infection congénitale (toxoplasmose, rubéole, herpès, CMV, coxsackie, HIV). Cette thrombopénie est en général mineure ou modérée avec un nadir à J4 et une résolution spontanée vers J7-J10 (466).

Une thrombopénie sévère en-dessous de 50 G.L^{-1} est inhabituelle. Au contraire, une thrombopénie précoce et sévère est habituellement observée en cas d'infection périnatale bactérienne (Streptocoque B, Escherichia coli, listeria) ou d'anoxie sévère à terme associée alors à une coagulation vasculaire disséminée (CIVD) nécessitant aussi des perfusions de plasma frais. D'autres causes plus rares peuvent être observées dans le cadre d'anomalies génétiques ou constitutionnelles : trisomies 13, 18 et 21, insuffisance médullaire, TAR syndrome, anémie de Fanconi, thrombopathie avec thrombopénie (syndrome de Bernard Soulier) et d'autres exceptionnelles comme le syndrome de Kasabach Merritt ou certaines maladies métaboliques (acide méthylmalonique, acidémie propionique).

Les thrombopénies tardives sont presque toujours dues à un sepsis sévère ou à une entérocolite nécrosante chez l'enfant prématuré. La thrombopénie s'aggrave en 24-48 heures et le taux de mortalité est de 10 à 15 %.

Ce sont ces situations en unité de soins intensifs qui posent le problème de la transfusion prophylactique de plaquettes et du seuil à partir duquel il faut transfuser. L'étude prospective de Stanworth (467) concernait une population de 169 prématurés dont l'âge gestationnel moyen était de 27 SA et le poids de naissance moyen de 822 g. 34 % de ces enfants ont présenté un nadir inférieur à 20 G.L^{-1} mais 91 % d'entre eux n'ont pas présenté d'hémorragie. Pour 81 % des transfusions, la seule indication était la thrombopénie. Le risque hémorragique est difficile à évaluer dépendant de l'âge gestationnel, post natal et de la sévérité des facteurs associés. Certains auteurs proposent de considérer plutôt la masse plaquettaire circulante, en tenant compte à la fois de la numération plaquettaire et du volume plaquettaire moyen, exprimée en femtolitres de plaquettes/ μL de sang (468-470).

Dans les unités de soins intensifs néonataux (NICU), plus de 95 % des transfusions de plaquettes sont prophylactiques, visant à réduire le risque d'hémorragie sévère. Les indications de transfusion de plaquettes ne sont pas encore bien définies chez le prématuré et varient selon l'expérience de chaque unité. L'objectif principal de cette étude était de vérifier si des recommandations plus restrictives réduisaient le nombre et le taux de transfusion et l'objectif secondaire si ce protocole plus restrictif augmentait le taux d'hémorragie intra ventriculaire. Cette étude (471) rétrospective sur une cohorte d'enfants d'âge gestationnel inférieur à 37 SA et de poids de naissance inférieur à 1500g s'est déroulée sur deux périodes : la première de janvier 2002 à avril 2004 où l'indication de transfusion se faisait sur un taux de plaquettes $< 50 \text{ giga/l}$ sans tenir compte des signes cliniques ou sur un taux de plaquettes $< 100 \text{ giga/l}$ chez des enfants très atteints ou présentant des saignements ; la deuxième période de mai 2004 à décembre 2006 où les indications étaient les

suivantes : < 25 giga/l sans tenir compte de l'état clinique ; < 50 giga/l chez un prématuré sous assistance respiratoire avec pression moyenne supérieure à 8 cm d'eau, sous amine, avec antécédent d'hémorragie dans la semaine précédente, ayant présenté un épisode convulsif dans les 72 heures précédentes, nécessitant un geste invasif (ponction lombaire), ou ayant subi une chirurgie dans les cinq jours précédents ou extrêmement prématurés (PN < 1000g et < 7 jours de vie ; < 100 giga/l si chirurgie majeure dans les cinq jours précédents ou présentant un saignement. Le volume transfusé était de 10ml/kg de poids.

Les auteurs notent que seulement 13 % des transfusions ont eu lieu en période de saignement. Les situations cliniques les plus souvent rencontrées au moment de la transfusion étaient : septicémie bactérienne ou mycologique, CIVD, hypertension maternelle et entérocolite nécrosante. Le nombre de transfusions était similaire dans les deux groupes de même que la fréquence de l'hémorragie intraventriculaire. Cependant cette étude manque de puissance d'après les auteurs eux-mêmes qui ajoutent que la durée de l'étude est en soi un facteur limitant. En effet, de nombreuses améliorations dans la prise en charge des grands prématurés ont eu lieu au cours de cette période d'étude.

La thrombopénie est certes un facteur de risque de mortalité, d'hémorragie en particulier d'HIC et de séquelles neurologiques, mais elle peut être aussi un marqueur de gravité de l'état clinique. L'étude de Baer *et al.* (472) montre que la sévérité de la thrombopénie n'est pas prédictive du taux de mortalité contrairement au nombre de transfusions reçues, ce que rapporte aussi Dohner (473) et Borges *et al.* (471). Chez les 147 enfants de l'étude de Kenton *et al.* (474) présentant une entérocolite stade 2 ou 3 de Bell, le nombre de transfusions plaquettaires est plus élevé parmi ceux qui sont décédés, la pathologie étant plus sévère. Les transfusions plaquettaires pourraient même exacerber la pathologie digestive par apport de substances bioactives comme l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène, l'histamine, le facteur activateur plaquettaire.

Roberts donne les recommandations suivantes :

- transfuser en dessous de 30 G.L⁻¹, même si l'enfant est stable ;
- si la numération plaquettaire est comprise entre 30 et 50 G.L⁻¹, on ne transfuse pas si l'enfant est stable ; par contre, en cas d'hémorragie, de poids inférieur à 1000 g, d'un âge post natal inférieur à une semaine ou si l'enfant est instable, présente une hémorragie sévère ou mineure ou un tableau de CIVD ou nécessite une chirurgie ou une exsanguinotransfusion, il faut le transfuser ;
- au-dessus de 50 G.L⁻¹, on ne transfuse pas ;
- Borges, dans son étude, rapporte que les indications « encadrées » de transfusion plaquettaire peuvent être plus strictes et que l'on pourrait ainsi réduire le nombre des transfusions sans augmenter le taux d'hémorragie intra ventriculaire chez l'enfant prématuré.

Christensen (469) recommande lui d'attendre 20 G.L⁻¹ chez un nouveau-né stable pour prescrire une transfusion prophylactique et 50 G.L⁻¹ en cas d'instabilité. La plupart des auteurs s'accordent donc pour préconiser comme seuil transfusionnel chez un enfant stable 20G.L⁻¹.

En cas de geste invasif (ponction lombaire) ou de chirurgie mineure, le seuil admis est 50 G.L⁻¹ ; en cas de chirurgie majeure, il monte à 100 G.L⁻¹ (457).

Bien que, Kline (475) montre que, chez l'enfant prématuré, la transfusion de 15 mL/kg ne semble pas augmenter le taux plaquettaire de façon significative par rapport à 10 mL/kg, la plupart des recommandations se situent plutôt à une posologie de 10 mL/kg de poids en débit libre à une vitesse de 5-10 ml/kg/h ; le contrôle plaquettaire peut être pratiqué dix mn à trois heures après la transfusion (476). Les auteurs insistent sur la difficulté à évaluer le risque hémorragique selon le taux de thrombopénie. Ils évoquent les risques liés à la transfusion plaquettaire : surinfection bactérienne, relargage de facteurs bioactifs comme le facteur activateur plaquettaire.

Des études sont donc nécessaires pour établir des règles de bonnes pratiques pour les transfusions plaquettaires en néonatalogie, afin d'identifier et d'éliminer les indications inutiles dans le but d'améliorer la prise en charge, limiter les coûts et préserver les ressources de produits sanguins.

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	<ul style="list-style-type: none"> • NP <30 G.L⁻¹ : le nouveau-né ou le prématuré est transfusé même s'il est stable sur le plan clinique. • NP entre 30 et 50 G.L⁻¹ : il n'y a pas d'indication à la transfusion de CP si le nouveau-né ou le prématuré est stable sur le plan clinique. En revanche, la transfusion est recommandée pour les enfants présentant : <ul style="list-style-type: none"> - soit des facteurs de risques : <ul style="list-style-type: none"> - âge gestationnel <28 SA ; - poids de naissance inférieur à 1 000 g ; - âge post-natal inférieur à une semaine ; - soit des signes cliniques pathologiques : <ul style="list-style-type: none"> - d'hémorragie ; - d'instabilité hémodynamique ; - soit dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - CIVD (du fait des particularités de l'hémostase néonatale) ; - chirurgie ; - exsanguinotransfusion. • NP > 50 G.L⁻¹ : il n'y a pas d'indication à la transfusion de CP. <p>En cas de geste invasif ou de chirurgie mineure, le seuil admis est de 50 G.L⁻¹ et en cas de chirurgie majeure de 100 G.L⁻¹</p>
-----------	--

5.3.3 Cas particuliers

► ECMO

L'ECMO ou 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) ;

- l'adhésion des plaquettes aux surfaces du circuit (séquestration au niveau de l'oxygénateur).

Cette thrombopénie s'accompagne d'une thrombopathie induite par le circuit de la CEC et d'un déficit en facteurs de la coagulation. Ces anomalies s'ajoutent à la nécessité d'administrer des doses élevées d'héparine pour s'opposer au caillotage du circuit. Il y a donc un risque hémorragique majeur au cours des CEC.

La plupart des équipes recommandent donc de transfuser des plaquettes si la numération est inférieure à 80 G.L⁻¹ ou à 100 G.L⁻¹ s'il existe un risque hémorragique (477). Les produits utilisés répondent aux mêmes critères que décrits précédemment.

L'étude de Perry *et al.* (478) rappelle qu'il est habituel depuis 2008 de placer sous antithrombine III les nouveau-nés sous ECMO afin de maintenir une anticoagulation efficace chez les patients placés sous ECMO grâce à une perfusion continue d'héparine ; le déficit en antithrombine III altère de façon significative la réponse à l'héparine. Cette étude a analysé deux sous-groupes : les enfants porteurs d'une hernie diaphragmatique congénitale et ceux qui n'en étaient pas porteurs mais présentaient une inhalation méconiale, un sepsis et/ou une hypertension artérielle pulmonaire persistante ; cette étude rétrospective a été divisée en deux périodes avant et après la mise en place d'un protocole d'utilisation systématique de l'antithrombine III sous ECMO. Il semble que l'utilisation systématique de l'antithrombine III permette de diminuer le recours au plasma frais et aux plaquettes pour les patients porteurs d'une hernie diaphragmatique mais ne modifie pas les besoins des enfants non porteurs ; par contre, la nécessité de transfusions de globules rouges reste la même dans les deux groupes et lors des deux périodes. Cependant, l'utilisation de l'antithrombine III doit être affinée par des études prospectives et randomisées.

Proposition pour le texte des recommandations :

AE	Il est recommandé de transfuser des plaquettes si la numération est inférieure à 80 G.L ⁻¹ et s'il existe un risque hémorragique.
-----------	--

► Exsanguinotransfusion

Devenue exceptionnelle, elle contribue à la thrombopénie par soustraction plaquettaire. Les seuils de transfusion correspondent aux critères de transfusion dans le cas des thrombopénies non immunes.

Si les recommandations existantes sont bien suivies dans le cas des allo-immunisations, Josephson (433) note une grande disparité des pratiques en unité de soins intensifs dans les thrombopénies non immunes. Les recommandations existent et sont relativement homogènes mais ne sont pas suivies en raison des risques mal évalués dans la population d'enfants prématurés surtout. Des études visant à recommander des produits de substitution sont nécessaires. On peut évoquer la thrombopoïétine recombinante ou Tpo mais dont le délai d'action est trop long pour être utile dans les thrombopénies allo-immunes ou l'interleukine II qui stimule la production plaquettaire à partir des mégacaryocytes.

Annexe 1. Annexe sur l'intérêt de la qualification CMV négatif

Le CMV est exprimé en abondance sous forme libre chez l'individu en phase active d'infection dans les sécrétions (salive, urine, lait, sperme) [1], ce qui explique sa très large diffusion dans la population. En revanche, dans le sang, il n'est en règle pas présent sous forme libre et seuls les leucocytes en sont porteurs : en phase active d'infection, le virus est présent en abondance dans les polynucléaires ; en phase de latence, le génome viral est présent dans les monocytes [2, 3]. Le virus peut être transmis de façon bidirectionnelle entre les monocytes et les cellules endothéliales [4]. Ces dernières sont un élément important de la dissémination virale notamment vers les polynucléaires en cas d'infection active.

Le CMV peut être considéré comme un virus dont les conséquences sont en règle négligeables chez son hôte dès lors qu'il s'agit d'un sujet non immunodéprimé [5] : la primo infection comme les réactivations ou les réinfections sont le plus souvent inapparentes cliniquement, ou se présentent sous forme d'un syndrome mononucléosique spontanément résolutif en quelques semaines.

Ce caractère anodin de l'infection à CMV disparaît totalement dès lors que le statut immunitaire de l'hôte est altéré, soit de façon physiologique (fœtus, prématuré) [6] soit de façon congénitale (déficits immunitaires combinés sévères), soit enfin de façon acquise (infection à VIH, conditionnement et traitement d'entretien après transplantation) [7], sans oublier le risque d'atteinte fœtale lors d'une primo-infection chez la femme enceinte, qui est de l'ordre de 40 % [8].

Dans toutes ces circonstances, l'infection à CMV peut revêtir des manifestations cliniques majeures digestives, hépatiques et surtout pulmonaires avec un risque élevé de mortalité [9].

Les caractéristiques de l'infection virale décrites précédemment se retrouvent en cas de transmission par transfusion sanguine : la transmission chez le receveur avec un statut immunitaire normal est soit asymptomatique soit caractérisée par un syndrome mononucléosique sans conséquence à long terme pour le receveur [10]. Cette transmission du CMV par transfusion a été décrite initialement au milieu des années 1960, après transfusion massive de sang total conservé moins de 48 heures [11]. En règle, la prévalence de la transmission chez les patients immunocompétents recevant des produits sanguins labiles (PSL) non déleucocytés est de l'ordre de 1 à 2 % [12].

A côté des receveurs de PSL avec un statut immunitaire normal, les populations à risque d'infection à CMV post-transfusionnelle avec des conséquences cliniques graves ont été clairement identifiées [13], et la majorité des études recherchant les moyens de prévention de transmission ont été effectuées chez ces populations :

- les nouveau-nés prématurés nés de mère non porteuse du CMV [14-24] ;
- les patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [25-41], et par extension, les patients traités pour une pathologie justifiant un traitement ultérieur par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [42-44] ;
- les receveurs de greffes d'organe [7] ;
- les femmes enceintes non porteuses du CMV, le risque étant dans ce cas pour le fœtus [6] ;
- les patients splénectomisées [45].

La transmission par transfusion du CMV et les moyens de sa prévention ont été analysés dans ces populations à risque, ainsi que chez des patients dialysés [46, 47]. A noter que, en cas de transplantation d'organe ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, le donneur d'organe ou de cellules peut également être le vecteur de transmission du CMV [48].

