

**Mai 2017**

**Protocole national de  
diagnostic et de soins  
(PNDS)**

**Purpura thrombopénique  
immunologique de  
l'enfant et de l'adulte**

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Bertrand GODEAU du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil en collaboration avec le Dr Nathalie ALADJIDI, Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE, Pr Yves Pérel) et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Ce document est soutenu par la Société Française d'Hématologie (SFH), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et par la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP).

## Sommaire

<b>Synthèse à l'attention des médecins généralistes</b>	p6
<b>Evaluation initiale</b>	p7
<b>Prise en charge thérapeutique</b>	p9
<b>Suivi par le médecin généraliste</b>	p13
<b>Informations utiles</b>	p14
<b>Synthèse à l'attention des médecins spécialistes</b>	p16
<b>PTI de l'enfant et de l'adulte</b>	p19
<b>Evaluation initiale</b>	p19
<b>Prise en charge thérapeutique du PTI primaire</b>	p31
<b>Traitement de 1ere ligne chez l'adulte</b>	p36
<b>Traitement de 1ere ligne chez l'enfant</b>	p38
<b>Traitement des urgences vitales</b>	p39
<b>Traitements de seconde ligne</b>	p41
<b>Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'adulte</b>	p49
<b>Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'enfant</b>	p50
<b>Traitements adjuvants à visée hémostatique</b>	p51
<b>Grandes lignes du traitement au cours du PTI associé à d'autres pathologies</b>	p51
<b>Lupus</b>	p51
<b>Syndrome des antiphospholipides</b>	p52
<b>Déficit immunitaire commun variable de l'adulte</b>	p53
<b>Déficit immunitaire primitif de l'enfant</b>	p53
<b>Infection par le VIH</b>	p53
<b>Infection par le VHC</b>	p54
<b>Grossesse et PTI</b>	p54
<b>Vaccinations</b>	p56
<b>Suivi du PTI</b>	p57

<b><u>Annexe 1 :</u></b>	
Liste des participants ayant collaboré à l'actualisation du PNDS .....	p59
<b><u>Annexe 2a :</u></b>	
Traitements de première ligne au cours du PTI de l'adulte .....	p61
<b><u>Annexe 2b :</u></b>	
Traitements de première ligne au cours du PTI de l'enfant .....	p62
<b><u>Annexe 3a :</u></b>	
Score hémorragique utilisable au cours du PTI de l'adulte .....	p63
<b><u>Annexe 3b :</u></b>	
Score hémorragique utilisable au cours du PTI de l'enfant .....	p64
<b><u>Annexe 4a :</u></b>	
Résumé de la stratégie thérapeutique du PTI de l'adulte .....	p65
<b><u>Annexe 4b :</u></b>	
Résumé de la stratégie thérapeutique du PTI de l'enfant .....	p66
<b><u>Annexe 5a :</u></b>	
Intérêts limites et principaux effets secondaires des traitements de deuxième ligne au cours du PTI .....	p67
<b><u>Annexe 5b :</u></b>	
Comparaisons des traitements de seconde ligne chez l'enfant .....	p68
<b><u>Annexe 6 :</u></b>	
Critères pouvant être pris en compte pour le choix d'un traitement de seconde ligne au cours du PTI de l'adulte .....	p69
<b><u>Annexe 7 :</u></b>	
Mesures entourant une éventuelle splénectomie .....	p70
<b>Annexe 8</b>	
Références bibliographiques .....	p 72

## Liste des abréviations

AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALD	Affection de longue durée
ALPS	Autoimmune lymphoproliferative syndrome
ANA	Anticorps anti-nucléaires
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARTPO	Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine
AUC	Aire sous la courbe
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CMV	Cytomegalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EBV	Ebstein Barr virus
Hb	Hémoglobine
IF	Immunofluorescence
IgG	Immunoglobuline G
IgA	Immunoglobulines A
IgM	Immunoglobuline M
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuses
IV	Intraveineux
LDH	Lactate déshydrogénase
LEMP	Leucoencéphalite multifocale progressive
LES	Lupus érythémateux systémique
LGL	Large granular lymphocytes
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
MAF	Maladie des Agglutinines Froides
MAIPA	Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen
PN	Polynucléaires neutrophiles

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins  
PSL Produits sanguins labiles  
PTI Purpura thrombopénique immunologique  
RC Rémission Complete  
ROR Rougeole oreillon rubéole  
RP Rémission Partielle  
RTU Recommandation temporaire d'utilisation  
SAPL Syndrome des antiphospholipides  
SMD Syndromes myélodysplasiques  
TCA Temps de Céphaline Activé  
TP Temps de Prothrombine  
TPMT Thiopurine methyltransferase  
TPO Thrombopoïétine  
VHB Virus de l'hépatite B  
VHC Virus de l'hépatite C  
VIH Virus de l'immunodéficience humaine

## Synthèse à l'attention des médecins généralistes

Cette synthèse est une actualisation du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) purpura thrombopénique immunologique publié en 2009 et disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la destruction d'une ou de plusieurs catégories des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes) par l'intermédiaire d'un auto-anticorps.

