

# Thrombopénie auto-immune

Dr Matt Goodyer, Hématologie

[matthew.goodyer@hopitalvs.ch](mailto:matthew.goodyer@hopitalvs.ch)

027.603.66.39

# Conflits d'intérêt

Rien à déclarer



# Plan de présentation

- Introduction
- Présentation d'un cas
- Bilan à lancer
- Diagnostic différentiel
- Prise en charge
- Nouveautés
- Messages clés

# Introduction

- Thrombopénie (< 100 G/l) acquise, autoimmune
- Enfants, jeunes adultes (F>M), personnes « âgés » (> 65)
- Risque accru de thromboembolie, malgré la thrombopénie
- 80% primaire, 20% secondaire
- Ac antiplaquettaires + dysmégacaryopoïèse + cellules T

# Présentation d'un cas

- M. PR, patient de 74 ans
- Valves mécaniques aortique et mitrale
  - Anticoagulation au long cours par Sintrom, INR cible 2-3
  - Légère hémolyse intravasculaire chronique sur fuite paravalvulaire
- Vu en hématologie ambulatoire pour une nouvelle thrombopénie progressive (25 G/l, le jour de la consultation)

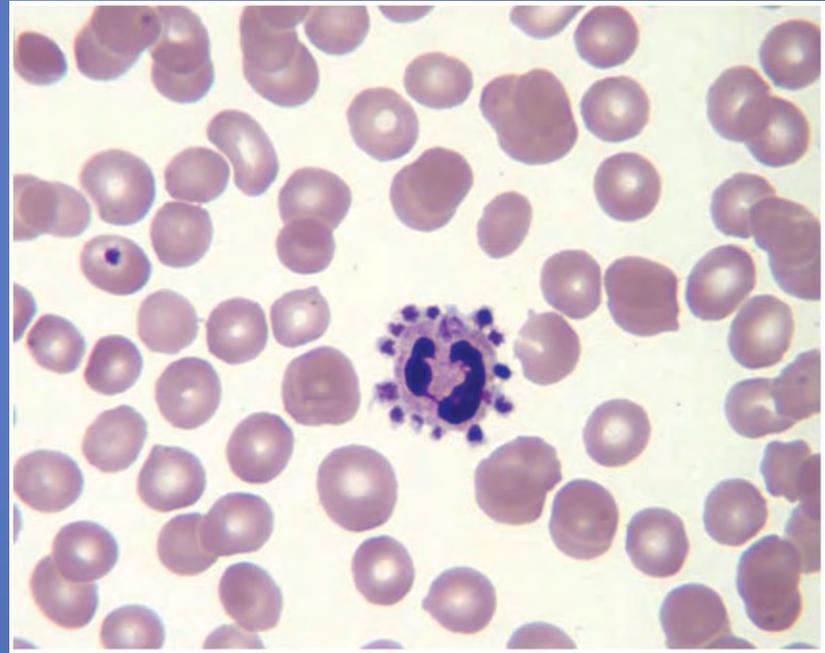
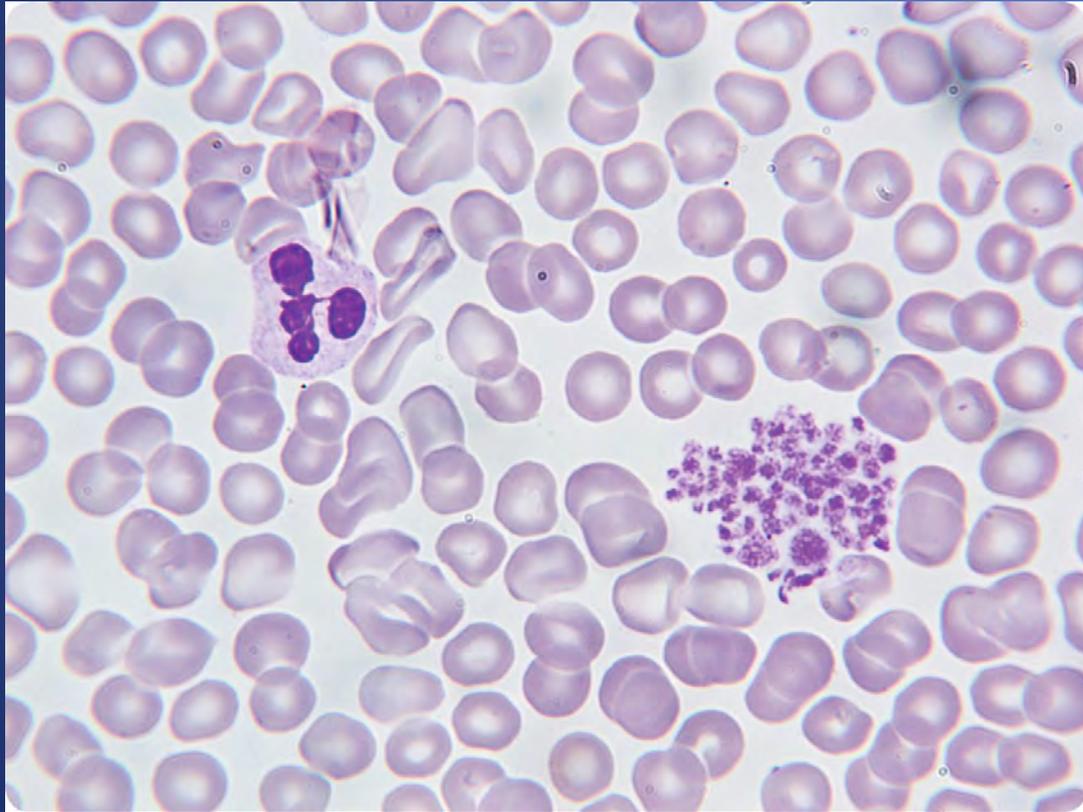
# Présentation d'un cas

