

## Thrombocytopénie - thrombocytopénie immune



Aucun conflit d'intérêt

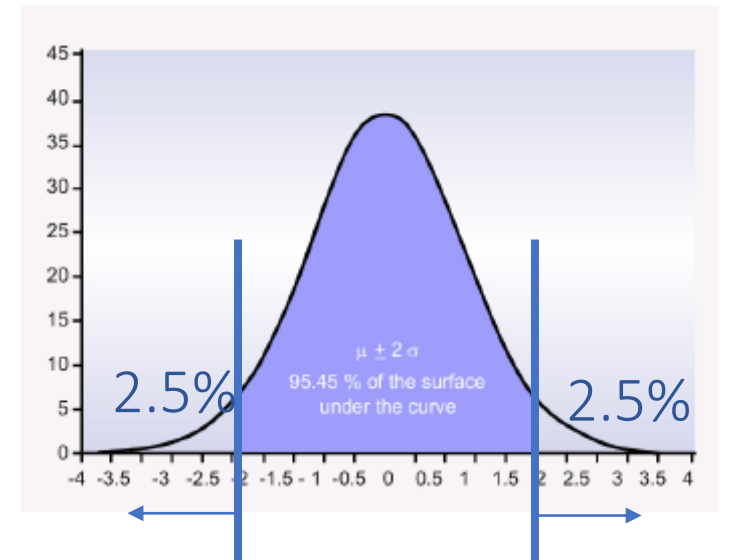


# Plan

1. Introduction
2. Comment procéder
3. Situations urgentes
4. Causes de thrombocytopénie
5. Thrombopénie immune (ITP)

# 1. Introduction

- Thrombocytopénie :  $< 150 \times 10^9/l$
  - Valeur des thrombocytes est très stable (peu de variation intra-individu)
  - Variation inter-individuelle est importante
- comme Tc suivent une distribution normale dans la population :
- ~2.5% auront des Tc  $< 150 \text{ G/l}$
- si variation dans un individu est significative, il est nécessaire de recontrôler



## 2. Comment procéder?



Pat. de 82 ans, hospitalisée pour remplacement valve mitrale en été 2024 (aggravation dyspnée d'effort)



Comorbidités

Cardiopathie valvulaire : mitralclip pour insuffisance mitrale sévère (rupture du cordage), fin 2023



Très active



Traitement habituel : aspirine cardio 1x/j



A l'admission - laboratoire dans la norme

## 2. Comment procéder?

- OP sous circulation extra-corporelle le 04.07.2024

07.07.24 06:00	96	△L
06.07.24 06:00	96	▲△L
05.07.24 15:46	119	△L
05.07.24 09:10	152	△
04.07.24 17:49	166	△
03.07.24 14:28	166	△