**Ce PNDS concerne le purpura thrombopénique immunologique (PTI)** anciennement appelé « purpura thrombopénique auto-immun » (PTAI) et également dénommé « Thrombopénie immunologique » dans la littérature internationale.

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate, associée à un défaut de production médullaire. Il faut souligner que le seuil de 100 G/L retenu dans les recommandations internationales les plus récentes est inférieur au seuil de 150 G/L qui était jusqu'ici adopté du fait de la variabilité de la valeur normale inférieure selon les populations et ethnies considérées. Lorsque le nombre de plaquettes est compris entre 100 et 150 G/L, il est néanmoins indispensable de contrôler l'absence d'aggravation de la thrombopénie dans les mois suivants. Une majoration de la thrombopénie justifierait alors la poursuite des investigations diagnostiques, en particulier en cas de présence d'une anomalie des autres lignées sanguines devant faire éliminer une pathologie hématologique par insuffisance ou envahissement médullaire ou un hypersplénisme et une hypertension portale en cas de splénomégalie. Le PTI touche toutes les tranches d'âge mais il existe des spécificités chez l'enfant et chez le sujet âgé tant pour l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique. Il faut en particulier souligner chez les sujets les plus âgés les difficultés du diagnostic différentiel (fréquence accrue des syndromes myélodysplasiques) et un pronostic plus sévère en raison d'un risque hémorragique plus important.

Ce document a été rédigé par des médecins hématologues et internistes et par des pédiatres et les spécificités pédiatriques de prise en charge diagnostique et thérapeutique seront à chaque fois soulignées.

## 1. Évaluation initiale

Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

**Elle implique les acteurs de santé suivants :**

- Le médecin traitant;
- Les spécialistes: médecins internistes ou hématologistes d'adultes ou pédiatres et fréquemment les médecins urgentistes;
- Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

**Les objectifs de l'évaluation initiale sont :**

- D'écarter les diagnostics différentiels et de confirmer le diagnostic de PTI;
- De guider les indications thérapeutiques.

**Une thrombopénie est à rechercher :**

- Devant un syndrome hémorragique cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, ménorragies) qui traduit habituellement un nombre de plaquettes inférieur à 30-50 G/L;
- Plus rarement, en présence d'une hémorragie digestive, d'une hémorragie cérébro-méningée, d'une hématurie macroscopique sans cause évidente généralement observées pour un nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L;
- Elle est parfois découverte fortuitement à l'occasion d'un prélèvement sanguin réalisé pour une autre raison et alors que le patient n'a aucune manifestation hémorragique. Ceci est possible même en cas de thrombopénie profonde car il n'existe pas de stricte corrélation entre la profondeur de la thrombopénie et l'importance des signes hémorragiques.

Le diagnostic de PTI reste **un diagnostic d'élimination**, aucun test ne permettant d'en affirmer le diagnostic et en particulier la recherche d'anticorps anti-plaquettes qui n'est ni nécessaire ni suffisante pour retenir le diagnostic. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et éventuellement radiologiques, le recours au myélogramme étant parfois nécessaire mais pas systématique.

Poser le diagnostic de PTI nécessite d'avoir éliminé :

1. Une **fausse thrombopénie par agglutinat de plaquettes**. Il s'agit d'un

artefact de laboratoire lié à l'agglutination des plaquettes en présence d'EDTA qui est l'anticoagulant présent dans le tube de prélèvement. Ce diagnostic doit toujours être évoqué quand la thrombopénie est découverte fortuitement chez un sujet n'ayant aucun signe hémorragique ou chez le très jeune enfant. Le médecin biologiste détecte alors la présence d'agglutinats de plaquettes lors de l'analyse du frottis sanguin et le diagnostic est confirmé par le contrôle de la numération de plaquettes qui est normale lorsque le prélèvement est réalisé sur un tube citraté ou non anticoagulé ou sur un micro-prélèvement capillaire;