- L'anamnèse personnelle et familiale ne donnent pas de piste
- Le patient ne consomme pas d'excès d'alcool
- Il ne prend pas de médicaments à risque de thrombopénie
- Absence de splénomégalie ou d'adénopathie

# Quel bilan faut-il lancer?

- 1<sup>ère</sup> étape: FSC + réticulocytes + frottis sanguin
  - La thrombopénie est-elle vraie?
    - Le laboratoire regarde d'emblée un frottis sanguin pour tout nouveau cas de thrombopénie < 80 G/l afin d'exclure une pseudo-thrombopénie
  - Y a-t-il d'autres altérations de la formule sanguine?
  - Retrouve-t-on des anomalies morphologiques?

# Pseudothrombopénie



# Quel bilan faut-il lancer?

- 2<sup>ème</sup> étape:
  - Groupe sanguin (ABO, Rh D)
    - Si on prévoit de traiter par immunoglobuline anti-D
  - Test de Coombs direct
    - Si positif, peut suggérer une thrombopénie autoimmune
    - Essentiel, si le patient présente également une anémie régénérative
    - Et avant d'administrer de l'immunoglobuline anti-D
  - Sérologie hépatite C, HIV, H.pylori

# Quel bilan faut-il lancer?

- BMBx:
  - Pas obligatoire, s'il n'y a pas de piste pour une hémopathie centrale
    - D'autres cytopénies et/ou une lymphocytose
    - Anomalies morphologiques au frottis sanguin
    - Adénopathies ou splénomégalie
- Obligatoire
  - En cas d'absence de réponse aux traitements standard de 1ère ligne
  - S'il est question de passer à une splénectomie

# Quel bilan faut-il lancer?

- BMBx:
  - On réalise plus facilement une PBM chez les patients > 60 ans
    - Plus de chance de retrouver un syndrome lymphoprolifératif B de bas grade
      - Typiquement une LLC