DD

saignements

médicaments

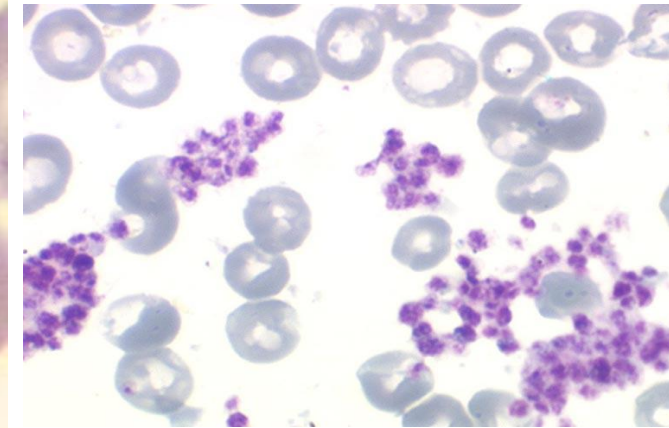
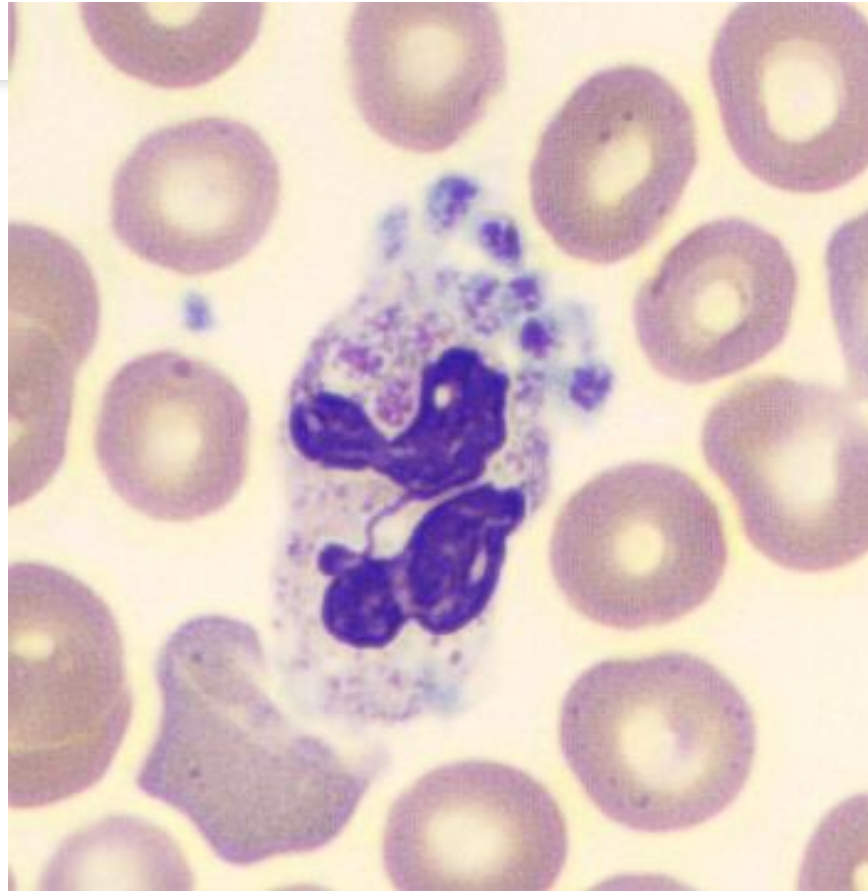
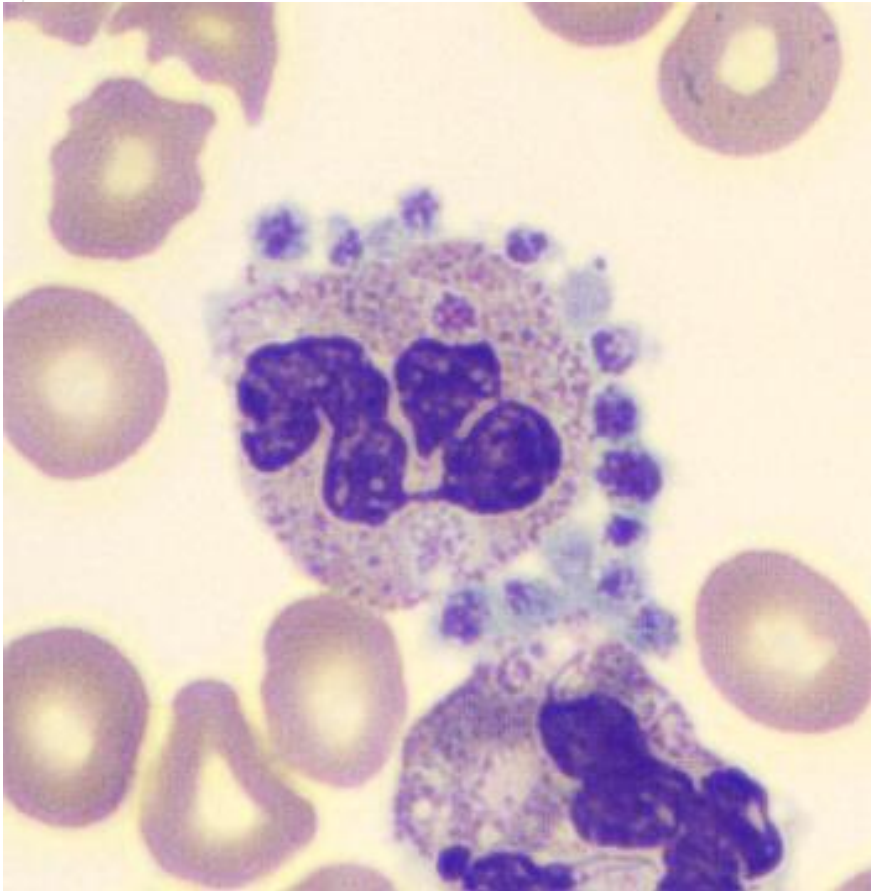
complications infectieuses

thrombocytopénie induite

par héparine

etc.

