

THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE APRES TRANSPLANTATION D'ORGANES SOLIDES: SIX CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

Emmanuelle Gras

Avec la collaboration de: B. Lioger, F. Roy-Péaud, L. Terriou

Conflits d'intérêt

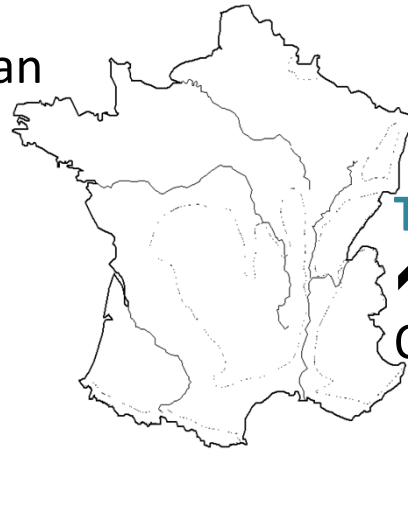
- Aucun

Contexte et problématique

Thrombopénie immunologique

Incidence : 1.6 à 3.9 x 10⁵ adultes/an

PTI secondaires 15-20% des cas



Transplantation d'organes solides

↑ nombre de transplantations

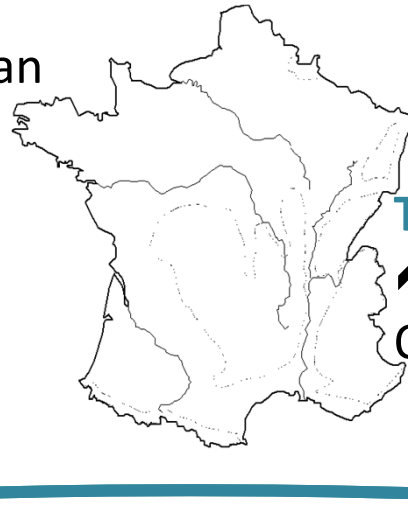
Objectif (2021): 7 800 greffes/an

Contexte et problématique

Thrombopénie immunologique

Incidence : 1.6 à 3.9 x 10⁵ adultes/an

PTI secondaires 15-20% des cas



Transplantation d'organes solides

↑ nombre de transplantations

Objectif (2021): 7 800 greffes/an

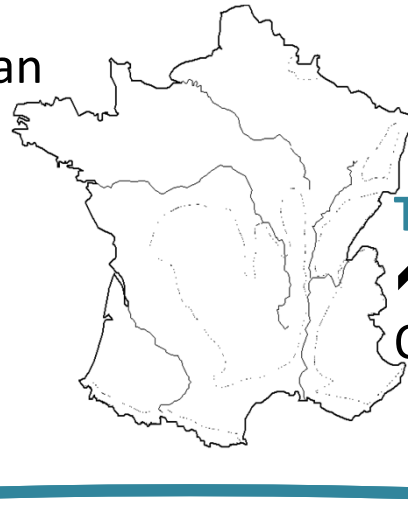
Cas cliniques et petite série transplantation hépatique
<1% associés à la transplantation d'organes solides

Contexte et problématique

Thrombopénie immunologique

Incidence : 1.6 à 3.9 x 10⁵ adultes/an

PTI secondaires 15-20% des cas



Transplantation d'organes solides

↑ nombre de transplantations

Objectif (2021): 7 800 greffes/an

Cas cliniques et petite série transplantation hépatique
<1% associés à la transplantation d'organes solides

?

Formes
secondaires
associées

Pathologies dysimmunitaires

- rechutes
- (de novo)

Infections (EBV, CMV, VHB...)

