

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE : 2012

THESE N°:07

**IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE ET ALLO-
IMMUNISATION POST-TRANSFUSIONNELLE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Hanane SEKALI

Né le 16-09-1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Transfusion, Plaquettes, Antigènes, Allo-immunisation, Etat réfractaire, Purpura post-transfusionnel.

MEMBRES DE JURY

Mr. A.BOULAHYA

Professeur agrégé de chirurgie cardio-vasculaire

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Mme. S.TELLAL

Professeur de biochimie

Mme. N.MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

12. Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie

19. Pr. BALAFREJ Amina
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed*
24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
27. Pr. NAJI M'Barek *
28. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima
30. Pr. BENSALD Younes
31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
32. Pr. IHRAI Hssain *
33. Pr. IRAQI Ghali
34. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali
36. Pr. AMMAR Fanid
37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
38. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
39. Pr. EL HAITEM Naïma
40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
41. Pr. EL YAACOUBI Moradh
42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
43. Pr. LACHKAR Hassan
44. Pr. OHAYON Victor*
45. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
47. Pr. DAFIRI Rachida
48. Pr. FAIK Mohamed
49. Pr. HERMAS Mohamed
50. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed
52. Pr. AOUNI Mohamed
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
55. Pr. CHAD Bouziane
56. Pr. CHKOFF Rachid
57. Pr. KHARBACH Aïcha
58. Pr. MANSOURI Fatima
59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie

60. Pr. SEDRATI Omar*
61. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
63. Pr. ATMANI Mohamed*
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
69. Pr. BENSOUDA Yahia
70. Pr. BERRAHO Amina
71. Pr. BEZZAD Rachid
72. Pr. CHABRAOUI Layachi
73. Pr. CHANA El Houssaine*
74. Pr. CHERRAH Yahia
75. Pr. CHOKAIRI Omar
76. Pr. FAJRI Ahmed*
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
78. Pr. KHATTAB Mohamed
79. Pr. NEJMI Maati
80. Pr. OUAALINE Mohammed*
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
82. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
84. Pr. BENOUDA Amina
85. Pr. BENSOUDA Adil
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
88. Pr. CHRAIBI Chafiq
89. Pr. DAOUDI Rajae
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
93. Pr. FELLAT Rokaya
94. Pr. GHAFIR Driss*
95. Pr. JIDDANE Mohamed
96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
97. Pr. TAGHY Ahmed
98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
100. Pr. AL BAROUDI Saad
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
102. Pr. BENJAAFAR Nouredine
103. Pr. BENJELLOUN Samir
104. Pr. BEN RAIS Nozha

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique

105. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
108. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
110. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
120. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
121. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
122. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
123. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
125. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
133. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
135. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
136. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
137. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
138. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
139. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
145. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 152. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 153. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 156. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 157. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 158. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 161. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 162. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 163. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophthalmologie |
| 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 167. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 168. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 171. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 173. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 174. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 176. Pr. BEN AMAR Abdeselem | Chirurgie Générale |
| 177. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 178. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 179. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 180. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 181. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 182. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 183. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 185. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 186. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 187. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 190. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 191. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 192. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 193. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 195. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |

197. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
205. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
208. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
226. <u>Novembre 2000</u>	
227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHEKRI EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique

244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie

- | | |
|----------------------------------|---|
| 337. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 338. Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 340. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 341. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 342. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 343. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 344. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 345. Pr. EL HANCHI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 348. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 349. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 350. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 352. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 353. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 354. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 355. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 356. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 357. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 358. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 359. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 360. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 365. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 367. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 369. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 372. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 378. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 379. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 380. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 381. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 382. Pr. KENDOSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 385. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibtiham | Cardiologie |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine | Microbiologie |
| 442. Pr. JROUNDI Laila | Radiologie |
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq | Urologie |
| 444. Pr. KILI Amina | Pédiatrie |
| 445. Pr. KISRA Hassan | Psychiatrie |
| 446. Pr. KISRA Mounir | Chirurgie – Pédiatrique |
| 447. Pr. KHARCHAFI Aziz* | Médecine Interne |
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie |
| 450. Pr. MANSOURI Hamid* | Radiothérapie |
| 451. Pr. NAZIH Naoual | O.R.L |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak | Psychiatrie |
| 453. Pr. SAFI Soumaya* | Endocrinologie |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra | Psychiatrie |
| 455. Pr. SEFIANI Sana | Anatomie Pathologique |
| 456. Pr. SOUALHI Mouna | Pneumo – Phtisiologie |
| 457. Pr. TELLAL Saida* | Biochimie |
| 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida | Pneumo – Phtisiologie |

Octobre 2007

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| 458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila | Anatomie pathologique |
| 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid | Anesthésie réanimation |
| 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid | Anesthésier réanimation |
| 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * | Anesthésie réanimation |
| 462. Pr. BAITE Abdelouahed * | Anesthésie réanimation |
| 463. Pr. TOUATI Zakia | Cardiologie |

464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

DEDICACES



Cette thèse est dédiée à mes parents, qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité. Qu'ils en soient remerciés par cette trop modeste dédicace.

A tous les membres de ma famille DH pour leur amour, leur patience et leur soutien. Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection de ma reconnaissance.

A mes amis, pour leur encouragement et le dévouement dont ils ont fait preuve. Que ce travail soit le témoignage d'une amitié sincère.

REMERCIEMENTS





A notre maître président de thèse


Monsieur A.BOULAHYA

Professeur agrégé au CHU

Chirurgien Cardio-Vasculaire

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre
jury de thèse.*

*Votre modestie jointe à votre compétence sera pour nous un exemple
dans l'exercice de notre profession.*



*Veillez trouver ici, l'expression de notre considération et de notre
profonde estime.*



A notre rapporteur de thèse

Monsieur A.BELMEKJ


Professeur d'Hématologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Vous nous avez toujours recueillis avec gentillesse et sympathie.

Par vos conseils, toujours judicieux, tout au long de l'élaboration de ce travail, par vos remarques et par votre patience, vous avez été pour nous un soutien constant.

Veillez trouver ici, le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance et admiration.






A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur S.TELLAL

Professeur de Biochimie

*Nous sommes très honorés de vous compter parmi
le jury de notre thèse.*

*Puisse ce travail vous témoigne de nos sincères
remerciements et notre profonde gratitude.*





A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur N.MESSAOUDJ

Professeur agrégé d'Hématologie

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les jury

de notre thèse.

Puisse ce travail vous témoigne de nos sincères remerciements

et notre profonde gratitude.



LISTES DES FIGURES, TABLEAUX



LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Schéma de plaquette non activée en microscopie électronique...	6
Figure 2 : Les complexes des glycoprotéines plaquettaires spécifiques et leurs polymorphismes.....	14
Figure 3: L'orientation du complexe GPIa/IIa dans la membrane plasmique...	16
Figure4 : La structure du complexe GPIIIa/IIb.....	19
Figure5 : Le complexe GPIb/GPV/GPIX.....	30
Figure6 : Structure de la molécule HLA de classe I.....	28
Figure7 : Principe d'une réaction positive en microlymphocytotoxicité.....	56
Figure8 : Principe d'une réaction négative en microlymphocytotoxicité.....	57
Figure9 : La détection d'anticorps à l'aide de la technologie Luminex.....	59
Figure10 : Les étapes de la technique MAIPA.....	63

LISTE DES TBLEAUX

Tableau I : Les différents antigènes plaquettaires.....	13
Tableau II : Les caractéristiques des produits plaquettaires	34

SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LES PLAQUETTES SANGUINES.	3
DEUXIEME PARTIE : IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE.....	10
CHAPITRE1 : GLYCOPROTEINES PLAQUETTAIRES ET POLYMORPHISME HPA.....	11
I. Nomenclature des antigènes spécifiquement plaquettaires.....	11
II. Les glycoprotéines plaquettaires et les antigènes plaquettaires HPA...	15
1. Glycoprotéine Ia (intégrine 2): système HPA-5.....	15
2. Glycoprotéine IIIa (intégrine 3): systèmes HPA-1 et HPA-4 et Glycoprotéine IIb (intégrine 2b): système HPA-3.....	17
III. Récepteurs appartenant à la Famille de Leucine-Ritch.....	20
1. Glycoprotéine Iba: système HPA-2.....	20
2. Glycoprotéine V	21
IV. Autres systèmes antigéniques plaquettaires.....	23
1. CD 36: glycoprotéine IV.....	23
2. CD109 (Gova / b) : système HPA-15w.....	23

CHAPITRE2 : LES ANTIGENES COMMUNS AVEC D'AUTRES CELLULES.....	24
---	----

I. Les antigènes tissulaires HLA.....	25
---------------------------------------	----

II. les antigènes des groupes sanguins.....	29
---	----

TROISIEME PARTIE: ALLO-IMMUNISATION ANTIPLAQUETTAIRE POST-TRANSFUSIONNELLE.....	30
--	-----------

CHAPITRE1 : LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE.....	31
--	----

I. Les concentrés plaquettaires.....	31
--------------------------------------	----

1. Les concentrés plaquettaires d'aphérèse.....	31
---	----

2. Les mélanges de concentrés de plaquettes.....	31
--	----

3. Caractéristiques des produits plaquettaires.....	34
---	----

4. Transformations et qualification de concentrés plaquettaires.....	35
--	----

III. Indications des concentrés plaquettaires.....	41
--	----

1. Traitement préventif des hémorragies.....	41
--	----

2. Traitement curatif des hémorragies à risque vital.....	41
---	----

Chapitre 2 : EVALUATION DE L'EFFICACITE DES CONCENTRES
PLAQUETTAIRES.....42

I. Outil de mesure.....42

1. Critères cliniques.....42

2. Critères biologiques.....43

2.1. Le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP).....43

2.2. Le corrected count increment (CCI).....44

II. facteurs influençant le rendement transfusionnel plaquettaire.....45

1. Facteurs liés au patient.....45

2. Facteurs liés au produit.....46

Chapitre 3 : Complications de la transfusion de plaquettes et allo-immunisation
antiplaquettaire.....49

I. Purpura post-transfusionnel.....49

II. Etat réfractaire ou inefficacité transfusionnelle.....50

1. Causes immunologiques.....51

2. Causes non immunologiques.....53

III. La détection des anticorps anti-HLA de classe I.....55

IV. Exploration d'une immunisation anti-HPA.....60

1. Techniques de dépistage.....60

2. Techniques d'identification.....62

V. Prévention des états réfractaires	64
VI. Démarche transfusionnelle en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes.....	65
VII. Alternatives à la transfusion de plaquettes.....	67
CONCLUSION.....	69

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Face à l'inquiétude concernant l'éventuelle apparition de risques transfusionnels nouveaux, la transfusion de plaquettes doit nécessairement répondre à des notions de sécurité et de seuil transfusionnel. Poser une indication et prescrire une transfusion de plaquettes reste complexe et doit tenir compte d'un nombre de plus en plus important de paramètres (indication, choix quantitatif et qualitatif du produit, notion de seuil, situation clinique et enfin coût).

Comme toute décision médicale, l'acte de transfuser des plaquettes comporte des risques. L'évolution actuelle des pratiques tend vers l'utilisation large de produits mono-donneurs et la prescription de transfusions préventives avec néanmoins persistance d'une grande difficulté.

Les objectifs de ce travail est de définir les allo-antigènes plaquettaires et déterminer les causes et les conséquences d'une allo-immunisation post-transfusionnelle.

PREMIERE PARTIE :

RAPPEL SUR LES PLAQUETTES SANGUINES

I. Définition et morphologie des plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines sont des éléments cellulaires anucléés discoïdes provenant de la fragmentation du cytoplasme de leur progéniteur hématopoïétique, le mégacaryocyte. Chaque mégacaryocyte mature produit 1000 à 3000 plaquettes (1).

Les plaquettes sanguines sont distribuées principalement dans le compartiment sanguin : la numération plaquettaire normale est de 150–400 G/L, constante tout au long de la vie. Par ailleurs environ 30 % de la masse plaquettaire de l'organisme est séquestrée de manière réversible dans la rate.

Leur durée de vie est de sept à douze jours et à l'état normal les plaquettes vieillies sont éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie).

Le cytoplasme contient un système membranaire connecté à la surface (système canaliculaire), un cytosquelette important et différents types de granulations : lysosomes, grains de glycogène, mitochondries et granules de sécrétion. Parmi ceux-ci on distingue : les granules denses qui contiennent principalement de l'ATP, ADP et sérotonine ; les granules α qui contiennent un grand nombre de protéines spécifiques de plaquettes (β -thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, facteur de von Willebrand) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, thrombospondine, IgG, etc.) et des facteurs de croissance (PDGF,

TGF β) ; les lysosomes qui contiennent des enzymes (hydrolase, phosphatase, protéases) (2) (Fig.1).

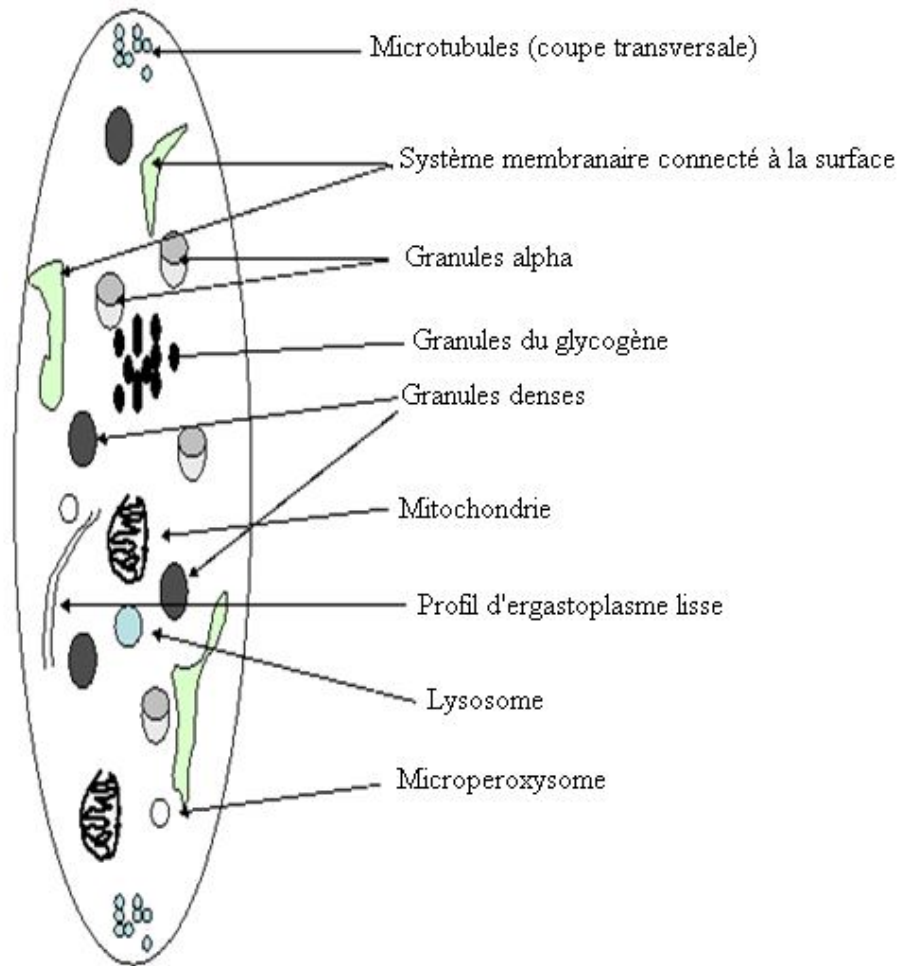


Figure 1 : Schéma de plaquette non activée en microscopie électronique

II. La membrane plaquettaire : composition et implications thérapeutique

Elle constitue la surface d'échange avec l'environnement et donc les éléments qui sont les principales cibles d'une action pharmacologique.