2. Une **thrombopénie en rapport avec une insuffisance médullaire** comme par exemple un syndrome myélodysplasique, une aplasie médullaire ou une leucémie;
3. Une **séquestration splénique** en rapport avec une splénomégalie, quelle qu'en soit la cause (hypertension portale, maladie de surcharge, etc...); la thrombopénie est alors modérée et rarement inférieure à  $50 \times 10^9/L$ . Une fibrose hépatique évoluée avec hypertension portale peut également être responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie, même en l'absence de splénomégalie.
4. Une **consommation** en rapport avec une coagulation intravasculaire disséminée ou une microangiopathie thrombotique;
5. Une **cause périphérique immunologique dite secondaire** à une infection virale (VIH, VHC), une autre maladie auto-immune (en particulier un lupus), une origine médicamenteuse ou un déficit immunitaire congénital ou acquis. Dans ces différentes situations, on parle alors de PTI associé.
6. Une **thrombopénie familiale constitutionnelle** devra être éliminée en priorité chez l'enfant (QS infra) mais peut être aussi diagnostiquée à l'âge adulte, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique nécessitant un interrogatoire rigoureux des antécédents familiaux.

**Chez l'enfant**, il est nécessaire d'éliminer une **thrombopénie constitutionnelle**, en particulier si le début est précoce (avant 12 à 18 mois de vie), si la thrombopénie est modérée ou de découverte fortuite, s'il existe un contexte syndromique, un syndrome hémorragique plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir (en faveur d'une thrombopathie associée), des antécédents familiaux de thrombopénie, de manifestations hémorragiques ou d'hémopathies myéloïdes, et/ou si la thrombopénie ne répond pas ou médiocrement aux traitements de première ligne du PTI [corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses par voie veineuse (IgIV)]. L'élément clé du diagnostic biologique est **l'analyse cytologique du frottis sanguin** (taille et aspect des plaquettes) en sachant qu'un frottis normal



n'élimine pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle.

**En résumé**, le diagnostic de PTI sera donc évoqué devant un patient présentant une thrombopénie isolée et avec un examen clinique normal en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques. Il n'y a en particulier aucun syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie). Au plan biologique, la thrombopénie est isolée et il n'y a aucune anomalie de l'hémostase. La détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, surtout dans les formes sévères où une transfusion peut être nécessaire en urgence.

## 2. Prise en charge thérapeutique du PTI

La prise en charge d'un patient atteint de PTI nécessite une collaboration étroite entre le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adulte ou pédiatre) et le médecin hospitalier de première ligne, le médecin traitant ou le pédiatre. Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin non spécialiste pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

**Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :**

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour protéger le patient du risque de saignement;
- Limiter les effets indésirables et les risques et séquelles liés aux traitements;
- Maintenir la meilleure qualité de vie possible;
- Maintenir l'insertion familiale, scolaire/socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle ;
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive en particulier chez l'enfant.

### **Principes du traitement du PTI**

L'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

### **Traitements de première ligne du PTI**

#### **– Chez l'adulte (annexe 2a)**

Lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L, **aucun traitement n'est généralement nécessaire**, sauf dans les situations suivantes où le seuil à atteindre est de 50 G/L :

- traitement anti-agrégant et/ou anticoagulant concomitant ne pouvant être interrompu;
- chez le sujet âgé de plus de 70 ans, surtout lorsqu'il existe une ou plusieurs co-morbidités majorant les risques de complications hémorragiques telle qu'une HTA mal équilibrée ou une insuffisance rénale;
- s'il existe une lésion susceptible de saigner;
- en cas de manifestations hémorragiques;
- avant une intervention chirurgicale ou un geste invasif.

**Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L**, les corticoïdes par voie orale (habituellement la prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines) sont le traitement de première ligne. La dexaméthasone *per os* à la dose de 40mg/j pendant 4 jours est une alternative possible. Lorsque le syndrome hémorragique est sévère, sévérité que l'on peut apprécier à l'aide d'un score hémorragique (**annexe 3a**), l'utilisation des IgIV (1 g/kg à J1, qui peuvent être répétées une fois dans les 3 jours suivants en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution) en association avec les corticoïdes par voie orale ou intraveineuse est justifiée.

Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans les rares cas de syndrome hémorragique grave avec présence d'un saignement mettant en jeu à court terme le pronostic vital et doivent toujours être associés aux traitements spécifiques du PTI et notamment les corticoïdes et les perfusions d'IgIV.

#### – **Chez l'enfant (annexe 2b)**

Lorsqu'il n'existe **pas de syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan 0 à 2) (**annexe 3b**) et que le nombre de plaquettes est supérieur à 10 G/L, aucun traitement n'est généralement nécessaire (abstention thérapeutique), sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme, une lésion susceptible de saigner, si l'enfant est âgé de moins de 1 an et/ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires.