## 2. Comment procéder?



Valeur corrigée:  $143 \times 10^9/l$   
→ évolution favorable

## 2. Comment procéder ? Thrombocytopénie vraie ?

- ~ 15 % des thrombopénies isolés : amas plaquettaires en présence d'EDTA (pseudo-thrombocytopénie)
- Détectée par automates → inspection du frottis indispensable (agrégats, schistocytes, cellules atypiques)
- Comment avoir compte fiable:
  - . compte à effectuer rapidement
  - . tube avec anticoagulant différent (citraté, héparine, Thromboextract)
- Mécanisme: anticorps naturels dirigés contre épitope masqué de GpIIb/IIIa : en présence de EDTA, dissociation de GpIIb/IIIa avec exposition d'épitope



## 2. Comment procéder?

- Thrombocytopénie, vraie / nouvelle ?
- Anamnèse - status :
  - signes de saignements cutanée – muqueuses / thrombotiques ?
  - état fébrile ?
  - hépato-splénomégalie ?
  - adénopathies
- Médicaments
- Consommation OH – hépatopathie ?
- Grossesse



**US abdominal**  
(hépatopathie, hypertension portale)  
hypersplénisme ?

## 3. Situations urgentes

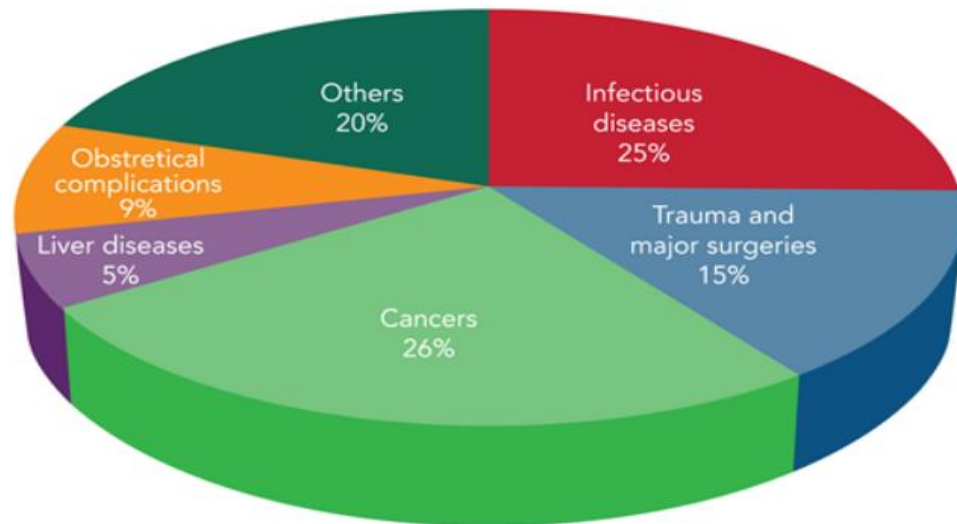
- Microangiopathies : cfr. *red flags* Pr L Alberio
- Grossesse
- CIVD

### 3. Situations urgentes : grossesse

- Physiologiquement : Tc à partir de la deuxième partie de la grossesse
  - Mécanismes : dilution; séquestration placentaire, activation plaquettaire augmentée, clearance augmentée
  - Causes : si  $< 70$  G/l : investiguer!
    - . gestationnelles
    - . immune suspecte si : Tc pénie précoce; Tc  $< 80$  G/l
    - . en fin de grossesse : pré- / éclampsie / HELLP
- }] → gynécologie/obstétrique  
«rapidement»

