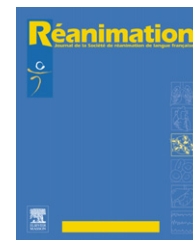




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Pourquoi les transfusions plaquettaires sont-elles contre-indiquées chez les patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique ?

## Why platelet infusions are contra indicated in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura?

P. Coppo<sup>1</sup>

Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, université Pierre-et-Marie-Curie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Disponible sur Internet le 3 avril 2008

### MOTS CLÉS

Purpura  
thrombotique throm-  
bocytopénique ;  
Syndrome  
hémolytique et  
urémique ;  
Microangiopathies  
thrombotiques ;  
Transfusion ;  
Plaquettes

**Résumé** Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme grave de microangiopathie thrombotique (MAT), qui représente une urgence diagnostique et thérapeutique. Si un diagnostic rapide et un traitement adapté permettent une guérison dans près de 85 % des cas, il existe encore des évolutions fatales, qui sont en grande partie liées à des retards de prise en charge ou à des thérapeutiques inadaptées. Les transfusions plaquettaires sont en particulier à récuser dans cette indication, puisque de nombreuses observations rapportent des aggravations cliniques au décours de la transfusion, à type de manifestations cérébrales pouvant être fatales. Celles-ci peuvent survenir immédiatement après la transfusion ou quelques heures après. Ces observations représentent un niveau de preuve suffisant pour considérer que les transfusions plaquettaires sont une contre-indication dans cette pathologie, en dehors d'un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital. En cas de nécessité absolue, la transfusion plaquettaire devra être encadrée d'échanges plasmatiques pour tenter de limiter le risque de complications. Le rôle délétère des transfusions plaquettaires est moins bien documenté au sein des autres formes de MAT, comme en particulier les syndromes de MAT associés à une pathologie pouvant être elle-même responsable d'une thrombopénie par un autre mécanisme qu'une consommation (MAT associées à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, MAT chez le sujet infecté par le VIH au stade sida, MAT associée à une pathologie tumorale multimétastatique). Dans ces situations précises, les transfusions plaquettaires représentent une contre-indication beaucoup plus relative.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : [paulcoppo@aol.com](mailto:paulcoppo@aol.com).

<sup>1</sup> Pour le réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques (centre de référence maladies rares).

**KEYWORDS**

Thrombotic thrombocytopenic purpura;  
Hemolytic uremic syndrome;  
Thrombotic microangiopathies;  
Transfusion;  
Platelets

**Summary** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a severe form of thrombotic microangiopathy (TMA), which requires a rapid diagnosis and a specific treatment. Currently, patients treated with an adapted treatment have a favorable outcome in 85% of cases. However, some patients still experience a fatal outcome, which is mainly due to a delay in diagnosis and management or to inadapted therapies. Particularly, platelet infusions were associated with a worsening of TTP in a large number of patients, who developed sometimes fatal cerebral manifestations, immediately after platelet infusion or some hours later. At autopsy, very large amounts of thrombi were found in yet uninvolved organs. Consistent with these observations, a worsening of TTP was also reported in patients who experienced a very rapid platelet count recovery under treatment. These observations represent a sufficient body of evidence to consider that barring a life-threatening bleeding, platelet infusions should be contra-indicated in this disease. In patients in whom a platelet infusion is absolutely required, daily plasma exchange should be associated, in order to prevent complications. The deleterious consequences of platelet infusions are less clearly documented in patients with a TMA with another condition (allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation-associated TMA, late stage HIV-associated TMA, TMA in patients with a disseminated cancer), which may cause thrombocytopenia by other mechanisms than consumption. In those patients who may respond poorly to plasma exchanges and with a persistent severe thrombocytopenia, platelet infusions may be considered in some cases to avoid severe bleeding.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme de microangiopathie thrombotique (MAT) particulièrement grave, caractérisée par une souffrance multiviscérale, une thrombopénie profonde et un déficit sévère en A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs (ADAMTS13), qui est une protéase spécifiquement responsable du clivage des multimères de facteur Willebrand (FW). S'il n'existe pas de facteurs pronostiques clairement individualisés permettant de prédire l'évolution du PTT au moment du diagnostic, il apparaît qu'une prise en charge rapide et adaptée permet une évolution favorable dans près de 85% des cas. Le traitement du PTT, à débiter en urgence après que le diagnostic ait été posé ou même suspecté, doit inclure la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens jusqu'à la normalisation durable du taux de plaquettes, ainsi que d'autres mesures moins systématiques comme une corticothérapie durant quelques semaines et un traitement antiagrégant plaquettaire. Diagnostiquer un PTT rapidement pour instituer en urgence un traitement adéquat nécessite d'être sensibilisé à ce diagnostic et de connaître les mesures thérapeutiques indiquées et contre-indiquées dans cette situation. En effet, il apparaît que les principales causes actuelles de décès de patients atteints de PTT relèvent de retards diagnostiques ou de mesures thérapeutiques inadaptées. Parmi celles-ci, on peut citer l'administration de volumes insuffisants de plasma ou la réalisation d'échanges plasmatiques de manière non quotidienne, ainsi que la réalisation de transfusions plaquettaires, qui ont été clairement associées à des épisodes d'aggravation et à une surmortalité.