La membrane est de structure trilaminaire classique, avec deux feuillets lipidiques externe et interne de composition différente en phospholipides ; Phosphatidylcholine (PC) et sphingomyéline (SM) sont majoritairement situés dans le feuillet externe, tandis que phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol (PI) sont majoritaires dans le feuillet interne.

La membrane plaquettaire est particulièrement riche en acide arachidonique libéré par la phospholipase A2 lors de l'activation plaquettaire. Une cyclooxygénase va induire la formation d'endoperoxydes et une thromboxane synthétase permettra la formation de thromboxane A2 qui est un activateur plaquettaire (3).

Elle est aussi riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes. En effet, certains agonistes sont plutôt impliqués dans l'initiation de l'activation plaquettaire (VWF, collagène), d'autres dans la propagation (ADP, thromboxane A2) ou les deux (thrombine), enfin certains participent à la stabilisation (ADP, fibrinogène) (4,5).

III. Fonctions des plaquettes sanguines

Leur fonction majeure est d'assurer l'hémostase : elles sont les premiers éléments à intervenir pour arrêter le saignement dû à une lésion vasculaire, limiter les pertes sanguines et permettre la cicatrisation.

Lorsque les plaquettes entrent en contact avec le sous-endothélium, elles adhèrent aux protéines de la matrice, facteur von Willebrand (VWF) et collagène (6,7). Lors de contacts prolongés, elles sont activées, libèrent le contenu de leurs granules et synthétisent du thromboxane A₂ (TXA₂). L'ADP sécrété et le TXA₂ sont des agonistes solubles qui permettent le recrutement de plaquettes en circulation (8,9). Les plaquettes activées s'agrègent par un mécanisme impliquant leur pontage par du fibrinogène. Cette étape est également la cible des antagonistes de l'intégrine α IIb β 3 (10). La membrane plaquettaire subit un remodelage qui lui permet de catalyser la formation de la thrombine qui, elle-même amplifie l'activation des plaquettes et induit la fibrinoformation et la formation d'un caillot stable. La rétraction du caillot et la sécrétion par les plaquettes activées des facteurs de croissances contenus dans les granules sont importantes pour permettre la cicatrisation (11).

Les plaquettes ont aussi d'autres fonctions maintenant reconnues dans la réparation tissulaire, l'angiogenèse, l'inflammation. Les plaquettes favorisent le recrutement des leucocytes et elles produisent des microparticules qui sont des vecteurs de dissémination de l'inflammation (12). Cette complexité du rôle des plaquettes est illustrée par les travaux montrant leur implication dans le développement des lésions d'athérosclérose (13). En raison de l'expression à leur surface de récepteurs de l'immunité innée, de leur capacité à interagir avec les leucocytes, les plaquettes pourraient participer aux défenses immunes (14). Les plaquettes sont également mises en cause dans la dissémination tumorale. En formant des microthrombi autour des cellules malignes, elles limiteraient leur élimination par le système immunitaire et favoriseraient à la fois leur immobilisation et leur pénétration dans les tissus.

DEUXIEME PARTIE :
IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE

Chapitre1 : Glycoprotéines plaquettaires et polymorphisme HPA

I. Nomenclature des antigènes spécifiquement plaquettaires

En 1990, le groupe de travail d'immunologie plaquettaire de l'International Society for Blood Transfusion (ISBT) a adopté la nomenclature des systèmes HPA (15).

A ce jour, 25 antigènes spécifiquement plaquettaires ont été décrits, dont 23 ont été caractérisés sur le plan moléculaire (Tableau I) (fig.2). Une majorité d'entre eux est située sur le complexe GPIIb-IIIa. On compte six systèmes bi-alléliques (HPA-1 à -5 et -15). La lettre « w » est assignée au numéro de l'antigène lorsque l'anticorps dirigé contre l'allèle antithétique n'a pas été mis en évidence. Un nouvel antigène ne peut être inclus dans la nomenclature HPA qu'après avoir obtenu l'accord du comité International Platelet Nomenclature.

La décision repose sur les points suivants :

- les bases moléculaires du nouvel antigène sont définies ;
- le lien entre la mutation génétique et la réactivité des allo-anticorps pour les formes alléliques de la protéine doit être établi par des techniques immunoenzymatiques ;
- au moins deux laboratoires de référence doivent avoir confirmé les données tant sur le plan moléculaire que sérologique ;
- une étude de fréquence dans la population correspondant au cas décrit doit être réalisée ;

- dans la mesure du possible, un échantillon de sang du sujet porteur du nouvel antigène est mis à la disposition d'un laboratoire capable d'établir une lignée cellulaire lymphoblastique ;

Tableau I : Les différents antigènes plaquettaires (15)

Système	Antigène	Nom original	GP	CD	
HPA-1	HPA-1a	ZW ^a , PI ^{A1}	GPIIIa	CD61	
	HPA-1b	ZW ^b , PI ^{A2}			
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b	GPIb α	CD42b	
	HPA-2b	Ko ^a , Sib ^a			
HPA-3	HPA-3a	Bak ^A , Lek ^a	GPIIb	CD41	
	HPA-3b	Bak ^b			
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^B , Pen ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b			
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GPIa	CD49b	
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a			
	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-7bw	Mo ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-8bw	Sr ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-9bw	Max ^a	GPIIb	CD41	
	HPA10bw	La ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA11bw	Gro ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA12bw	Ly ^a	GPIb β	CD42c	
	HPA13bw	Sit ^a	GPIa	CD49b	
	HPA14bw	Oe ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-15	HPA-15a	Gov ^b	CD109	CD109
		HPA-15b	Gov ^a		
		HPA-16bw	Duv ₁₃ ^a	GPIIIa	CD61

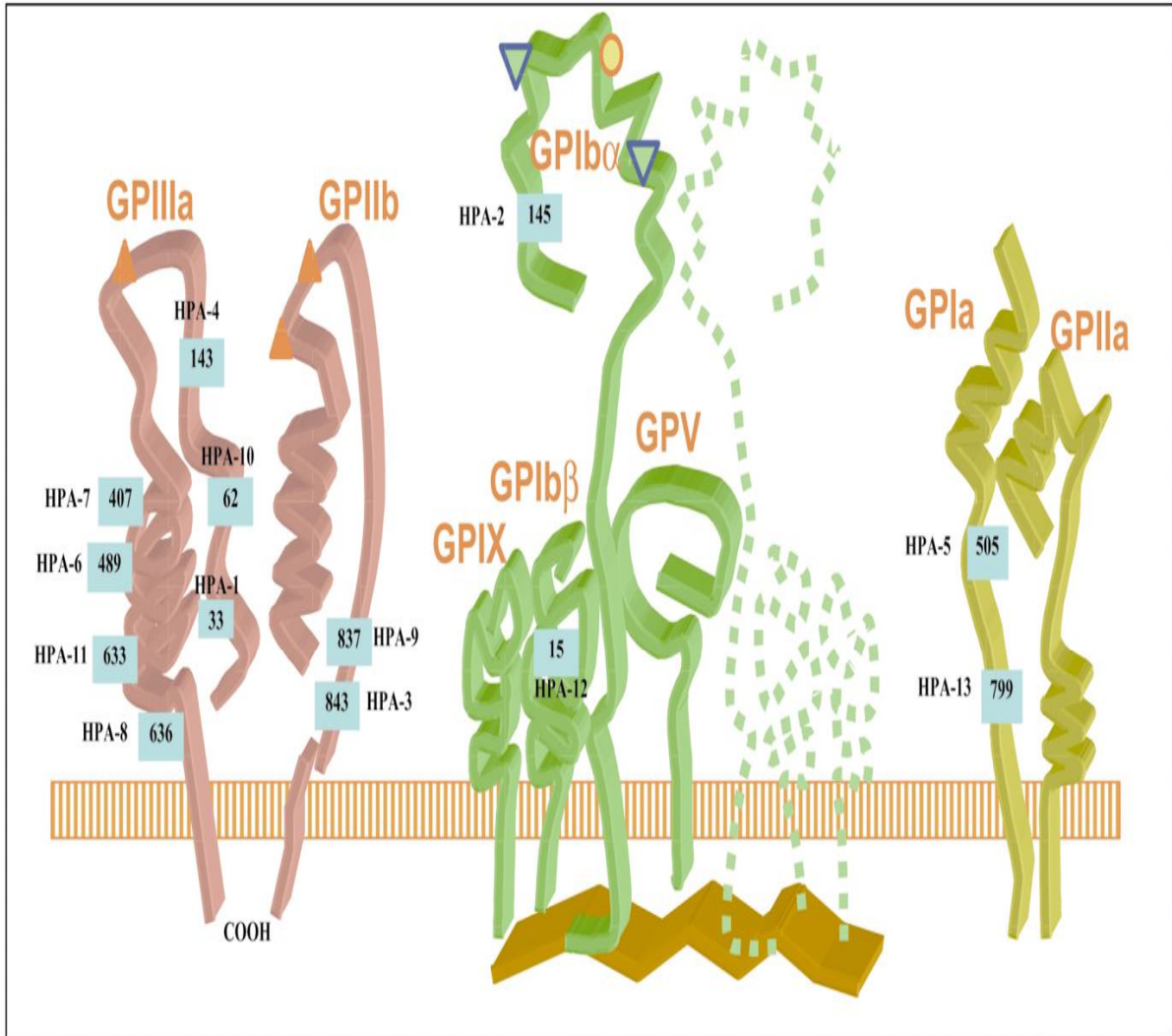


Figure 2 : Les complexes des glycoprotéines plaquettaires spécifiques et leurs polymorphismes. (17)

II. les glycoprotéines plaquettaires et les antigènes plaquettaires HPA

1. Glycoprotéine Ia (intégrine 2): système HPA-5

La glycoprotéine Ia est une protéine VLA (Very late antigen), elle peut être également trouvée sur les lymphocytes. Elle est associée à la GPIIa (l'intégrine 1) par une liaison non covalente (fig.3).

La GPIa est la chaîne α -2 de poids moléculaire de 165 kDa et la GPIIa est la chaîne β -1 de poids moléculaire de 145 kDa. Il ya environ 800 à 2800 copies de GPIa/GPIIa par plaquettes (16).

Le complexe GPIa/IIa porte les allo-antigènes HPA-5 et HPA-13 (17).

La GPIa a d'abord été clonée et séquencée à partir de fibroblastes du poumon. L'analyse des séquences a montré qu'il y a une identité avec les autres molécules VLA (Very late antigen) au niveau de 191 acides aminés (domaine I) qui peut être la région qui interagit avec le collagène (18,19). La molécule a un domaine cytoplasmique court, cette intégrine hétérodimérique est une molécule de signalisation sur les plaquettes.

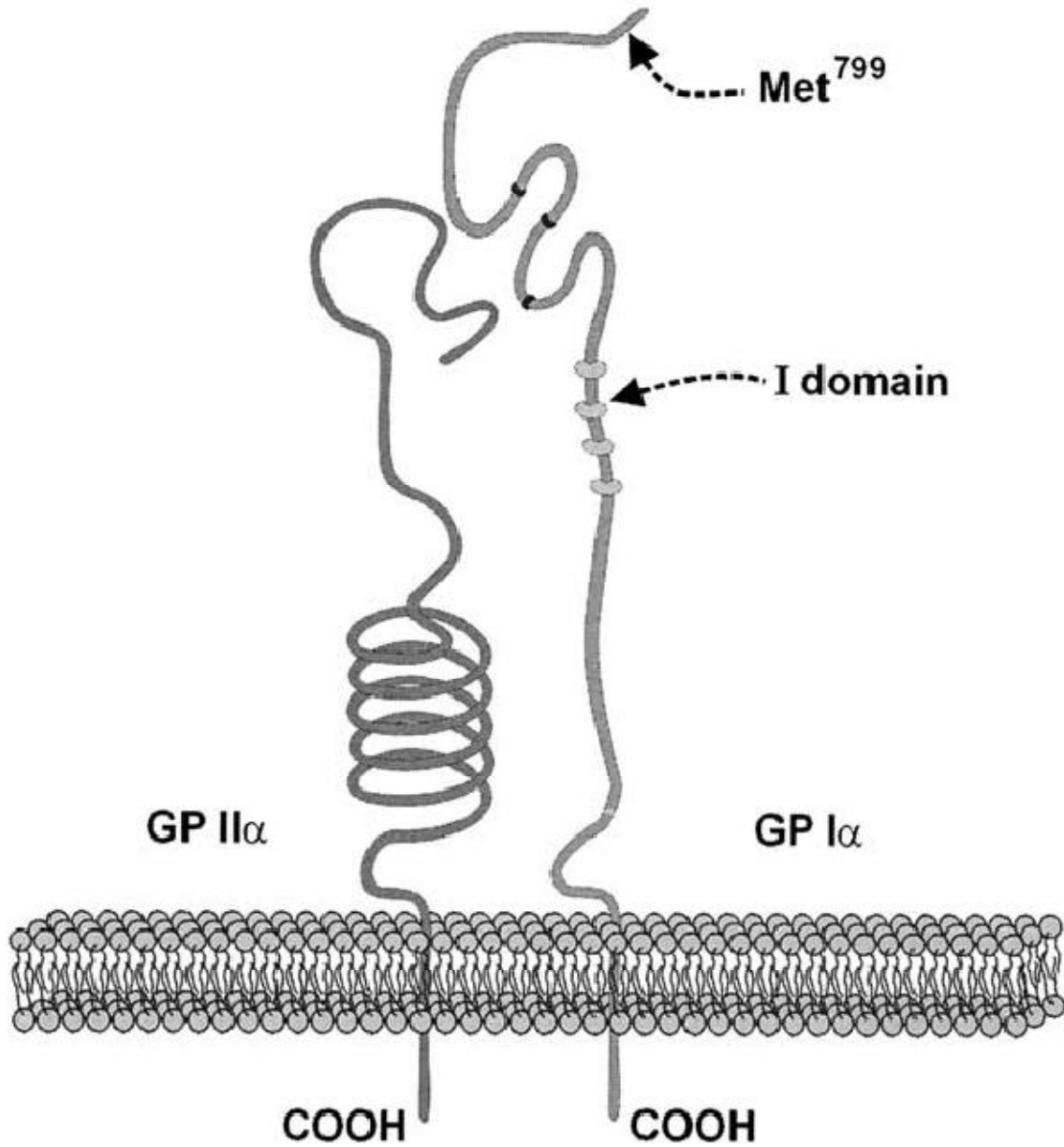


Figure 3: L'orientation du complexe GPIa/IIa dans la membrane plasmique (16)

2. Glycoprotéine IIIa (intégrine 3): systèmes HPA-1 et HPA-4 et Glycoprotéine IIb (intégrine 2b): système HPA-3

Le complexe des intégrines $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ est majoritaire à la surface plaquettaire avec 50 000 copies par plaquettes, auxquelles s'ajoutent environ 30 000 copies contenues dans les granules α qui sont externalisées lors de l'activation plaquettaire. Le complexe $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ est le récepteur du fibrinogène dont la liaison va ponter les plaquettes entre elles et conduire à leur agrégation. (Fig.4)

Comme les autres membres de la famille des intégrines, l' $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ est dans une conformation inaccessible sur les plaquettes au repos et le changement de conformation induit par l'activation plaquettaire lui permet de lier le fibrinogène de manière dépendante du Ca^{2+} . Outre le fibrinogène, l' $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ reconnaît diverses protéines présentant un motif RGD (arginine, glycine, aspartique) comme le facteur de von Willebrand et la fibronectine (20).