L'analyse de 18 publications historiques [14-21, 24-27, 29, 30, 32, 43, 45, 46] incluant au total 842 patients montre que la transmission du CMV par transfusion de PSL non déleucocytés touche en

moyenne 22 % des receveurs de PSL (extrêmes 4,6 % à 53 % selon les études) en l'absence de moyen de prévention (tableau 1). On peut également noter de façon pragmatique par l'analyse de ces publications que les trois facteurs principaux favorisant le taux de transmission sont a) la quantité de PSL transfusés, b) l'utilisation de PSL conservés peu de temps après le don, et enfin c) l'immunodépression du receveur de PSL : de l'ordre de 2 % de transmission chez les patients chirurgicaux [12], 12 % chez les dialysés transfusés au long cours, 16 % chez les porteurs de leucémie aiguë, 18 % chez les nouveau-nés et 28 % chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (tableau 1).

POPULATION ETUDIEE		réf.	PSL standard (non déleucocytés, non sélectionnés CMV négatifs)			
			nb de patients		% CMV-PT	% moyen de transmission du CMV
			transmission CMV	total		
nombre d'études			18			
HEMODIALYSES	Tolkoff-Rubin (1978)	46	10	80		12,5%
	Winston (1985)	43	4	19	21,05%	16,1%
LEUCEMIES AIGUES	Murphy (1988)	45	6	43	13,95%	
	NOUVEAU-NES	Luthardt (1971)	14	8	15	53,33%
Kumar (1980)		15	1	3	33,33%	
Yeager (1981)		16	10	74	13,51%	
Lamberson (1988)		20	4	86	4,65%	
Taylor (1986)		19	3	9	33,33%	
Kim (1985)		17	20	64	31,25%	
Simon (1987)		18	2	16	12,50%	
Gilbert (1989)		21	9	42	21,43%	
GREFFES DE CSH	Kim (1985)	29	8	34	23,53%	27,9%
	Bowden (1986)	24	8	25	32,00%	
	Gluckman (1990)	32	12	40	30,00%	
	Bowden (1987)	25	58	208	27,88%	
	Miller (1991)	27	14	44	31,82%	
	Verdonck (1987)	30	2	10	20,00%	
Bowden (1991)	26	7	30	23,33%		
TOTAL			186	842		22,1%

Tableau 1 :

Transmission du CMV par transfusion sanguine en l'absence de mesure de prévention.

Ce très haut niveau de transmission a rapidement incité à rechercher des moyens de prévention.

Sélection de donneurs non porteurs d'anticorps anti-CMV au moment du don (qualification « CMV négatif »).

Les premiers travaux dans ce domaine remontent à plus de 30 ans [14, 16], et ont largement montré l'efficacité de la sélection de donneurs supposés non porteurs du CMV par les tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-CMV. Les tests adéquats pour optimiser cette sélection doivent être en mesure de détecter non seulement les anticorps IgG présents de façon stable chez l'individu porteur du CMV sous sa forme latente, mais également les premiers anticorps de nature IgM formés lors d'une primo infection. En pratique, il existe à ce jour de nombreux tests ELISA qui répondent à ces critères.

Les résultats de 15 études pertinentes sur ce sujet [14-16, 20, 24-30, 32, 38-40] rassemblant 1175 patients sont indiqués dans le tableau 2. On peut constater que le taux de transmission est de 1,8 % des receveurs de PSL, soit une réduction de 92 % par rapport à l'utilisation de PSL non sélectionnés et non déleucocytés.

POPULATION ETUDIEE	réf.	PSL issus de donneurs CMV négatifs.				% moyen de transmission du CMV
		nb de patients		% CMV-PT		
		infection CMV	total			
nb études			15			
NOUVEAU-NES	Luthardt (1971)	14	0	20	0,00%	0,7%
	Kumar (1980)	15	1	7	14,29%	
	Yeager (1981)	16	0	90	0,00%	
	Lamberson (1988)	20	0	30	0,00%	
GREFFES DE CSH	Kim (1985)	29	0	15	0,00%	1,9%
	Bowden (1986)	24	1	32	3,13%	
	Gluckman (1990)	32	2	73	2,74%	
	Bowden (1987)	25	1	90	1,11%	
	Miller (1991)	27	2	45	4,44%	
	Verdonck (1987)	30	0	29	0,00%	
	Bowden (1995)	28	4	252	1,59%	
	Bowden (1991)	26	0	35	0,00%	
	Ljungman (2002)	38	3	33	9,09%	
	Andreu (2003)	39	1	64	1,56%	
Nichols (2003)	40	6	360	1,67%		
TOTAL			21	1175		1,8%

- **tableau 2 :**

Résultats des études cliniques de prévention de la transmission transfusionnelle du CMV par utilisation de PSL issus de donneurs sélectionnés ayant une sérologie CMV négative au moment du don.

Les causes d'échec de la sélection de dons CMV négatifs sont de plusieurs types, la part de chacune d'entre elles étant difficile à évaluer :

- Fenêtre sérologique :

Comme pour toute infection virale, il existe une période muette sérologiquement après le comptage, au cours de laquelle le virus est déjà présent, et le PSL contaminant. Ce mécanisme joue sûrement un rôle essentiel dans les échecs de la prévention par la sélection sérologique seule. Il dépend d'une part du taux de séroconversion annuel chez les donneurs de sang, qui se situe entre 0,2 et 1,2 % [12, 49-52,77], et de la durée de la fenêtre sérologique que nous ne connaissons pas avec suffisamment de précision ce qui ne permet pas de réaliser de façon fiable l'évaluation du risque avec la même méthode de calcul que pour le VIH, le VHC, le VHB et l'HTLV, [53, 54]. Il est juste possible de dire que le risque est sûrement beaucoup plus élevé que pour ces derniers virus.

- Détection de DNA CMV chez certains donneurs apparemment dépourvus d'anticorps :

Le développement des méthodes de recherche directe de DNA viral par PCR a permis de mettre en évidence qu'un nombre non négligeable d'individus non porteurs d'anticorps anti-CMV étaient en fait porteurs de virus [2, 55, 56]. Ces cas peuvent être considérés comme des séroréversions, où l'absence prolongée de répllication virale conduit à la diminution des anticorps en dessous du seuil de détection.

Ces données laissent donc à penser qu'une proportion de l'ordre de 15 % [2], à 35 % [55], des sujets trouvés séronégatifs seraient en fait porteurs du virus. Elles indiquent clairement l'une des faiblesses de la sélection des dons CMV négatifs par la recherche classique d'anticorps. Cette observation doit être tempérée par le fait que, dans ces cas, comme dans celui de la majorité des porteurs du CMV sous forme latente, la quantité de leucocytes circulants porteurs du DNA viral est probablement très faible et que chaque leucocyte concerné contient un nombre restreint de copies de génome viral. En tout état de cause, nous devons les considérer de façon pragmatique comme des individus susceptibles de transmission du CMV, au moins à l'occasion d'une réactivation virale, le cycle de production de virus durant 48 à 72 heures [57], et donc devant la réponse immunitaire secondaire.

- La quantité de DNA CMV dans le sang peut être importante au cours de la séroconversion :

Au moment de la primo-infection, le DNA CMV est présent en grande quantité dans les leucocytes. Il peut également être détecté en quantité plus faible dans le plasma, y compris dans des cas de séroconversion asymptomatique, et en l'absence d'anticorps décelable.

Dans un étude réalisée chez des donneurs de sang, sur 33 donneurs de sang séropositifs testés 250 fois, le DNA CMV n'a jamais été détecté dans le plasma ; en revanche, chez 192 donneurs analysés à 336 reprises au cours de leur séroconversion, du DNA CMV a été retrouvé dans le plasma chez trois d'entre eux, une fois avant l'apparition d'anticorps, et deux fois simultanément à l'apparition d'anticorps [59]. Cette étude illustre bien l'existence de la fenêtre sérologique et le risque de transmission résiduel malgré la sélection des PSL séronégatifs.

Une deuxième étude plus récente documente l'existence de la fenêtre sérologique du CMV : du CMV DNA a été observé chez 36 donneurs sur 82 ayant séroconverti, ce pourcentage global de 44 % étant de 60 % lorsque l'intervalle entre don avec anticorps décelable est inférieur ou égal à 120 jours. Parmi ces donneurs, la recherche de CMV DNA dans le plasma a pu être réalisée sur 68 échantillons séronégatifs, et deux d'entre eux ont été trouvés positifs. Enfin, sur les 62 donneurs ayant redonné plusieurs fois dans l'année suivant la séroconversion, quatre d'entre eux ont eu de manière répétée du CMV DNA détecté dans le plasma. Dans ce même travail, la recherche de CMV DNA dans le plasma a été constamment négative chez 150 donneurs séronégatifs tout au long du suivi, ainsi que chez 450 donneurs séropositifs depuis plus d'un an avant le début de l'étude [52]. La différence importante sur le nombre de sujets découverts porteurs de CMV DNA dans leur plasma entre cette étude et la précédente tient vraisemblablement à la sensibilité des techniques de PCR utilisées, de l'ordre de 13 geq/mL dans la seconde, contre 400 geq/mL dans la première.

La même équipe a effectué une nouvelle étude prospective de suivi de séroconversion CMV sur une période de 10 mois chez 17.982 donneurs ayant des antécédents de dons séronégatifs [77]. Parmi eux, 148 ont eu un don séropositif sur la période (taux annuel de séroconversion de 1,1 %). Parmi ces 148, 15 donneurs avaient des signes de primo-infection, et notamment du DNA CMV dans le plasma, et 13 d'entre eux ont été suivis sur une période de l'ordre de 400 jours. Le DNA CMV est présent dans le plasma pendant une durée variable, et il en disparaît simultanément à l'apparition d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe gB. Néanmoins, un donneur est resté porteur du DNA CMV jusqu'à la fin de l'observation, à 420 jours.

Ces trois études [52, 58, 77] nous fournissent des premières données pour une appréciation du risque de défaillance de la prévention par sélection de donneurs séronégatifs, si l'on considère que la présence de CMV DNA dans le plasma au moment de la séroconversion est le risque principal. Si l'on considère que le taux annuel de séroconversion chez les donneurs de sang est de 1 %, Les données de l'étude [58] nous indiquent que environ 1 % d'entre eux auront du CMV DNA dans le plasma, soit un risque de défaillance de l'ordre de 1 pour 10000 dons.

– Difficulté de fourniture de PSL :

Il n'est pas toujours possible de disposer de PSL sélectionnés CMV négatifs qui répondent aux qualifications nécessaires pour un patient donné, qu'il s'agisse d'un concentré de globules rouges (CGR) ou d'un concentré de plaquettes (CP). Par exemple, en cas de présence d'un alloanticorps, la disponibilité du phénotype compatible sera prioritaire par rapport à la qualification CMV négatif. Une analyse complète de ces difficultés dans un grand centre de greffe de cellules souches hématopoïétiques, le Fred Hutchinson Cancer Research Center, a été réalisée à propos de 107 patients recevant en moyenne 19 concentrés de globules rouges et 105 concentrés de plaquettes [24, 25].

Déleucocytation

Le rôle des leucocytes comme vecteur quasi exclusif du CMV dans les PSL a été identifié il y a plus de 20 ans, les monocytes représentant le réservoir de virus en phase d'infection latente, les autres leucocytes, et notamment les polynucléaires jouant un rôle de dissémination virale en cas de primo-infection ou de réactivation [3].

Résultats des études cliniques

Nous avons relevé 27 études [17-19, 21-23, 26, 28-41, 44-47, 78, 79] rassemblant 1824 patients qui abordent la prévention de la transmission du CMV par divers procédés de déleucocytation, à savoir la décongélation (pour les concentrés de globules rouges seulement), la filtration au lit du malade et

la filtration en ligne, généralement avant conservation du PSL (tableau 3).

POPULATION ETUDIEE		réf.	PSL déleucocytés				% moyen de transmission du CMV
			méthode de déleucocytation	nb de patients		% CMV-PT	
		infection CMV post T		total			
nb études		27					
HEMODIALYSES	Tolkoff-Rubin (1978)	46	décongélation CGR	0	21	0,00%	
	Betts (1979)	47	décongélation CGR	0	39	0,00%	
LEUCEMIES AIGUES	Graan-Hentzen (1989)	44	filtration CGR et centrifugation CP	0	61	0,00%	
	Murphy (1988)	45	filtration CGR et CP	0	11	0,00%	
NOUVEAU-NES	Brady (1984)	22	décongélation CGR	0	106	0,00%	
	Taylor (1986)	19	décongélation CGR	0	17	0,00%	
	Kim (1985)	17	décongélation CGR	0	28	0,00%	
	Simon (1987)	18	décongélation CGR	0	26	0,00%	
	Gilbert (1989)	21	filtration CGR	0	30	0,00%	
	Eisenfeld (1992)	23	filtration CGR	0	48	0,00%	
GREFFES DE CSH et maladies hématologiques (Wu)	Kim (1985)	29	décongélation CGR et CP CMV négatifs	0	15	0,00%	
	Verdonck (1987)	30	filtration CGR et CP CMV négatifs	0	29	0,00%	
	Bowden (1995)	28	filtration au lit du malade	6	250	2,40%	
	Bowden (1991)	26	centrifugation	0	35	0,00%	
	De Witte (1990)	31	filtration	0	28	0,00%	
	Bacigalupo (1992)	33	filtration au lit du malade	0	17	0,00%	
	Van Prooijen (1994)	34	filtration	0	56	0,00%	
	Gluckman & Traineau (1996)	32	filtration	0	70	0,00%	
	Narvios (1998)	35	filtration au lit du malade	1	45	2,22%	
	Pamphilon (1999)	36	filtration	0	62	0,00%	
	Ronghe (2002)	37	filtration	0	93	0,00%	
	Ljungman (2002)	38	filtration	6	49	12,24%	
	Andreu (2003)	39	filtration	2	100	2,00%	
	Nichols (2003)	40	filtration	18	447	4,03%	
Narvios (2005)	41	filtration au lit du malade	3	72	4,17%		
Thiele (2012)	78	filtration	0	23	0,00%		
Wu (2010)	79	filtration	3	46	6,52%		
TOTAL				39	1824	2,1%	

- **Tableau 3 :**

- Résultats des études cliniques de prévention de la transmission transfusionnelle du CMV par utilisation de PSL déleucocytés, en excluant les études ayant eu recours à la filtration au lit du patient.

Le tableau 3 indique un taux de transmission de 2 % en moyenne, et en fait de 0 % dans le cas des hémodialysés, des leucémies aiguës et des nouveau-nés, et de 2,6 % dans le cas des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Ces données montrent une réduction de 91,8 % par rapport à l'utilisation de PSL non sélectionnés et non déleucocytés.

Les techniques de filtration mises en œuvre au début des années 1980 ont permis d'atteindre des performances de déleucocytation supérieures, sous réserve d'être convenablement réalisées.

Comparaison entre sélection de donneurs non porteurs d'anticorps anti-CMV au moment du don (qualification « CMV négatif ») et utilisation de PSL déleucocytés

Une seule étude comparant la sélection des donneurs CMV négatifs et la déleucocytation a été réalisée [50] :

- Dans une première analyse ne prenant pas en compte les infections CMV survenues dans les trois premières semaines après transplantation (pour éliminer toute cause d'infection non transfusionnelle) et étudiant la période du 21^{ème} au 100^{ème} jour post greffe, aucune différence signifi-

cative n'a été notée entre les deux groupes : 2/252 dans le groupe CMV négatif et 3/250 dans le groupe déleucocytation.