# Quel bilan faut-il lancer?

- 2<sup>ème</sup> étape – selon le cas:
  - Panel antiphospholipid (anticorps, anticoagulant lupique)
  - TSH
  - FAN
  - Test de grossesse
  - Recherche de CMV, EBV, Parvovirus

# Quel bilan faut-il lancer?

- 2<sup>ème</sup> étape – ma préférence:
  - Immunofixation
    - La présence d'une gammapathie monoclonale à IgG ou IgM suggère un syndrome lymphoprolifératif B sous-jacent
    - Une hypogammaglobulinémie soulève la possibilité d'un déficit immunitaire variable commun, maladie associée aux thrombopénies autoimmunes
  - Tests hépatiques, LDH +/- urates
  - Haptoglobine
  - B12, folates, ferritine
- Un CT-scanner n'est pas obligatoire

# Diagnostic différentiel

- Thrombopénie autoimmune
  - Primaire
  - Secondaire: HCV, HIV, lupus, syndrome lymphoprolifératif, vaccins
- A quelle maladie auto-immunitaire est liée cette anomalie?
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Tout patient avec un antécédent d'une maladie autoimmune

# Diagnostic différentiel

- Abus d'alcool, cirrhose, hypersplénisme
- Médicaments: Liquémine, vancomycine, chimiothérapie etc
- Thrombopénie gestationnelle
- Thrombopénie héréditaire
- Purpura thrombotique thrombocytopénique

# Diagnostic différentiel

- Hémopathie centrale

- Syndrome myélodysplasique
- Myélofibrose
- Leucémie
- Anémie mégaloblastique

=> Il est (très) rare d'avoir une thrombopénie isolée, d'autant plus si la morphologie du frottis sanguin est sans particularité

# Diagnostic - résumé

- Thrombopénie isolée  $< 100$  G/l
- Essentiellement un diagnostic d'exclusion
  - Confirmé par une amélioration rapide aux traitements de 1ère ligne
- Classification
  - Nouveau diagnostic
  - Persistant (3 à 12 mois)
  - Chronique ( $> 12$  mois)

# Revenons au cas...

- Vraisemblable thrombopénie immune primaire
  - Bilan sanguin sp
  - BMBx – compatible avec une thrombopénie immune
    - Essentiellement un excès de mégakaryocytes sans signes d'une hémopathie
  - CT-thoraco-abdominal également sp
    - On aurait pu se passer de cet examen

# Revenons au cas...

- Vraisemblable thrombopénie immune primaire
  - Le patient présente une thrombopénie en aggravation
    - Actuellement à 25 G/l
  - Il a une indication absolue à une anticoagulation thérapeutique
    - Valves mécaniques aortique et surtout mitrale
    - Il est recommandé de maintenir un taux de plaquettes > 50 G/l

# Thrombopénie – implications cliniques

- Plqs 100 – 150 G/l: aucun risque hémorragique accru
  - Neurochirurgie (>100 G/l)
  - Chirurgie intraoculaire (>100 G/l)
- Plqs 50 – 100 G/l : risque hémorragique accru minime
  - Péridurale (>80 G/l)
  - Intervention chirurgicale majeure (>50 G/l)
  - Biopsie hépatique percutanée (>50 G/l)
  - **Anticoagulation et/ou antiplaquettaire: > 50 G/l**

# Thrombopénie – implications cliniques

- Plqs 20 – 50 G/l: risque hémorragique accru léger
  - Ponction lombaire (>40 G/l)
- Plqs 10 – 20 G/l : risque hémorragique accru modéré
  - Pose de voie veineuse centrale (>20 G/l - pas besoin pour les PICCs)
  - **Thromboprophylaxie > 20 G/l**
- Plqs 0 – 10 G/l: risque hémorragique accru important

# Prise en charge: thrombopénie immune

- Première question: faut-il instaurer un traitement?
  - Quel est le taux de plaquettes?
  - Quelle est la cinétique?
  - Le patient est-il sous antiplaquettaire ou anticoagulé?
  - La patiente est-elle enceinte? Métrorragies?
  - Un geste invasif est-il prévu?