## 2. Situations urgentes : CIVD

- ~1% des admissions hôpital tertiaire
- Taux de mortalité : 33% - 86%



- . Sepsis ou infection sévère
- . Maladie tumorale
- . Traumatismes
- . Complications obstétricales
- . Causes plus rares (malformations vasculaires, réactions toxiques-immunologiques - utilisation de drogue, venin de serpent, rejet d'organe)

# 3. Situations urgentes : CIVD diagnostic

## Contexte clinique + Score ISTH CIVD

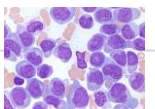
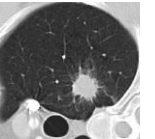
		Points
• Thrombocytes (G/l)	> 100	0
	< 100	1
	< 50	2
• TP (%)	< 60	1
	< 45	2
• D-dimères (ng/ml)	> 1000	2
	> 4000	3
• Fibrinogène (g/l)	> 1	0
	< 1	1

≥ 5 : CIVD décompensée

< 5 : CIVD latente possible

### Exemples :

- Tumeurs :  $\Delta$  biologiques
- Causes septiques: manifestations thrombotiques
- Leucémies : manifestations hémorragiques



## 4. Causes de thrombocytopenie

- **Thrombopénie immune** ~ 50% des thrombocytopenie
  - Hypersplénisme ~ 20%
  - Causes plus rares
    - . Médicaments ~ 8%
    - . CIVD ~ 8%
    - . Micro-angiopathie ~ 8%
    - . Constitutionnelles (histoire, familiarité, valeurs antécédents)
    - . Maladie de von Willebrand
- } non-immunes

# 4. Causes de thrombocytopenie : médicaments

Thrombocytopenie médicamenteuse :

. suppression médullaire (*centrale*)

. médiée par des anticorps (*immuno-médié*) :

*Drug-induced thrombocytopenie (DITP)*

→ Mécanismes:

1. médicament modifie confirmation d'antibiotiques naturels qui augmentent leur affinité à des Ag plaquettaires (quinine, abciximab)
2. Exposition de néo-épitope sur la surface plaquettaire
3. Anticorps contre le métabolite (ibuprofène), etc.

Drugs associated with isolated thrombocytopenia<sup>[1]</sup>

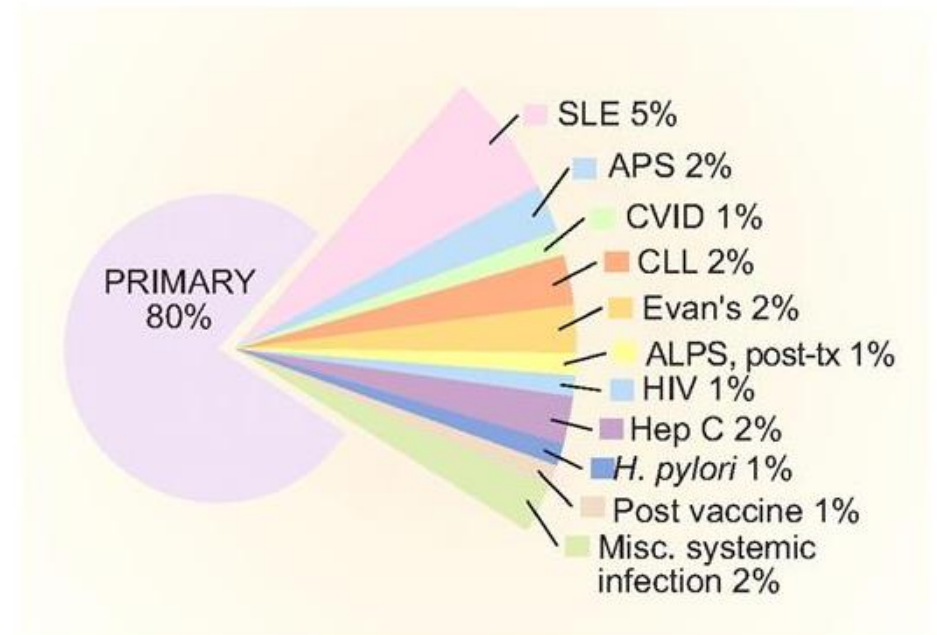
Drug	Mechanism(s)
Abciximab	DITP
Aceclofenac	DITP
Acetaminophen	DITP; antibodies react with a drug metabolite, not the unmodified drug
Alemtuzumab	ITP-like syndrome*
Amiodarone	DITP
Aztreonam	DITP
<b>Beta-lactam antibiotics (eg, penicillins, cephalosporins, flucloxacillin)</b>	DITP
Bisoprolol	DITP
<b>Carbamazepine</b>	DITP
Ceftriaxone	DITP
Daptomycin	Bone marrow suppression (dose-dependent) and DITP
Dexamethasone	DITP
<b>Eptifibatide</b>	DITP
Ethambutol	DITP
Ethosuximide	DITP
Exenatide	DITP
Felbamate	DITP
Furosemide	DITP
<b>Gold compounds</b>	Bone marrow suppression
Haloperidol	DITP
<b>Heparin</b>	Drug-dependent antibodies that also activate platelets and are associated with thrombosis
Ibuprofen	DITP; in some patients, antibodies react with the unmodified drug; in others, antibodies only react with a drug metabolite
Influenza vaccine (trivalent, inactivated)	DITP
Intravenous immune globulin (IVIG)	DITP