La GPIIIa est une protéine glycosylée de poids moléculaire de 90 kDa constitué de trois domaines :

- Domaine extracellulaire qui correspond à la région N-terminale.
- Domaine transmembranaire.
- Segment cytoplasmique C-terminal court.

La GPIIb est une protéine transmembranaire composé de deux chaînes lourdes de poids moléculaire de 116 kDa et une chaîne légère de 22 kDa liés par un pont disulfure.

La GPIIb porte l'allo-Ag HPA-3 et la GPIIIa porte l'allo-Ag HPA-1 (17).

La GPIIIa est aussi exprimée sur les cellules endothéliales liée avec la GPIIb par une liaison non covalente. Les antigènes plaquettaire humains sont exprimés sur les cellules endothéliales, mais la signification clinique de ces allo-anticorps dans des infusions de plasma ou dans le rejet du greffon chez les individus allo-immunisés est inconnue (21).

La forme la plus commune de l'allo-immunisation plaquettaire est le HPA-1a (aussi connu comme Zw^a ou PL^{A1} antigène). La substitution de la proline par une leucine en position 33 définit le système HPA-1a /b.

La technologie de recombinaison a été utilisé pour montrer qu'un minimum de 66 acides aminés sont nécessaires à l'expression de l'épitope HPA-1a / b (22).

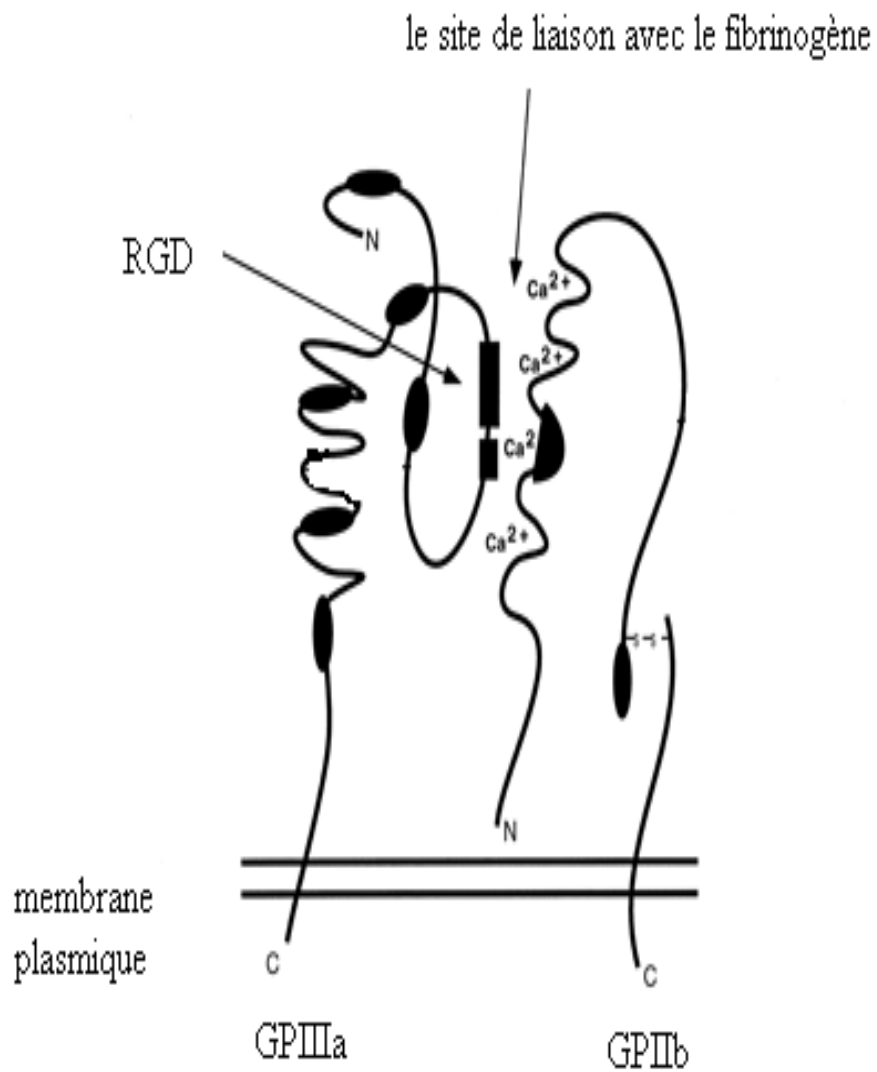


Figure 4 : La structure du complexe GPIIIa/IIb

III. Récepteurs appartenant à la Famille de Leucine-Ritch

1. Glycoprotéine Ib α : système HPA-2

La GPIb α est associée avec la GPIb β , laGPV et la GPIX pour former un complexe de récepteur pour adhérer aux plaquettes dans un ratio de 2:2:1:2.

Ce complexe est un médiateur des événements initiaux dans l'adhésion des plaquettes (par exemple, la liaison des plaquettes au repos au facteur de von Willebrand). Le complexe se lie également à la thrombine libérée par les plaquettes ou générés via la cascade de la coagulation classique.

La GPIb α et la GPIb β sont liées de façon covalente par un pont disulfure. Ces glycoprotéines sont membres des protéines de la famille Leucine-Ritch (23).

La GPIb α est constituée de deux régions hydrophiles, un domaine transmembranaire classique et un segment cytoplasmique.

Le système HPA-2 est exprimé dans la première région hydrophile N-terminale (24,25).

La GPIb α est la molécule principale qui se lie au facteur de von Willebrand. La variation de taille est causée par la répétition de nucléotides dont le résultat est l'expression des 3 isoformes qui diffèrent par 6 kDa essentiellement en raison de la O-glycosylation des sites qui se produisent dans chaque répétition (26,27). Cette différence de taille change la distance de la

GPIb α qui s'étend à la surface des plaquettes de 30 angströms. Toutefois, le polymorphisme de taille n'affecte pas in vitro la formation du thrombus (28).

La GPIb β est une glycoprotéine de petit poids moléculaire de 22 kDa liée à la GPIb α par un pont disulfure. Elle fait partie de la famille de la leucine-rich, mais elle ne contient qu'un seul motif de la leucine.

La GPIb β est plus large dans les cellules endothéliales que dans les plaquettes et le gène est exprimé abondamment dans le cœur et le cerveau (29). La large diffusion de l'expression parmi les différents tissus suggère que la GPIb β joue plusieurs rôles en plus de sa fonction au niveau des plaquettes.

2. Glycoprotéine V

C'est une glycoprotéine de membrane de poids moléculaire de 82 kDa qui peuvent fonctionner comme un récepteur de la thrombine dans le complexe GPIb /GPV / GPIX (Fig.5) (30).

La GPV augmente l'expression de GPIb $\alpha\beta$ / GPIX sur des cellules hétérologues (31). Elle contient moins de 15 séquences leucine-rich (32).

Cette molécule est supposé être la sous-unité qui lie la thrombine, car l'ajout de facteurs exogènes thrombine clive GPV et donne une forme soluble de poids moléculaire de 65 kDa et que la GPV régule l'activation plaquettaire associée à la thrombine (33).

IV. Autres systèmes antigéniques plaquettaires

1. CD 36: glycoprotéine IV

La glycoprotéine plaquettaire IV (GPIV) est appelé aussi antigène de différenciation leucocytaire CD(36). En plus des GP IIb /IIIa, le GPIV est le récepteur plaquettaire majeure pour la thrombospondine. Savill et coworkers⁴⁴ a montré que lors de la présence de la thrombospondine, la GPIV participe à la clairance de neutrophiles subissant l'apoptose. GPIV se lie également au collagène (35,36).

2. CD109 (Gova / b) : système HPA-15w

Le CD109 est un groupement lié au GPI qui est exprimé sur les plaquettes, des cellules hématopoïétiques, les cellules endothéliales et les cellules T (37).

Le CD109 joue un rôle dans la fonction des cellules T helper, mais sa fonction dans d'autres cellules est inconnue.

Les radeaux lipidiques représentent un micro-domaine discret sur le feuillet externe de la membrane plasmique qui joue un rôle dans l'activation et la signalisation. Par ailleurs, un sous-ensemble de cellules souches primitives exprime CD109, suggérant que la molécule est nécessaire dans l'activité des cellules précoces. CD109 est perdu sur les cellules hématopoïétiques, mais après la maturation est détecté sur les plaquettes activées.

Le CD109 n'est pas nommé par une désignation ISBT (International Society Blood Transfusion) mais exprime le système antigénique plaquettaire Gov^{a /b} (38).

Chapitre2 : les antigènes communs avec d'autres cellules

I. les antigènes tissulaires HLA

Seuls les antigènes HLA de classe I sont détectables sur les plaquettes des sujets normaux. Cependant, chez certains patients atteints de purpura auto-immun, des antigènes HLA-DR ont été mis en évidence (39). Il a d'abord été supposé que les antigènes HLA étaient adsorbés sur les plaquettes à partir d'antigènes solubles plasmatiques (40). Mais il a été montré que les antigènes HLA pouvaient être synthétisés, ce d'autant que l'on a pu isoler de l'ARN messenger spécifique des antigènes HLA de classe I dans les plaquettes (41).

1. Nomenclature des antigènes HLA classe I

La nomenclature internationale désigne chaque molécule HLA par la lettre indiquant le locus où elle est codée, suivie d'un nombre qui lui est propre (par exemple HLA B27); ce nombre correspond au numéro d'ordre de découverte de l'allèle. Pour le locus C, on utilise le code Cw (ex : Cw1) afin d'éviter toute confusion avec les composants du complément. Un statut transitoire était en outre signalé jusqu'à ces dernières années par l'addition d'un "w" également (ex : Bw72) ; ceci n'est plus conservé que pour des cas bien précis tels que les spécificités HLA Bw4 et Bw6.

D'autre part, la nomenclature actuelle distingue entre la spécificité immunologique reconnue habituellement par la sérologie (suffisante en pratique quotidienne) et conserve la notation précédente (ex : HLA B27), et les allèles définis par leur séquence nucléotidique, dont plusieurs peuvent parfois

correspondre à une seule et même spécificité moléculaire. Dans cette nouvelle désignation des allèles, le nombre est de 4 chiffres et il est précédé d'un astérisque et du nom du gène lui-même (ex : HLA B*2705) (42).

2. Les caractéristiques des gènes HLA de classe I

Trois aspects principaux caractérisent les gènes HLA de classe I.

2.1. Le polymorphisme

L'une des caractéristiques majeures du système HLA est son extrême polymorphisme. On dénombre aujourd'hui plus de 800 allèles pour les six loci principaux (A, B, C, DR, DQ, DP).

Le polymorphisme des molécules HLA de classe I est principalement localisé au niveau du site de liaison au peptide (43).

2.2 La codominance

Les gènes HLA sont codominants car ils sont toujours exprimés lorsqu'ils sont présents.

Leur transmission se fait selon la loi de Mendel en bloc des parents aux enfants (Fig.21) ; donc, chaque enfant aura une moitié du génome du père et une autre de la mère, appelé haplotype et un enfant sur 4 aura une forte chance d'être HLA identique avec ses frères (44).

2.3 Le déséquilibre de liaison

La diversité HLA est moindre, car certaines combinaisons d'allèles surviennent plus fréquemment que ne le voudrait le hasard, ce phénomène est appelé déséquilibre de liaison (linkage).

Le déséquilibre de liaison est la différence entre la fréquence observée pour une combinaison particulière d'allèles et la fréquence attendue à partir des fréquences individuelles des allèles. La fréquence attendue pour une combinaison donnée peut être calculée en multipliant les fréquences des allèles (45).

3. Les antigènes de classe I

Les produits des gènes HLA A, B et C sont des glycoprotéines formées de l'association non-covalente d'une chaîne lourde polymorphe α , à une chaîne légère non polymorphe, β_2 microglobuline (Fig.2).

3.1 La chaîne lourde α

La chaîne lourde α est une protéine glycosylée d'environ 350 AA, avec un poids moléculaire de 45000 daltons, comporte 3 domaines extracellulaires α_1 , α_2 et α_3 d'environ 90 AA. Les domaines α_1 et α_2 les plus externes portent le polymorphisme de la molécule, tandis que le domaine α_3 est conservé.

- Une région transmembranaire hydrophobe de 25AA ;

- Un court segment hydrophile intracytoplasmique C-terminal de 30-40AA.

Sa structure tridimensionnelle montre une cavité entre les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$, dans ce sillon peut se glisser un peptide de 8 à 10AA (46).

3.3 La chaîne $\beta 2$ microglobuline

La chaîne $\beta 2$ microglobuline, commune à toutes les molécules HLA, est une protéine non glycosylée, de 99AA. Elle comprend un seul domaine, associé à la chaîne lourde α au niveau du domaine $\alpha 3$ par des liaisons non covalentes. Ce domaine renferme un pont S-S, son poids moléculaire est de 12000 daltons et codé par un gène localisé sur le chromosome 15 (donc, en dehors du CMH) (46).