## Rôle délétère des transfusions plaquettaires dans le PTT

Le rôle délétère des transfusions plaquettaires dans le PTT a été rapporté dans différents travaux [1–7]. Il est parfois difficile de reconstruire les histoires cliniques de la littérature et d'évaluer rigoureusement la responsabilité directe des transfusions plaquettaires dans ces travaux, puisqu'il ne peut être exclu que les patients les plus graves puissent être davantage transfusés en plaquettes [7]. Cependant, la rapidité avec laquelle s'installe l'aggravation clinique après une transfusion plaquettaire, qui peut survenir dans un délai de quelques minutes à quelques heures [1–6], suggère fortement que les plaquettes transfusées ont entretenu et aggravé le processus de MAT (Tableau 1). En particulier, Harkness et al. rapportent le cas d'un patient ayant présenté une aggravation brutale du tableau de PTT, avec apparition de manifestations cérébrales jusqu'alors absentes, dans les suites immédiates d'une transfusion plaquettaire. À l'autopsie, la présence de microthrombi au sein de la microcirculation cérébrale laisse suggérer que leur formation a été favorisée par la transfusion plaquettaire [4]. Un cas similaire est également rapporté par Byrnes [2]. Gottschall et al. rapportent, en 1981, une série de 11 patients traités par échanges de sang total. Parmi ces patients, quatre ont reçu du sang total riche en plaquettes (groupe 1), quatre autres ont reçu du sang total associé à des concentrés plaquettaires (groupe 2) et trois ont reçu du sang total pauvre en plaquettes (groupe 3). Un patient du groupe 1 est décédé, cinq minutes après avoir reçu deux unités de sang total riche en plaquettes durant un échange transfusionnel. Deux patients du groupe 2 sont décédés. Pour l'un d'eux, le décès semble être survenu peu de temps après une trans-

**Tableau 1** Aggravation et/ou décès survenus au décours d'une transfusion plaquettaire : revue de la littérature.

Transfusion plaquettaire	N	Décès	Délai d'aggravation/décès	Manifestations	Référence
Non	2	0	—	—	Taft [1]
Oui	2	1	ND	Nausées, vomissements Troubles de la conscience et de la vigilance, hémiparésie gauche avec signe de Babinski Troubles du rythme cardiaque, arrêt cardiorespiratoire	
Oui	1	1	Immédiat / 12 heures	Troubles des fonctions supérieures d'aggravation rapide	Byrnes [2]
Aucune	3	0	—	—	Gottschall et al. [3]
Oui (RP)	4	1	5 min	Coma	
Oui (CP)	4	2	Immédiat chez 1 des 2 patients	Coma chez le patient s'étant aggravé immédiatement	
Oui	1	1	30 min	Troubles des fonctions supérieures d'aggravation rapide	Harkness et al. [4]
Oui	1	1	Quelques heures	Coma, collapsus, arrêt cardiorespiratoire	Lind [5]
Non	13	0	—	—	Gordon et al. [6]
Oui	2 <sup>a</sup>	1	4 heures	Somnolence, aphasie, fièvre, puis détresse respiratoire	