- Cependant, en prenant en compte secondairement les cinq patients (deux dans le groupe CMV négatif et trois dans le groupe déleucocytation) qui avaient développé une infection à CMV au cours des trois premières semaines après transplantation, et en considérant ceux qui avaient développé des symptômes liés à l'infection à CMV, à savoir 0/4 dans le groupe CMV négatif et 3/6 dans le groupe déleucocytation, l'incidence de la transmission n'était toujours pas significativement différente entre les deux groupes, mais l'incidence de la maladie CMV le devenait : $p = 0,03$.
- Enfin, en poursuivant l'analyse au-delà du 100^{ème} jour, deux maladies CMV étaient observées chez les quatre receveurs de PSL CMV négatifs, la situation des receveurs de PSL déleucocytés demeurant inchangée avec trois maladies CMV chez six patients, la différence entre les deux groupes n'étant significative ni pour l'incidence de l'infection ni pour celle de la maladie à CMV.

Cette étude peut être considérée comme exemplaire sur le plan de la méthode d'investigation clinique (tirage au sort, patients comparables entre les deux groupes). On peut en revanche la considérer comme discutable, voire médiocre en terme de méthode de déleucocytation (cf. infra : causes d'échec de la déleucocytation), la méthode utilisée étant la déleucocytation au lit du patient.

Plus récemment, une étude observationnelle assez informative de la complexité d'étude des infections à CMV chez les polytransfusés a été réalisée chez 46 patients initialement non porteurs du CMV transfusés pour des pathologies hématologiques, hors greffe de cellule souches hématopoïétiques [78]. Ces patients ont reçu 652 concentrés de globules rouges (CGR) et 664 concentrés de plaquettes (CP), tous déleucocytés. Parmi ces 1316 PSL, 460 étaient séropositifs pour le CMV (35 %). Des échantillons de chaque don ont été conservés et en cas de changement de statut CMV du receveur, le(s) donneur(s) impliqué(s) ont été recontactés. Les patients ont été suivis jusqu'à deux ans après leur dernière transfusion, et leur statut CMV régulièrement évalué par sérologie et recherche du DNA CMV dans le sang total. 19 patients ont eu une modification de leur statut CMV :

- dans deux cas avec CMV DNA positif, la transfusion a pu être mise totalement hors de cause, soit par l'intervalle entre la transfusion et l'infection CMV qui était de deux ans ($n=1$), soit parce que tous les donneurs étaient restés non porteurs du CMV ($n=1$) ;
- dans douze cas, il s'agissait de transfert passif d'anticorps anti-CMV, et les patients sont redevenus séronégatifs à distance des transfusions ;
- dans deux cas, il s'agit très vraisemblablement de faux positifs, un test CMV DNA positif ayant été trouvé de façon isolée, suivi de nombreuses vérifications toutes négatives, la sérologie restant négative ;
- enfin, dans trois cas, la transmission par transfusion a été jugée possible, mais non démontrée : en effet, si les délais entre transfusion et acquisition de l'infection étaient compatibles avec une transmission transfusionnelle, les échantillons des donneurs qui étaient tous séropositifs sont restés toujours négatifs pour le CMV DNA, et au moins deux patients ont été en situation de risque de contamination hors transfusion.

Une autre étude plus récente a été réalisée en Allemagne [79] chez 23 patients non porteurs du CMV traités pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un donneur également non porteur du CMV. Ces patients ont reçu 1847 PSL issus de 3180 dons différents. Ils ont été suivis jusqu'à 100 jours post greffe. Aucun cas de changement de statut CMV n'a été observé.

Les causes d'échec de la déleucocytation peuvent être liées à la technique elle-même ou aux caractéristiques de l'infection à CMV chez le donneur de sang :

– Qualité de la déleucocytation

La déleucocytation au lit du patient a été longtemps la règle dans certains pays (Italie, USA). Elle cumule les risques de transfusion d'une quantité importante de leucocytes. En effet, les filtres qui étaient utilisés jusqu'à une période toute récente pour les CGR avaient une meilleure efficacité de filtration à des températures proches de + 4° C, et à des débits de filtration de l'ordre de 30 à 50 mL/mn [60, 61]. Ces deux conditions sont très loin de celles d'une transfusion au lit du malade, où le débit de perfusion est de l'ordre de 5 à 10 mL/mn, et où la température du PSL est proche de la température de la chambre. De surcroît, il n'était pas rare, lorsque la filtration avait lieu au lit du patient, que le filtre soit rincé en fin de transfusion avec une solution saline, conduisant à l'élution d'une grande quantité de leucocytes.

Les auteurs préconisant l'utilisation de la filtration au lit du patient ont eux-mêmes identifié et documenté les défauts de cette méthode : Sirchia décrit, dans ces conditions, 17 % de CGR contenant plus de 2×10^6 leucocytes et 5 % de CGR contenant plus de 5×10^6 leucocytes, avec des valeurs allant de 12 à 233×10^6 leucocytes résiduels [63, 64]. Ces données sont à comparer avec celles actuellement disponibles en France, où le contrôle qualité réalisé par l'EFS montre une grande stabilité des résultats, avec une moyenne de leucocytes résiduels de 57.000 par CGR [65].

– Réservoir cellulaire du CMV dans le sang

Nous avons déjà vu qu'à la phase latente de l'infection le réservoir de virus dans le sang est exclusivement constitué d'une fraction des monocytes [66, 67]. L'analyse de la formule leucocytaire des PSL déleucocytés est rendue difficile par leur faible concentration, en règle inférieure à 200 par mL. Néanmoins, certaines études ont permis de montrer qu'il n'y avait pas d'augmentation relative de la concentration en monocytes [68-70] : dans les concentrés de plaquettes d'aphérese déleucocytés, que ce soit par filtration ou par le processus de traitement du sang dans le séparateur de cellules, les monocytes représentent 0 à 12 % des leucocytes résiduels.

– Présence de virus dans le plasma

Au moment de la primo-infection la multiplication virale est intense, non seulement dans les sécrétions, mais aussi dans les nombreuses cellules leucocytaires, monocytes, mais aussi granulocytes [2, 7]. La charge virale est très supérieure à celle observée lors de la phase de latence.

De fait, nous avons vu plus haut qu'à ce stade, des virus libres sont présents dans le plasma [52, 59, 77], et donc échappent au processus de déleucocytation.

– La détection du DNA CMV est rare mais possible chez les donneurs porteurs d'anticorps

Dans quelques études, il a été montré que chez certains donneurs séropositifs et sans DNA viral décelable initialement, le DNA viral peut être détecté lorsque la recherche est répétée dans le temps. Des données particulièrement informatives sont fournies par l'étude de DUMONT [71] : au cours de deux années consécutives, une recherche de DNA viral par technique quantitative (QA-PCR) a été effectuée sur des cohortes de donneurs de sang séropositifs pour le CMV dans deux localités différentes des USA, Norfolk et Denver. Le taux de résultats positifs a varié de 0 à 95 %, les positivités étant pratiquement toutes observées pendant une période très courte de l'ordre d'un mois, et correspondant exactement avec la période de présence maximale de pollen (avril à Norfolk et juillet à Denver). Le même phénomène a été observé au cours des deux années consécutives, 1998 et 1999.

Des études complémentaires seront nécessaires pour comprendre mieux cette relation, mais à partir de ces résultats, ainsi que de ceux de Larsonn [2], il est clair qu'un donneur de sang séropositif pour le CMV peut être porteur de DNA viral, en lien soit à la fin de la période de séro-

conversion, soit à une réactivation.

Si l'on considère que la quantité de DNA viral est un facteur important de la transmission du CMV par les PSL, on peut donc retenir qu'un donneur séropositif n'est sans doute que rarement susceptible de transmettre le CMV, mais que nous ne disposons pas de moyen simple pour détecter les périodes où il est plus susceptible de le transmettre.

Méthodes d'inactivation des micro-organismes pathogènes dans les PSL

Un procédé est actuellement autorisé, applicable exclusivement aux plaquettes. Son efficacité a été montrée sur le CMV [80]. Nous ne disposons pas d'étude clinique spécifiquement dédiée à la prévention de la transmission du CMV chez les receveurs de ces PSL, mais deux études nous indiquent que globalement aucune transmission de CMV n'a été détectée chez respectivement 699 [81] et 52 [82] patients. Cependant, une analyse plus détaillée des pratiques dans ces centres, et notamment la politique adoptée pour la prévention de la transmission du CMV par les CGR, les moyens de suivi des patients non porteurs initialement du CMV, ainsi que le nombre réel de patients à risque concernés sont nécessaires pour une compréhension plus complète de ces données brutes.

Conférences de consensus, Recommandations et pratiques existantes

Deux conférences de consensus ont été consacrées à la prévention du CMV, l'une en Suisse en 1999 [83], et l'autre au Canada en 2001 [84, 85]. L'une comme l'autre ont considéré que la prévention par sélection des donneurs séronégatifs restait la technique de référence. Il en a été de même des recommandations aux USA de 1997 [86].

Toutes les conférences de consensus et les textes de recommandation s'accordent sur les patients considérés à risque : patient non porteurs du CMV avant transfusion, receveur de greffe d'organe ou de cellules (avec donneur non porteur du CMV), déficit immunitaire profond, fœtus, nouveau-né prématuré, femme enceinte.

Aux Pays-Bas [87], ainsi qu'en Allemagne, la recommandation est d'utiliser simultanément la sélection sérologique et la déleucocytation pour les transfusions intra-utérines et les prématurés, et d'utiliser la seule déleucocytation chez les autres patients à risque, y inclus les allogreffes de cellules souches. Au Royaume-Uni, la recommandation de l'utilisation conjointe de la sérologie et de la déleucocytation est étendue aux allogreffes de cellules souches.

Dans la 16^{ème} édition [88] du guide du Conseil de l'Europe (2010), la recommandation reste très générale, et reconnaît l'absence de consensus : « *Use of components from anti-CMV negative donors or leucocyte depleted components significantly reduces the risk of CMV-transmission and CMV-disease in immuno-compromised patients. However, neither method nor the combination can completely avoid transmission from occasional case of CMV-viremia in the early stage of acute infection. There is no consensus on the requirement for CMV screening in blood services that undertake universal leucocyte depletion of blood components. While some services, especially in areas that have a high sero prevalence of CMV have ceased antibody screening, others believe that the combination of antibody screening and leucocyte depletion may confer some additional safety* ».

Aux Etats-Unis, une enquête publiée en 2010 [89] mais réalisée en 2007 est très instructive sur les pratiques : quelle que soit l'indication, toutes les stratégies (sélection de donneurs séronégatifs et/ou déleucocytation sont présentes !

Enfin, dans la dernière publication de recommandations britanniques sur la prévention et la prise en charge des infections à CMV au cours des allogreffes de cellules souches, il n'est plus indiqué de proposition de politique en matière de choix de PSL. Il est seulement recommandé de déclarer les cas d'infection CMV chez les receveurs non porteurs du virus avant greffe ayant reçu un greffon CMV négatif, et d'investiguer le rôle possible de transfert passif d'anticorps par des PSL en cas de changement de statut sérologique CMV du receveur [90].

Conclusion

En conclusion, l'hétérogénéité des études réalisées depuis près de trente ans, l'absence fréquente de population contrôle, ou la présence d'un contrôle historique, rendent difficile d'entreprendre une méta-analyse pour rechercher une différence entre les deux méthodes de prévention de la transmission du CMV par transfusion sanguine que sont l'utilisation de PSL CMV négatifs ou la simple déleucocytation. On peut relever de tels défauts dans la méta-analyse réalisée en 2005, qui a considéré sans distinction des travaux avec déleucocytation au lit du malade, déleucocytation au laboratoire immédiatement avant la délivrance des PSL et déleucocytation au moment de la préparation initiale du PSL, la seule en fait reconnue fiable et robuste [72].

La présentation des résultats telle qu'elle est indiquée dans les tableaux 1 et 2 se veut pragmatique, en comparant leurs résultats aux données historiques disponibles montrant un taux moyen de 22 % de transmission du CMV en l'absence de déleucocytation et de sélection sérologique :

- 1,8 % de transmission (extrêmes 0 à 14 %) avec sélection de PSL CMV négatifs sans déleucocytation ;
- 2,1 % de transmission (extrêmes 0 à 3,1 %) avec utilisation de PSL déleucocytés quelle que soit la technique et sans sélection sérologique.

Dans les deux méthodes, la faille essentielle est la présence de virus en relative grande quantité au cours de la séroconversion, avec présence simultanée de virus intra et extra-cellulaire avant et après l'apparition d'anticorps. Ainsi, les deux techniques ont des failles non complémentaires, ce qui ne permet pas d'attendre une amélioration majeure par leur utilisation conjointe (mais n'exclut pas une amélioration modeste non mesurable). De fait, dans un travail rétrospectif réalisé en France [39] comparant des patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques, on observe deux transmissions de CMV chez 100 receveurs de PSL déleucocytés et non sélectionnés pour leur statut CMV, contre une transmission chez 64 receveurs de PSL déleucocytés et sélectionnés sérologiquement CMV négatifs. Une donnée intéressante de ce travail est que dans les trois cas de transmission identifiés, il s'agissait de patients ayant une allogreffe non apparentée, où l'immunosuppression et la durée d'aplasie sont encore plus accentuées que dans les greffes apparentées.

Cette dernière observation conforte la notion que la susceptibilité de l'hôte à l'infection en fonction de son statut immunitaire doit être prise en compte pour la mise en œuvre d'une politique de prévention de la transmission du CMV : c'est probablement le facteur le plus déterminant pour la transmission de ce virus. Indépendamment du facteur transfusionnel, il a été montré [73] que les facteurs de risque d'augmentation de l'antigénémie pp65 chez les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques, étaient le traitement par corticoïdes à forte dose (risque relatif = 4,3) le conditionnement par irradiation corporelle totale (risque relatif = 3,4) et la situation de greffe non apparentée (risque relatif = 3,1), toutes conditions correspondant à une altération supplémentaire de la compétence immunitaire chez ces patients.