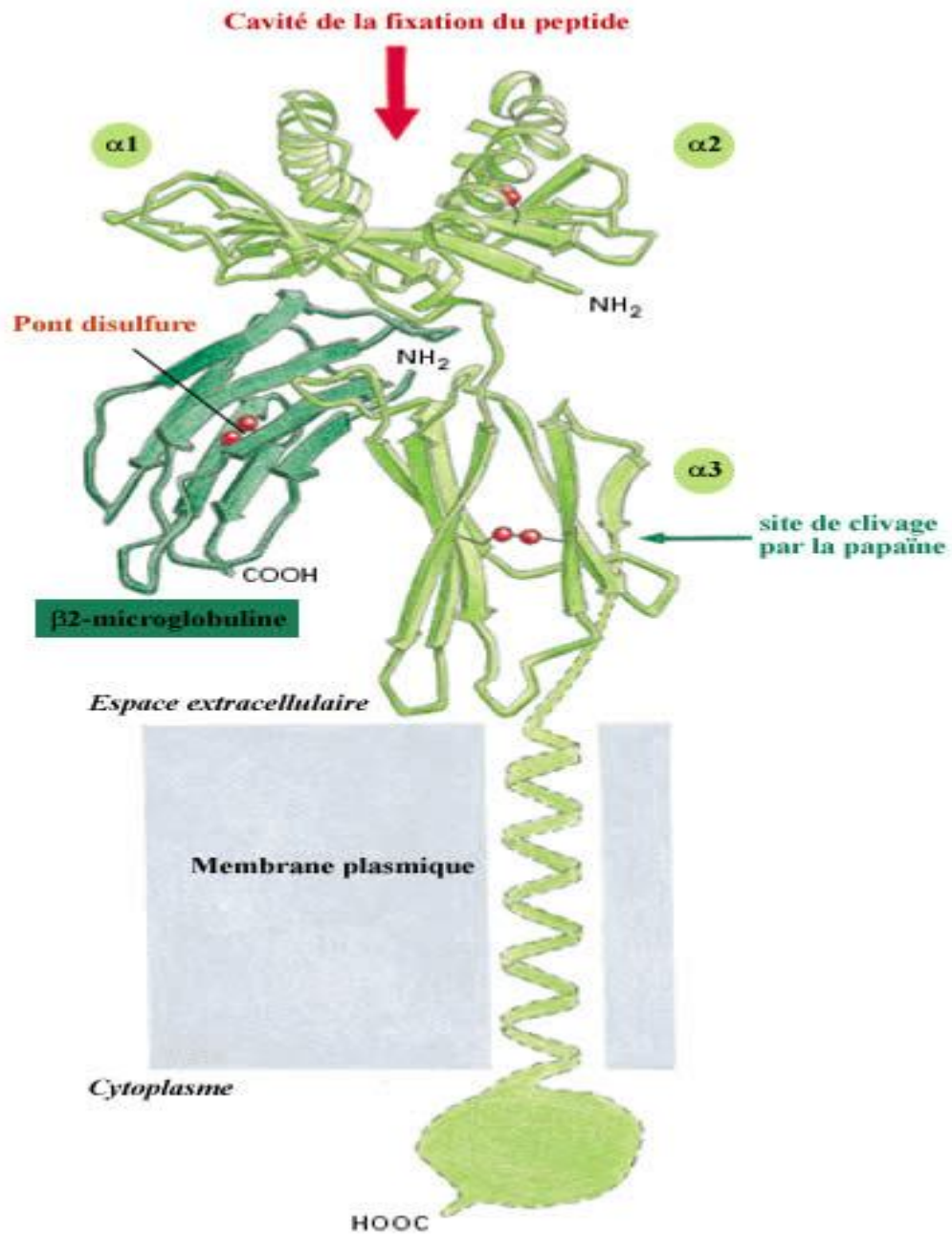


Figure 6 : Structure de la molécule HLA de classe I.(46)

II. les antigènes des groupes sanguins

Les antigènes peuvent être soit adsorbés à partir du plasma et sont alors présents sur les structures glycolipidiques, soit être partie intégrante des glycoprotéines plaquettaires telles que GPIb, GPIIa, GPIIIa, GPIIb (47).

Leur représentation à la surface des plaquettes est très variable d'un sujet à l'autre, voire chez un même sujet selon les plaquettes.

Certains sujets exprimeraient mieux les groupes A ou B. Cette expression serait indépendante du phénotype sécrété et serait corrélée avec les hauts niveaux de glycosyl-transférases mesurées dans le sérum.

L'expression de ces antigènes A et/ou B à la surface plaquettaire explique la possibilité de diminution du rendement transfusionnel plaquettaire en situation ABO incompatible.

Les plaquettes expriment des antigènes ABH qui ont été acquis, par adsorption, à partir du plasma puisque aussi bien le gène *FUT1* (fucosyltransférase) que *FUT2* sont inactifs dans ces cellules. Il en est de même pour les antigènes Lewis. La densité des antigènes ABH exprimés est proportionnelle à la quantité présente dans le plasma (48).

TROISIEME PARTIE:
ALLO-IMMUNISATION ANTIPLAQUETTAIRE
POST-TRANSFUSIONNELLE

Chapitre1 : La transfusion plaquettaire

I. Les concentrés plaquettaires

Il existe deux types de concentrés plaquettaires, le mélange de concentrés de plaquettes et le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA), qui ne présentent pas de différence qualitative significative et sont soumis à des règles communes de préparation, conservation et qualification (49).

1. Les concentrés plaquettaires d'aphérèse

Le concentré plaquettaire d'aphérèse est prélevé à l'aide d'un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses autres composants cellulaires et le plasma prélevés, permettant ainsi une collection plus importante de plaquettes. La quantité minimale de plaquettes contenues dans un concentré plaquettaire d'aphérèse est de 2×10^{11} et ne peut excéder 8×10^{11} . Un à deux concentrés plaquettaires d'aphérèse suffit pour apporter la quantité de plaquettes nécessaire à un épisode transfusionnel chez un adulte. Le concentré plaquettaire d'aphérèse est déleucocyté lors du prélèvement (50).

2. Les mélanges de concentrés de plaquettes

Un mélange de concentrés de plaquettes est issu de dons différents (six maximum) et de même groupe sanguin ABO et correspond à une suspension plaquettaire obtenue aseptiquement à partir de plusieurs unités de sang total homologue (51).

La préparation des mélanges de concentrés de plaquettes consiste à :

- mélanger le contenu de deux concentrés leucoplaquettaires avec une poche de solution de conservation ;
- centrifuger le mélange pour éliminer les globules rouges contaminants ;
- séparer la suspension plaquettaire du culot de globules rouges qui sera éliminé ;
- déleucocyter le mélange de concentrés de plaquettes.

A la différence du traitement du sang total, l'automatisation de la production de mélange de concentrés de plaquettes est aujourd'hui généralisée grâce à la disponibilité d'automates validés capables de réaliser tout ou partie des étapes citées ci-dessus (52, 53, 54).

Il peut être centrifugé directement une seconde fois pour donner un concentré plaquettaire standard. Le concentré plaquettaire standard est issu du fractionnement d'un don de sang total. Il contient au minimum $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes. Les méthodes actuelles de fractionnement permettent en fait d'obtenir des concentrés plaquettaires standards qui contiennent de $0,6$ à $0,8 \times 10^{11}$ plaquettes. Il faudra donc utiliser un mélange de six à dix concentrés plaquettaires standards, provenant de donneurs différents, pour obtenir la quantité de plaquettes nécessaire pour un épisode transfusionnel chez un adulte (classiquement $0,5 \times 10^{11}$ pour 7 à 10 kg de poids du receveur). Les mélanges sont déleucocytés et le taux résiduel de leucocytes est inférieur à 10^6 .

L'utilisation de concentré plaquettaire d'aphérèse plutôt que de concentré plaquettaire standard présente deux avantages principaux :

- D'une part, elle réduit le nombre de donneurs pour une quantité de plaquettes transfusées identique, ce qui permet de réduire l'exposition au risque de transmission de maladies virales ;
- D'autre part, elle rend possible la sélection de concentré plaquettaire d'aphérèses HLA compatibles, provenant de donneurs phénotypés, en cas d'immunisation anti-HLA chez le receveur (50).

3. Caractéristiques des produits plaquettaires

Tableau II : Caractéristiques des mélanges de concentrés plaquettaires et concentrés de plaquettes issus d'aphérèse (52)

	Mélanges de concentrés plaquettaires mélange de (6concentrés leucoplaquettaires maximum) (MCP)	Concentrés de plaquettes issus d'aphérèse
Aspect	Liquide sans signe d'hémolyse	
Volume	Entre 80 et 600 ml	Volume maximal de 600ml (Suppression de la notion de volume minimal dans la décision de décembre 2010)
Contenu minimal en plaquettes	1×10^{11} /unité, en adéquation avec le volume	2×10^{11} /unité, en adéquation avec le volume
Taux de leucocytes résiduels	$< 1 \times 10^6$ /unité	
pH	$\geq 6,4$ (Suppression de la notion de pH maximal dans la décision de décembre 2010)	
Péremption	5jours	
Conditions de conservation	+20 à +24°C Sous agitation lente et continue Pas d'exposition au froid	

4. Transformations et qualifications des produits plaquettaires

Les transformations correspondent à des étapes de préparation supplémentaires :

➤ Irradiation

L'objectif de l'irradiation est d'inactiver les lymphocytes présents dans les produits sanguins labiles et donc de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) post-transfusionnelle chez le receveur. Elle est obtenue par exposition aux radiations ionisantes à une dose minimum de 25 Gy et maximum de 45 Gy.

L'irradiation jusqu'à 50 Gy affecte modérément les fonctions plaquettaires in vitro et in vivo.

Elle est indiquée de façon formelle en cas de transfusion de granulocytes, la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) ayant été de longue date reconnue comme une complication de cette transfusion, notamment en raison du grand nombre de lymphocytes présents dans les concentrés de granulocytes et du statut immunitaire des receveurs. Elle est également formellement indiquée en cas de transfusion in utero chez le grand prématuré et en cas d'exsanguino-transfusion, chez les patients présentant un déficit immunitaire cellulaire congénital sévère.

L'indication la plus fréquente de la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte concerne aujourd'hui les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques (CHS), allogénique ou autologue, en raison de l'immunosuppression profonde de la majorité des conditionnements.

L'irradiation est également indiquée chez les receveurs immunocompétents lorsque le risque d'une identité HLA entre receveur et donneur est prévisible : don intrafamilial, d'une part, et transfusion de plaquettes HLA compatibles, d'autre part (55).

➤ **Déplasmatisation**

Définie par une concentration de protéines extracellulaires provenant du donneur inférieure à 0,5 g/L, la déplasmatisation est obtenue par plusieurs lavages successifs suivis d'une remise en suspension des cellules dans une solution avec ou sans macromolécules. Elle implique la transfusion du produit dans un délai de six heures.

La déplasmatisation est indiquée pour la prévention des réactions d'intolérance de type allergique ou anaphylactique, liées à l'apport de protéines plasmatiques du donneur chez un receveur sensibilisé, que cette sensibilisation soit démontrée ou non. Elle est formellement indiquée chez les patients ayant présenté un effet indésirable grave allergique ayant mis en jeu le pronostic vital (Choc anaphylactique, œdème de Quincke sévère). La déplasmatisation est également mentionnée dans les recommandations de l'Afssaps comme indiquée en cas d'utilisation de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né pour corriger une thrombopénie néonatale allo-immune (56). Les concentrés plaquettaires ont l'inconvénient d'une diminution du rendement post-transfusionnel (57). A cause de la lourdeur de la technique, d'une part, et à l'altération des fonctions plaquettaires in vivo, d'autre part, l'indication n'est pas

à retenir en première intention devant des réactions allergiques d'intensité intermédiaire mais répétitives. La simple utilisation de plaquettes en solution de conservation est dans ces cas le plus souvent suffisante.

➤ **Réduction de volume**

Applicable aux concentrés plaquettaires d'aphérèse et aux mélanges de concentrés plaquettaires, la réduction de volume consiste en l'extraction d'une partie du liquide (plasma avec ou sans solution de conservation) dans lequel les plaquettes sont en suspension. Elle implique la transfusion du produit dans un délai de six heures. Il faut néanmoins signaler que les techniques actuelles permettent d'obtenir des concentrés plaquettaires réduits de volume directement par aphérèse, sans ouverture du circuit ni centrifugation supplémentaire, et ce avec un maintien acceptable des fonctions plaquettaires, dont le délai de péremption pourrait être plus long (58).

La réduction de volume permet de prévenir une surcharge volémique chez un receveur, soit en raison de son poids (pédiatrie), soit de son état clinique préalable (59).

➤ **Cryoconservation**

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

Après décongélation, le produit est périmé au bout de 6 heures (qu'un dispositif de connexion stérile soit utilisé ou non).

Mais là aussi, son utilisation doit être la plus précoce possible. Le délai de péremption de 6 heures s'applique aussi aux produits issus de la transformation d'un concentré plaquettaire cryoconservé.

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 (56).

➤ **Addition d'une solution de conservation**

Cette transformation est applicable aux concentrés plaquettaires d'aphérèse et aux mélanges de concentrés plaquettaires standards. L'addition de la solution à lieu pendant le processus de préparation, au moment de la réalisation du mélange des couches leucoplaquettaires pour les mélanges de concentrés plaquettaires standards et pendant ou à la fin du prélèvement pour les concentrés plaquettaires d'aphérèse. Les solutions actuellement autorisées n'apportent pas le glucose nécessaire au métabolisme des plaquettes pendant leur conservation. L'apport de glucose est assuré par un volume résiduel de plasma compris entre 20 et 40 % du volume total du concentré plaquettaire.

L'utilisation des solutions de conservation de plaquettes constitue une rationalisation de la préparation des produits sanguins labiles, en rendant disponible un volume supplémentaire de plasma, en contribuant à la

standardisation de la préparation des concentrés plaquettaires, et en permettant des traitements d'atténuation virale (55).

Le bénéfice attendu pour les patients est la réduction des effets indésirables liés au plasma tels que les effets indésirables allergiques (60).

➤ **Préparation pédiatrique**

Elle consiste à fractionner le produit initial en plusieurs produits utilisables séparément, ayant un volume minimal de 50 ml. Elle permet donc de réduire le nombre d'expositions allogéniques, si elle est réalisée à l'aide d'une connection stérile. Le délai de péremption du produit transformé est celui du concentré plaquettaire d'aphérèse d'origine.

En pratique, elle permet d'assurer deux transfusions successives chez un même patient à partir d'un même don (61).

➤ **Atténuation d'agents pathogènes par Amotosalen**

Elle est applicable aux mélanges des concentrés plaquettaires standards et aux concentrés plaquettaires d'aphérèses. Elle consiste en un traitement des plaquettes en suspension dans une solution de conservation par une molécule de la famille des psoralènes capable de réaliser des liaisons covalentes avec les acides nucléiques après exposition aux rayonnements UV-A. Le spectre d'inactivation démontré couvre les principaux virus connus comme transmissibles par transfusion sanguine, y-inclus le cytomégalo virus (CMV), de nombreuses espèces bactériennes et parasitaires (62,63).

Les qualifications des concentrés plaquettaires sont :

➤ **Phénotypage**

Les concentrés plaquettaires d'aphérèse sont considérés comme phénotypés lorsque l'on a identifié leur phénotype HLA (antigènes de classe I) ou HPA. Ils sont donc indiqués en cas d'allo-immunisation du receveur dans les systèmes HLA et/ou HPA et en cas de thrombopénies néonatales allo-immunes. Chez les patients réfractaires avec une allo-immunisation anti-HLA, la simple sélection de concentrés plaquettaires d'aphérèse phénotypés suivant un algorithme rigoureux permet d'améliorer les rendements transfusionnels plaquettaires (64).

➤ **Compatibilité**

Cette qualification 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 (65).

➤ **cytomégalovirus (CMV) négatif**

Le produit sanguin labile pour lequel une recherche d'anticorps anti-cytomégalovirus a été réalisée sur le don et dont le résultat est négatif (52).

II. Indications des concentrés plaquettaires

Il est admis de distinguer deux situations distinctes où la transfusion de plaquettes est indiquée.

1. Traitement préventif des hémorragies

La transfusion prophylactique de plaquettes est recommandée pour toute chimiothérapie thrombopénisante associée ou non à une irradiation corporelle, avec ou sans réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques.

2. Traitement curatif des hémorragies à risque vital

La transfusion curative de plaquettes est recommandée uniquement en cas d'hémopathies malignes pour lesquelles persiste une insuffisance médullaire chronique après traitement d'aplasies médullaires idiopathiques en échec de traitement et de syndromes myélodysplasiques pour lesquels une chimiothérapie lourde ou une allogreffe ne sont pas envisagées (55, 56, 66, 67).

Chapitre 2 : EVALUATION DE L'EFFICACITE DES CONCENTRES PLAQUETTAIRES

I. Outil de mesure

Les transfusions plaquettaires effectuées à titre prophylactique ou curatif ont pour but, respectivement, de prévenir ou de contrôler un syndrome hémorragique lié à un déficit de production des plaquettes. L'efficacité des transfusions plaquettaires doit être appréciée sur des critères cliniques et biologiques (55,56).