Lorsqu'il existe **un syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan à 3 ou plus), et/ou que le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L, la mise en route d'un traitement est licite: les alternatives pour la 1<sup>ère</sup> ligne sont soit les corticoïdes (4 mg/kg/j d'équivalent prednisone en 2 prises journalières sur 4 jours avec une dose maximale de 100 à 180 mg/j selon les équipes ou 2 mg/kg/j pendant une semaine puis arrêt progressif sur 2 semaines) ou dexaméthasone *per os* à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours, soit une perfusion d'IgIV à la dose de 0,8g/kg à 1 g/kg 1 fois, éventuellement répétée à J3 en fonction de la réponse à la première perfusion, de la

sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution.

En cas de **syndrome hémorragique menaçant** (score de Buchanan 4 ou 5), l'association de la prednisonne avec les IgIV, ou un traitement par corticoïdes à plus forte dose associé aux IgIV sont justifiés. Une transfusion de plaquettes doit également être administrée dans les formes avec menace vitale immédiate.

– ***Chez l'enfant comme chez l'adulte***

En cas de rechute à l'arrêt des corticoïdes, une nouvelle cure de corticoïdes de courte durée peut-être envisagée, surtout si la première cure a entraîné une réponse prolongée mais il faut insister sur le fait qu'une corticothérapie prolongée est très fortement déconseillée car il est clairement démontré qu'elle n'a pas d'influence sur l'évolution à long terme de la maladie et expose le patient à des effets indésirables potentiellement graves. Un traitement de seconde ligne devra donc être envisagé dans les formes les plus sévères.

### **Traitements de seconde ligne du PTI (annexe 4a et 4b)**

En cas de **PTI persistant (3 à 12 mois d'évolution) ou chronique (plus de 12 mois d'évolution), avec numération plaquettaire < 30 G/L** et dès lors qu'il existe des saignements ou un risque hémorragique, et une inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des IgIV ou un recours trop fréquent à ces thérapeutiques, un traitement de seconde ligne pourra être mis en place par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adulte ou pédiatre). Dans les cas difficiles, il est conseillé de recourir au réseau des centres de référence/compétence.

En l'absence d'étude comparative, aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a réellement fait la preuve de sa supériorité, chez l'enfant comme chez l'adulte et à ce jour, aucun traitement n'a officiellement l'AMM en 2<sup>ème</sup> ligne au stade de PTI persistant. Ces traitements sont donc **à adapter à la situation particulière du patient** : âge, importance du syndrome hémorragique clinique et profondeur de la thrombopénie, réponses aux traitements antérieurs (en particulier corticosensibilité), contre-indications à certains traitements de fond, comorbidités et activités sportives ou professionnelles à risque de traumatisme, choix et préférences du patient.

– ***Chez l'adulte***

Le traitement de référence des formes chroniques évoluant depuis 12 mois a longtemps été la splénectomie avec un taux de succès de 60 à 70 %. Il est vivement conseillé de ne pas proposer la splénectomie avant ce délai sauf dans les exceptionnelles formes graves et réfractaires aux autres

traitements de deuxième ligne car une guérison ou une stabilisation du nombre de plaquettes sans traitement à un seuil mettant le malade à l'abri d'un saignement grave est observé dans 30 à 40% des cas dans l'année suivant le diagnostic. De nouvelles voies thérapeutiques ont été développées, en particulier les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) (AMM au cours du PTI chronique y compris chez les patients non splénectomisés) et le rituximab (recommandation temporaire d'utilisation pour ce dernier). La dapsone ou le danazol voire des traitements tels que les alcaloïdes de la pervenche (vincristine/vinblastine) peuvent également être utilisés hors AMM. Il n'existe pas de consensus clair sur la place respective de ces différents traitements dont les avantages et les inconvénients sont résumés dans **l'annexe 5**. Le traitement doit donc être personnalisé en tenant compte de l'âge, du retentissement du PTI sur la vie quotidienne, des co-morbidités, du mode de vie du patient (activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme), et son adhérence potentielle au traitement et ses préférences. **L'annexe 6** résume la place des traitements de deuxième ligne en fonction de ces différents critères.

Dans les rares cas de PTI multi-réfractaire résistant à tous les traitements de deuxième ligne incluant la splénectomie, les agonistes du récepteur de la TPO et le rituximab, il peut y avoir une mise en jeu du pronostic vital. La prise en charge thérapeutique repose alors sur des associations thérapeutiques qui relèvent d'un avis spécialisé du centre de référence ou des centres de compétence.