- Primo-infections
- Réactivations virales

Iatrogénie

Hémopathies

- Lymphome (viro-induit)

Objectifs de l'étude

Objectifs principaux

- 1/ Décrire les **caractéristiques clinico-biologiques** des PTI chez les patients adultes transplantés d'organes solides
- 2/ Décrire la prise en charge **thérapeutique**

Matériel et méthodes

Enquête rétrospective, multicentrique, nationale + revue de la littérature

Appel à observations: centres de référence et de compétence des CAI



Matériel et méthodes

Enquête rétrospective, multicentrique, nationale + revue de la littérature

Appel à observations: centres de référence et de compétence des CAI



Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
- Thrombopénie < 100 G/L
- Transplantation d'**organes solides hors transplantation utérine**
- Thrombopénie immunologique apparue après transplantation

Matériel et méthodes

Enquête rétrospective, multicentrique, nationale + revue de la littérature

Appel à observations: centres de référence et de compétence des CAI



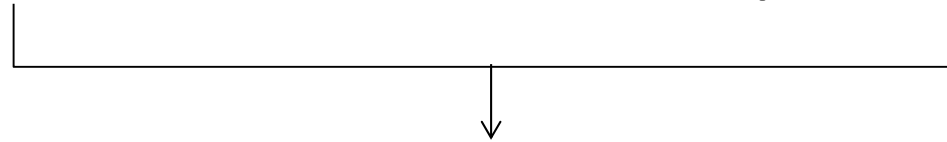
Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
 - Thrombopénie < 100 G/L
 - Transplantation d'**organes solides hors transplantation utérine**
 - Thrombopénie immunologique apparue après transplantation
-
- Recueil de données standardisé complété par médecin en charge du patient ou investigateur principal (démographie, score hémorragique (Khellaf. 2015), médicaments)
 - Consentement et information des patients recueillis (comité éthique référence 2017-087)

Résultats

6 nouveaux cas
(Tours=3, Poitiers=2, Lille=1)

Revue de Littérature
21 patients (1997-2018)



Résultats

6 nouveaux cas

(Tours=3, Poitiers=2, Lille=1)

Revue de Littérature

21 patients (1997-2018)

27 patients (20 hommes/7 femmes)
Age moyen au diagnostic 54,6 +/- 12,2 ans (30-77 ans)

Transplantations: Hépatiques (n=16)
Rénales (n=10)
Cardiaque (n=1)

Traitements IS: Corticothérapie orale (n=19)
Tacrolimus (n=14)
Ciclosporine (n=10)
Azathioprine (n=7)
MMF (n=6).

Résultats

Caractéristiques des patients au diagnostic de PTI:

- Délai moyen d'apparition : 45,3 +/- 52,7 mois (0.5-168 mois)
- Taux moyen de plaquettes: 12,1 +/- 16 G/L (0-50/G/L).
- Score hémorragique moyen 4,65 (n=20 scores hémorragiques calculables).
- Coombs plaquettaire positif pour 8/19 patients (42%)
- Recherche cause centrale pour 22/27 patients: 8 myélogrammes, 14 BOM

Résultats

Causes de PTI secondaires recherchées et/ou identifiées

→ Infectieuses+++

- Viro-induites:

Primo-infections: parvoB19, virose non documentée

Réactivations CMV (n=2), VHC et VZV

- 1 cas de tuberculose intestinale

Résultats

Causes de PTI secondaires recherchées et/ou identifiées

→ Infectieuses+++

- Viro-induites:

Primo-infections: parvoB19, virose non documentée

Réactivations CMV (n=2), VHC et VZV

- 1 cas de tuberculose intestinale

→ Médicamenteuses

- Imputabilité IS évoquée: 3/14 sous tacrolimus, 1/10 sous ciclosporine

- Pas d'amélioration après changement d'immunosuppresseurs.

→ Auto-immunes et lymphoprolifération

- Aucune retrouvée.

Résultats

- Traitement:

1^{ère} intention



Corticothérapie

- **Majoration** (n=19) ou **reprise** (n=4)

IgIV (n=20)



Résultats

- Traitement:

1^{ère} intention

Corticothérapie

- **Majoration** (n=19) ou **reprise** (n=4)

IgIV (n=20)

2^{nde} intention

Splénectomie (n=7)

- après échec de 1^{ère} ligne (n=4)

- échec d'autres traitements IS dont RTX n=2

ARTPO (n=3)

ARTPO: agoniste récepteurs de la thrombopoïétine

Résultats

- Traitement:

1^{ère} intention

Corticothérapie

- **Majoration** (n=19) ou **reprise** (n=4)

IgIV (n=20)

2^{nde} intention

Splénectomie (n=7)

- après échec de 1^{ère} ligne (n=4)

- échec d'autres traitements IS dont RTX n=2

ARTPO (n=3)

- Réponse thérapeutique:

15 guérisons (55%, réponse **complète** n=4, réponse **partielle** n=11)

Non interprétable pour 8 patients

Aucun rejet de greffe.