1. Critères cliniques

- Régression du syndrome hémorragique en cas de transfusion curative ou non-apparition de signes hémorragiques en cas de transfusions prophylactiques. L'absence d'amélioration clinique malgré un rendement transfusionnel plaquettaire correct (voir ci-dessous) doit amener à rechercher d'autres causes à l'origine du saignement (coagulopathie de consommation, lésions hémorragiques, etc.).

- Tolérance (fièvre, frissons, urticaire, bronchospasme, choc anaphylactique) conduisant à une prophylaxie secondaire variable suivant le degré de l'événement indésirable (antihistaminiques H₂, stéroïdes, déplasmatisation, transfusion de produits frais et/ou lavés).

- La survenue d'une allo-immunisation anti-HLA est l'une des causes principales d'état réfractaire aux transfusions de plaquettes. L'apparition au cours ou au décours d'une transfusion plaquettaire de signes cliniques évocateurs de

cette allo-immunisation (fièvre, frissons) doit attirer l'attention et faire prendre des dispositions pour éviter la survenue d'un état réfractaire (68).

2. Critères biologiques

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

2.1. Le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP)

- $RTP = (NP^* \text{ après transfusion} - NP^* \text{ avant transfusion}) \times \text{volume sanguin} / \text{quantité totale de plaquettes transfusées } (\times 10^{11})$

NP* = numération plaquettaire

Le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) ou pourcentage de récupération varie entre 0,2 et 0,75.

S'il est inférieur à 0,20 une cause doit être recherchée :

- Une posologie plaquettaire utilisée trop faible.
- Des plaquettes dont la qualité est altérée (le rendement est d'autant plus élevé que la conservation est courte).
- Transfusion chez un malade polytransfusé (préciser le nombre de transfusions) : sans qu'il existe d'allo-immunisation, on observe une

baisse du rendement plaquettaire proportionnelle au nombre de transfusions.

- Incompatibilité ABO majeure.
- Allo-immunisation anti HLA du receveur.
- Présence d'une infection ou d'une fièvre.
- Hémorragie.
- Traitements médicamenteux : héparine, vancomycine.
- CIVD (coagulation intravasculaire disséminée).
- Micro angiopathie thrombotique.
- Maladie veino-occlusive.
- Splénectomie (69).

2.2. Le corrected count increment (CCI)

Le corrected count increment (CCI) est un calcul similaire mais le ratio des NP sur la quantité de plaquettes transfusée est multiplié par la surface corporelle au lieu du volume sanguin total.

- $CCI = (NP^* \text{ après transfusion} - NP^* \text{ avant transfusion}) \times \text{surface corporelle} / \text{quantité totale de plaquettes transfusées } (\times 10^{11})$
NP* = numération plaquettaire

Le CCI est considéré comme acceptable s'il est supérieur à 7,5 à une heure après transfusion ou supérieur à 4,5 à 20 ou 24 heures après la transfusion (68).

II. facteurs influençant le rendement transfusionnel plaquettaire

Les facteurs intervenant dans le rendement plaquettaire sont de deux origines: le patient et le produit.

1. Facteurs liés au patient

Si les produits plaquettaires à notre disposition sont, malgré leur origine humaine, en grande partie standardisables (mode de préparation, nombre de plaquettes, durée de conservation, groupe ABO, voire groupage HLA ou HPA), le patient est unique et on doit prendre en compte une grande partie des paramètres de chaque patient.

- Le poids du patient intervient dans le rendement transfusionnel. (68) : une augmentation de 1 kg décroît l'incrément à 24 h de 190 plaquettes/ml. Il apparaît de façon indiscutable qu'il faille ajuster la dose à transfuser en fonction du poids du patient. La taille intervient également; ce qui devrait conduire dans l'absolu à prendre en compte la surface corporelle, mais pour des raisons pratiques, on ajuste simplement sur le poids.
- D'autres facteurs liés à l'état pathologique du patient provoquent une diminution du rendement plaquettaire. Il s'agit de la fièvre, des infections, de la splénomégalie ou du saignement. De même, une coagulopathie avec consommation des plaquettes type CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) provoque une baisse du rendement plaquettaire. Les traitements reçus par le patient peuvent également intervenir dans le

mauvais rendement plaquettaire. Les molécules les plus connues sont l'amphotéricine B et l'héparine (70).

- Les autres paramètres intervenant dans la baisse du rendement plaquettaire sont les grossesses antérieures, la présence d'anticorps (Ac) anti-HLA et le nombre de transfusions plaquettaires antérieures : Au cours de l'évolution des transfusions chez un patient donné, le RTP (rendement transfusionnel plaquettaire) moyen diminue, en dehors de tout allo-immunisation décelable. Tous ces facteurs doivent être pris en compte lorsqu'on met en évidence un mauvais rendement plaquettaire, voire un état réfractaire.

2. Facteurs liés au produit

Plusieurs paramètres liés au produit interviennent dans la qualité et le rendement des transfusions plaquettaires :

- Les méthodes de préparation des produits plaquettaires ont été largement étudiées en comparant les mélanges de concentrés de plaquettes aux concentrés de plaquettes d'aphérèse. Ainsi, les concentrés de plaquettes d'aphérèse permettent d'obtenir des produits mono-donneur ayant des contenus élevés. Il ne semble pas y avoir de différence dans l'efficacité transfusionnelle des deux types de produits. Cependant en cas d'état réfractaire lié à une immunisation anti-HLA, seuls les concentrés de plaquettes d'aphérèse permettent la mise à disposition de produits HLA compatibles.

- Un paramètre important est la dose de plaquettes à transfuser : Le contenu en plaquettes d'un concentré plaquettaire standard était jusqu'à sa suppression de la nomenclature, de l'ordre de $0,5 \cdot 10^{11}$. En raison d'une séquestration splénique physiologique d'environ 40% des plaquettes transfusées, un concentré plaquettaire standard «apportait » donc de l'ordre de $30 \cdot 10^9$ plaquettes au volume sanguin circulant. Cet apport devait induire une augmentation théorique de la numération post-transfusionnelle de 60 G.L^{-1} chez un sujet dont le volume sanguin total serait de 500 ml (enfant de 7 kg) et de 6 G.L^{-1} chez un receveur adulte dont le volume sanguin total serait de 5 L. C'est sur ce calcul théorique que repose la posologie préconisée, en première intention, de $0,5 \cdot 10^{11}$ plaquettes pour 7 kg de poids du receveur. A l'exception d'un receveur de très petit poids, un mélange de concentrés plaquettaires de plusieurs concentrés plaquettaires standards est nécessaire pour un acte transfusionnel. Un concentré plaquettaire d'aphérèse choisi de façon appropriée au poids du receveur permet, à lui seul, d'assurer une dose thérapeutique efficace (56).
- Incompatibilité ABO majeure : L'incompatibilité ABO majeure, situation dans laquelle le receveur possède des anticorps dirigés contre les antigènes ABO du donneur, est un facteur important de réduction du RTP : on peut s'attendre à un RTP (rendement transfusionnel plaquettaire) réduit de 20 à 40 % par rapport à la transfusion de concentré plaquettaire ABO identique.
- Un dernier paramètre important est la durée de conservation des concentrés plaquettaires : Chez les patients thrombopéniques, surtout s'il

existe des causes de consommation plaquettaire surajoutées, il est donc préférable de transfuser des produits plaquettaires ayant la durée de conservation la plus courte possible, car le taux de recirculation et la durée de vie des plaquettes sont d'autant plus élevés que les produits sont moins longtemps conservés. En pratique, ce principe peut cependant se heurter aux difficultés de disponibilité des produits (56).

Chapitre 3 : Complications de la transfusion de plaquettes et allo-immunisation antiplaquettaire

I. Purpura post-transfusionnel

Il s'agit d'une affection anamnesticque survenant classiquement chez un sujet âgé, 8 à 10 jours après un épisode transfusionnel. Dans les antécédents on retrouve soit des grossesses soit des transfusions. La prévalence de cette complication serait très faible, cependant dans un rapport concernant 341 cas de complications post-transfusionnelles sur une durée de 24 mois, 22 cas (6,4%) sont des cas de purpura post-transfusionnel avec un décès et cinq complications sévères. Le purpura post-transfusionnel se manifeste par une thrombopénie le plus souvent sévère, inférieure ou égale à 10 G.L^{-1} . L'évolution semble le plus souvent favorable, avec une mortalité variant de 0 à 13%. Le diagnostic du purpura thrombopénique post-transfusionnel est difficile et souvent méconnu. Il ne doit pas être ignoré chez un patient sous traitement héparinique car le tableau clinique initial d'une thrombopénie induite par l'héparine n'est parfois guère différent dans son délai d'apparition. Il repose sur la mise en évidence d'un allo-anticorps sérique, le plus souvent un anticorps anti-HPA-1a, cependant les associations d'anticorps ne sont pas rares.

Le mécanisme de la destruction plaquettaire du patient n'est pas formellement élucidé. Elle apparaît chez les patients préalablement immunisés. Trois mécanismes sont proposés pour expliquer la destruction des plaquettes autologues après stimulation allogénique :

- formation d'immuns complexes anticorps anti-HPA-1a-GPIIIa se fixant sur le récepteur FC des plaquettes.
- production d'auto-anticorps associée à celle d'allo-anticorps.
- acquisition passive de l'antigène HPA-1a présent dans la circulation sous forme liée à la protéine GPIIIa (56).

II. Etat réfractaire ou inefficacité transfusionnelle

L'inefficacité transfusionnelle dite « état réfractaire » répond à des critères précis. Il s'agit de deux transfusions consécutives au décours desquelles le CCI (corrected count increment) à 24 h reste inférieur à sept. Les transfusions doivent avoir été réalisées avec des produits plaquettaires adaptés au poids du patient et ABO compatibles et a priori ayant moins de 48 h de conservation. Devant l'inefficacité transfusionnelle, après avoir éliminé tous les paramètres liés aux produits, on doit voir avec l'équipe clinique les causes potentielles. La première des causes est l'état du patient (épisode fébrile, infection évolutive, splénomégalie, CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), saignement non maîtrisé, complication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) sans oublier les thérapeutiques (amphotéricine B, héparine). Ce n'est qu'après avoir éliminé ces causes que l'on se penchera sur les causes immunologiques,

immunisation anti-HLA ou encore moins fréquemment anti-HPA. Ces causes immunologiques doivent être recherchées au premier chef par l'étude des Ac anti-HLA par lymphocytotoxicité (71).

1. Causes immunologiques

L'état réfractaire est le plus souvent dû à un conflit antigène–anticorps en rapport avec une allo-immunisation anti-HLA, plus rarement avec des anticorps dirigés contre les allo-antigènes spécifiques de la plaquette HPA ou une incompatibilité ABO.

1.1 Allo-immunisation anti-HLA

Les antigènes HLA de Classe I sont présents sur la plupart des cellules de l'organisme et en particulier sur la membrane des plaquettes. L'immunisation anti-HLA peut survenir après une transfusion de produit sanguin labile non déleucocyté. L'introduction de cellules présentatrices de l'antigène, exprimant des antigènes HLA de Classe II, semble nécessaire pour qu'une immunisation anti-HLA de Classe I se développe. Cette notion est à la base de l'idée de déleucocyter les produits sanguins labiles pour la prévenir.

L'immunisation est d'abord habituellement dirigé contre un nombre limité d'antigènes HLA de Classe I, puis, si aucune mesure n'est prise, elle devient polyspécifique rendant très difficile la recherche de concentrés plaquettaires HLA compatibles. Avec les méthodes actuelles de déleucocytation permettant de réduire le nombre de leucocytes résiduels à un taux inférieur à 10^6 et si l'on

exclut les sujets préimmunisés ou présensibilisés après grossesse, moins de 3 % des malades transfusés s'immuniseraient.

La transfusion de concentrés plaquettaires incompatibles vis-à-vis des anticorps anti-HLA du malade est inefficace dans plus de 90 % des cas. La réversion de l'état réfractaire est obtenue chez 60 à 70 % des malades grâce à l'utilisation de plaquettes compatibilisées par la technique de lymphocytotoxicité standard. Dans les cas où cette mesure est inopérante, la recherche d'anticorps anti-HLA et la compatibilisation des concentrés plaquettaires au laboratoire par des techniques plus sensibles est utile ; en cas d'échec, l'utilisation de concentrés plaquettaires d'aphérèse provenant de donneurs HLA identiques ou HLA approchants peut être efficace (56).

1.2 Autres conflits immunologiques

Des anticorps dirigés contre les antigènes du système HPA, spécifiques de la membrane plaquettaire, peuvent être présents. Cette situation est retrouvée chez moins de 5 % des malades transfusés. Elle devra être recherchée lorsque l'état réfractaire n'est pas expliqué ou devant un syndrome de purpura post-transfusionnel.

En présence d'une allo-immunisation anti-HPA et si la transfusion de concentré plaquettaire est impérative, l'utilisation des concentrés plaquettaires d'aphérèse HPA compatibles est indispensable pour assurer l'efficacité et la bonne tolérance de la transfusion.

Un conflit immunologique dans le système ABO peut aussi quelquefois expliquer l'inefficacité transfusionnelle. Bien que leur expression soit variable d'un sujet à un autre, les antigènes A et B sont présents sur la membrane des plaquettes.

L'existence d'anticorps anti-A et/ou anti-B de fort titre chez le receveur peut entraîner une destruction accélérée des plaquettes ABO incompatibles, voire une inefficacité complète de la transfusion. La compatibilité ABO doit donc dans la mesure du possible être respectée.

2. Causes non immunologiques

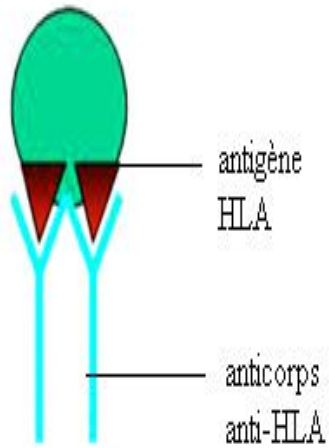
Elles sont liées aux concentrés plaquettaires eux-mêmes, au patient et/ou à son traitement. Une quantité insuffisante de plaquettes peut expliquer un mauvais rendement transfusionnel, voire une absence de rendement. La déplasmatisation des concentrés plaquettaires et leur resuspension en solution de conservation peut aussi entraîner une perte de plaquettes. Les absences de rendement liées aux concentrés plaquettaires eux-mêmes sont dépendantes le plus souvent de la présence d'anomalies qualitatives des plaquettes en rapport avec de mauvaises conditions de conservation. Au-delà de trois jours de conservation, même dans des conditions rigoureuses de température et d'agitation, les plaquettes présentent des altérations qualitatives qui peuvent expliquer un mauvais rendement, surtout chez les patients qui présentent d'autres causes de consommation excessive des plaquettes.

Les causes de mauvais rendement liées au patient incluent les troubles de la répartition des plaquettes transfusées (splénomégalie, hypothermie) les situations où la destruction plaquettaire est accélérée (CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), microangiopathie thrombotique, maladie veino-occlusive du foie en particulier au décours d'une greffe de moelle). Les traitements administrés aux malades (sérum anti-lymphocytaire, amphotéricine B) peuvent aussi quelquefois expliquer un mauvais rendement transfusionnel.