En conclusion, il n'y a pas de supériorité démontrée de l'ajout de la qualification CMV négatif à la simple déleucocytation pour la prévention de la transmission du CMV par transfusion sanguine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE L'ANNEXE 2

1. Emery VC, Cope AV, Bowen EF, et al: The dynamics of human cytomegalovirus replication in vivo. *J. Exp. Med.* 190 : 177-182, 1999
2. Larsson S, Sodeberg-Naucler C, Wang FZ, Moller : Cytomegalovirus DNA can be detected in peripheral blood mononuclear cells from all seropositive and most seronegative health donors over time. *Transfusion* 38 : 271-278, 1998
3. Taylor-Wiedman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH. Monocytes are a major site of persistence of cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J. Gen. Virol* 72: 2059-2064, 1991
4. Waldman WJ, Knight DA, Huang EH, Sedmak DD. Bidirectional transmission of infectious cytomegalovirus between monocytes and vascular endothelial cells : an in vitro model. *J. Infect. Dis.* 171 :263- 262 , 1991
5. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, et al: Asymptomatic primary cytomegalovirus infection : Virologic and immunologic features. *J. Infect. Dis.* 180 : 702-707, 1999
6. Stagno S, Reynolds D, Tsiantos A. Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natally acquired cytomegalovirus infection.
7. Preiksaitis Jk, Rosni S, Grumet C, et al: Infections due to herpes viruses in cardiac transplant recipients : Role of donor heart and immunosuppressive therapy. *J. Infect Dis.* 147 : 974-981, 1983
8. Revello Mg, Zavattoni M, Sarasini A, et al: Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection : Pronostic implications for pregnancy. *J. Infect Dis.* 177 : 1170-1175, 1998
9. Ljungman P, And Plotkin S. Proceedings of the 5th international cytomegalovirus conference, Stockholm, Suède, 21-24 mai 1995. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 99 : 1-120, 1995
10. Klemola E, Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br. Med. J.* 2 : 1099-102, 1965
11. Kaariainen L, Paloheimo J, Klemola E, Makela T, Koivuniemi A. Cytomegalovirus mononucleosis isolation of the virus and demonstration of subclinical infections after fresh blood transfusion in connection with open-heart surgery. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 44 : 297-301, 1966
12. Wilhelm JA, Matter L, Schopfer K. The risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusion. *J. Infect. Dis.* 154 : 169-171, 1986
13. Andreu G, Marinier AM, Fretz C, Emile Jff, Bierling P, Brossard Y, Girard M, Gluckman E, Huart JJ, Janot C, et al. Infections à cytomegalovieru post-transfusionnelles : incidence et méthodes de prévention. *Rev. Fr. Transfus. Hemobiol.* 34 :213-32, 1991.
14. Luthardt T, Siebert H, Losel I, Quevedo M, Todt R. Cytomegalievirus-infektionen bei kindern mit blutaustausch-transfusion im Neugeborenenalter. *Klin. Wschr.* 49 : 81-86, 1971
15. Kumar A, Nankervis GA, Cooper AR. Acquisition of cytomegalovirus infection in infants following exchange transfusion . *Transfusion* 20 : 237-331, 1980
16. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, et al: Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J. Pediatr.* 98 : 281-287, 1981

17. Kim HC, Spitzer AR, Plotkin S. The role of frozen-thawed-washed red blood cells (FTW-RBC) in preventing transfusion acquired CMV infection (TA-CMVI) in the neonate. *Transfusion* 25 : 472, 1985
18. Simon TL, Johnson JD, Koffler H, Aldrich MT, Angelus PA, Werner S, James CG, McLaren LC, Scaletti JV, Steece R, Skells M. Impact of previously frozen deglycerolized red blood cells on cytomegalovirus transmission to newborn infants. *Plasma Ther. Transfus. Technol.* 8 : 51, 1987
19. Taylor BJ, Jacobs RF, Baker RL, Moses EB, Mcswain BE, Shulman G. Frozen deglycerolyzed blood prevents transfusion-acquired cytomegalovirus infections in neonates. *Pediatr. Infect. Dis.* 5: 188, 1986
20. Lamberson HV, Mcmillan JA, Weiner LB, et al: Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus (CMV) infection in neonates by screening blood donors for IgM to CMV. *J. Infect. Dis.* 157 : 820-823, 1988
21. Gilbert GI, Hayes K, Hudson IL, et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. *Lancet* 333 : 1228-1231, 1989
22. Brady MT, Milam JD, Anderson DC, Hawkins EP, Speer ME, Seavy D, Bijou H, Yow MD. Use of deglycerolized red blood cells to prevent posttransfusion infection with cytomegalovirus in neonates. *J. Infect. Dis.* 150 : 334, 1984
23. Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by removal of white blood cells from blood. *Transfusion*, 1992 ; 32 : 205-209
24. Bowden RA, Sayers H, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus immunoglobulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J. Med.* 314 : 1006-1010, 1986
25. Bowden RA, Sayers M, Gleaves CA, Banaji M, Newton B, Meyers JD. Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Transfusion* 27: 478- 481, 1987
26. Bowden Ra, Slichter Sj, Sayers MH, et al. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 78 : 246-250, 1991
27. Miller WJ, Mccullough J, Balfour HH, et al. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation : A randomized trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant.* 7 : 227-234, 1991
28. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, 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* 78 : 246-250, 1995
29. Kim HC, Cowan J, Auble B, Dorfman M, August CS. Prevention of post-bone marrow transplantation cytomegalovirus infection (CMVI) with the use of frozen-thawed-whashed (FIW) RBC and seronegative single donor platelets (SDP). *Transfusion* 26: 565, 1986
30. Verdonck LF, De Graan-Hentzen YCE, Dekker AW, et al. Cytomegalovirus, seronegative platelets and leukocyte-poor red blood cells from random donors can prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2 : 73-78, 1987
31. De Witte T, Schattenberg A, Van Dijk BA, et al. Prevention of primary cytomegalovirus-unscreened blood-bank donors. *Transplantation* 50 : 964-968, 1990

32. Gluckman E. Et Traineau R. : communication personnelle, résultats cités dans [13]
33. Bacigalupo A, Tedone E, Sanna MA, et al. CMV infections following allogeneic BMT: risk factors, early treatment and correlation with transplant related mortality. *Haematologica* 77 : 507-513, 1992
34. Van Prooijen HC, Visser JJ, Van Oostendorp WR, et al. Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters. *Br. J. Haematol.* 87 : 144-147, 1994
35. Narvios Ab, Przepiorka D, Tarrand J, et al: Transfusion support using filtered unscreened blood products from cytomegalovirus-negative allogeneic marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 22 : 575-577, 1998
36. Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, and Williamson L.M. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfus Med.* 9 : 115-123, 1999
37. Ronghe MD, Foot AB, Cornish JM, Steward CG, Carrington D, Goulden N, Marks DI, Oakhill A. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 118 : 1124-7, 2002
38. Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Gustafsson-Jernberg A, Lewensohn-Fuchs I, Ringdén O. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand. J. Infect. Dis.* 34 : 347-50, 2002
39. Andreu G, Traineau R, Bardiaux L, Baloul S, Gegliot B, Norol F, Voultoury P, Lioure B, Beaune B, Raus N, Irch I, Vekhof A. Transmission du CMV par transfusion sanguine : étude rétrospective de 164 receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques *TCB* 10 : 70s, 2003
40. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 101 : 4195-200, 2003
41. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplant.* 36 : 499-501, 2005
42. Winston DJ, Eng-Shang H, Miller MJ, Cheng-Hsein L, Ho WG, Gale RP, Champlin RE. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections associated with bone marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.* 102 : 16-20, 1985
43. De Graan-Hentzen Y, Gratama JW, Mudde GC, et al. Prevention of primary infection in patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products. *Transfusion* 29 : 757-760, 1989
44. Murphy MF, Grint PCA, Hardiman AE, Lister TA, Waters AH. Use of leucocyte-poor blood components to prevent primary cytomegalovirus (CMV) infection in patients with acute leukaemia. *Br. J. Haematol.* 70: 253, 1988
45. Baumgartner JD, Glauser MP, Buro-Black AL, Black RD, Pyndiah N, Chioloro R. Severe cytomegalovirus infection in multiply transfused, splenectomised, trauma patients. *Lancet* 2 : 63-6, 1982
46. Tolkof-Rubin NE, Rubin RH, Keller EE, Baker GP, Stewart JA, Hirsh MS. Cytomegalovirus infection in dialysis patients and personnel. *Ann. Intern. Med.* 89: 625-628, 1978

47. Betts RF, Cestero RVM, Freeman RB, Gordon Douglas R. Epidemiology of cytomegalovirus infection in end stage renal disease. *J. Med. Virol.* 4: 89, 1979
48. Chou S. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 314 : 1418-1423, 1986
49. Schennach H, Hessenberger G, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations. *Med. Microbiol. Immunol.* 191 : 115-8, 2002
50. Galea G, Urbaniak SJ. Cytomegalovirus studies on blood donors in north-east Scotland and a review of UK data. *Vox Sang.* 64 : 24-30, 1993
51. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang.* 86 : 41-4, 2004
52. Ziemann M, Krueger , Maier AB, Unmack A, Goerg S, and Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 47: 1972-1983, 2007
53. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N. Engl. J. Med* 334 : 1685-1690, 1996
54. Pillonel J, Couroucé AM, Saura C, Désenclos JC. Impact de l'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les îles britanniques sur le risque résiduel de transmission du VIH par transfusion de produits sanguins labiles. *Transfus. Clin. Biol.* 8 : 85-93, 2001
55. Smith KL, Kulski JK, Cobain T, Dunstan RA. Detection of cytomegalovirus in blood donors by the polymerase chain reaction. *Transfusion* 33 : 497-503, 1993
56. Roback JD, Hillyer CD, Drew WL, et al. Comparison of 7 PCR assays for detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in PBMCs of blood donors: Results of a blinded multicenter study. *Blood* 93 : 1088, 1999
57. Mocarski ES. Biology and replication of cytomegalovirus. *Transfus. Med. Rev.* 2 : 229-234, 1988
58. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J. Infect. Dis.* 180: 702-7, 1999.
59. Drew WL, Tegtmeier G, Alter HJ, Laycock ME, Miner RC, Busch MP. Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion* 43 : 309-13, 2003
60. Beaujean F. Congélation de globules rouges. France cryo 89, Marseille 13-15 décembre 1989
61. Ledent E, Berlin G. Inadequate white cell reduction by bedside filtration of red cell concentrates. *Transfusion* 34 : 765-8, 1994
62. Beaujean F, Segier JM, Le Forestier C, Duedari N. Leukocyte depletion of red cell concentrates by filtration: influence of blood product temperature. *Vox Sang* 62 : 242-3, 1992
63. Sirchia G, Rebullà P, Parravicini A, Marangoni F, Cortelezzi A, Stefania A. Quality control of red cell filtration at the patient's bedside. *Transfusion* 34 : 26-30, 1994.
64. Sirchia G, Rebullà P, Sabbioneda L, Garcea F, Greppi N. Optimal conditions for white cell reduction in red cells by filtration at the patient's bedside. *Transfusion* 36 : 322-7, 1996
65. Chabanel A, Carrat F, Begue S, Masse M, Perrault M P, Andreu G. Quality of leucoreduced red blood cell concentrates: 5 years of follow-up in France *Vox Sang.* 94 : 41-47, 2008

66. Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 91 : 119-126, 1997
67. Bolovan-Fritts CA, Mocarski ES, Wiedeman JA. Peripheral blood CD14+ cells from healthy subjects carry a circular conformation of latent cytomegalovirus genome. *Blood* 93 : 394-398, 1999
68. Johnson RJ, Bijay GS, Kastrup L. Apheresis platelet concentrates with low level of WBC do not accumulate cytokines. *Transfusion* 37 : 10S, 1997
69. Sowemimo-Coker SO, Kim A, Tribble E, Brandwein HJ, Wenz B. White cell subsets in apheresis and filtered platelet concentrates. *Transfusion* 38 : 650-667, 1998
70. Triulzi DJ, Meyer EM, Donnenberg AD. WBC subset analysis of WBC-reduced platelet components. *Transfusion* 40 : 771-780, 2000
71. Dumont LJ, Luka J, Vandenbroeke T, Witley P, Ambruso DR, Elfath D. The effect of leukocyte reduction method on the amount of human cytomegalovirus (CMV) in blood products. A comparison of apheresis and filtration methods. *Blood* 97: 3640-7, 2001.
72. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus. Med.* 19: 181-99, 2005.
73. Nichols WG, Corey L, Drew L, Miner R, Huang ML, Davis C, Boekh M. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 97 : 867-874, 2001
74. Transfusion de globules rouges homologues - recommandations AFSSAPS et Transfusion de plaquettes : produits, indications - méthodologie
75. Strauss R. Data driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 40 : 1528-1540, 2000
76. Roback JD, Conlan M, Drew WL, et al. The role of photochemical treatment with amotosalen and UVA light in the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. *Transfus. Med. Rev.* 20 : 45-56, 2006
77. Ziemann M, Unmack A, Steppat D, Juhl D, Görg S, Hennig H. The natural course of primary cytomegalovirus infection in blood donors. *Vox Sang.* 99: 24-33, 2010.
78. Wu Y, Zou S, Cable R, Dorsey K, Tang Y, Hapip CA, Melmed R, Trouern-Trend J, Wang JH, Champion M, Fang C, Dodd R. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. *Transfusion* 50: 776-86, 2010.
79. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, Ittermann T, Wessel A, Steinmetz I, Dölken G, Greinacher A. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion* 51 : 2620-6, 2011
80. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, Metzger P, Corash L. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 45 : 580-590, 2005
81. Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforêt M, Raidot JP, Kandel G, Wiesel ML, Corash L. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 51: 622-9, 2011.

82. Schlenke P, Hagenah W, Irsch J, Sundin D, Corash L, Lin L, Kirchner H, Wagner T. Safety and clinical efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation in routine use for thrombocytopenic patients. *Ann. Hematol.* 90: 1457-65, 2011.
83. Zwicky C, Tissot J, Mazouni Z, et al: Prevention of post-transfusion cytomegalovirus infection: Recommendations for clinical practice. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 129 : 29-30, 1999
84. Blajchman M, Goldman M, Freedman J, et al: Proceedings of a consensus conference: Prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfus. Med. Rev.* 15:1-208, 2001
85. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, King S, Kleinman S, Mazzulli T, Wells G. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. *Transfusion* 41 : 560-9, 2001
86. American Association of Blood Banks. Leukocyte Reduction for the Prevention of Transfusion – Transmitted Cytomegalovirus (TT-CMV). *Association Bulletin* 97-2; April 23, 1997
87. Conceptrichtlijn Bloedtransfusiebeleid, 2011.
88. Guide on the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th edition 2010 Council of Europe Edition: Strasbourg.
89. Smith D, Lu Q, Yuan S, Goldfinger D, Fernando LP, Ziman A. Survey of current practice for prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in the United States: leukoreduction vs. cytomegalovirus-seronegative. *Vox Sang.* 98 : 29-36, 2010
90. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A, on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br.J. Haemat.* 162 : 25–3, 2013

Annexe 2. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé de :

- veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ; assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le (ou les) chargé(s) de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts (479) et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► Actualisation

Personnalisation éventuelle.

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 3. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche bibliographique de l'ANSM 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 2002.

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 a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM
Association des anesthésistes réanimateurs de langue française – ADARPEF
Association pour le développement de l'hématologie et de la transfusion sanguine – ADHET
Bibliothèque interuniversitaire de santé – BIUS
Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
Collège français des anesthésistes réanimateurs – CFAR
Etablissement français du sang – EFS
Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques
Haute Autorité de Santé – HAS
Haut conseil de la santé publique – HCSP
Institut national de la transfusion sanguine – INTS
Institut national du cancer – INCA
Ministère chargé de la santé
Société de réanimation de langue française – SRLF
Société française de biologie clinique - SFBC
Société française de médecine d'urgence - SFMU
Société française de pédiatrie - SFP
Société française de transfusion sanguine - SFTS
Société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle - SFVTT
Société française d'hématologie - SFH

Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide - AABB
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Medical Association - AMA
American College of Physicians - ACP
American Society of Anesthesiologists - ASA

American Society of Clinical Oncology - ASCO
Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland - AAGBI
Australan Red Cross Blood Service
Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion - ANZSBT
Clinical Evidence
British Committee for Standards in Haematology - BCSH
British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee - BSG
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Cancer Care Ontario - CCO
Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness - CCE
Centre for Effective Practice
Children's Cancer & Blood Disorders - C17
CMA Infobase
Cochrane Library
Collège des Médecins du Québec
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine (Suisse)
Conseil supérieur de la santé (Belgique)
CRD databases
Department of Health
Guidelines and Audit Implementation Network
Guidelines and Protocols Advisory Committee
Guidelines International Network - GIN
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
International Haemovigilance Network - IHN
International Society of Blood Transfusion - ISTB
Irish Blood Transfusion Services
Medical Services Advisory Committee - MSA
National Blood Authority - NBA
National Comprehensive Cancer Network - NCCN
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services - NHS
National Health Services Scotland
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institute for Health Research - NIHR
National Institutes of Health -
New Zealand Guidelines Group - NZGG
NHS Evidence
Oncoline
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Royal college of anaesthetists - RCOA
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG
Santé Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Sickle Cell Society
Singapore Ministry of Health
Société canadienne de médecine transfusionnelle
Société canadienne de pédiatrie
Société canadienne du sang
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada - SOGC
Standards and Guidelines Evidence

Tripdatabase
UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
World Health Organization – WHO

Bases de données bibliographiques

La recherche bibliographique automatisée de l'ANSM 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, 221 nouvelles références ont été utilisées pour l'élaboration du texte par rapport à celui des recommandations de 2003 (1).