# Prise en charge: thrombopénie immune

- Première question: faut-il instaurer un traitement?
  - Il n'est pas possible de donner une règle exacte
  - Mais le risque d'hémorragie est essentiellement lié au taux de plaquettes, puisqu'il ne s'agit pas d'une dysfonction plaquettaire
  - Risque d'hémorragie important  $< 10$  G/l
    - Tendance à instaurer un traitement dès 30 G/l, pour éviter ce seuil

# Prise en charge: thrombopénie immune

- Deuxième question: Quel traitement faut-il instaurer?
  - Corticothérapie
    - Méthylprednisolone 30 mg/kg/j x 7 jours
    - Prednisone 0.5 - 2 mg/kg/j x 2 semaines
    - Dexaméthasone 40 mg/j x 4 jours
  - Immunoglobulines: 1 g/kg/j x 2 jours ou 0.4 g/kg x 5 jours
  - Anti-D: le patient doit être D-positif et non-asplénique
  - *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (Blood, 2010)*

# Prise en charge: thrombopénie immune

- Dans la pratique
  - Méthylprednisolone si menace d'organe ou vitale
  - IVIG si thrombopénie très sévère et/ou une réponse rapide nécessaire
    - Réponse chez 80 % en 1 à 4 jours pour 2 à 4 semaines
  - Prednisone 1 mg/kg/j ou dexaméthasone 40 mg/j
    - Prednisone pour 2 semaines puis sevrer
    - Dexaméthasone pour 4 jours, peut être répétée si réponse inadéquate
    - Réponse 70 à 80 % en quelques jours, réponse maintenue au long cours 20 %

# Revenons au cas...

- Privigen 1 g/kg x 2 jours
- Dexaméthasone 20 mg/j x 4 jours x 2 cures
- Normalisation transitoire du taux de plaquettes
- 6 semaines plus tard: Plqs 7 G/l

# Revenons au cas...

- Privigen 1 g/kg x 2 jours
- Prednisolone 1 mg/kg/j x 2 semaines
  
- Résolution transitoire de la thrombopénie
  - Effet du Privigen
  
- Plqs à 6 G/l après 2 semaines
  - Echech total de la corticothérapie

# Prise en charge: traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire x 4 doses
  - Réponse 40 – 60 % en 1 à 8 semaines, durable chez ~ 20 %
- Splénectomie
  - Réponse 80 %, durable ~ 66 %
- Agonistes de la thrombopoïétine : réponse ~ 80 %
  - Revolade 25 à 75 mg/j, prise orale
  - Romiplostim hebdomadaire en sc

# Rituximab

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire x 4 doses
  - Réaction allergique lors de la première perfusion
  - Réactivation d'hépatite B
  - Nécessite une demande de prise en charge à la caisse maladie
- Important de pratiquer une ponction-biopsie de moelle afin de ne pas rater un syndrome lymphoprolifératif

# Splénectomie

- Risques
  - Infection
  - Thrombose
- Il faut vacciner (pneumocoque, méningocoque)
  - Idéalement 4 semaines avant la splénectomie
  - Idéalement à distance de 6 mois depuis du rituximab
- Une PBM est obligatoire avant de procéder à ce geste

# Agonistes de la thrombopoïétine

- Traitement chronique
- Revolade
  - Effets secondaires: céphalées, rash, dysfonction hépatique
  - Risque de thrombose si trop efficace
- Romiplostim
  - Effets secondaires: Réaction au site des piqûres, fibrose médullaire
  - Risque de thrombose si trop efficace

# Revenons à notre cas...

- Réponse très transitoire aux cures d'immunoglobulines
- Echech d'une corticothérapie à deux reprises
- Valves mécaniques aortique et mitrale
- Thrombopénie sévère