Uptodate, accessed Oct, 28 2024

# 5. Thrombopénie immune (ITP) : introduction

- ITP primaire (~80%) - ITP secondaire (20%)
- Âge : enfant et > 60 ans
- favorisée par facteurs génétiques/acquises
- essentiellement deux mécanismes:
  - . infections : **cross réaction de anticorps** contre micro-organisme qui réagissent contre Ag plaquettaires
  - . **conditions systémiques** qui altèrent «l'équilibre immunologique» (maladies auto-immunes, maladies lymphoprolifératives) : perte de tolérance et développement anticorps self-réactives

→ Destruction via: i auto-anticorps (IgG) qui opsonisent les plaquettes (détruites par macrophages du SRE). li. altération équilibre des sous-population lymphocytaires, iii. altération maturation mégacaryocytes et niche, iv.



Estimated fraction of the various forms of secondary ITP based on clinical experience of the authors  
Cines D. B, et al. Blood 2009



# 5. Thrombopénie immune : introduction

ITP secondaires



<b>Autoimmune syndromes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Antiphospholipid syndrome (APS)</li><li>▪ Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)</li><li>▪ Evans syndrome</li><li>▪ Inflammatory bowel disease</li><li>▪ Rheumatoid arthritis</li><li>▪ Systemic lupus erythematosus (SLE)</li></ul>
<b>Immunodeficiency syndromes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Common variable immune deficiency (CVID)</li><li>▪ HIV</li><li>▪ Selective IgA deficiency</li></ul>
<b>Infections</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Cytomegalovirus (CMV)</li><li>▪ Epstein-Barr virus (EBV)</li><li>▪ Hepatitis C virus (HCV)</li><li>▪ <i>Helicobacter pylori</i></li><li>▪ HIV</li><li>▪ Varicella zoster virus (VZV)</li><li>▪ Zika virus</li></ul>
<b>Lymphoid malignancies</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Chronic lymphocytic leukemia (CLL)</li><li>▪ Lymphoma</li></ul>
<b>Medications or vaccines</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Alemtuzumab</li><li>▪ Gold</li><li>▪ Ipilimumab</li><li>▪ Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination</li><li>▪ Nivolumab</li><li>▪ Pembrolizumab</li></ul>

Adapted from UpToDate, accessed Oct 28 2024



# 5. Thrombopénie immune : diagnostic

- Diagnostic **d'exclusion** - bilan de base

- FSC avec frottis sanguin périphérique
- dépistage HCV et HIV

- Bilan additionnel

- Paramètres de coagulation
- Dépistage *Helicobacter pylori* (en cas de symptômes digestif et zone à haute prévalence)
- Vit B12 et ac. folique
- HBV (en particulier avant IVIG et Rituximab)
- Evaluation immunologique
  - Dosage quantitatif des IgG (exclusion déficit immunitaire)
  - ANA (positivité en 33% des adultes; peut-être prédicteur de chronicité)
  - DAT
  - Fonction thyroïdienne

- Ponction-biopsie de moelle

- **N'est plus recommandés > 60 ans**  
En cas de suspicion d'autre maladie hématologiques, absence de réponse, avant splénectomie