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en novembre 2014 sur les sites internet énumérés ci-dessus.

► Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais ;
- essais contrôlés randomisés ou non dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

► Résultats

Nombre de références retenues : 479.

Références

Bibliographie reprise de l'ANSM pour l'argumentaire plaquette

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Recommandations. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003.
<http://www.hemovigilance-cncrh.fr/Indicat/plaqreco.PDF>
2. Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique. Journal Officiel 2006;10 novembre 2006.
3. Arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Journal Officiel;18 janvier 2009.
4. 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. Recommandations. Saint-Denis: AFSSAPS; 2000.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de3b1f29712c9a4c83db5844eac8d2fa.pdf
5. Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. Journal Officiel 28 novembre 2010:21143.
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(1):43-9.
7. Arrêté du 12 avril 2011 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles. Journal Officiel 27 avril 2011.
8. Arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles. Journal Officiel 12 mars 2010.
9. Agence nationale pour le développement de l'évaluation 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(4):288-91.
11. Rock G, Senack E, Tittley P. 5-day storage of platelets collected on a blood cell separator. Transfusion 1989;29(7):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(4):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(6):529-33.
14. Metcalfe P, Williamson LM, Reutelingsperger CP, Swann I, Ouwehand WH, Goodall AH. Activation during preparation of therapeutic platelets affects deterioration during storage: a comparative flow cytometric study of different production methods. Br J Haematol 1997;98(1):86-95.
15. Azorsa DO, Moog S, Ravanat C, Schuhler S, Folléa G, Cazenave JP, *et al.* Measurement of GPV released by activated platelets using a sensitive immunocapture ELISA: its use to follow platelet storage in transfusion. Thromb Haemost 1999;81(1):131-8.
16. Gulliksson H, AuBuchon JP, Cardigan R, van der Meer PF, Murphy S, Prowse C, *et al.* Storage of platelets in additive solutions: a multicentre study of the in vitro effects of potassium and magnesium. Vox Sang 2003;85(3):199-205.
17. Gulliksson H, AuBuchon JP, Vesterinen M, Sandgren P, Larsson S, Pickard CA, *et al.* Storage of platelets in additive solutions: a pilot in vitro study of the effects of potassium and magnesium. Vox Sang 2002;82(3):131-6.
18. Saunders C, Rowe G, Wilkins K, Holme S, Collins P. In vitro storage characteristics of platelet concentrates suspended in 70% SSP+(TM) additive solution versus plasma over a 14-day storage period. Vox Sang 2011;101(2):112-21.
19. Tynngard N, Trinks M, Berlin G. In vitro properties of platelets stored in three different additive solutions. Transfusion 2012;52(5):1003-9.
20. Van der Meer PF, Gulliksson H, Aubuchon JP, Prowse C, Richter E, de Wildt-Eggen J. Interruption of agitation of platelet concentrates: effects on in vitro parameters. Vox Sang 2005;88(4):227-34.
21. Van der Meer PF, Pietersz RN, Reesink HW. Storage of platelets in additive solution for up to 12 days with maintenance of good in-vitro quality. Transfusion 2004;44(8):1204-11.
22. Anderson NA, Gray S, Copplestone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, *et al.* 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* 1997;7(1):33-9.

23. Elfath M, Tahhan H, Mintz P, Dumont L, Whitley P, Sawyer S, *et al.* 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(9):960-6.

24. Riggert J, Humpe A, Simson G, Kohler M. Quality and safety of platelet apheresis concentrates produced with a new leukocyte reduction system. *Vox Sang* 1998;74(3):182-8.

25. Cid J, Ramiro L, Escoda L, Llorente A. Efficacy of transfusion of platelet concentrates obtained by manual pooling or by semiautomated pooling of buffy-coats: a retrospective analysis of count increment, corrected count increment and transfusion interval. *Vox Sang* 2009;96(1):29-33.

26. Sandgren P, Hild M, Sjodin A, Gulliksson H. Storage of Buffy-coat-derived platelets in additive solutions: in vitro effects on platelets prepared by the novel TACSI system and stored in plastic containers with different gas permeability. *Vox Sang* 2010;99(4):341-7.

27. Thomas S, Beard M, Garwood M, Callaert M, Cardigan R. Platelet concentrates produced from whole blood using the Atrius processing system. *Vox Sang* 2009;97(2):93-101.

28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité hémovigilance 2011. Saint-Denis: ANSM; 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf

29. Hunter S, Nixon J, Murphy S. The effect of the interruption of agitation on platelet quality during storage for transfusion. *Transfusion* 2001;41(6):809-14.

30. Mitchell SG, Hawker RJ, Turner VS, Hesslewood SR, Harding LK. Effect of agitation on the quality of platelet concentrates. *Vox Sang* 1994;67(2):160-5.

31. Moroff G, George VM. The maintenance of platelet properties upon limited discontinuation of agitation during storage. *Transfusion* 1990;30(5):427-30.

32. Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, Chappell RA, Goulder PJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion* 1993;33(6):524-9.

33. Mishima A, Takeuchi Y, Ueda N, Sato M, Terada J, Kamiya Y, *et al.* A case of graft-versus-host disease following irradiated fresh blood transfusion. *Kyobu Geka* 1991;44(10):825-7.

34. Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, Yamashita H, Hidano A, Hasegawa K, *et al.* A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by

white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992;32(2):169-72.

35. Garcia Gala JM, Ramirez Payer A, Rayon C, Rodriguez Vicente P, Roson C, Blanco C. Enfermedad de injerto contra huesped postransfusional en un paciente con linfoma no Hodgkin. *Sangre* 1993;38(6):489-91.

36. Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, Takeda K. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. *Anesthesiology* 1993;79(6):1419-21.

37. Heim MU, Munker R, Sauer H, Wolf-Hornung B, Knabe H, Holler E, *et al.* Graft-versus-host-Krankheit mit letalem Ausgang nach der Gabe von gefilterten Erythrozytenkonzentraten. *Beitr Infusionsther* 1992;30:178-81.

38. Kunstmann 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(8):766-70.

39. Tynngard N, Studer M, Lindahl TL, Trinks M, Berlin G. The effect of gamma irradiation on the quality of apheresis platelets during storage for 7 days. *Transfusion* 2008;48(8):1669-75.

40. Rock G, Adams GA, Labow RS. The effects of irradiation on platelet function. *Transfusion* 1988;28(5):451-5.

41. Button LN, DeWolf WC, Newburger PE, Jacobson MS, Kevy SV. The effects of irradiation on blood components. *Transfusion* 1981;21(4):419-26.

42. Zimmermann R, Schmidt S, Zingsem J, Glaser A, Weisbach V, Ruf A, *et al.* Effect of gamma radiation on the in vitro aggregability of WBC-reduced apheresis platelets. *Transfusion* 2001;41(2):236-42.

43. Zhu M, Xu W, Wang BL, Su H. Hemostatic function and transfusion efficacy of apheresis platelet concentrates treated with gamma irradiation in use for thrombocytopenic patients. *Transfus Med Hemother* 2014;41(3):189-96.

44. Grass JA, Hei DJ, Metchette K, Cimino GD, Wiesehahn GP, Corash L, *et al.* Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood* 1998;91(6):2180-8.

45. Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(1):1-7.

46. Grass JA, Wafa T, Reames A, Wages D, Corash L, Ferrara JL, *et al.* Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood* 1999;93(9):3140-7.

47. Truitt RL, Johnson BD, Hanke C, Talib S, Hearst JE. Photochemical treatment with S-59 psoralen and ultraviolet A light to control the fate of naive or primed T lymphocytes in vivo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol* 1999;163(9):5145-56.
48. Pineda AA, Zylstra VW, Clare DE, Dewanjee MK, Forstrom LA. Viability and functional integrity of washed platelets. *Transfusion* 1989;29(6):524-7.
49. 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(4):398-403.
50. Karafin M, Fuller AK, Savage WJ, King KE, Ness PM, Tobian AA. The impact of apheresis platelet manipulation on corrected count increment. *Transfusion* 2012;52(6):1221-7.
51. Ringwald J, Althoff F, Zimmermann R, Strasser E, Weisbach V, Zingsem J, *et al.* Washing platelets with new additive solutions: aspects on the in vitro quality after 48 hours of storage. *Transfusion* 2006;46(2):236-43.
52. Tynngard N, Trinks M, Berlin G. In vitro quality of platelets during prolonged storage after washing with three platelet additive solutions. *Vox Sang* 2012;102(1):32-9.
53. Pillonel J, Brouard C, Laperche S, Barin F, Bernillon P, de Valk H. Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux. *Transfus Clin Biol* 2009;16(2):138-45.
54. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par les produits de santé d'origine humaine. Septième actualisation des travaux du groupe d'experts pluridisciplinaire. Saint-Denis: ANSM; 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/419c130c7c1464b24d6c8c462b73f731.pdf
55. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Alloimmunization following platelet transfusion: the absence of a dose-response relationship. *Blood* 1981;57(3):395-8.
56. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Long-term follow-up patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood* 1981;58(5):1007-11.
57. Murphy MF, Metcalfe P, Thomas H, Eve J, Ord J, Lister TA, *et al.* Use of leucocyte-poor blood components and HLA-matched-platelet donors to prevent HLA alloimmunization. *Br J Haematol* 1986;62(3):529-34.
58. Sintnicolaas K, Vriesendorp HM, Sizoo W, Stenfert Kroese WF, Haije WG, Hop WC, *et al.* 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(8223):750-4.
59. Gmür J, von Felten A, Osterwalder B, Honegger H, Hörmann A, Sauter C, *et al.* Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia. *Blood* 1983;62(2):473-9.
60. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(26):1861-9.
61. 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(4):363-9.
62. Klingemann HG, Self S, Banaji M, Deeg HJ, Doney K, Slichter SJ, *et al.* Refractoriness to random donor platelet transfusions in patients with aplastic anaemia: a multivariate analysis of data from 264 cases. *Br J Haematol* 1987;66(1):115-21.
63. 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(15):760-4.
64. 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(3):219-26.
65. McFarland JG, Anderson AJ, Slichter SJ. Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. *Br J Haematol* 1989;73(3):380-6.
66. 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):1-7.
67. Moroff G, Garratty G, Heal JM, MacPherson BR, Stroncek D, Huang ST, *et al.* Selection of platelets for refractory patients by HLA matching and prospective crossmatching. *Transfusion* 1992;32(7):633-40.
68. Ogden DM, Asfour A, Koller C, Lichtiger B. Platelet crossmatches of single-donor platelet concentrates using a latex agglutination assay. *Transfusion* 1993;33(8):644-50.
69. Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, *et al.* Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000;40(12):1446-56.
70. 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(7):622-5.
71. 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(3):395-400.
72. Novotny VM, van Doorn R, Witvliet MD, Claas FH, 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(7):1736-41.
73. Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. *Transfusion* 2001;41(6):762-5.
74. Kiefel V, Konig C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001;41(6):766-70.
75. McLeod BC, Price TH, Owen H, Ciavarella D, Sniecinski I, Randels MJ, *et al.* Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 1998;38(10):938-43.
76. 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(1):24-32.
77. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: frequency and characterization. *Transfusion* 1995;35(9):734-7.
78. Strauss RG. Effects on donors of repeated leukocyte losses during plateletpheresis. *J Clin Apher* 1994;9(2):130-4.
79. Lazarus EF, Browning J, Norman J, Oblitas J, Leitman SF. Sustained decreases in platelet count associated with multiple, regular plateletpheresis donations. *Transfusion* 2001;41(6):756-61.
80. Simonsen M. The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1957;40(6):480-500.
81. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990;323(5):315-21.
82. Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991;9(10):1889-902.
83. Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008;95(2):85-93.
84. Ruhl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009;23(1):62-71.
85. Apperley J, Carreras E, Glukman E, Masszi T. *ESH-EBMT Handbook on haematopoietic stem cell transplantation 2012*. Paris: ESH; 2012. <http://www.esh.org/online-training/handbook/>
86. Leitman SF, Tisdale JF, Bolan CD, Popovsky MA, Klippel JH, Balow JE, *et al.* Transfusion-associated GVHD after fludarabine therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Transfusion* 2003;43(12):1667-71.
87. Maung ZT, Wood AC, Jackson GH, Turner GE, Appleton AL, Hamilton PJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1994;88(3):649-52.
88. Williamson LM, Wimperis JZ, Wood ME, Woodcock B. Fludarabine treatment and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Lancet* 1996;348(9025):472-3.
89. Zulian GB, Roux E, Tiercy JM, Extermann M, Diebold-Berger S, Reymond JM, *et al.* Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient treated with Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine): demonstration of exogenous DNA in various tissue extracts by PCR analysis. *Br J Haematol* 1995;89(1):83-9.
90. Sakakibara T, Juji T. Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. *Lancet* 1986;2(8515):1099.
91. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisel S, *et al.* 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(1):25-8.
92. Otsuka S, Kunieda K, Kitamura F, Misawa K, Sasaoka I, Hirose M, *et al.* The critical role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients. *Transfusion* 1991;31(3):260-4.
93. Williamson LM, Stainsby D, Jones H, Love E, Chapman CE, Navarrete C, *et al.* The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2007;47(8):1455-67.
94. American Association of Blood Banks. *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, 24th edn. AABB Guidelines. Bethesda: AABB; 2006. <http://www.karger.com/Book/Home/234519>
95. American Association of Blood Banks, Brecher M. *Technical Manual: AABB*, 15th edn. Bethesda: AABB; 2005.
96. British Society for Haematology, Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, *et al.*

Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2011;152(1):35-51.

97. National Users' Board Sanquin Blood Supply. Blood transfusion guideline. Utrecht: CBO; 2011.

<http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/produkt-en-dienst/287294/blood-transfusion-guideline.pdf>

98. 11 Adverse Reactions. *Transfus Med Hemother* 2009;36(6):465-78.

99. Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K, Suzuki G, Takahashi K, *et al.* Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. *Transfus Med* 2000;10(4):315-20.

100. 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(1):43-5.

101. Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001;41(3):312-5.

102. Heddle NM, Klama L, Meyer R, Walker I, Boshkov L, Roberts R, *et al.* A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 1999;39(3):231-8.

103. 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(11-12):1179-84.

104. Phipps RP, Kaufman J, Blumberg N. Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet* 2001;357(9273):2023-4.

105. 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(6):525-30.

106. Andreu G, Vasse J, Hervé F, Tardivel R, Semana G. Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de plaquettes en solution de conservation. Avantages, inconvénients, et intérêt pour les patients. *Transfus Clin Biol* 2007;14(1):100-6.

107. Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, Rosse WF. The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood* 1985;65(3):615-9.

108. McFarland JG. Alloimmunization and platelet transfusion. *Semin Hematol* 1996;33(4):315-28.

109. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *Br J Haematol* 1990;75(3):408-13.

110. 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(2):110-7.

111. Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets. *Blood* 1993;82(3):993-9.

112. Goldfinger D, McGinniss MH. Rh-incompatible platelet transfusions: risks and consequences of sensitizing immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1971;284(17):942-4.

113. 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(3):980-3.