Aucun saignement grave ou décès de cause hémorragique.

ARTPO: agoniste récepteurs de la thrombopoïétine

Discussion

- Etude rétrospective et faibles effectifs limitent la généralisation des conclusions.
- Biais de recrutement = possible sous-diagnostic
- Surreprésentation des transplantés hépatiques?

Perspectives

**Proposition algorithme de prise en charge de patients
PTI-transplantation d'organes solides**

Perspectives

Proposition algorithme de prise en charge de patients PTI-transplantation d'organes solides



NFS, tube citraté, frottis sanguin (Schizocytes) ASAT, ALAT, GGT, PAL

Recherche causes infectieuses++

Sérologies et **PCR** spécifiques VIH, VHC, VHB, CMV, EBV, virus BK, parvoB19, HTLV1

Hémocultures, mycobactéries

Echographie abdominale + doppler

2nd intention:

AAN, anti-DNA, ACL, anti-b2GP1, complément, hématurie, protéinurie, Coombs direct et indirect, LDH, hémolyse, TSH, anti-TPO, -TRAK, Breath test, EPP, dosage pondérale IgG, IGM, IgA, immunophénotypage lymphocytes circulants, Myélogramme, BOM

Perspectives

Proposition algorithme de prise en charge de patients PTI-transplantation d'organes solides

NFS, tube citraté, frottis sanguin (Schizocytes) ASAT, ALAT, GGT, PAL

Recherche causes infectieuses++

Sérologies et PCR spécifiques VIH, VHC, VHB, CMV, EBV, virus BK, parvoB19, HTLV1

Hémocultures, mycobactéries

Echographie abdominale + doppler

2nd intention:

AAN, anti-DNA, ACL, anti-b2GP1, complément, hématurie, protéinurie, Coombs direct et indirect, LDH, hémolyse, TSH, anti-TPO, -TRAK, Breath test, EPP, dosage pondérale IgG, IGM, IgA, immunophénotypage lymphocytes circulants, Myélogramme, BOM

Protection du greffon++ (limiter les changements d'immunosuppresseurs)

1^{ère} intention corticothérapie +/- IgIV (selon score hémorragique Khellaf et al>8)

2nd intention: agoniste de la thrombopoïétine

Merci de votre attention.

Termes	Définition	
Thrombocytopénie	Taux de plaquettes périphérique $< 100\ 000/\text{mm}^3$	
PTI secondaire	Toute forme de thrombopénie immunologique isolée à l'exception des formes de PTI primaire. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, après bilan exhaustif à la recherche d'une autre cause de thrombopénie.	
Phases de la maladie	PTI nouvellement diagnostiqué	Dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic
	PTI persistant	Entre 3 et 12 mois suivant le diagnostic
	PTI chronique	Après plus de 12 mois d'évolution
	PTI sévère	Présence d'un symptôme hémorragique au diagnostic ou pendant l'évolution qui nécessite l'initiation ou l'ajout d'une thérapeutique.
Qualité de la réponse au traitement du PTI	Réponse complète	Taux de plaquettes $> 100\ 000/\text{mm}^3$ en l'absence de syndrome hémorragique
	Réponse partielle	Taux de plaquettes $> 30\ 000/\text{mm}^3$ avec au minimum un doublement du taux de plaquettes par rapport au nadir, en l'absence de syndrome hémorragique.
	Absence de réponse	Taux de plaquettes $< 30\ 000/\text{mm}^3$ ou augmentation du taux de plaquettes de moins du double par rapport au nadir ou saignement.

Tableau 1. Définitions de la thrombopénie immunologique. D'après les propositions de standardisation publiées en 2009 par un groupe international d'experts [4].