#### **– Chez l'enfant**

De même que chez l'adulte, la splénectomie s'accompagne d'un taux de succès au long terme de 60 à 70 %. Il est vivement conseillé de ne pas la proposer avant un an d'évolution du PTI compte tenu des chances importantes de guérison spontanée, ni avant l'âge de 5 ans compte tenu d'un risque infectieux plus important. En pratique, la splénectomie n'est donc proposée que chez les enfants âgés de 5 ans ayant un PTI associé à des critères de gravité cliniques. De nombreux traitements de seconde ligne visant à la retarder ou à l'éviter sont disponibles mais ils n'ont que rarement une AMM. Des études sont en cours pour apprécier leur tolérance et leur efficacité.

### **Grossesse et PTI**

Une aggravation du PTI est observée dans 30% des cas, en particulier à partir du deuxième trimestre, et la nécessité de faire remonter les plaquettes à un seuil supérieur à 50 à 75 G/L au moment de l'accouchement, justifie d'administrer un traitement dans la moitié des cas. En conséquence, la prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de PTI doit se faire par une équipe obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation

en lien étroit avec l'hématologue ou le médecin interniste. Il faut souligner que les accidents hémorragiques graves sont rares et une grossesse est donc possible chez la plupart des patientes atteintes de PTI. La grossesse devra cependant être planifiée avec le spécialiste en charge de la patiente afin d'en faciliter le bon déroulement et la bonne prise en charge. Pendant la grossesse, en dehors de la période périnatale, le risque d'hémorragie fœtale est exceptionnel et le risque d'hémorragie maternelle n'est pas augmenté. Les indications thérapeutiques rejoignent donc celles utilisées en dehors de la grossesse et une escalade thérapeutique inutile doit absolument être évitée. Un chiffre de plaquettes minimal de 75 G/L permet la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité. L'accouchement a lieu par voie basse sauf si l'obstétricien juge qu'il existe des raisons obstétricales indépendantes du PTI justifiant la réalisation d'une césarienne. Les extractions instrumentales par forceps et surtout par ventouses ou spatules doivent être évitées. Une thrombopénie néonatale toujours transitoire devra être systématiquement recherchée chez le nouveau-né à la naissance. Celle-ci est rarement compliquée de saignement, elle peut justifier une perfusion d'IgIV et une transfusion de plaquettes en cas de sévérité clinique. Elle régresse toujours en quelques semaines ou quelques mois.

### **3. Suivi du PTI par le médecin généraliste**

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression puis maintien de la rémission) ;
- dépister et prendre en charge précocement les infections, les échecs du traitement et les éventuelles rechutes;
- diagnostique, limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements (infections, éventuelles pathologies associées notamment auto-immunes, déficits immunitaires, thromboses...);
- limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adultes ou pédiatre), en lien avec le médecin généraliste, le médecin hospitalier de proximité, et le réseau régional de centres de compétence ou le centre de référence national de l'enfant ou de l'adulte pour les cas les plus difficiles, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités, et avec l'aide de différentes professions paramédicales et médico-sociales.

Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste

traite les maladies intercurrentes en relation avec les cytopénies chroniques, les effets indésirables de leurs traitements, en collaboration étroite avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence. En cas d'antécédent de splénectomie, le médecin généraliste et le médecin spécialiste doivent régulièrement s'assurer que le patient a bien intégré les mesures de prévention des accidents infectieux et thrombotiques qui sont rappelées en **annexe 7**.

La possibilité d'une rechute doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic.

### **Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen pour apprécier la gravité du tableau clinique devant une thrombopénie**

#### **Anamnèse :**

Epistaxis uni ou bilatérale  
Hématurie macroscopique  
Saignement digestif ou gynécologique  
Céphalée ou douleur abdominale inhabituelle

#### **Examen de la peau et de la cavité buccale**

Purpura pétéchial ? Limité aux membres ? Généralisé ?  
Ecchymoses ? Limitées ? Généralisées ?  
Gingivorragies ? Spontanées ou provoquées ?  
Bulles hémorragiques intrabuccales ?  
Recherche d'une hématurie à la bandelette ?