114. Cid J, Carbassé G, Pereira A, Sanz C, Mazzara R, Escolar G, *et al.* Platelet transfusions from D+ donors to D- patients: a 10-year follow-up study of 1014 patients. *Transfusion* 2011;51(6):1163-9.

115. Cid J, Lozano M, Ziman A, West KA, O'Brien KL, Murphy MF, *et al.* Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol* 2015;168(4):598-603.

116. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. *Journal Officiel* 4 janvier 1993.

117. Norol F, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Coeur FF, Rieux C, Lavaux A, *et al.* Platelet transfusion: a dose-response study. *Blood* 1998;92(4):1448-53.

118. Klumpp TR, Herman JH, Gaughan JP, Russo RR, Christman RA, Goldberg SL, *et al.* Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomized, double-blind trial. *Transfusion* 1999;39(7):674-81.

119. Sensebé L, Giraudeau B, Bardiaux L, Deconinck E, Schmidt A, Bidet ML, *et al.* The efficiency of transfusing high doses of platelets in hematologic patients with thrombocytopenia: results of a prospective, randomized, open, blinded end point (PROBE) study. *Blood* 2005;105(2):862-4.

120. Tinmouth A, Tannock IF, Crump M, Tomlinson G, Brandwein J, Minden M, *et al.* Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion* 2004;44(12):1711-9.

121. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, Brecher ME, Gernsheimer T, Hillyer CD, *et al.* Effects of prophylactic platelet (Plt) dose on transfusion (Tx) outcomes (PLADO trial) [abstract 285]. *Blood ASH annual meeting* 2009;112:111-2.

122. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, *et al.* Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362(7):600-13.

123. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, *et al.* A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113(7):1564-73.
124. Willaert B, Vo Mai MP, Caldani C. French haemovigilance data on platelet transfusion. *Transfus Med Hemother* 2008;35(2):118-21.
125. Wirtz PW, Bloem BR, van der Meer FJ, Brouwer OF. Paraparesis after lumbar puncture in a male with leukemia. *Pediatr Neurol* 2000;23(1):67-8.
126. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986;65(11):1201-7.
127. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, *et al.* Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *Jama* 2000;284(17):2222-4.
128. Edelson RN, Chernik NL, Posner JB. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol* 1974;31(2):134-7.
129. Vavricka SR, Walter RB, Irani S, Halter J, Schanz U. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. *Ann Hematol* 2003;82(9):570-3.
130. Ruell J, Karuvattil R, Wynn R, Will A. Platelet count has no influence on traumatic and bloody lumbar puncture in children undergoing intrathecal chemotherapy. *Br J Haematol* 2007;136(2):347-8.
131. 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(1):23-7.
132. 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(6 Pt 1):918-20.
133. 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(6):943-6.
134. Hew-Wing P, Rolbin SH, Hew E, Amato D. Epidural anaesthesia and thrombocytopenia. *Anaesthesia* 1989;44(9):775-7.
135. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm⁻³. *Anesth Analg* 1997;85(2):385-8.
136. British Committee for Standards in Haematology Blood Trnsfusion, Murphy MF, Brozovic B, Murphy W, Ouwehand W, Waters AH. Guidelines for platelet transfusions. *Transfus Med* 1992;2(4):311-8.
137. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermynen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79(6):1165-77.
138. Fishman EB, Connors JM, Camann WR. Anesthetic management of seven deliveries in three sisters with the May-Hegglin anomaly. *Anesth Analg* 2009;108(5):1603-5.
139. Deruddre S, Peyrouset O, Benhamou D. Prise en charge anesthésique de 52 accouchements chez des parturientes atteintes de purpura thrombopénique idiopathique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36(4):384-8.
140. Tanaka M, Balki M, McLeod A, Carvalho JC. Anestesia regional e trombocitopenia não pré-eclâmptica; hora de repensar o nível seguro de plaquetas*. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59(2):142-53.
141. Yoo HS, Park SW, Han JH, Chung JY, Yi JW, Kang JM, *et al.* Paraplegia caused by an epidural hematoma in a patient with unrecognized chronic idiopathic thrombocytopenic purpura following an epidural steroid injection. *Spine* 2009;34(10):E376-9.
142. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009;109(2):648-60.
143. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010;148(1):15-25.
144. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, *et al.* Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(2):168-75.
145. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartman M, *et al.* Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007;34(6):396-411.
146. Dial S, Delabays E, Albert M, Gonzalez A, Camarda J, Law A, *et al.* Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):654-61.
147. Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transpl* 2008;14(7):923-31.
148. McGrath T, Koch CG, Xu M, Li L, Mihaljevic T, Figueroa P, *et al.* Platelet transfusion in cardiac surgery does not confer increased risk for adverse morbid outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):543-53.

149. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, *et al.* The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106(1):32-44.
150. Karkouti K, Wijeyundera DN, Beattie WS. Platelet transfusions as a risk factor in cardiac surgery. *Transfusion* 2007;47(9):1739-40.
151. Karkouti K, Wijeyundera DN, Yau TM, Callum JL, Meineri M, Wasowicz M, *et al.* Platelet transfusions are not associated with increased morbidity or mortality in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53(3):279-87.
152. Sreeram GM, Welsby IJ, Sharma AD, Phillips-Bute B, Smith PK, Slaughter TF. Infectious complications after cardiac surgery: lack of association with fresh frozen plasma or platelet transfusions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19(4):430-4.
153. Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion* 1998;38(8):796-7.
154. Bergin JJ, Zuck TF, Miller RE. Compelling splenectomy in medically compromised patients. *Ann Surg* 1973;178(6):761-8.
155. Aksnes J, Abdelnoor M, Mathisen O. Risk factors associated with mortality and morbidity after elective splenectomy. *Eur J Surg* 1995;161(4):253-8.
156. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84(3):732-47.
157. Rebullà P. Trigger for platelet transfusion. *Vox Sang* 2000;78 (Suppl 2):179-82.
158. Hay A, Olsen KR, Nicholson DH. Bleeding complications in thrombocytopenic patients undergoing ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 1990;109(4):482-3.
159. Bonhomme F, Hafezi F, Boehlen F, Habre W. Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(8):449-54.
160. Dayani PN, Grand MG. Maintenance of warfarin anticoagulation for patients undergoing vitreoretinal surgery. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1558-65.
161. Lip GY, Durrani OM, Roldan V, Lip PL, Marin F, Reuser TQ. Peri-operative management of ophthalmic patients taking antithrombotic therapy. *Int J Clin Pract* 2011;65(3):361-71.
162. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
163. Payne CD, Li YG, Small DS, Ernest CS, Farid NA, Jakubowski JA, *et al.* Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(5):555-62.
164. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
165. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353(9148):227-31.
166. Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109(3):224-37.
167. Nurden AT, Poujol C, Durrieu-Jais C, Nurden P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(12):2835-40.
168. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJ, Fox KA, Avezum A, *et al.* Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009;30(8):900-7.
169. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, *et al.* Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10):1202-8.
170. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
171. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, *et al.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-93.
172. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, *et al.* Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40(10):1109-20.
173. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359(9302):189-98.
174. Hansson EC, Shams Hakimi C, Aström-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, *et al.* Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth* 2014;112(3):570-5.

175. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, *et al.* Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):75-83.
176. Haute Autorité de Santé, Société française de rhumatologie. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien. Méthode Recommandations par consensus formalisé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/recommandations_antiagregants_plaquettaires_-_gestes_percutanes.pdf
177. American College of Chest Physicians, Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, *et al.* The perioperative management of antithrombotic therapy: Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):299s-339s.
178. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, *et al.* Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105(10):4106-14.
179. Gerlach H, Rossaint R, Slama K, Streich R, Keitel M, Blumhardt G, *et al.* No requirement for cryoprecipitate or platelet transfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(2):1813-6.
180. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, Hendriks HG, Meijers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010;52(3):355-61.
181. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, *et al.* Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(11):1584-93.
182. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, *et al.* Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc* 2007;39(10):3207-13.
183. Escorcesca Ortega AM, Mogollón Jiménez MV, Hinojosa Pérez R, Ferrándiz Millón CM, Salgado Algarrada JC, Herruzo Avilés A, *et al.* Application of the McCluskey Index to predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(9):2981-2.
184. Deakin M, Gunson BK, Dunn JA, McMaster P, Tisone G, Warwick J, *et al.* Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75(5):339-44.
185. Araujo T, Cordeiro A, Proenca P, Perdigoto R, Martins A, Barroso E. Predictive variables affecting transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(5):1758-9.
186. Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth* 2000;12(4):319-23.
187. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth* 2001;48(11):1075-9.
188. Hendriks HG, van der Meer J, Klompmaker IJ, Choudhury N, Hagens JA, Porte RJ, *et al.* Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11 (Suppl 1):S87-93.
189. Gerlach H, Gosse F, Rossaint R, Bechstein WO, Neuhaus P, Falke KJ. Die Relevanz perioperativer Gerinnungsparameter für die Indikation von Bluttransfusionen. Retrospektive Analyse nach 300 Lebertransplantationen. *Anaesthesist* 1994;43(3):168-77.
190. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, *et al.* Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008;85(7):956-62.
191. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, *et al.* Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 1996;83(4):681-6.
192. Liang TB, Bai XL, Li DL, Li JJ, Zheng SS. Early postoperative hemorrhage requiring urgent surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(5):1549-53.
193. Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1994;73(5):645-8.
194. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg* 2004;98(5):1245-51.
195. Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003;97(3):671-9.
196. Gerlach H, Slama KJ, Bechstein WO, Lohmann R, Hintz G, Abraham K, *et al.* Retrospective statistical analysis of coagulation parameters after 250 liver transplantations. *Semin Thromb Hemost* 1993;19(3):223-32.
197. Frenette L, Cox J, Arnall M, Eckhoff D, Bynon S. Effectiveness of conjugated estrogen in orthotopic liver transplantation. *South Med J* 1998;91(4):365-8.

198. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg* 2009;108(4):1083-91.
199. Nixon C, Gunn K, Main T, Young Y, McCall J. Platelets and survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2009;108(4):1354-5.
200. Jabbour N, Gagandeep S, Shah H, Mateo R, Stapfer M, Genyk Y, *et al.* Impact of a transfusion-free program on non-Jehovah's Witness patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg* 2006;141(9):913-7.
201. Stanca CM, Montazem AH, Lawal A, Zhang JX, Schiano TD. Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(1):138-43.
202. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, *et al.* Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010;104(4):422-8.
203. McNicol PL, Liu G, Harley ID, McCall PR, Przybylowski GM, Bowkett J, *et al.* Blood loss and transfusion requirements in liver transplantation: experience with the first 75 cases. *Anaesth Intensive Care* 1994;22(6):666-71.
204. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20(4):548-53.
205. Clayton DG, Miro AM, Kramer DJ, Rodman N, Wearden S. Quantification of thrombelastographic changes after blood component transfusion in patients with liver disease in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1995;81(2):272-8.
206. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):Cd007871.
207. Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, Baquerizo A, Singer J, Yersiz H, *et al.* Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 2003;196(4):566-72.
208. Iribarren JL, Jimenez JJ, Hernandez D, Brouard M, Riverol D, Lorente L, *et al.* Postoperative bleeding in cardiac surgery. The role of tranexamic acid in patients homozygous for the 5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Anesthesiology* 2008;108(4):596-602.
209. Speziale G, Ferroni P, Ruvolo G, Fattouch K, Pulcinelli FM, Lenti L, *et al.* Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function. *J Cardiovasc Surg* 2000;41(6):819-27.
210. 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(2):472-3.
211. 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(1):36-40.
212. Madan M, Blankenship JC, Berkowitz SD. Bleeding complications with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Curr Opin Hematol* 1999;6(5):334-41.
213. Maltais S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(1):127-31.
214. Badreldin A, Kroener A, Kamiya H, Lichtenberg A, Hekmat K. Effect of clopidogrel on perioperative blood loss and transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(1):48-52.
215. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V, Tekkis P, Foale R, Casula R, *et al.* Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart* 2006;92(4):531-2.
216. Firanesco CE, Martens EJ, Schönberger JP, Soliman Hamad MA, van Straten AH. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel. A prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(5):856-62.
217. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78(5):1536-41.
218. Kang W, Theman TE, Reed JF, Stoltzfus J, Weger N. The effect of preoperative clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Surg Educ* 2007;64(2):88-92.
219. Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K, Leikin G, Raanani E. Modified thrombelastography evaluation of platelet dysfunction in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(6):1367-74.
220. Wilhelm JA, Matter L, Schopfer K. The risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusions. *J Infect Dis* 1986;154(1):169-71.
221. Alstrom U, Granath F, Oldgren J, Stahle E, Tyden H, Siegbahn A. Platelet inhibition assessed with

- VerifyNow, flow cytometry and PlateletMapping in patients undergoing heart surgery. *Thromb Res* 2009;124(5):572-7.
222. 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(5):428-32.
223. 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(5):794-9.
224. 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(2):85-93.
225. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, 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(1):13-21.
226. Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(7):815-23.
227. 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(4):981-6.
228. Ray MJ, Marsh NA, Just SJ, Perrin EJ, O'Brien MF, Hawson GA. Preoperative platelet dysfunction increases the benefit of aprotinin in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63(1):57-63.
229. Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analg* 1995;81(2):229-35.
230. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, *et al.* Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001;94(5):773-81.
231. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;86(4):575-8.
232. Gravlee GP, Arora S, Lavender SW, Mills SA, Hudspeth AS, Cordell AR, *et al.* Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1994;58(1):216-21.
233. 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(4):962-9.
234. Muriithi EW, Belcher PR, Rao JN, Chaudhry MA, Nicol D, Wheatley DJ. The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(3):538-43.
235. Tobe CE, Vocelka C, Sepulveda R, Gillis B, Nessly M, Verrier ED, *et al.* Infusion of autologous platelet rich plasma does not reduce blood loss and product use after coronary artery bypass. A prospective, randomized, blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(6):1007-13.
236. Ereth MH, Oliver WC, Beynen FM, Mullany CJ, Orszulak TA, Santrach PJ, *et al.* Autologous platelet-rich plasma does not reduce transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery. *Anesthesiology* 1993;79(3):540-7.
237. Wajon P, Gibson J, Calcroft R, Hughes C, Thrift B. Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative coronary artery bypass graft. *Anesth Analg* 2001;93(3):536-42.
238. Mengistu AM, Wolf MW, Boldt J, Röhm KD, Lang J, Piper SN. Evaluation of a new platelet function analyzer in cardiac surgery: a comparison of modified thromboelastography and whole-blood aggregometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(1):40-6.
239. Davidson SJ, McGrowder D, Roughton M, Kelleher AA. Can ROTEM thromboelastometry predict postoperative bleeding after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(5):655-61.
240. Lee GC, Kicza AM, Liu KY, Nyman CB, Kaufman RM, Body SC. Does rotational thromboelastometry (ROTEM) improve prediction of bleeding after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2012;115(3):499-506.
241. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96(1):51-7.
242. Palo R, Capraro L, Hanhela R, Koivuranta M, Nikkinen L, Salmenpera M, *et al.* Platelet transfusions in adult patients with particular reference to patients undergoing surgery. *Transfus Med* 2010;20(1):30-7.
243. Qureshi H, Lowe D, Dobson P, Grant-Casey J, Parris E, Dalton D, *et al.* National comparative audit of the use of platelet transfusions in the UK. *Transfus Clin Biol* 2007;14(6):509-13.
244. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53(8):781-94.