Provan D, et al. Blood Advances 2019  
Cooper N, Ghanima W. NEJM 2019

# 5. Thrombopénie immune : traitement

1<sup>ère</sup> intention

Initial treatment of newly-diagnosed adult

Corticosteroids:  
Dexamethasone  
Methylprednisolone  
Prednis(ol)one  
IVIg

2<sup>ème</sup> intention

Subsequent treatment

MEDICAL

Robust evidence:  
Eltrombopag  
Avatrombopag  
Romiplostim  
Fostamatinib  
Rituximab

Less robust evidence:  
Azathioprine  
Cyclosporin A  
Cyclophosphamide  
Danazol  
Dapsone  
Mycophenolate mofetil  
Vinca alkaloids

SURGICAL

Splenectomy

**Cible thérapeutique** > 20 – 30 x 10<sup>9</sup>/l

→ adaptée à situation du patient (rapport bénéfice/risque)

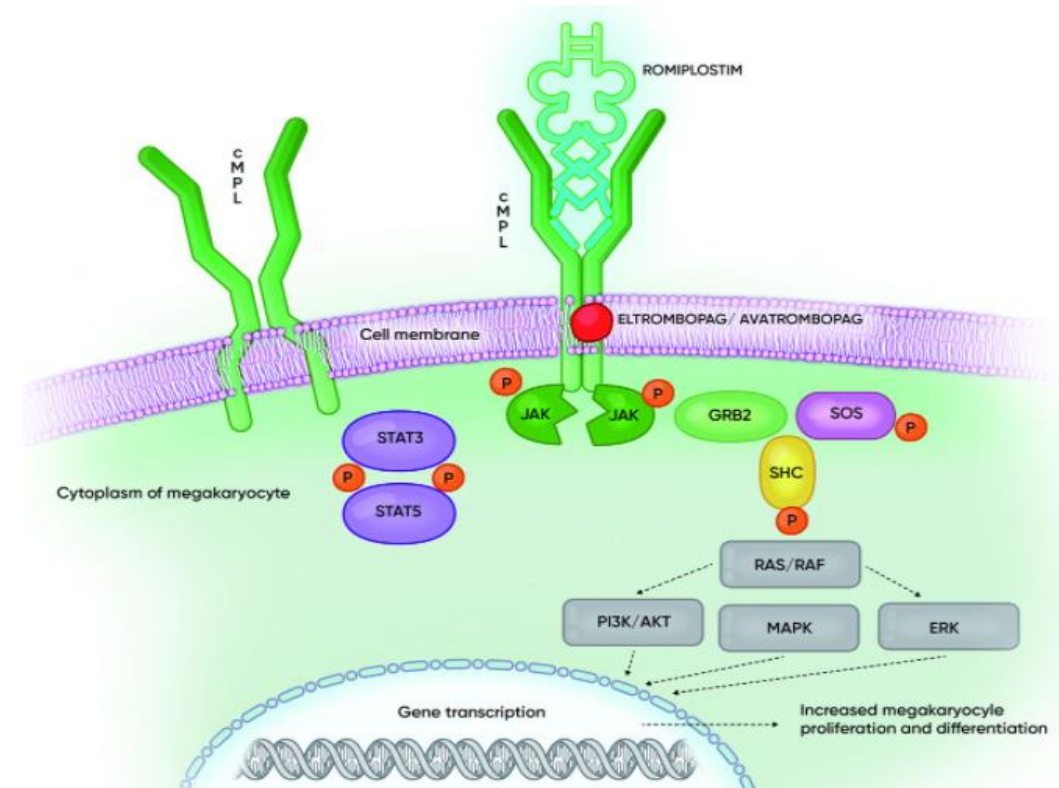
**Durée stéroïde** : ~ < 8 semaines

**Si absence de réponse**: sevrage après ~ 2 et nouvelle ligne

Neunert C, et al. Blood Advances, 2009.  
Provan D, et al. Blood Advances; 2019

# 5. Thrombopénie immune : traitement

- 2<sup>ème</sup> intention – agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)
  - Miment fonction endogène de TPO afin de majorer maturation MK et Tc
  - Disponibles en Suisse:
    - Romiplostim (Nplate<sup>®</sup>) (EMA 02.2009)
    - Eltrombopag (Revolade<sup>®</sup>) (EMA 03.2010)
    - Avatrombopag (Doptelet<sup>®</sup>) (EMA 01.2021)