#### **Eventuels signes en faveur d'une hémorragie grave si contexte d'urgence**

Hémodynamique, pression artérielle  
Examen neurologique et abdominal

## **4. Informations utiles**

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), rubrique ALD
- Informations générales : [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net) (rubrique Cytopénies auto-immunes [terme générique])
- Site du [centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'adulte](http://www.pti-ahai.fr) : [www.pti-ahai.fr](http://www.pti-ahai.fr)

- Site du CEREVANCE (Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant) [www.cerevance.org](http://www.cerevance.org)
- Site de la filière MARIH : [www.marih.fr](http://www.marih.fr)
- Site de la Société d'Hématologie et d'Immunologie pédiatrique (SHIP) : [www.sitedelaship.fr](http://www.sitedelaship.fr)
- Société Française d'Hématologie (SFH) : [sfh.hematologie.net/](http://sfh.hematologie.net/)
- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) : [www.snfmi.org/](http://www.snfmi.org/)
  
- **Association de patients :**
- Association O'CYTO : [www.o-cyto.org](http://www.o-cyto.org)
- Association AMAPTI : [www.amapti.org](http://www.amapti.org)
- Association anglaise de patients atteints de PTI : <http://www.itpsupport.org.uk/>
- Association américaine de patients atteints de PTI : <http://www.pdsa.org/>

# Synthèse à l'attention des médecins spécialistes

## Introduction

### 1. Objectif

L'objectif de l'actualisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) dont la première version a été publiée en 2009 est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de « **purpura thrombopénique immunologique** » (**PTI**) anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique ou auto-immun » et qui dans la nouvelle terminologie est parfois nommé « thrombopénie immunologique ». Il s'agit d'une pathologie admise en ALD au titre de l'ALD 2 : insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques. L'évolution des connaissances et le développement de nouvelles voies thérapeutiques au cours de la dernière décennie ont profondément modifié la stratégie de prise en charge des malades et justifient cette actualisation.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PTI touche toutes les tranches d'âge mais il existe des spécificités liées à chaque âge, en particulier chez l'enfant aussi bien pour l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique. Il existe également des spécificités de prise en charge gériatrique en raison du diagnostic différentiel avec un syndrome myélodysplasique fréquent chez le sujet âgé et en raison d'un risque hémorragique plus important. Ce document a été rédigé par des médecins hématologues et internistes et par des hémato-pédiatres ; les spécificités pédiatriques seront à chaque fois soulignées. Ce document a également été validé par la Société Française de Médecine Interne (SNFMI), la Société Française d'Hématologie (SFH) et la Société Française d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes



les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc...

Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de PTI en 2017, et une nouvelle mise à jour sera éventuellement réalisée dans les années à venir en fonction de la validation de données nouvelles.

Chaque fois que nécessaire, dans chaque région, les médecins des centres de compétence ou du centre de référence sont disponibles pour aider à la prise en charge des patients atteints de cytopénies auto-immunes.

## 2. Méthode

Les sources principales utilisées pour élaborer le PNDS ont été :

- Recommandations de l'American Society of Haematology (2011).
- Recommandations du consensus d'experts internationaux (2010)
- Littérature internationale publiée depuis 2009 et en particulier les résultats des travaux prospectifs auxquels le centre de référence des cytopénies auto-immunes français a très largement contribué avec la conduite de plusieurs études multicentriques françaises et internationales.

La mise en application de ces recommandations dans le PNDS a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire (**annexe 1**)

## 3. Généralités

Le PTI est désormais défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes <100 G/L) en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate associée à un défaut de production médullaire. Il faut souligner que le seuil de 100 G/L retenu dans les recommandations internationales les plus récentes est inférieur au seuil de 150 G/L qui était jusqu'ici adopté du fait de la variabilité de la valeur normale inférieure selon les populations et ethnies considérées. Lorsque le chiffre de plaquettes est compris entre 100 et 150 G/L, il est indispensable de contrôler l'absence d'aggravation de la thrombopénie dans les mois suivants, ce qui justifierait alors la poursuite des investigations diagnostiques, en particulier en cas de présence d'une anomalie des autres lignées devant alors faire éliminer une pathologie hématologique avec insuffisance ou envahissement médullaire ou un hypersplénisme en cas de splénomégalie.

L'incidence du PTI chez l'adulte est estimée à 1,6/100.000/an et chez l'enfant de moins de 18 ans en France à 2,89/100 000/an. Il existe une prédominance féminine modérée avec un *sex ratio* voisin de 1,3. Le PTI peut survenir à tout âge. Il est le plus souvent isolé et qualifié de « primaire » mais il peut être associé dans 15 à 20% des cas à une affection/cause sous-jacente clairement identifiée et est alors qualifié de secondaire ou associé. La cause du PTI dans sa forme primaire est inconnue. Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

On identifie **3 périodes dans l'histoire naturelle** de la maladie :

- le *PTI nouvellement diagnostiqué* depuis moins de 3 mois,
- le *PTI persistant* qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie,
- le *PTI chronique* ayant plus de 12 mois d'évolution où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible (probablement inférieure à 5 %).