245. Reddy SM, Talwar S, Velayoudam D, Gharde P, Mallick V, Jha RK, *et al.* Multi-modality blood conservation strategy in open-heart surgery: an audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9(3):480-2.
246. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, *et al.* Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;92(2):178-86.
247. 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(2):200-6.
248. Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body S, *et al.* Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 2004;44(8):1143-8.
249. Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. *Transfusion* 1989;29(5):384-9.
250. McManigal S, Sims KL. Intravascular hemolysis secondary to ABO incompatible platelet products. An underrecognized transfusion reaction. *Am J Clin Pathol* 1999;111(2):202-6.
251. Blumberg N, Heal JM, Hicks GL, Risher WH. Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2001;41(6):790-3.
252. Poston R, Gu J, Manchio J, Lee A, Brown J, Gammie J, *et al.* Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(4):584-91.
253. Carroll RC, Chavez JJ, Snider CC, Meyer DS, Muenchen RA. Correlation of perioperative platelet function and coagulation tests with bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *J Lab Clin Med* 2006;147(4):197-204.
254. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, *et al.* Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005;95(3):310-6.
255. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, *et al.* Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(1):271-9.
256. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006;16(1):31-9.
257. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(6):1052-7.
258. Reinhofer M, Brauer M, Franke U, Barz D, Marx G, Losche W. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(3):212-9.
259. Romlin BS, Wahlander H, Berggren H, Synnergren M, Baghaei F, Nilsson K, *et al.* Intraoperative thromboelastometry is associated with reduced transfusion prevalence in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011;112(1):30-6.
260. Johansson PI, Swiatek F, Jorgensen L, Jensen LP, Secher NH. Intraoperative platelet and plasma improves survival in patients operated for a rAAA: a follow-up evaluation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36(4):397-400.
261. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47(4):593-8.
262. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, *et al.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41(3):553-8.
263. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, *et al.* Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44(2):440-5.
264. Roberts WE, Perry KG, Jr., Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN. 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(3):799-804.
265. Vigil-De Gracia P. Addition of platelet transfusions to corticosteroids does not increase the recovery of severe HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1-2):194-8.
266. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(6):648-51.
267. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102(13):4306-11.
268. Druzin ML, Stier E. Maternal platelet count at delivery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, not related to perioperative complications. *J Am Coll Surg* 1994;179(3):264-6.

269. Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, Euler E, Kay MV, Mutschler W, *et al.* Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang* 2007;92(1):69-78.
270. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009;197(5):565-70.
271. Perkins JG, Cap AP, Spinella PC, Blackbourne LH, Grathwohl KW, Repine TB, *et al.* An evaluation of the impact of apheresis platelets used in the setting of massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009;66(4 Suppl):S77-84.
272. Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, *et al.* The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg* 2010;211(5):573-9.
273. Dries DJ. The contemporary role of blood products and components used in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:63.
274. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004;51(4):293-310.
275. Hess JR, Hiippala S. Optimizing the use of blood products in trauma care. *Crit Care* 2005;9 (Suppl 5):S10-4.
276. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356(22):2301-11.
277. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, *et al.* Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 2010;50(2):493-500.
278. Phan HH, Wisner DH. Should we increase the ratio of plasma/platelets to red blood cells in massive transfusion: what is the evidence? *Vox Sang* 2010;98(3 Pt 2):395-402.
279. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, *et al.* Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008;64(6):1459-63; discussion 63-5.
280. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008;65(4):951-60.
281. Theusinger OM, Spahn DR, Ganter MT. Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):305-12.
282. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, *et al.* Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52.
283. European Society of Anaesthesiology, Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, *et al.* Management of severe perioperative bleeding: guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382.
284. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report. *Anesthesiology* 2015;122(2):241-75.
285. Glance LG, Blumberg N, Eaton MP, Lustik SJ, Osler TM, Wissler R, *et al.* Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2014;120(1):62-75.
286. Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, *et al.* The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma* 2010;68(4):881-5.
287. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005;52(1):30-7.
288. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):267-74.
289. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, *et al.* Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248(3):447-58.
290. Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets: a review of the current literature. *Transfusion* 2010;50(3):701-10.
291. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S51-8.
292. Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008;36(7 Suppl):S267-74.
293. Gunter OL, Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma* 2008;65(3):527-34.
294. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA, *et al.* Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008;64(5):1177-82.

295. Rahbar E, Fox EE, del Junco DJ, Harvin JA, Holcomb JB, Wade CE, *et al.* Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1 Suppl 1):S16-23.
296. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med* 2008;36(7 Suppl):S325-39.
297. Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury* 2010;41(1):35-9.
298. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 2009;23(6):231-40.
299. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Le T, Johnson J, Biffi WL, *et al.* Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Ann Surg* 2010;251(4):604-14.
300. Webster NR. Professors live longer than doctors: immortality bias in survival analysis. *Br J Anaesth* 2011;106(2):161-3.
301. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009;96(2):111-8.
302. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009;66(1):41-8.
303. Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, Rennie KV, Wahl G, Wells JE, *et al.* Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 2010;69(1):46-52.
304. Dirks J, Jorgensen H, Jensen CH, Ostrowski SR, Johansson PI. Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy: effect on mortality in a Scandinavian level 1 trauma centre. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:65.
305. Johansson PI, Oliveri RS, Ostrowski SR. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(2):120-5.
306. Holcomb JB, Fox EE, Wade CE. The PROspective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1 Suppl 1):S1-2.
307. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, *et al.* The PROspective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 2013;148(2):127-36.
308. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, *et al.* Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38(3):298-304.
309. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion* 2009;49(1):34-9.
310. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR, Fruchterman TM, Kauder DR, *et al.* 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35(3):375-82.
311. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(9):1039-49.
312. Lee JC, Peitzman AB. Damage-control laparotomy. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(4):346-50.
313. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, *et al.* The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65(4):748-54.
314. Valeri CR, Khuri S, Ragno G. Nonsurgical bleeding diathesis in anemic thrombocytopenic patients: role of temperature, red blood cells, platelets, and plasma-clotting proteins. *Transfusion* 2007;47(4 Suppl):206s-48s.
315. Hoyt DB, Dutton RP, Hauser CJ, Hess JR, Holcomb JB, Kluger Y, *et al.* Management of coagulopathy in the patients with multiple injuries: results from an international survey of clinical practice. *J Trauma* 2008;65(4):755-64.
316. Duchesne JC, McSwain NE, Cotton BA, Hunt JP, Dellavolpe J, Lafaro K, *et al.* Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma* 2010;69(4):976-90.
317. Asensio JA, McDuffie L, Petrone P, Roldan G, Forno W, Gambaro E, *et al.* Reliable variables in the exsanguinated patient which indicate damage control and predict outcome. *Am J Surg* 2001;182(6):743-51.
318. Matsumoto H, Mashiko K, Sakamoto Y, Kutsukata N, Hara Y, Yokota H. A new look at criteria for damage control surgery. *J Nippon Med Sch* 2010;77(1):13-20.
319. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, *et al.* Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU(R). *Crit Care* 2013;17(2):R42.
320. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Ficke BW, *et al.* Early predictors of massive transfusion in patients sustaining torso gunshot wounds in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2010;68(2):298-304.

321. Johansson PI, Sorensen AM, Larsen CF, Windelov NA, Stensballe J, Perner A, *et al.* Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets. *Transfusion* 2013;53(12):3088-99.
322. Schöchl H, Schlimp CJ. Trauma bleeding management: the concept of goal-directed primary care. *Anesth Analg* 2014;119(5):1064-73.
323. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De'Ath HD, Johansson PI, *et al.* Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* 2014;41(2):239-47.
324. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, *et al.* Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008;65(2):272-6.
325. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S91-6.
326. Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, Cotton BA. Creation, implementation, and maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient. *J Trauma* 2010;68(6):1498-505.
327. Schuster KM, Davis KA, Lui FY, Maerz LL, Kaplan LJ. The status of massive transfusion protocols in United States trauma centers: massive transfusion or massive confusion? *Transfusion* 2010;50(7):1545-51.
328. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y, *et al.* Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ* 2013;185(12):E583-9.
329. Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JI. A pediatric massive transfusion protocol. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(5):1273-7.
330. Johansson PI. Goal-directed hemostatic resuscitation for massively bleeding patients: the Copenhagen concept. *Transfus Apher Sci* 2010;43(3):401-5.
331. McDaniel LM, Neal MD, Sperry JL, Alarcon LH, Forsythe RM, Triulzi D, *et al.* Use of a massive transfusion protocol in nontrauma patients: activate away. *J Am Coll Surg* 2013;216(6):1103-9.
332. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47(9):1564-72.
333. Perkins JG, Cap AP, Spinella PC, Shorr AF, Beekley AC, Grathwohl KW, *et al.* Comparison of platelet transfusion as fresh whole blood versus apheresis platelets for massively transfused combat trauma patients (CME). *Transfusion* 2011;51(2):242-52.
334. Schreiber MA, Tieu B. Hemostasis in Operation Iraqi Freedom III. *Surgery* 2007;142(4 Suppl):S61-6.
335. Ausset S, Meaudre E, Kaiser E, Sailliol A, Hugard L, Jeandel P. Prise en charge transfusionnelle du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aiguë: la stratégie du service de santé des armées. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(7-8):707-9.
336. Kauvar DS, Holcomb JB, Norris GC, Hess JR. Fresh whole blood transfusion: a controversial military practice. *J Trauma* 2006;61(1):181-4.
337. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 2009;66(4 Suppl):S69-76.
338. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, Blackburne L. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S59-69.
339. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, *et al.* Risks associated with fresh whole blood and red blood cell transfusions in a combat support hospital. *Crit Care Med* 2007;35(11):2576-81.
340. Hakre S, Peel SA, O'Connell RJ, Sanders-Buell EE, Jagodzinski LL, Eggleston JC, *et al.* Transfusion-transmissible viral infections among US military recipients of whole blood and platelets during Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom. *Transfusion* 2011;51(3):473-85.
341. Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med* 2008;36(7 Suppl):S340-5.
342. Norda R, Tynell E, Akerblom O. Cumulative risks of early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in Europe. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S41-5.
343. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, *et al.* Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005;33(4):721-6.
344. MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S46-50.
345. Kutcher ME, Kornblith LZ, Narayan R, Curd V, Daley AT, Redick BJ, *et al.* A paradigm shift in trauma resuscitation: evaluation of evolving massive transfusion practices. *JAMA Surg* 2013;148(9):834-40.
346. Dutton RP. Management of traumatic haemorrhage. The US perspective. *Anaesthesia* 2015;70 (Suppl 1):108-11, e38.

347. Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, White N, Wade CE, Cotton BA, *et al.* Cryoprecipitate use in the PROMTTT study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1 Suppl 1):S31-9.
348. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, *et al.* The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):S79-85.
349. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, *et al.* Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.
350. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia* 2015;70 (Suppl 1):50-3, e18.
351. Rizoli SB, Boffard KD, Riou B, Warren B, Iau P, Kluger Y, *et al.* Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials. *Crit Care* 2006;10(6):R178.
352. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, *et al.* Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2010;69(3):489-500.
353. Nascimento B, Lin Y, Callum J, Reis M, Pinto R, Rizoli S. Recombinant factor VIIa is associated with an improved 24-hour survival without an improvement in inpatient survival in massively transfused civilian trauma patients. *Clinics* 2011;66(1):101-6.
354. Dutton RP, Parr M, Tortella BJ, Champion HR, Bernard GR, Boffard K, *et al.* Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the CONTROL trial. *J Trauma* 2011;71(1):12-9.
355. Hallet J, Lauzier F, Mailloux O, Trottier V, Archambault P, Zarychanski R, *et al.* The use of higher platelet: RBC transfusion ratio in the acute phase of trauma resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 2013;41(12):2800-11.
356. Nascimento B, Rizoli S, Rubenfeld G, Lin Y, Callum J, Tien HC. Design and preliminary results of a pilot randomized controlled trial on a 1:1:1 transfusion strategy: the trauma formula-driven versus laboratory-guided study. *J Trauma* 2011;71(5 Suppl 1):S418-26.
357. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, *et al.* Pragmatic randomized optimal platelet and plasma ratios (PROPPR). Trial: Design, rationale and implementation. *Injury* 2014;45(9):1287-95.
358. 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.
359. Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4(1):291-311.
360. Belt RJ, Leite C, Haas CD, Stephens RL. Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer. *Jama* 1978;239(24):2571-4.
361. 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(11):2317-20.
362. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004;18(3):153-67.
363. Bercovitz RS, O'Brien SH. Measuring bleeding as an outcome in clinical trials of prophylactic platelet transfusions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:157-60.
364. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP, *et al.* Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001;41(8):977-83.
365. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebullia P, Heddle NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530-7.
366. Kitchens CS. The anatomic basis of purpura. *Prog Hemost Thromb* 1980;5:211-44.
367. Heddle NM, Cook RJ, Sigouin C, Slichter SJ, Murphy M, Rebullia P. A descriptive analysis of international transfusion practice and bleeding outcomes in patients with acute leukemia. *Transfusion* 2006;46(6):903-11.
368. American Society of Hematology, Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, *et al.* A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998;91(9):3509-17.
369. Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991;338(8777):1223-6.
370. 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(3):147-51.
371. Solomon J, Bofenkamp T, Fahey JL, Chillar RK, Beutel E. Platelet prophylaxis in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1978;1(8058):267.
372. Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/microL trigger. *Blood* 1993;81(6):1411-3.

373. McCullough J, Steeper TA, Connelly DP, Jackson B, Huntington S, Scott EP. Platelet utilization in a university hospital. *Jama* 1988;259(16):2414-8.
374. Mangano MM, Chambers LA, Kruskall MS. Limited efficacy of leukopoor platelets for prevention of febrile transfusion reactions. *Am J Clin Pathol* 1991;95(5):733-8.
375. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, Camitta BM, Effenbein GE, Gale RP, *et al.* Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 1989;73(2):606-13.
376. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, *et al.* Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1137-46.
377. 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(5):647-9.
378. Han T, Stutzman L, Cohen E, Kim U. Effect of platelet transfusion on hemorrhage in patients with acute leukemia. An autopsy study. *Cancer* 1966;19(12):1937-42.
379. Higby DJ, Cohen E, Holland JF, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion* 1974;14(5):440-6.
380. Murphy S, Litwin S, Herring LM, Koch P, Remischovsky J, Donaldson MH, *et al.* Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1982;12(4):347-56.
381. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, Glassman AB, Oberman H, Popovsky M, *et al.* Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995;35(6):498-502.
382. Andreu G, Benbunan M, Boasson M, Bussel A, Cordonnier C, Dosquet P, *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 Hematol* 1994;35(6):517-22.
383. Springer W, von Ruecker A, Dickerhoff R. Difficulties in determining prophylactic transfusion thresholds of platelets in leukemia patients. *Blood* 1998;92(6):2183-4.
384. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, *et al.* Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012;380(9850):1309-16.
385. Campbell HE, Estcourt LJ, Stokes EA, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM, *et al.* Prophylactic platelet transfusions in patients with blood malignancies: cost analysis of a randomized trial. *Transfusion* 2014;54(10):2394-403.
386. Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Coppstone A, Llewelyn C, *et al.* Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial (trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2010;24(3):163-71.
387. Lozano M, Cid J. Consensus and controversies in platelet transfusion: trigger for indication, and platelet dose. *Transfus Clin Biol* 2007;14(6):504-8.
388. Andreu G, Vasse J, Tardivel R, Semana G. Transfusion de plaquettes: produits, indications, dose, seuil, efficacité. *Transfus Clin Biol* 2009;16(2):118-33.
389. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, Hunt BJ, Machin SJ, Murphy WG, *et al.* Consensus conference on platelet transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh, 27-28 November 1997. Synopsis of background papers. *Br J Haematol* 1998;101(4):609-17.
390. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial (CME). *Transfusion* 2014;54(10):2385-93.
391. Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, Pinilla I, Gomez Garcia V, Martinez C, *et al.* 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(5):931-5.
392. 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/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1143-9.
393. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, *et al.* 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(26):1870-5.
394. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, *et al.* 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(10):3601-6.

395. Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, Sancho JM, Oriol A, Pujol M, *et al.* Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Haematologica* 1998;83(11):998-1000.
396. Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, *et al.* Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001;41(1-2):67-76.
397. Nevo S, Fuller AK, Zahurak ML, Hartley E, Borinsky ME, Vogelsang GB. Profound thrombocytopenia and survival of hematopoietic stem cell transplant patients without clinically significant bleeding, using prophylactic platelet transfusion triggers of 10 x 10(9) or 20 x 10(9) per L. *Transfusion* 2007;47(9):1700-9.
398. Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, Matthews JP, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1987;26(2):147-55.
399. Favre G, Fopp M, Gmur J, Tichelli A, Fey MF, Tobler A, *et al.* Factors associated with transfusion requirements during treatment for acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1993;67(4):153-60.
400. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy MF, Tinmouth A, *et al.* Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:Cd004269.
401. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000;14(2):180-96.
402. Contreras M. Diagnosis and treatment of patients refractory to platelet transfusions. *Blood Rev* 1998;12(4):215-21.
403. 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. *Transfus Med* 1998;8(1):43-7.
404. Gelb AB, Leavitt AD. Crossmatch-compatible platelets improve corrected count increments in patients who are refractory to randomly selected platelets. *Transfusion* 1997;37(6):624-30.
405. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;100(5):762-5.
406. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126(4):307-14.
407. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 2008;83(2):122-5.
408. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-96.
409. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
410. Haute Autorité de Santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Guide affection de longue durée. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf
411. Amiral J, Bridey F, Wolf M, Boyer-Neumann C, Fressinaud E, Vissac AM, *et al.* Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995;73(1):21-8.
412. Taft EG. Thrombotic thrombocytopenic purpura and dose of plasma exchange. *Blood* 1979;54(4):842-9.
413. Gottschall JL, Pisciotta AV, Darin J, Hussey CV, Aster RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura: experience with whole blood exchange transfusion. *Semin Thromb Hemost* 1981;7(1):25-32.
414. Byrnes JJ. Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 1981;7(1):9-14.
415. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, Williams WD, Hensley GT. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Jama* 1981;246(17):1931-3.
416. Lind SE. Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion. *Ann Intern Med* 1987;106(3):478.
417. Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24(3):194-201.
418. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987;83(3):437-44.
419. Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 2):817-20.

420. Tripathi SP, Deshpande AS, Khadse S, Kulkarni RK. Case of TTP with cerebral infarct secondary to platelet transfusion. *Indian J Pediatr* 2011;78(1):109-11.
421. Schwartz ML, Brenner W. Severe preeclampsia with persistent postpartum hemolysis and thrombocytopenia treated by plasmapheresis. *Obstet Gynecol* 1985;65(3 Suppl):53s-5s.
422. Coppo P, Lassoued K, Mariette X, Gossot D, Oksenhendler E, Adrie C, *et al.* Effectiveness of platelet transfusions after plasma exchange in adult thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of two cases. *Am J Hematol* 2001;68(3):198-201.
423. De la Rubia J, Plume G, Arriaga F, Carpio N, Sanz MA, Marty ML. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2002;42(10):1384-5.
424. McCarthy LJ, Danielson CF, Miraglia C, Waxman D. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2003;43(6):829.
425. Lozano M, Domingo A, Pereira A, Fontanals J, Mazzara R. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura: between Scylla and Charybdis. *Transfusion* 2005;45(12):1984.
426. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49(5):873-87.
427. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17(2):147-59.
428. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):149-56.
429. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, *et al.* Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109(3):621-7.
430. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J* 2010;37(3):336-40.
431. Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(1):16-22.
432. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, *et al.* Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2006;26(6):348-53.
433. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo MI, Emory MR, *et al.* Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics* 2009;123(1):278-85.
434. Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, Josephson CD, Yilmaz Z, Buhner C, *et al.* Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion* 2011;51(12):2634-41.
435. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, *et al.* A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123(2):285-91.
436. Basser RL, O'Flaherty E, Green M, Edmonds M, Nichol J, Menchaca DM, *et al.* Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood* 2002;99(7):2599-602.
437. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, *et al.* Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98(12):3241-8.
438. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237-47.
439. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, *et al.* A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118(1):28-36.
440. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol* 2013;160(4):421-33.
441. Royon V, Lardennois C, Maréchal I, Dureuil B, Marret S, Laudénbach V. Evaluation de la concordance entre recommandations et pratiques transfusionnelles en unités de soins intensifs néonataux. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31(6):517-22.
442. Von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F348-52.
443. Testard H, Rey V, Rodriguez B. Lésions cérébrales fœtales et thrombocytopenies allo-immunes foetomaternelles. *Rev Méd Périnat* 2010;2(4):181-7.
444. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;122(2):275-88.
445. Radder CM, de Haan MJ, Brand A, Stoelhorst GM, Veen S, Kanhai HH. Follow up of children after antenatal treatment for alloimmune thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2004;80(1):65-76.

446. Kaplan C. Les thrombopénies foetales et néonatales allo-immunes. *Transfus Clin Biol* 2009;16(2):214-7.
447. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, *et al.* Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 2010;117(11):1335-43.
448. Bertrand G, Kaplan C. Génotypage en immunologie plaquettaire : quand ? Comment ? Limites. *Transfus Clin Biol* 2009;16(2):164-9.
449. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2002;16(1):69-72.
450. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M, Primani A, Lesser M, *et al.* Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):91-6.
451. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008;22(1):33-52.
452. Robeck CH, Whittle MJ. Fetal medicine, basic science and clinical practice. London: Fetal medicine, basic science and clinical practice ; 2009.
453. Radder CM, Roelen DL, van de Meer-Prins EM, Claas FH, Kanhai HH, Brand A. The immunologic profile of infants born after maternal immunoglobulin treatment and intrauterine platelet transfusions for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):815-20.
454. Te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ES, Oepkes D, Kanhai HH, Brand A, *et al.* Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of matched platelet transfusion and IVIG. *Eur J Pediatr* 2007;166(10):1057-63.
455. 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(8):2174-9.
456. Burrows RF, Kelton JG. Perinatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol* 1995;22(3):779-801.
457. Arnaud F, Andrès V. Transfusion chez le nouveau-né. *Transfusion Dans: Lefrère JJ, Schved JF, ed. Transfusion en hématologie. Paris: John Libbey; 2009. p. 201-8.*
458. Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, Savelli L, Sandri F, Bernardi B, *et al.* Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2):121-30.
459. Gruel Y. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. *Arch Pediatr* 2010;17 (Suppl 3):S93-100.
460. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41(1):45-55.
461. Bertrand G, Martageix C, Jallu V, Vitry F, Kaplan C. Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):628-37.
462. Hussein BA, Gomez K, Kadir RA. May-Hegglin anomaly and pregnancy: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(5):554-61.
463. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F359-64.
464. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121(1):38-47.
465. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2005;81(1):35-41.
466. Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Inter-NICU variation in rates and management of thrombocytopenia among very low birth-weight infants. *J Perinatol* 2003;23(4):312-6.
467. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, *et al.* Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009;124(5):e826-34.
468. Christensen RD. Advances and controversies in neonatal ICU platelet transfusion practice. *Adv Pediatr* 2008;55(1):255-69.
469. Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, Baer VL. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2008;48(11):2281-4.
470. Gerday E, Baer VL, Lambert DK, Paul DA, Sola-Visner MC, Pysker TJ, *et al.* Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2009;49(10):2034-9.
471. Borges JP, dos Santos AM, da Cunha DH, Mimica AF, Guinsburg R, Kopelman BI. Restrictive guideline reduces platelet count thresholds for transfusions in very low birth weight preterm infants. *Vox Sang* 2013;104(3):207-13.
472. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009;124(6):e1095-100.
473. Dohner ML, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Null D, Lambert DK, Burnett J, *et al.* Very high users of platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2009;49(5):869-72.

474. Kenton AB, Hegemier S, Smith EO, O'Donovan DJ, Brandt ML, Cass DL, *et al.* Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. *J Perinatol* 2005;25(3):173-7.

475. Kline A, Mackley A, Taylor SM, McKenzie SE, Paul DA. Thrombopoietin following transfusion of platelets in preterm neonates. *Platelets* 2008;19(6):428-31.

476. Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl 5):93-6.

477. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N, Henry E, Stoddard RA, Miner C, *et al.* Adherence to NICU

transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2008;28(7):492-7.

478. Perry R, Stein J, Young G, Ramanathan R, Seri I, Klee L, *et al.* Antithrombin III administration in neonates with congenital diaphragmatic hernia during the first three days of extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2013;48(9):1837-42.

479. Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

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 et de thérapeutique transfusionnelle

Association pour le développement de la transfusion sanguine

Établissement français du sang

Centre de transfusion sanguine des armées

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de lecture :

Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française (ADARPEF) (*)

Collège de la médecine générale

Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) (*)

Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (Sofcot)

Société française d'hémaphérèse (*)

Société française d'hématologie (*)

Société française d'hématologie et d'immuno-hématologie pédiatrique (*)

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Société française de néonatalogie (*)

Société française de transfusion sanguine (*)

Société française de vigilance et de thérapeutiques transfusionnelles (*)

Société de réanimation de langue française

Conférence nationale des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (*)

► Groupe de travail

Pr Mauricette Michallet, Hématologue, Lyon - présidente du groupe de travail

M. Alexandre Pitard, Saint-Denis - chef de projet HAS

Pr Nadine Ajzenberg, Hématologue, Paris

Dr Georges Andreu, Hémobiologiste, Dijon

M. Laurent Aoustin, ANSM, Saint-Denis

Pr Dan Benhamou, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Jean-Pierre Cazenave, hématologue, Strasbourg

Dr Jean-Louis Chabernaud, pédiatre, anesthésiste-réanimateur chirurgical, Clamart

Dr Aude Charbonnier, hématologue, Marseille

Pr Paul Coppo, hématologue, Paris

Pr Éric Deconninck, hématologue, Besançon

Dr Anne François, hémobiologiste transfusion, Paris

Dr Patricia Garcia-Meric, pédiatre, Marseille

Pr Bertrand Godeau, médecin interniste, Créteil

Pr Thomas Lecompte, hématologue, Genève

Dr Christophe Martinaud, hémobiologiste, Clamart

Dr Anne Mercadier, EFS Ile-de-France

Pr Noel Milpied, hématologue, Bordeaux

Pr Georges Mion, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Nathalie Nathan, anesthésiste-réanimateur, Limoges

Mme Élodie Pouchol, ANSM, Saint-Denis

Pr Marc Samama, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Jean-François Schved, hématologue, Montpellier

Dr Richard Traineau, hématologue, Paris

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

► Groupe de lecture

Mme Yolande Adjibi, représentant usagers, Fédération des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques, FMDT SOS Globi, Marseille

Mme Marie-Christine Alessi, coordonnateur, centre de référence pathologies plaquettaires, Marseille

Pr Cécile Aubron, réanimation médicale, Brest

Pr Yannick Aujard, pédiatre-néonatalogiste, Paris

Pr Sylvain, Ausset, anesthésiste-réanimateur, Clamart

Dr Florence Babre, anesthésiste-réanimateur, Bordeaux

Dr Laurent Bardiaux, EFS, Toulouse

Dr Christophe Barisien, EFS, Besançon

Dr Philippe Boize, pédiatre, Pontoise

Dr Karim Boudjedir, évaluateur hémovigilance, ANSM, Saint-Denis

Dr Claire Boulat, hématologie transfusion, Créteil

Dr Gaëlle Bouroche anesthésiste-réanimateur, Villejuif

Dr Victoria Cacheux, hématologue, Clermont-Ferrand

Dr Monique Carlier, anesthésiste-réanimateur, Châlons-en-Champagne

Dr Anne Cortey, pédiatre-néonatalogiste, Toulouse

Dr Rémi Courbil, conseiller médical - EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Anne Damais-Cepitelli, hémobiologiste, Le Havre

Dr Luc Darnige, Hématologue, Paris

Dr Gérald Daurat, correspondant d'hémovigilance, Nîmes

Dr Guillaume Fevre, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Pierre Fressy, coordonnateur régional d'hémovigilance, Clermont-Ferrand

Pr Frédéric Garban, Hématologue, Grenoble

Dr Olivier Garraud, hématologue, Saint-Étienne

Dr Hervé Gouezec, correspondant d'hémovigilance, anesthésiste-réanimateur, Rennes

Pr Yves Gruel, hématologue, Tours	Dr Philippe Renaudier, coordonnateur régional d'hémovigilance, Hématologiste, Nancy
Pr Jean-Luc Hanouz, anesthésiste-réanimateur, Caen	Dr Françoise Reynaud-Faidherbe, médecin généraliste, Mende
Pr Norbert Ifrah, hématologue, Angers	Dr Francis Roubinet, EFS pyrénées méditerranée, Tours
Dr Charlotte Jubert, pédiatre, Bordeaux	Dr Marianne Sandlarz, coordonnateur régional hémovigilance, Lille
Dr Julia Klaren, EFS, Paris	Pr Pierre Sie, hématologue, Toulouse
Dr Anne Laffargue, anesthésiste-réanimateur, Lille	Dr Sébastien Tanaka, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre
Pr Corinne Lejus-Bourdeau, anesthésiste-réanimateur, Nantes	Dr Xavier Tinard, EFS, Vandœuvre-lès-Nancy
Dr Claude Lentschener, anesthésiste-réanimateur, Paris	Dr Bénédicte Wibaut, hémobiologiste, Lille
Dr Emmanuelle Levine, pédiatre, Rennes	Dr Pascal Latry, responsable UF hémovigilant/aphérèse, Montpellier
Dr François Levy, anesthésiste-réanimateur, Strasbourg	
Dr Hervé Maisonneuve, hématologue, La Roche-sur-Yon	
Dr Tony Marchand, hématologue, Rennes	
Dr Helmi M'kada, hémato-biologiste, Basse-Terre - Guadeloupe	
Dr Pierre Moncharmont, EFS, Lyon	
Dr Sophie Moulias, gériatre, Boulogne	
Pr Yves Ozier, anesthésiste-réanimateur, Brest	
Dr Marie-Madeleine Polomeni-Lucas, anesthésiste-réanimateur, Toulouse	

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

Fiche descriptive

Titre	Transfusion de plaquettes : produits, indications
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2003 intitulée « Transfusions de plaquettes : produits, indications » et d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés.
Patients ou usagers concernés	Toutes les personnes bénéficiant d'une transfusion de plaquettes.
Professionnel(s) concerné(s)	Ces recommandations s'adresseront à l'ensemble des prescripteurs potentiels de plaquettes et à tous les médecins exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Elles s'adresseront également aux acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.
Demandeur	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
Promoteur	ANSM / Haute Autorité de Santé (HAS), Service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Alexandre Pitard, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Titre Prénom Nom) Secrétariat : Jessica Layouni
Recherche documentaire	De janvier 2002 à novembre 2014 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par Virginie Henry, avec l'aide de Renée Cardoso (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Membres du groupe de travail
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr Mauricette Michallet, Hématologue, Lyon), groupe de lecture : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en octobre 2015.
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Documents d'accompagnement	Argumentaire scientifique et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

~

HAS

"Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur"
www.has-sante.fr