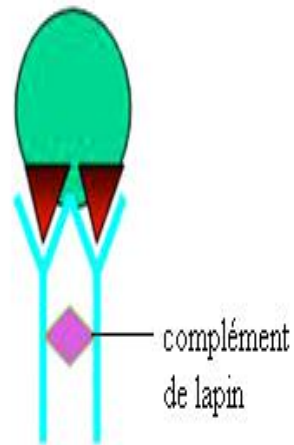
III. La détection des anticorps anti-HLA de classe I

Elle fait appel à plusieurs techniques. La technique de référence est la microlymphocytotoxicité complément dépendante (LCT) introduite par Terasaki en 1964. Le sérum contenant d'éventuels anticorps est mis en contact dans les puits d'une plaque, avec un panel de lymphocytes de spécificités antigéniques HLA connues et aussi nombreuses que possible. Lors de la réalisation du test, du complément de lapin est ajouté dans chaque puits. Lorsqu'un anticorps a reconnu l'antigène lui correspondant à la surface d'un lymphocyte donné, l'immun complexe ainsi formé active le complément de lapin à la surface cellulaire. Il s'ensuit une lyse de la cellule, qui permet à un colorant fluorogénique ajouté en dernière étape de la réaction de pénétrer dans la cellule. La lecture finale de la plaque au microscope à fluorescence permet de détecter les puits dans lesquels a eu lieu la lyse. Bien que la microlymphocytotoxicité complément dépendante soit la technique de référence, d'autres techniques ont leur utilité car les plaquettes peuvent être détruites par des anticorps anti-HLA non cytotoxiques, donc non détectés en microlymphocytotoxicité complément dépendante (71) (fig.7 et 8).

1-mise en contact d'un anticorps anti-HLA avec un antigène HLA



2-le complexe Ag-Ac active le complément du lapin

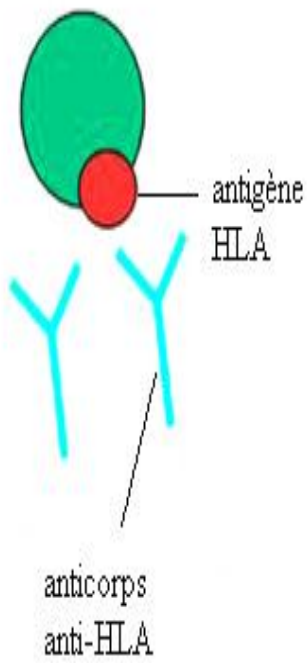


3-la mort cellulaire=réaction positive

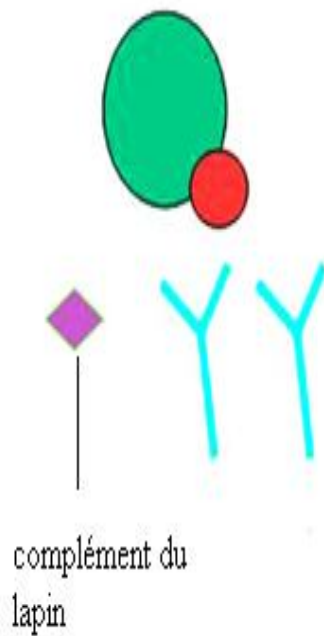


Figure 7 : Principe d'une réaction positive en microlymphocytotoxicité. (72)

1-mise en contact d'un anticorps anti-HLA et un antigène HLA



2-absence de formation du complexe Ag-Ac donc pas d'activation du complément



3-survie cellulaire=réaction négative

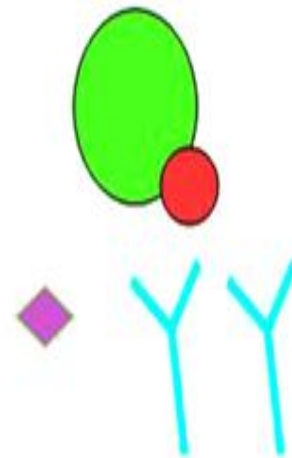


Figure 8 : Principe d'une réaction négative en microlymphocytotoxicité. (72)

Les autres techniques sont le test Elisa, la cytométrie en flux ou le Maipa (Monoclonal Antibody Specific Immobilisation of Platelet Antigens) (73,74). Dernièrement, une nouvelle technique de détection et d'identification des anticorps anti-HLA a vu le jour par l'emploi de la technologie Luminex¹⁰⁰ microspheres system (fig.9 (75)). Cette technologie associe les performances de la cytométrie en flux utilisant deux lasers, permettant de reconnaître des microsphères ou billes et les performances d'une réaction de type Elisa qui se passe à la surface des billes. Ces billes servent de support solide à des antigènes HLA purifiés, qui sont la cible d'éventuels anticorps anti-HLA. La révélation de la fixation de l'anticorps sur l'antigène est réalisée comme suit : un troisième fluorochrome émettant dans le vert, couplé à un conjugué qui est une antiglobuline humaine anti-IgG, permet de détecter l'interaction antigène/anticorps se produisant à la surface (76,77). Concernant la détection des anticorps anti-HLA, l'étude de Kurz a comparé leur détection en microlymphocytotoxicité complément dépendante et en Maipa (78). La technique Maipa s'avère plus sensible que la microlymphocytotoxicité complément dépendante, car 24,5 % des sérums sont positifs en Maipa contre seulement 8,2 % des mêmes sérums en microlymphocytotoxicité complément dépendante. Les anticorps anti-HLA détectés par Maipa peuvent donc être associés avec un rendement post-transfusionnel faible, alors qu'ils ne seraient pas détectés par microlymphocytotoxicité complément dépendante car non cytotoxiques (74).

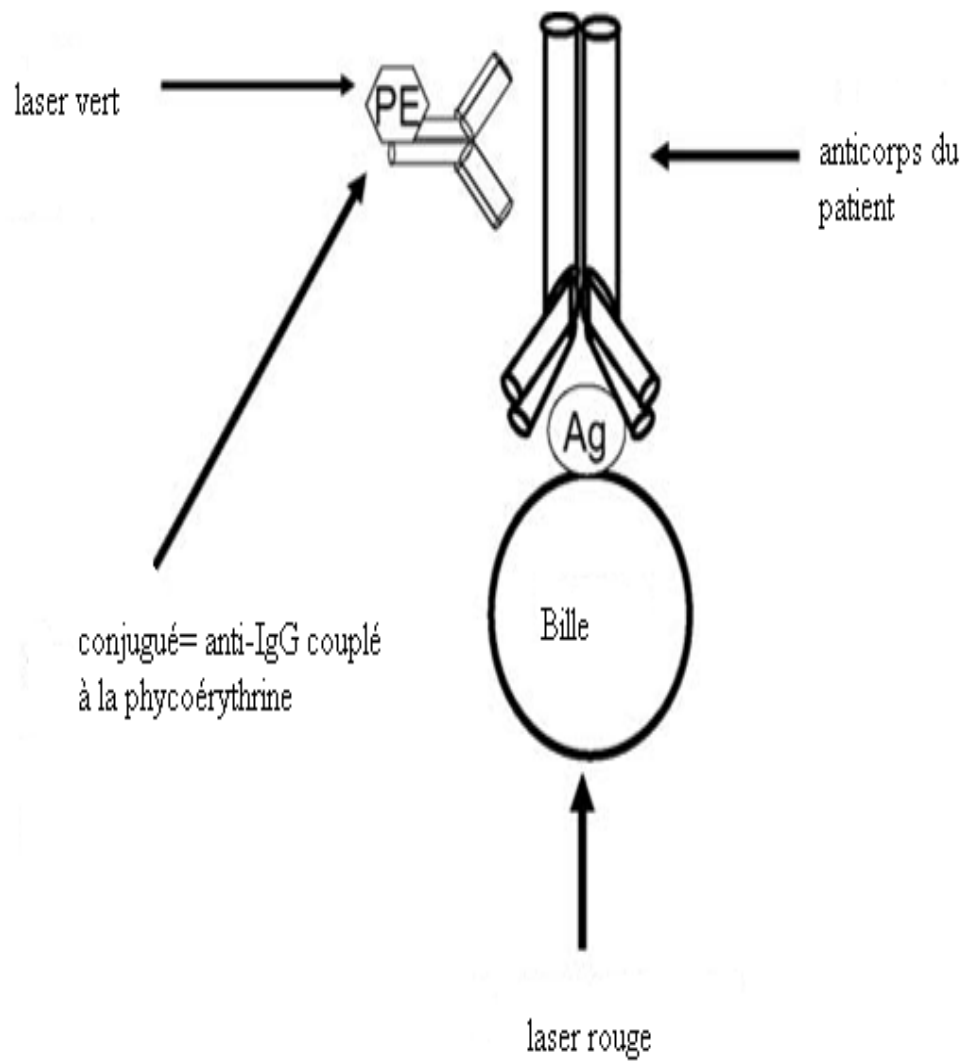


Figure 9 : Détection d'anticorps à l'aide de la technologie Luminex. (75)

IV. Exploration d'une immunisation anti-HPA

1. Techniques de dépistage

1.1 L'immunofluorescence indirecte

Les étapes sont les suivantes :

- Fixation de l'antigène sur la lame (certaines lames sont commercialisées avec l'antigène déjà fixé).
- Dépôt du sérum du patient et incubation.
- Lavage.
- Ajout des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par le fluorochrome.
- Lavage.
- Lecture à l'aide d'un microscope à fluorescence.

2.2 Le test de Coombs plaquettaire

Appelé aussi le test de Dickson, permet grâce à une antiglobuline marquée, de mettre en évidence la sensibilisation des plaquettes par un anticorps (78).

3.3 Le test Elisa

Ce test comporte 4 étapes :

- Etape 1 : «coating » de l'antigène : on incube dans les puits la solution

d'antigènes spécifique de l'anticorps recherché. L'antigène va se fixer électrostatiquement au fond des puits de plaques de microtiration immunologique. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer l'antigène en excès.

- Etape2 : fixation de l'anticorps à doser : on incube dans les puits la solution d'anticorps à doser. Ils se fixent spécifiquement à l'antigène en excès.
- Etape3 : la fixation d'anticorps de détection : on incube dans les puits l'anticorps de détection, couplé à une enzyme. Il va se fixer sur l'anticorps à doser. Les puits sont ensuite lavés pour enlevés les anticorps non-fixés.
- Etape4 : révélation des anticorps fixés : on incube une solution révélatrice, contenant un substrat de l'enzyme. Si la réaction est positive le substrat est dégradé et une coloration apparait. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente, donc à la concentration d'anticorps recherché. (78,79)

3.4 La cytométrie en flux

La technique la plus utilisée, basée sur la réaction de Coombs indirect, qui permet de détecter la présence d'anticorps circulants. Après sensibilisation de plaquettes cibles avec le sérum à tester et un sérum négatif contrôle, l'éventuelle fixation d'un anticorps sur la membrane plaquettaire est révélée par une antiglobuline humaine marquée par un fluorochrome. Les plaquettes sont analysées au cytomètre de flux et le résultat peut-être exprimé comme le ratio de la moyenne de l'intensité de fluorescence observée sur les plaquettes sensibilisés avec le serum du patient, sur celle observée après sensibilisation avec le sérum

normal. Un ratio supérieur à 2 signe une positivité. Cette technique a l'avantage d'être simple, rapide et sensible, mais ne permet pas de différencier la fixation d'un anticorps spécifique des systèmes plaquettaires de celle correspondant à d'autres cibles antigéniques. Cette notion est importante à prendre en compte lorsque l'on connaît la fréquence des anticorps anti-HPA et anti-HLA chez les patients présentant une allo-immunisation plaquettaire. Il est donc impératif de poursuivre l'exploration par des techniques permettant l'identification de la cible antigénique (80).

2. Techniques d'identification

L'identification repose sur la technique d'immuno-empreinte ou sur la technique Maipa (78,79).

L'immuno-empreinte consiste à séparer les protéines et glycoprotéines plaquettaires par électrophorèse, puis après transfert à les incuber avec le sérum à tester, puis à révéler leur fixation sur les composants des plaquettes (78).

Avec la technique Maipa, le sérum à tester est incubé avec des plaquettes issues d'un panel de donneurs phénotypés et un anticorps monoclonal murin spécifique d'une glycoprotéine connue dans le puits de la plaque. Après incubation, les plaquettes sont lysées, les lysats sont alors transférés dans un puit contenant une immunoglobuline de chèvre anti-IgG de souris. La fixation antigène/anticorps est révélée par une antiglobuline de chèvre anti-IgG humaine marquée à la peroxydase. En rajoutant le substrat de l'enzyme, une réaction colorée au lieu, et la lecture se fait au spectrophotomètre (78,81) (fig.10).

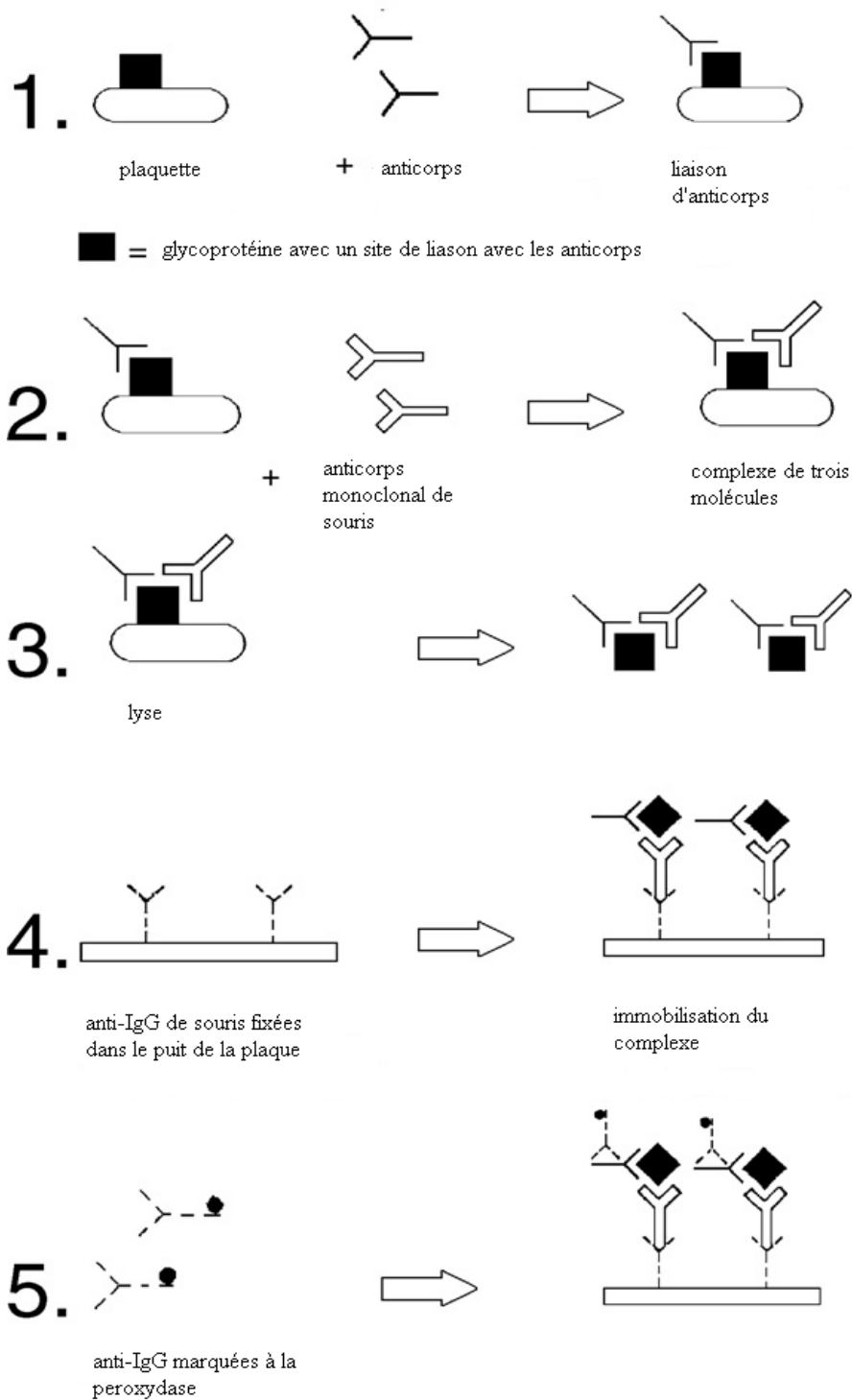


Figure10: les étapes de la technique Maipa

V. Prévention des états réfractaires

1. Transfusion des concentrés plaquettaires ABO RH1 isogroupe

Dans la mesure du possible, il convient de respecter la compatibilité sanguine ABO car les plaquettes portent aussi les antigènes de groupes sanguins ABO. Les antigènes Rhésus ne sont pas présents à la surface de la plaquette, mais la faible contamination de ces plaquettes par les érythrocytes expose les patients Rhésus négatif à une allo-immunisation Rhésus. La compatibilité Rhésus doit être respectée chez les femmes en âge de procréer. A défaut, la prévention de l'immunisation anti-Rhésus sera assurée par l'injection de gammaglobulines anti-D (100 µg) dans les 72 heures suivant la transfusion. Lorsqu'on se heurte à des difficultés de disponibilité des produits compatibles, la compatibilité ABO (préférentiellement souhaitable, car des cas de mauvais rendements transfusionnels ont déjà été rapportés consécutivement à un titre élevé d'agglutinines anti-A ou anti-B) peut ne pas toujours être respectée. Il convient alors impérativement de juger la recirculation post-transfusionnelle par contrôle une heure après la transfusion. Si celle-ci est mauvaise, il faudra impérativement respecter la compatibilité ABO (83).