# 5. Thrombopénie immune : traitement

- Romiplostim (Nplate®) (EMA 02.2009) : administration SC, 1x/semaine
- Eltrombopag (Revolade®) (EMA 03.2010) : p.os.
  - .respect de distance des repas (absorption limitée par produits avec Calcium, IPP)
- Avatrombopag (Doptelet®) (EMA 01.2021) : p.os.
  - . Pas de compétition avec TPO endogène (effet additif)
  - . Interactions médicamenteuses (CYP2C9 et CYP 3A4)
  - . Le seul validé avec deux indications
    - 1. ITP
    - 2. patients avec **hépatopathie chronique qui nécessitent intervention invasive** (5 jours de tt puis intervention sera à programmer entre 5 et 8 jours après la dernière prise)

- **Stratégies possibles:**
  - **Switch à une autre molécule est efficace !**
- **Possibilités de sevrer R-TPO ? OUI**
  - Etude observationnelle d'un seul centre: 2-y TFR était de 66.4%
  - Consensus d'expert: considérer contexte clinique avant de le faire (Tc stables, histoire de diathèse, etc)

Ghanima W. et al. R-TOP agonists: ten years later.  
Haematologica. 2018; 104  
Flino M, Int J Hematol 2020  
Cucker A. Haematologica 2020

# 5. Thrombopénie immune : traitement

- **Ultérieures possibilités**
- Rituximab :
  - 4 doses hebdo. 375 mg/j: OR 40-70%  $\longrightarrow$  réponse avec durée limitée (rémiss. à 5 ans: 21%)
- Splénectomie :
  - réponses durables dans les temps : CR à 6 mois de 74% et à 5 ans de 64%
  - pas avant une année (risque opératoires, rémission spontanée possible dans la 1<sup>ère</sup> année)
- **En cas d résistance (échec après deux lignes, saignements): réévaluation complète avec PBM**
  - combinaisons (stimulation maturation Tc et diminution destruction) (TPO avec immunosuppresseur)

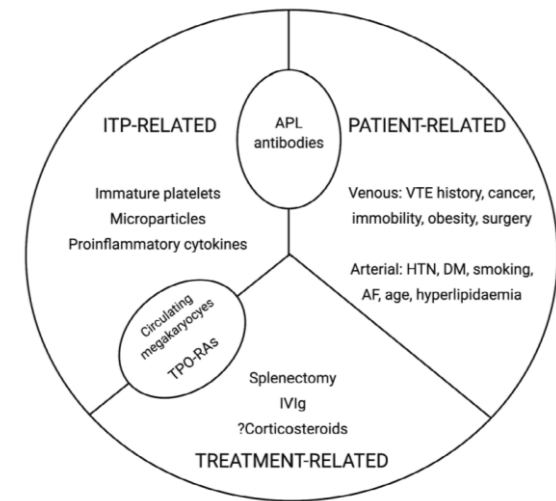
# 5. Thrombopénie immune : risques

## • 1. Etat pro-thrombotique

- lié à la maladie (prophylaxie dès que  $Tc > 30 \times 10^9/l$ )
- lié aux comorbidités / antécédents du patient
- lié aux traitements utilisés
  - . stéroïdes
  - . IVIG
  - . TPO-RA (études observationnelles suggèrent possible risque (2-3 x ?) sous TPO-RA par rapport à patients ITP sans ce traitement, mais majorité des données des risque thrombotiques viennent d'études rétrospectives et registres qui ont probablement sous-estimé le risque thrombotique de ITP) <sup>1,3,4</sup>

## • 2. Saignements

**Facteurs prédictifs**  $Tc < 20'000 G/l$ , **co-médication (AINS)**, genre féminin, ITP chronique



# Messages clés

- Contexte clinique (infections , nouveaux médicaments, consommation, signes d'urgence)
- Thrombopénie vraie ? « pseudo-thrombopénie ou fausse thrombopénie »
- Contexte dicte la suite de prise en charge :
  - hospitalisation vs bilan ambulatoire



Merci!