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

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

fusion de plaquettes. Aucun des trois patients du groupe 3 n'est décédé [3]. Taft rapporte son expérience chez quatre patients atteints de PTT traités par échanges plasmatiques. Des transfusions plaquettaires ont été réalisées chez deux patients, dont l'un est décédé. Il s'agissait d'une femme de 21 ans ayant reçu quatre transfusions plaquettaires en 48 heures, à partir du cinquième jour de traitement par échanges plasmatiques. Douze heures après le cinquième échange plasmatique, et alors qu'aucune manifestation neurologique n'avait été notée, sont apparues des nausées avec vomissements et des signes de souffrance cérébrale associés à des troubles du rythme cardiaque qui ont précédé l'arrêt cardiorespiratoire et le décès [1]. Schwartz et Brenner rap-

portent le cas d'une patiente ayant présenté un HELLP syndrome à la vingt-septième semaine de grossesse. Malgré une césarienne et l'introduction de corticoïdes, les cytopénies ont persisté. Au septième jours, devant l'hypothèse d'un PTT très vraisemblable, des échanges plasmatiques ont été débutés. Des transfusions plaquettaires ont été réalisées en période pré- et postopératoire. Au onzième jour postopératoire, après quatre échanges plasmatiques, une amélioration clinique et biologique a pu être constatée. Celle-ci correspond, de manière intéressante, à l'arrêt des transfusions plaquettaires, ce qui suggère que ces dernières ont constitué un facteur d'entretien et d'aggravation du syndrome de MAT [8].

## Aggravation du PTT au cours d'une transfusion plaquettaire : hypothèses physiopathologiques

La formation de microthrombi dans le PTT est consécutive à un déficit le plus souvent sévère (inférieur à 5% de l'activité normale) en ADAMTS13, qui peut résulter de mutations bialléliques du gène de la protéase ou de la présence d'autoanticorps altérant les fonctions de l'enzyme. Ce déficit aboutit à l'accumulation plasmatique de multimères de FW de très haut poids moléculaire, appelés mégamultimères de FW, qui ont un pouvoir hémostatique élevé. Au sein de la microcirculation où les forces de cisaillement sont maximales, ces derniers acquièrent une conformation qui les rend particulièrement adhésifs. Ils sont alors responsables d'une activation et d'une hyperagrégabilité plaquettaire à l'origine des microthrombi. Les mégamultimères sont libérés par les cellules endothéliales activées, le plus souvent à la suite d'un processus infectieux (pour revue, voir [9]).

Les mécanismes par lesquels les plaquettes aggravent un tableau de PTT restent hypothétiques. Il a été montré que les processus de collection, de manipulation et de stockage des plaquettes aboutissent à leur activation, avec pour conséquences des modifications morphologiques et fonctionnelles. Ainsi, les plaquettes qui sont normalement d'aspect discoïde deviennent sphériques durant leur stockage et le contenu des granules plaquettaires intracytoplasmiques est libéré dans le milieu extracellulaire ou à la surface des plaquettes. Les plaquettes au repos contiennent de la P-sélectine/CD62 dans les granules  $\alpha$  et la phosphatidylsérine est présente au niveau de la partie interne de la bicouche lipidique. À l'inverse, celles-ci sont retrouvées à la surface et à la partie externe de la bicouche lipidique, respectivement, des plaquettes transfusées. De nombreuses autres molécules, incluant des médiateurs de l'inflammation comme les thromboxanes, des cytokines et des chémokines, sont libérées par les plaquettes activées au cours de la transfusion plaquettaire : IL-6, IL-8, RANTES, PF-4, CD40-ligand et FW lui-même. Ces molécules sont impliquées dans différents processus comme l'agrégation plaquettaire, l'interaction avec les leucocytes et les cellules endothéliales et l'activation de ces différentes cellules [10–13].