VI. Démarche transfusionnelle en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes

L'exploration biologique repose a minima sur une recherche hebdomadaire d'anticorps anti-HLA de classe I (loci HLA A et B) chez le receveur.

L'allo-immunisation est aussi fortement diminuée par l'utilisation obligatoire de produits déleucocytés (56). En cas d'allo-immunisation, plusieurs stratégies dans le choix de plaquettes compatibles existent : soit une compatibilité sérologique, basée sur la mise en contact des cellules du donneur avec le sérum du receveur immunisé (83), soit une compatibilité antigénique basée sur l'appariement des antigènes HLA A et B du donneur et du receveur, soit les deux stratégies couplées (84). Les groupes plaquettaires HPA doivent aussi être pris en compte lorsqu'il existe une immunisation plaquettaire spécifique ou une double immunisation anti-HLA et anti-HPA (85). La sélection sérologique consiste à mettre en contact les lymphocytes des donneurs avec les sérums des receveurs, en se basant sur le test de lymphocytotoxicité complément dépendante. Le cross-match plaquettaire fait appel aux lymphocytes qui possèdent à leur surface les antigènes HLA A et B. Ils peuvent aussi avoir lieu en utilisant comme cible les plaquettes des donneurs à la place des lymphocytes, mais il est moins aisé de le réaliser à cause des problèmes de conservation des plaquettes (85).

L'utilisation de plaquettes HLA compatibles est limitée par le fait que les donneurs parfaitement HLA compatibles peuvent être rares ou indisponibles (86). Une autre méthode consiste à choisir les donneurs de plaquettes selon la spécificité des anticorps anti-HLA présents chez le receveur. Cette méthode est désignée par ASP pour Antibody Specificity Prediction, et s'est avérée au moins

aussi efficace que la sélection des donneurs selon leur phénotypage HLA A et B et le résultat des cross-matches plaquettaires (86). Il existe également des logiciels informatiques (HLAMatchmaker[®] par exemple), permettant de choisir des donneurs HLA A et B compatibles pour les patients réfractaires aux transfusions de plaquettaires, suite à une forte immunisation HLA. Le principe repose sur le fait que chaque antigène HLA a de nombreux épitopes, pouvant générer chacun une réponse immune, donc la formation d'anticorps anti-HLA. Les déterminants antigéniques définis par sérologie correspondent à des variants chromosomiques, ce qui se traduit par des différences d'acides aminés au niveau des protéines HLA. Le logiciel compare des séquences de trois acides aminés consécutifs (triplets) chez le donneur et le receveur. Un triplet en une position donnée sur la séquence protéique d'un antigène non compatible s'il est retrouvé sur la même position sur la séquence protéique d'un antigène HLA du receveur, n'entraînera pas de réponse spécifique en anticorps chez le patient (87). Il existe aussi depuis peu un procédé de cross-match plaquettaire sur automate qui utilise un test d'immunoadhérence. L'automatisation permet un gain de temps important, car il faut 160 minutes en moyenne pour cross-matcher le sérum d'un patient vis-à-vis de 94 suspensions plaquettaires (88). Certaines équipes préconisent aussi de cross-matcher le sérum des patients avec des donneurs possédant l'antigène HLA B12, qui se sous-divise en HLA B44 et B45. En effet, il a été démontré que ces antigènes sont plus faiblement exprimés à la surface des plaquettes que d'autres antigènes du système HLA, si bien qu'une sélection basée sur cette unique différence entre le donneur et le receveur, permet d'accroître le nombre de donneurs compatibles (89). Si des donneurs compatibles n'ont malgré tout pas été identifiés, il faut éliminer au maximum les

causes d'hémorragies (gestes invasifs, etc.). Il est inutile de continuer à transfuser des plaquettes si le patient ne saigne pas. Si un saignement massif se produit, il faudrait administrer massivement des concentrés plaquettaires issus de plusieurs donneurs, avec l'espoir qu'un donneur soit compatible (90).

VII. Alternatives à la transfusion de plaquettes

La splénectomie ou l'administration d'immunoglobulines intraveineuses ont été envisagées chez les patients réfractaires aux transfusions plaquettaires, mais sans succès. La thrombopoïétine (TPO) est l'hormone physiologique qui régule la production plaquettaire. Deux formes de thrombopoïétine ont été utilisées dans des essais cliniques : une thrombopoïétine recombinante glycosylée (rHuTPO, recombinant Human TPO), et une forme couplée chimiquement au polyéthylène glycol (PEG-rHuMGDF, Pegylated-recombinant Human Megakaryocyte Growth and Development Factor). Les thrombopoïétines recombinantes ont été utilisées chez les patients atteints de cancer, afin de réduire la durée de la thrombopénie post-chimiothérapie. Les deux formes sont cliniquement bien tolérées mais l'augmentation de la numération plaquettaire après leur injection est variable et imprévisible. Des cas de thrombopénie survenant chez des volontaires sains et chez des patients atteints de cancer ont été décrits après injection de PEG-rHuMGDF. Cette thrombopénie avait une cause immunologique puisque les patients ont tous développé des anticorps contre le PEG-rHuMGDF. De plus, ces anticorps bloquaient aussi la thrombopoïétine endogène. Les incidents immunologiques ont actuellement ralenti l'utilisation de cette alternative thérapeutique à la transfusion de plaquettes. L'utilisation d'autres cytokines thrombopoïétiques telles que

l'interleukine 11 recombinante humaine (reHuIL-11) a été approuvée par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) pour le traitement des thrombopénies consécutives à la chimiothérapie, malgré la survenue d'effets indésirables importants (anémie, myalgies, problèmes cardiovasculaires) (91,92).

CONCLUSION

L'extension des indications des traitements intensifs en hématologie et en cancérologie impose le recours de plus en plus fréquent à la transfusion de concentrés plaquettaires. Il faut s'attacher à améliorer les produits existants et à en définir parfaitement les indications pour en limiter les effets secondaires et en maîtriser les coûts. La manière la plus simple d'accéder à ces deux objectifs consiste à ne recourir à la transfusion de concentrés plaquettaires que dans les situations où elle est indispensable. Un travail important reste à faire pour définir complètement ses indications et la mise en place de protocoles de recherche clinique pour répondre à des questions basiques (pour qui ? quand ? comment ?) est donc indispensable.

RESUMES



RESUME

Titre : immunologie plaquettaire et allo-immunisation post-transfusionnelle.

Auteur : Mlle. SEKALI HANANE

Mots clés : Transfusion, plaquettes, antigènes, allo-immunisation, état réfractaire, purpura post-transfusionnel.

Les transfusions plaquettaires ont permis par leur développement de limiter les risques hémorragiques des thrombopénies sévères au cours du traitement ou de l'évolution des maladies hématologiques. Cependant, l'allo-immunisation antiplaquettaire et l'apparition d'un état réfractaire aux transfusions sont des complications pouvant poser des problèmes thérapeutiques difficiles.

Les allo-antigènes plaquettaires peuvent être communs avec d'autres cellules de l'organisme tels les antigènes HLA, ou bien être spécifiquement plaquettaires. Si l'allo-immunisation post-transfusionnelle anti-HLA est connue depuis longtemps, le rôle des antigènes spécifiques est encore controversé en raison de la difficulté d'identification des anticorps spécifiques tant que l'on ne disposait pas de tests analytiques.

L'état réfractaire aux transfusions plaquettaires, défini par une durée de vie raccourcie des plaquettes transfusées, peut être dû à plusieurs causes telles la qualité du produit transfusé, des causes non immunes ou immunes. L'identification du mécanisme est importante pour adapter au mieux la thérapeutique transfusionnelle chez ces patients.

Afin de diminuer l'allo-immunisation, plusieurs stratégies ont été développées mais il est nécessaire d'en évaluer le rapport coût-efficacité. Le purpura post-transfusionnel est une complication rare mais sévère de la thérapeutique transfusionnelle dont on ne connaît pas le mécanisme physiopathologique exact. Le traitement le plus approprié est actuellement la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes.

SUMMARY

Title: Immunology and platelet alloimmunization post-transfusion.

Author: Mlle. SEKALI HANANE

Key words: Transfusion, platelet, antigens, alloimmunization, refractoriness, post-transfusion purpura.

The platelet transfusions have allowed for development to reduce the risk of bleeding severe thrombocytopenia during treatment or changes in hematological diseases. However, the antiplatelet alloimmunization and the occurrence of a state refractory to transfusions are complications that may pose difficult therapeutic problems.

The platelet alloantigens such as HLA antigens may be shared with other cells in the body, or is specifically platelet. If alloimmunization post-transfusion HLA has long been known, the role of specific antigens is still controversial because of the difficulty in identifying specific antibodies as long as you do not have analytical tests.

The refractory state to platelet transfusions, defined by a shortened lifespan of transfused platelets may be due to several causes such as the quality of the product transfusion causes non-immune or immune. The identification of the mechanism is important to adapt the best transfusion therapy in these patients.

To reduce alloimmunization, several strategies have been developed. It is necessary to evaluate the cost-effectiveness. The post-transfusion purpura is a rare but severe transfusion therapy. The exact pathophysiological mechanism is unknown. The most appropriate treatment is currently the infusion of immunoglobulins.

ملخص

العنوان: مناعة الصفائح الدموية و التحصين ما بعد نقل مركز الصفائح.

الكاتب: حنان الصقلي

الكلمات الأساسية : النقل، الصفائح، المضادات، التحصين، حالة الحران، الفرورية.

إن نقل الصفائح الدموية تسمح الحد من خطر النزيف الحاد أثناء العلاج أو في أمراض الدم. ومع ذلك ،فإن التحصين من الصفائح وحدوث حالة الحران من المضاعفات التي قد تشكل مشاكل علاجية صعبة. قد تكون مستضدات الصفائح مثل مستضدات الكريات البيضاء مشتركة مع الخلايا الأخرى في الجسم أو أن تكون فقط على الصفائح الدموية . إذا كان التحصين من مستضدات الكريات البيضاء معروفا منذ القديم فإن مستضدات الصفائح مازالت تثير الجدل بسبب قلة الاختبارات التحليلية.

حالة الحران المعروفة بانخفاض مدة عيش الصفائح الدموية المنقولة قد يكون راجعا إلى أسباب عدة مثل جودة المنتج المنقول أو بسبب المناعة.

من أجل التخفيض من التحصين قد تم تطوير مجموعة من الاستراتيجيات . فمن الضروري تقييم العلاقة بين الفعالية و التكلفة.

الفرورية من التعقيدات النادرة التي تلاحظ بعد نقل الصفائح الدموية.العلاج الأنسب هو الحقن المتواصل من الوريد بالغلوبين المناعي المتنوع.



BIBLIOGRAPHIE

- (1) Bluteau D, Lordier L, Di Stefano A, Chang Y, Raslova H, Debili N, et al. Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl. 1):227–34.
- (2) Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev* 2007; 21(1):21–36.
- (3) Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl. 1):258–61.
- (4) Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res* 2006;99(12):1293–304.
- (5) Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI, Gachet C, Conley PB, Goodman SG, et al. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4):449–57.
- (6) Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):403–12.
- (7) Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res* 2007; 100(12):1673–85.
- (8) Cattaneo M, Gachet C. The platelet ADP receptors. *Haematologica* 2001;86(4):346–8.
- (9) Murugappan S, Shankar H, Kunapuli SP. Platelet receptors for adenine nucleotides and thromboxane A₂. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(4):411–8.
- (10) Coller BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIb beta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood* 2008; 112(8):3011–25.
- (11) Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci* 2008; 13:3532–48.
- (12) Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1759–66.
- (13) Langer HF, Bigalke B, Seizer P, Stellos K, Fateh-Moghadam S, Gawaz M. Interaction of platelets and inflammatory endothelium in the development and progression of coronary artery disease. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(2):131–8.

- (14) Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(4):499–511.
- (15) Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, Kaplan C, Newman P, Kekomäki R, et al. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang* 2003;85:240–5.
- (16) Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost* 2001;86(1):189–197.
- (17) Primoz Rozman. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transplant Immunology* 10 (2002) 165–181.
- (18) Rao AK: Inherited defects in platelet signaling mechanisms. *J Thromb Haemost* 1:671-681, 2003.
- (19) Takada Y, Hemler ME: The primary structure of the VLA-2/collagen receptor alpha 2 subunit (platelet GPIa): Homology to other integrins and the presence of a possible collagen-binding domain. *J Cell Biol* 109:397-407, 1989.
- (20) M. Jandrot-Perrus, P. Nurden. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *La Revue de médecine interne* 31S (2010) S319–S323.
- (21) Kekomaki S, Salmela K, Partanen J, et al: Alloimmunization against platelet antigens in renal transplant patients with acute vascular rejection. *Clin Transplant* 11:19-24, 1997.
- (22) Barron-Casella EA, Kickler TS, Rogers OC, et al: Expression and purification of functional recombinant epitopes for the platelet antigens, P1A1 and P1A2. *Blood* 84:1157-1163, 1994.
- (23) Roth GJ: Developing relationships: Arterial platelet adhesion, glycoprotein Ib, and leucine-rich glycoproteins. *Blood* 77:5-19, 1991.
- (24) Kuijpers RW, Faber NM, Cuypers HT, et al: NH₂-terminal globular domain of human platelet glycoprotein Ib alpha has a methionine 145/threonine145 amino acid polymorphism, which is associated with the HPA-2 (Ko) alloantigens. *J Clin Invest* 89:381-384, 1992.
- (25) Kuijpers RW, Ouwehand WH, Bleeker PM, et al: Localization of the platelet-specific HPA-2 (Ko) alloantigens on the N-terminal globular fragment of platelet glycoprotein Ib alpha. *Blood* 79:283-288, 1992.