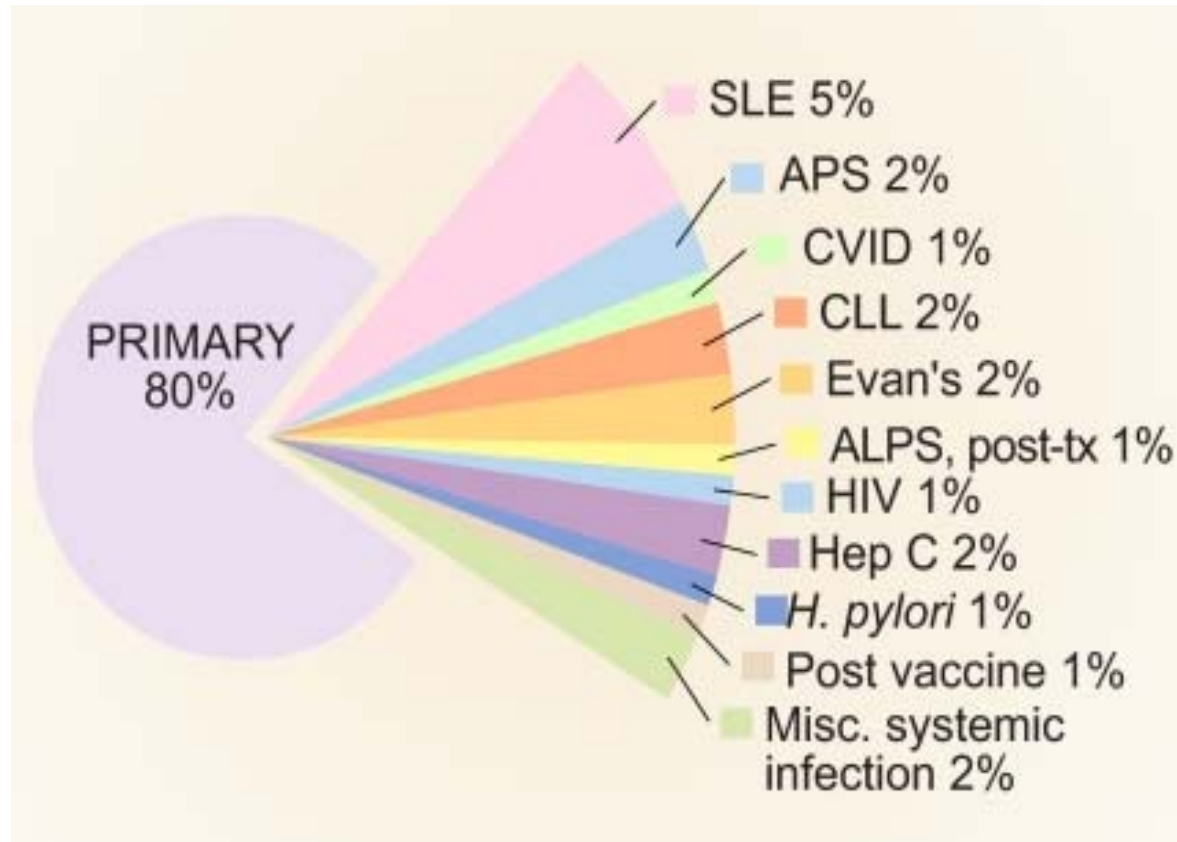
Revue de la littérature (1997-2018)

Mots clés: *ITP, immune thrombocytopenia, solid organ transplant, organ transplant, kidney OR liver OR heart OR pancreas OR lung OR gut transplant*

Base de données: Pubmed

Pas d'analyse statistique

Causes secondaires des PTI



Identification des cas dans Pubmed

45 articles retenus à l'issue de notre stratégie de recherche

Exclusion de:

- 11 cas pédiatriques
- 5 cas de PTI apparu avant transplantation d'organe solide
- 5 cas de PTI hors transplantation d'organe
- 3 cas de thrombopénie allo-immune après transplantation d'organe solide
- 2 cas de patients transplantés sans thrombopénie immunologique
- 1 cas de thrombopénie induite par l'héparine
- 1 article de cytopénies auto-immunes chez des transplantés pancréatiques (insuffisance de données individuelles)
- 1 article en langue espagnole
- 1 articles non accessible de PTI chez des patients transplantés cardiaques ou cardiopulmonaires

15 articles inclus dans l'analyse de la littérature, n=21 patients