Lors de la découverte d'une thrombopénie, il est important de rechercher la notion d'un geste invasif (extraction dentaire ou autre) ou d'une intervention potentiellement hémorragique dans les antécédents, et la connaissance des numérations plaquettaires antérieures sont autant d'éléments importants qui permettent parfois de préciser l'ancienneté de la thrombopénie et, lorsque la thrombopénie ne pré-existait pas d'exclure une thrombopénie constitutionnelle.

Quatre-vingt pour cent des enfants atteints guérissent en quelques semaines et des guérisons spontanées peuvent encore être observées au cours des phases chroniques. A l'inverse, le PTI de l'adulte évolue vers la chronicité dans 70% des cas.

# Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte

## 1. Évaluation initiale

### 1.1 Objectifs

- Écarter les diagnostics différentiels et confirmer le diagnostic de PTI;
- Guider les indications thérapeutiques.

### 1.2 Professionnels impliqués

Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

Elle implique les acteurs de santé suivants :

- Le médecin traitant, le pédiatre ; le médecin urgentiste et le médecin hospitalier de première ligne;
- Les spécialistes: médecins internistes ou hématologistes d'adultes ou pédiatres, les hémato-biologistes et occasionnellement les médecins réanimateurs. Les chirurgiens sont également sollicités quand une splénectomie est décidée.
- Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

### 1.3 Examen clinique

Toute thrombopénie chronique < 100 G/L nécessite un avis spécialisé. Lorsque le chiffre de plaquettes est compris entre 100 et 150 G/L, il est nécessaire de s'assurer par un contrôle à distance qu'il n'existe pas une aggravation de la thrombopénie et/ou une anomalie des autres lignées et/ou un syndrome tumoral (adénopathies/splénomégalie) qui justifieraient alors la poursuite de la démarche diagnostique.

Le plus souvent, le diagnostic a été posé à la phase initiale surtout en cas de révélation aiguë et brutale ; l'évaluation peut être complétée en fonction de la clinique ou d'une résistance inhabituelle au traitement. Elle doit alors envisager d'autres causes qui peuvent apparaître tout au long de l'évolution de la maladie:

- Maladies hématologiques centrales: syndromes myélodysplasiques (SMD) surtout chez l'adulte de plus de 60 ans, hémopathies malignes et aplasie médullaire à tout âge;
- Thrombopénies constitutionnelles surtout chez l'enfant mais qui peuvent aussi se révéler à l'âge adulte. Dans ce contexte, il est utile de récupérer une numération des plaquettes réalisée chez les parents et la fratrie;
- Hypersplénisme (hépatopathie chronique, maladie de surcharge,...);
- Maladies auto-immunes (lupus, syndrome de Sjögren...);
- Maladies infectieuses virales chroniques : VIH, hépatites B, C;
- Déficits immunitaires primitifs;
- Cause médicamenteuse :

Tout médicament nouvellement introduit est suspect. La liste des médicaments les plus souvent en cause comprend : héparine et ses dérivés (les thrombopénies à l'héparine sont associées à un risque thrombotique), anti-arythmiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-sécrétoires... En dehors du cas particulier de la thrombopénie à l'héparine, il est le plus souvent difficile de confirmer le diagnostic au laboratoire car les examens manquent de sensibilité, sont rarement accessibles et les délais d'obtention des résultats sont souvent décalés par rapport aux attentes des cliniciens pour la nécessité diagnostique. Le diagnostic de thrombopénie médicamenteuse reste donc avant tout basé sur l'interrogatoire (chronologie d'apparition) et les données d'imputabilité de pharmacovigilance.

Il faut souligner l'intérêt de récupérer les éventuelles numérations de plaquettes antérieures afin de dater l'ancienneté du PTI permettant ainsi d'affirmer parfois dès le diagnostic le caractère chronique du PTI lorsqu'une numération antérieure montre qu'une thrombopénie était déjà présente plus d'un an auparavant. Ceci peut avoir des conséquences thérapeutiques importantes. Une numération des plaquettes antérieure normale permet aussi d'éliminer le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle.