## Conséquences thérapeutiques

Toutes ces données suggèrent donc fortement qu'en dehors d'un contexte de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital, le diagnostic de PTT doit faire contre-indiquer toute transfusion plaquettaire. De manière plus générale, et en situation d'urgence, l'indication et le bénéfice escompté d'une transfusion plaquettaire chez un patient suspect d'avoir une thrombopénie périphérique doivent être soigneusement discutés. Dans ce contexte, une transfusion plaquettaire ne s'envisage en général qu'en cas de thrombopénie profonde (inférieure à  $20 \times 10^9$  par litre) accompagnée de signes hémorragiques. Au-delà de ce seuil, et en l'absence de thrombopathie ou de traitement anticoagulant ou antiagrégant, le risque de saignement est limité. En urgence, il peut être difficile de déterminer avec certitude le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. La difficulté peut être augmentée en cas de thrombopénie

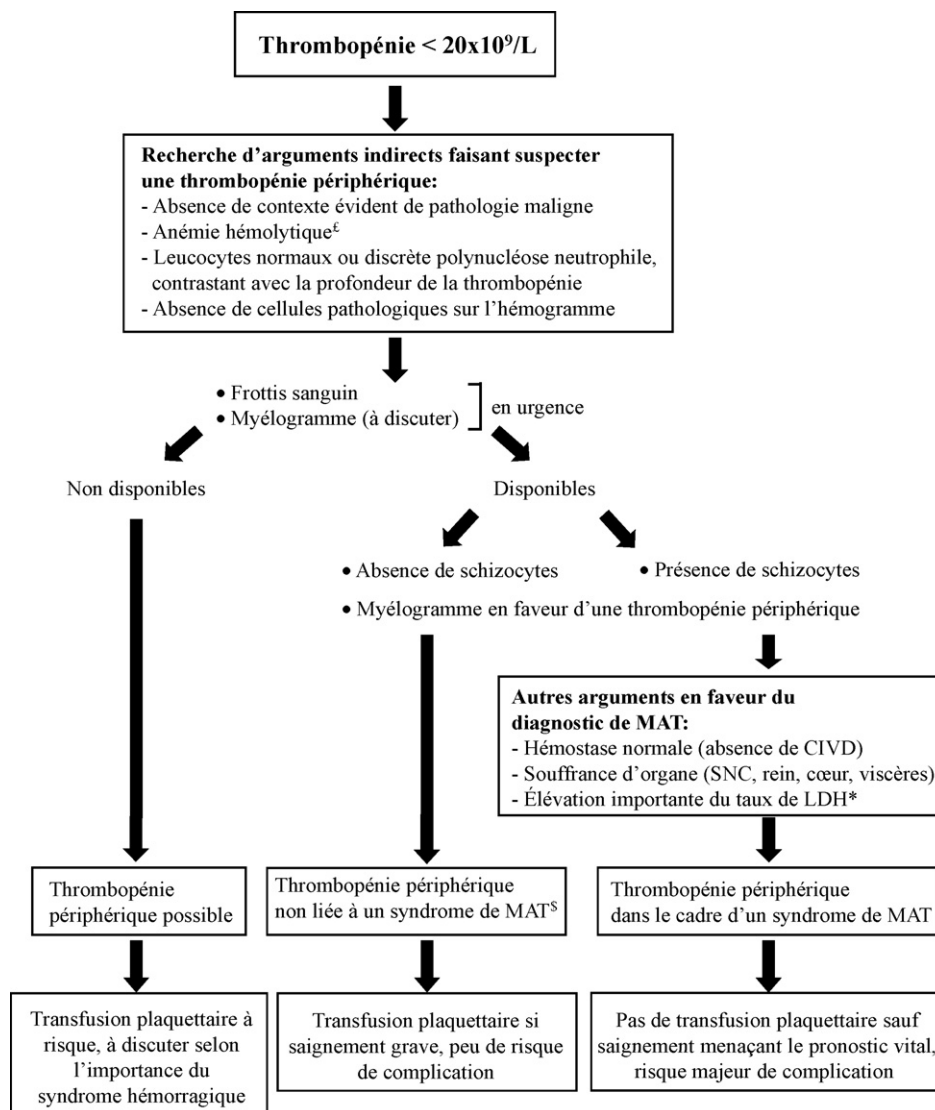
dont les mécanismes sont multiples (cas du sujet infecté par le VIH, atteint d'un cancer ou ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). L'examen clinique, le contexte et l'analyse de l'hémoگرامme peuvent faire évoquer le diagnostic de thrombopénie périphérique. En particulier, l'absence d'arguments évidents de pathologie maligne, la présence d'une anémie hémolytique associée et l'absence de cellules pathologiques plaident en faveur de ce diagnostic. Un taux de leucocytes normal ou une discrète polynucléose neutrophile, contrastant avec la profondeur de la thrombopénie (et de l'éventuelle anémie), peuvent être également évocateurs de cytopénies périphériques. Le myélogramme et le frottis sanguin permettent de préciser le mécanisme de la thrombopénie pour l'un et de rechercher la présence de schizocytes et de cellules pathologiques pour l'autre. Ils ne sont cependant pas toujours disponibles en urgence. Dans ce cas, l'indication d'une transfusion plaquettaire sera discutée en fonction de l'importance du syndrome hémorragique (Fig. 1).