- (26) Lopez JA, Ludwig EH, McCarthy BJ: Polymorphism of human glycoprotein Ib alpha results from a variable number of tandem repeats of a 13-amino acid sequence in the mucin-like macroglycopeptide region. Structure/function implications. *J Biol Chem* 267:10055-10061, 1992.
- (27) Moroi M, Jung SM, Yoshida N: Genetic polymorphism of platelet glycoprotein Ib. *Blood* 64:622-629, 1984.
- (28) Cadroy Y, Sakariassen KS, Charlet JP, et al: Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men. *Blood* 98:3159-3161, 2001.
- (29) Kelly MD, Essex DW, Shapiro SS, et al: Complementary DNA cloning of the alternatively expressed endothelial cell glycoprotein Ib beta (GPIb beta) and localization of the GPIb beta gene to chromosome 22. *J Clin Invest* 93:2417-2424, 1994.
- (30) Ware J, Ruggeri Z. Platelet adhesion receptors and their participation in hemostasis and thrombosis. *Drugs Today* 2001 p: 265.
- (31) Calverley DC, Yagi M, Stray SM, et al: Human platelet glycoprotein V: Its role in enhancing expression of the glycoprotein Ib receptor. *Blood* 86:1361-1367, 1995.
- (32) Hickey MJ, Hagen FS, Yagi M, et al: Human platelet glycoprotein V: Characterization of the polypeptide and the related Ib-V-IX receptor system of adhesive, leucine-rich glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:8327-8331, 1993.
- (33) Kahn ML, Diacovo TG, Bainton DF, et al: Glycoprotein V-deficient platelets have undiminished thrombin responsiveness and Do not exhibit a Bernard-Soulier phenotype. *Blood* 94:4112-4121, 1999.
- (34) Savill J, Hogg N, Ren Y, et al: Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis. *J Clin Invest* 90:1513-1522, 1992.
- (35) Tandon NN, Kralisz U, Jamieson GA: Identification of glycoprotein IV (CD36) as a primary receptor for plateletcollagen adhesion. *J Biol Chem* 264:7576-7583, 1989.
- (36) Tandon NN, Lipsky RH, Burgess WH, et al: Isolation and characterization of platelet glycoprotein IV (CD36). *J Biol Chem* 264:7570-7575, 1989.

- (37) Murray LJ, Bruno E, Uchida N, et al: CD109 is expressed on a subpopulation of CD34₊ cells enriched in hematopoietic stem and progenitor cells. *Exp Hematol* 27:1282-1294, 1999.
- (38) Schuh AC, Watkins NA, Nguyen Q, et al: A tyrosine703serine polymorphism of CD109 defines the Gov platelet alloantigens. *Blood* 99:1692-1698, 2002.
- (39) Boshkov IK, Kelton JG, Halloran PF. HLA-DR expression by platelets in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1992; 81: 552-7.
- (40) Kao KJ. Selective elution of HLA antigens and B2 microglobulin from human platelets by chloroquine diphosphate. *Transfusion* 1988 ; 28 : 14-7.
- (41) Santoso S, Kalb R, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. The presence of messenger RNA for HLA class I in human platelets and its capability for protein biosynthesis. *Br J Haematol* 1993 ; 84 : 451-6.
- (42) Merville P, Groupes HLA et anticorps anti-HLA ; Détermination, cross-match: Aspects biologiques, Unité de Transplantation Rénale-Laboratoire HLA-C.H.U de Bordeaux, 1er Séminaire Algéro-Français de Néphrologie; 2005.
- (43) Forbes S.A, Trowsdale J, The MHC quartely report, *Immunogenetics* 50 : 152- 9; 1999.
- (44) Bignon J.D. Contribution à l'étude du polymorphisme des gènes HLA de classe II en biologie moléculaire. (Thèse), université de Nantes, 1-230, 1992.
- (45) Bignon J.D, Chéneau M.L, Herry P, Bonneville F, Cesbron A, Muller J.Y. Strong linkage disequilibrium of HLA DPw 11 with the HLA B44-DR7-DQw2 extended haplotype. *Tissue Antigens* 39: 35-7; 1992. 133.
- (46) Bjorkman P.J, Saper M.A, Samraoui B, Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA A2. *J Immunol* 174 (1): 6-19; 2005.
- (47) Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Blood group A and B determinants are expressed on platelet glycoproteins IIa, IIIa, and Ib. *Thromb Haemost* 1991; 65: 196-201.
- (48) J. Chiaroni, V. Ferrera, I. Dettori, F. Roubinet. Groupes sanguins érythrocytaires. *EMC-Hématologie* 2 (2005) 53–112.

- (49) Hoffmann R. Hematology: basic principles and practice. Churchill Livingstone, Edinburgh: Elsevier; 2005.
- (50) Kerkhoffs JLH, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210–5.
- (51) Tardivel R, Bois S, Vignoli C, Naegelen C, Isola H. Automatisation de la préparation des produits sanguins labiles. *Transfus Clin Biol* 2009;16:175-8.
- (52) Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste des caractéristiques des produits sanguins labiles. JO no 0276 du 28/11/10.
- (53) Cid J, Claparols M, Pinacho A, Hernandez JM, Ortiz P, Puig LS, et al. Comparison of blood component preparation methods from whole blood bags based on buffy-coat extraction. *Transfus Apher Sci* 2007; 36:243-7.
- (54) Sandgren P, Hild M, Sjödin A, Gulliksson H. Storage of buffycoat- derived platelets in additive solutions: in vitro effects on platelets prepared by the novel TACSI system stored in plastic containers with different gas permeability. *Vox Sang* 2010;99:341-7.
- (55) Andreu G, Vasse J, Tardivel R, Semana G. transfusion des plaquettes : produits, indications, dose, seuil et efficacité. *Transfusion Clin Biol* 2009 ; 16 :118-33.
- (56) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Transfusions de plaquettes : produits, indications. Juin 2003. Disponible su[http://www.afssaps.fr/Afssapsmedia/Publications/Recommandations-Produits-sanguins labiles](http://www.afssaps.fr/Afssapsmedia/Publications/Recommandations-Produits-sanguins-labiles).
- (57) Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2007;136:366–78.
- (58) Dumont LJ, Kriladsiri P, Seghatchian J, Taylor LA, Howell CA, Murphy MF. Preparation and storage characteristics of white cell-reduced high concentration platelet concentrates collected by an apheresis system for transfusion in utero. *Transfusion* 2000;40:91–100.
- (59) Schoenfeld H, Spies C, Jakob C. Volume-reduced platelet concentrates. *Curr Hematol Rep* 2006;5:82–8.

- (60) Rebibo D, Simonet M, Hauser L. Introduction des solutions additives dans les concentrés de plaquettes: vers une diminution des réactions transfusionnelles. *Transfus Clin Biol* 2008;15: 289–93.
- (61) Van der Meer PF, Vrieling H, Pietersz RN. Preparation and storage of white blood cell-reduced split apheresis platelet concentrates for pediatric use. *Transfusion* 2005; 45: 223–7.
- (62) Roback JD, Conlan M, Drew WL, Ljungman P, Nichols WG, Preiksaitis JK. The role of photochemical treatment with amotosalen and UVA light in the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. *Transfus Med Rev* 2006;20: 45–56.
- (63) Van Voorhis WC, Barrett LK, Eastman RT, Alfonso R, Dupuis K. Trypanosoma cruzi inactivation in human platelet concentrates and plasma by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength UV. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 475–9.
- (64) Brooks EG, MacPherson BR, Fung MK. Validation of HLAMatchmaker algorithm in identifying acceptable HLA mismatches for thrombocytopenic patients refractory to platelet transfusions. *Transfusion* 2008; 48: 2159–66.
- (65) James L, Gajewski, Viviana V, Johnson S, Gerald Sandler, Antoine Sayegh. et al. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2008;112:3036–47.
- (66) Gouëzec H, Jégo P, Betremieux P, Nimubona S, Grulois I. Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine. *Transfus Clin Biol* 2005;12:169-76.
- (67) Rieux C, Bastuji-Garin S, Vicariot M, Chenais F, Courtois F, Waller C, et al. Les indications et le choix des produits sanguins labiles sont-ils adaptés ? Enquête nationale sur les connaissances des prescripteurs. *Presse Med* 2003;32:1352-8.
- (68) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J of Haematol* 2003; 122:10-23.
- (69) Slichter S, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao K-J, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106–14.

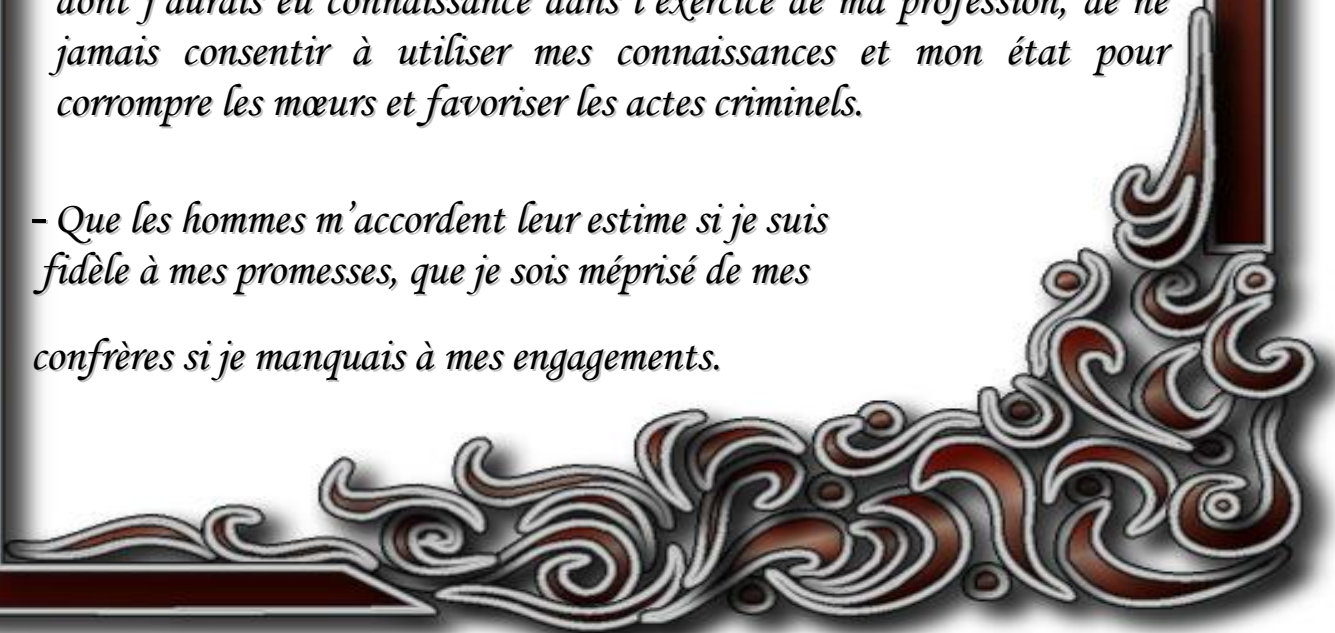
- (70) Luc Sensebé. Facteurs influençant le rendement transfusionnel plaquettaire « une interdépendance entre le patient et le produit ». *Transfusion Clinique et Biologique* 14 (2007) 90–93.
- (71) Brand A. Alloimmune platelet refractoriness: incidence declines, unsolved problems persist. *Transfusion* 2001;41: 724-6.72 Moalic V. How is HLA typing performed. *Reanimation* 2008; 17:407-411.
- (72) Moalic V. How is HLA typing performed. *Reanimation* 2008; 17:407-411
- (73) Dubois V, Perrat G, Assaqa A, Carrie J, Primard Y, Geburher L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. *Transplant Proc* 2002; 34 : 847-9.
- (74) Kurz M, Knobl P, Kalhs P, Greinix HT, Hocker P, Panzer S. Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: a comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41 : 771-4.
- (75) Goggins R, Wolfe K, Lorber M, Geiselhart LA. Antibody-screening via Luminex Labscreen. *Hum Immunol* 2002;63(10 suppl):S103.
- (76) Cesbron-Gautier A, Simon P, Achard L, Cury S, Follea G, Bignon JD. Technologie Luminex : application aux typages HLA par biologie moléculaire (PCR-SSO) et à l'identification des anticorps anti-HLA. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004 ; 62 : 93-8.
- (77) Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods* 2000; 243 : 243-55.
- (78) Wautier JL. Les tests immunologiques plaquettaires. *Transfus Clin Biol* 2000 ; 7(Suppl1) : 69-71.
- (79) McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders. *Transfus Apheresis Sci* 2003 ; 28 : 297-305.
- (80) Jean-Jacques Lefrère, Jean-François Schved. *transfusion en hématologie*. Paris : John Libbey Eurotext, 25 mai 2010, p : 151. médecine sciences selection.
- (81) Moncharmont P, Vignal M, Mérieux Y, Bourgeot C, Canillas S, Rigal D. Evolution de la recherche des anticorps antiplaquettes sur deux années. *IBS* 2003 ; 18 : 140-3.

- (82) Karin Wurm, Silke Rummeler, Dagmar Barz. How free of residual cells and cell antigens is human blood plasma? A comparison of different production methods of human blood plasma and the risk of the products for patients. *Transfusion and Apheresis Science* 38 (2008) 149–157.
- (83) Mercadier A, Charpentier F, Cabaud JJ, Muller JY, Rouger P, Lefrère JJ. Transfusion sanguine : débats d'actualités 2003. *Hématologie* 2003 ; 9 : 250-64.
- (84) Yankee RA, Graff KS, Dowling R, Henderson ES. Selection of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HL-A matching. *N Engl J Med* 1973 ; 288 : 760-4.
- (85) Muller JY. HLA et transfusion sanguine. *Hématologie* 2000 ; 5 : 375-85.
- (86) Petz LD, Garratty G, Calhoun L, et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000 ; 40 : 1446-56.
- (87) Nambiar A, Adams S, Reid J, et al. HLAMatchmaker-driven analysis of response to HLA matched platelet transfusions. *Hum Immunol* 2003 ; 64 : S77.
- (88) Rebullia P, Morelati F, Revelli N, et al. Outcomes of an automated procedure for the selection of effective platelets for patients' refractory to random donors based on cross-matching locally available platelet products. *Br J Haematol* 2004 ; 125 : 83-9.
- (89) Aster RH, Szatkowski N, Liebert M, Duquesnoy RJ. Expression of HLA-B12, HLA-B8, w4, and w5 on platelets. *Transplant Proc* 1977 ; 9 : 1695-6.
- (90) Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1519-38.
- (91) Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoïetin. *Blood* 2001 ; 98 : 3241-8.
- (92) Demetri GD. Targeted approaches for the treatment of thrombocytopenia. *Oncologist* 2001; 6: 15-23.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 07

سنة : 2012

مناقشة الصفيحات الدموية و التحصين ما بعد نقل مركز الصفيحات.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: حنان الصقلي

المزداد في 16-09-1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : النقل، الصفيحات، المضادات، التحصين، حالة الحران، الفرفرية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد اللطيف بولحية

أستاذ في علم جراحة القلب و الشرايين

مشرف

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذة في علم الدم

أعضاء

السيدة : سعيذة طلال

أستاذ مبرز في علم البيولوجيا الإحيائية

السيدة : نعيمة المسعودي

أستاذ مبرز في علم الدم