# Valve mécanique – risque thrombotique

- Valve mécanique mitrale – sans anticoagulation
  - Risque de thrombose de la valve: jusqu'à 6 % par année
  - Risque d'embolie systémique: 2.5 à 3.7 % par année
- Admettons que le risque thrombotique soit constant sur toute l'année
  - Risque 0.02 à 0.03 % par jour

# Valve mécanique – anticoagulation

- L'anticoagulant de choix est un anti-vitamine K

DOACs: Xarelto, Eliquis, Lixiana, Pradaxa

- Il n'y a aucune étude pour les anti-Xa
- Etude RE-ALIGN: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves (NEJM, 2013)
  - Dabigatran: Excès de thrombo-embolie + excès d'hémorragie
- HBPM ou Liquémine, si Sintrom pas possible

# DOACs

- Indications
  - Thromboprophylaxie: orthopédie
  - TVP/EP: traitement + prévention de récurrence
  - Fibrillation auriculaire non-valvulaire
  - De plus en plus acceptés dans le contexte oncologique
- Contre-indiqués ou non-standard
  - Thrombose artérielle
  - Thrombose inhabituelle (mésentérique, cérébrale etc)
  - Syndrome des antiphospholipides
  - Valves mécaniques

# Que choisissons-nous de faire?

- Hospitalisation d'une durée de 10 jours
  - Clexane ou Liquémine prophylactique selon le taux de plaquettes
  - Cures itératives de Privigen
  - Revolade 50 à 75 mg/j
  - 4 doses de rituximab
- Echec total avec persistance d'une thrombopénie sévère

# Que choisissons-nous de faire?

- Hospitalisation en élective pour une splénectomie
  - Y compris ablation d'une rate accessoire
- Echec total
  - Thrombopénie sévère à 7 G/l deux semaines plus tard
- Situation difficile...

# Prise en charge: traitement de 3<sup>ème</sup> ligne

- Immunosuppression
  - Azathioprine
  - Ciclosporine
  - Mycophénolate
- Chimiothérapie
  - Cyclophosphamide
  - Vincristine
- Autre
  - Danazol
  - Dapsone

# Que choisissons-nous de faire?

- Kiovig
- Romiplostim
- Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>
  - 2 doses à intervalles de 2 semaines
- Enfin une réponse maintenue avec une normalisation progressive du taux de plaquettes
- Nous avons pu reprendre le Sintrom

# Situation actuelle

- Patient suivi régulièrement en ambulatoire
- Nous avons pu gentiment diminuer la dose de Romiplostim de 500 µg/semaine à la dose actuelle de 125 µg/semaine
  - NB: Les ampoules ne se déclinent qu'en 250 et 500 µg
- Taux de plaquettes le plus récent à 172 G/l

# Quoi de neuf les 12 à 24 derniers mois?

- **Avatrombopag**

- Absence de hépatotoxicité
- Peut être pris avec le repas
  - Cf Eltrombopag: doit être pris au moins 2h avant ou 4h après la prise de produits tels que des antiacides, des produits laitiers ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (calcium, fer, magnésium etc)

- **Fostamatinib**

- Inhibiteur oral de la tyrosine kinase splénique (Syk)
- Syk: joue un rôle dans la destruction des plaquettes dans la TPI
- TPI chronique: réponse (plqs > 50 G/l) chez 43 % vs 14 % (placebo)
- Diarrhées, hypertension, nausées, vertiges, augmentation des ALAT
- Admis par la FDA depuis avril 2018

# Messages clés

- Diagnostic d'exclusion: thrombopénie isolée  $< 100$  G/l
- Un traitement n'est pas toujours nécessaire
- Corticothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne
- Rituximab ou un agoniste de la thrombopoïétine en 2<sup>ème</sup> ligne
- Se méfier si hémorragie avec un taux de plaquettes  $> 10$  G/l

Questions?