## Cas des patients atteints de PTT nécessitant impérativement une transfusion plaquettaire

Dans certaines situations, une transfusion de plaquettes chez un patient atteint de PTT peut se révéler indispensable, comme lorsqu'un geste chirurgical est indiqué [14]. Dans cette situation, il a été suggéré que d'encadrer la transfusion plaquettaire par des échanges plasmatiques pourrait permettre de limiter le risque d'aggravation clinique lié à la transfusion et permettre une meilleure recirculation plaquettaire [14,15]. De même, en cas de saignement menaçant le pronostic vital et nécessitant une transfusion plaquettaire, il est probablement préférable de réaliser celle-ci en association avec des échanges plasmatiques. La pose d'une voie veineuse centrale dans le but de réaliser des échanges plasmatiques est en règle réalisée sans support transfusionnel plaquettaire et les transfusions plaquettaires n'ont été rapportées que dans des situations particulièrement difficiles où l'absence de transfusion plaquettaire aurait pu aboutir à un retard à la mise en route des échanges plasmatiques [16,17].

## Un cas particulier : l'aggravation du PTT chez les patients corrigeant rapidement leur taux de plaquettes

Une aggravation fatale du tableau de PTT, associant des manifestations cérébrales et respiratoires, a été rapportée par Gordon et al. chez deux patients ayant rapidement corrigé leur taux de plaquettes sous échanges plasmatiques. Une étude autopsique chez un de ces patients a pu révéler la présence de microthrombi au sein de la plupart des organes (cerveau, cœur, thyroïde, poumon, reins, pancréas, glandes surrénales, foie, rate, intestins). Ces thrombi étaient de petite taille, ce qui contraste avec la plus grande taille des thrombi observés chez les patients encore non traités. Cette observation suggère que ces thrombi sont apparus sous traitement et qu'ainsi leur formation a bien été favorisée par une correction rapide de la thrombopénie [6]. Aucun de ces deux patients



**Figure 1** Démarche diagnostique et attitude transfusionnelle en urgence devant une thrombopénie.

<sup>‡</sup>réticulocytes > 120 × 10<sup>9</sup>/L (si disponibles en urgence), élévation des taux de LDH et de bilirubine libre sériques, haptoglobine basse ou indosable.

\*Un taux de LDH très élevé (> 3000 U/L) doit évoquer une souffrance viscérale et pas seulement une hémolyse.

<sup>§</sup>Le frottis sanguin nécessitera d'être répété pour éliminer totalement un syndrome de MAT. CIVD: coagulation intravasculaire disséminée; SNC: système nerveux central; LDH: lactate déshydrogénase.

ne recevait de traitement antiagrégant plaquettaire. Une élévation rapide du taux de plaquettes pourrait ainsi, comme une transfusion plaquettaire, être responsable de l'apparition d'une souffrance mono- ou multiviscérale. Un mécanisme possible pour expliquer ce phénomène pourrait être qu'une ascension importante et rapide du chiffre de plaquettes chez un patient n'ayant pas corrigé significativement un déficit sévère en ADAMTS13 et présentant des quantités importantes de mégamultimères de FW dans la circulation et à la surface de l'endothélium pourrait entraîner un processus d'activation et d'agrégation plaquettaire en masse. L'intérêt des antiagrégants plaquettaire dans la prévention de ce type de complication reste à évaluer.

### Transfusions plaquettaires dans les autres syndromes de MAT

Si des épisodes d'aggravation au décours d'une transfusion de plaquettes semblent plus rarement observés dans le SHU, ce risque existe en théorie et comme dans le PTT, il est clairement préférable de réfuter une transfusion plaquettaire en dehors d'un saignement menaçant le pronostic vital. Dans cette pathologie, l'indication d'une transfusion plaquettaire est cependant un peu moins fréquente, compte tenu d'une thrombopénie classiquement moins profonde que dans le PTT [18].

Au cours de certains autres syndromes de MAT, les mécanismes de la thrombopénie peuvent être multiples et à

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

## Conclusion

Les transfusions plaquettaires représentent une cause de morbidité et de mortalité significative chez les patients atteints de PTT. Plusieurs cas d'aggravations cliniques à type de manifestations cérébrales, suivies d'un décès, ont été rapportées chez des patients atteints de PTT. Ces observations représentent un niveau de preuve suffisant pour considérer que les transfusions plaquettaires sont une contre-indication dans cette pathologie, en dehors d'un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital. En cas de nécessité absolue, la transfusion plaquettaire devra être encadrée d'échanges plasmatiques pour tenter de limiter le risque de complications.

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

## Références

- [1] Taft EG. Thrombotic thrombocytopenic purpura and dose of plasma exchange. *Blood* 1979;54:842–9.
- [2] Byrnes JJ. Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 1981;7:9–14.
- [3] Gottschall JL, Pisciotto AV, Darin J, Hussey CV, Aster RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura: experience with whole blood exchange transfusion. *Semin Thromb Hemost* 1981;7:25–32.
- [4] Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, Williams WD, Hensley GT. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1981;246:1931–3.
- [5] Lind SE. Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion. *Ann Intern Med* 1987;106:478.
- [6] Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24:194–201.
- [7] Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987;83:437–44.
- [8] Schwartz ML, Brenner W. Severe preeclampsia with persistent postpartum hemolysis and thrombocytopenia treated by plasmapheresis. *Obstet Gynecol* 1985;65:535–55.
- [9] Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood* 2005;106:11–7.
- [10] Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391:591–4.
- [11] Kaufman J, Spinelli SL, Schultz E, Blumberg N, Phipps RP. Release of biologically active CD154 during collection and storage of platelet concentrates prepared for transfusion. *J Thromb Haemost* 2007;5:788–96.
- [12] Prochazkova R, Andrys C, Hubackova L, Krejsek J. Markers of platelet activation and apoptosis in platelet concentrates collected by apheresis. *Transfus Apheresis Sci* 2007;37:115–23.
- [13] Cauwenberghs S, van Pampus E, Curvers J, Akkerman JW, Heemskerk JW. Hemostatic and signaling functions of transfused platelets. *Transfus Med Rev* 2007;21:287–94.
- [14] Coppo P, Lassoued K, Mariette X, Gossot D, Oksenhendler E, Adrie C, et al. Effectiveness of platelet transfusions after plasma exchange in adult thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of two cases. *Am J Hematol* 2001;68:198–201.
- [15] de la Rubia J, Plume G, Arriaga F, Carpio N, Sanz MA, Marty ML. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2002;42:1384–5.
- [16] McCarthy LJ, Danielson CF, Miraglia C, Waxman D. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2003;43:829, author reply 829–30.
- [17] Lozano M, Domingo A, Pereira A, Fontanals J, Mazzara R. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura: between Scylla and Charybdis. *Transfusion* 2005;45:1984.
- [18] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:233–44.