En l'absence de numération de plaquettes antérieure normale, une thrombopénie constitutionnelle doit être suspectée. Il est alors utile de récupérer une numération des plaquettes réalisée chez les parents et dans la fratrie. Les arguments permettant d'évoquer une thrombopénie constitutionnelle sont : la notion d'antécédents familiaux de thrombopénie, un début précoce (avant l'âge de 2 ans), une thrombopénie modérée ou de découverte fortuite, un contexte syndromique (atteinte rénale avec protéinurie, surdité, cataracte, eczéma, notion d'infections récidivantes), un syndrome hémorragique plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir traduisant une thrombopathie ou la présence d'une thrombopénie profonde avérée mais non symptomatique, ou encore l'absence de réponse ou une réponse médiocre aux traitements de première

ligne du PTI [corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses (IgIV)]. L'élément clé du diagnostic biologique est **l'analyse cytologique du frottis sanguin** (taille et aspect des plaquettes) et l'analyse génomique éventuelle, en lien avec les correspondants régionaux du centre de référence des pathologies plaquettaires, qui permet dans plus de 50% des cas de les classifier et en soulignant qu'un aspect normal des plaquettes au frottis n'élimine pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle.

## **1.4 Examens biologiques requis pour le diagnostic de PTI**

Il n'y a pas de test biologique fiable et sensible permettant d'affirmer le diagnostic de PTI, celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

La liste des examens indispensables, ceux à réaliser en fonction du contexte et ceux considérés comme inutiles est résumée dans le tableau de synthèse page 28.

La détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, en particulier lorsque le PTI est sévère, situation dans laquelle une transfusion peut être nécessaire en urgence.

### **1.4.1. Hémogramme**

Il montre une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées et en particulier sans macrocytose globulaire et sans anomalie de la lignée blanche et avec notamment l'absence de monocytose. Les plaquettes sont de morphologie normale et de taille normale ou légèrement augmentée en volume (macroplaquettes à distinguer des plaquettes géantes observées au cours de certaines thrombopénies constitutionnelles). En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire doit être éliminée par une analyse du frottis par l'hémato-biologiste et par un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sans EDTA sur tube citraté, et/ou un prélèvement capillaire au bout du doigt sans anticoagulant avec un étalement immédiat sur lame.

Le compte des réticulocytes est à demander systématiquement. Il oriente s'il est élevé vers une hémolyse, qui peut être compensée sans anémie. Cela évoque alors un syndrome d'Evans (association d'un PTI et d'une anémie hémolytique auto-immune) ou une microangiopathie thrombotique s'il existe des schizocytes. Une réticulocytopenie oriente vers un défaut de production.

### 1.4.2. Frottis sanguin normal

L'examen du frottis automatisé ne doit pas se substituer à l'examen du frottis sanguin sur lame par un hémato-biologiste qui est fondamental. Il permet de :

- vérifier l'absence de cellules anormales : schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux, de mesurer la taille et de décrire l'aspect des plaquettes avec en cas de présence de microplaquettes la possibilité d'une thrombopénie liée à l'X et d'un syndrome de Wiskott-Aldrich (associant eczéma et infections récurrentes) ou d'une thrombopénie constitutionnelle et notamment d'un syndrome MYH9 en cas de macroplaquettes (associant des anomalies rénales, auditives, ophtalmologiques);
- rechercher des pseudo-corps de Döhle dans les polynucléaires qui orientent vers une thrombopénie constitutionnelle (syndrome MYH9).

### 1.4.3. Exploration de la coagulation

La normalité du TP, du TCA et du fibrinogène permet d'éliminer une coagulation intravasculaire disséminée ou une autre coagulopathie et est habituellement suffisante. L'étude plus poussée de la coagulation peut être utile en fonction du contexte clinique avec notamment l'étude du facteur Willebrand (thrombopénies associées à la maladie de Willebrand de type IIb), recherche d'un anticoagulant circulant lupique et d'anticorps anticardiolipides et anti bêta2-GP1 s'il existe des antécédents thrombotiques ou obstétricaux ou un contexte orientant vers un lupus. Le temps de saignement ou le test d'occlusion plaquettaire (PFA) n'ont pas d'intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie car ils sont anormaux en dessous de 50 G/L plaquettes.

### 1.4.4. Myélogramme

La réalisation de cet examen n'est plus systématique au cours d'un PTI typique et n'est donc dans la majorité des cas pas indispensable au diagnostic ce d'autant que la quantification du nombre de mégacaryocytes est parfois difficile et ne reflète pas forcément de façon très fiable la réalité de la production plaquettaire.

- **Chez l'enfant**, un myélogramme doit être réalisé en cas d'anomalies cliniques ou hématologiques associées :
  - Organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général;
  - Anomalies quantitative des autres lignées, anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale, y compris une macrocytose isolée. Le myélogramme devra alors être couplé à la réalisation d'un immunophénotypage et d'un caryotype

- Signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille, anomalies des pouces, dysmorphie);
- PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV et/ou corticoïdes);
- Pour certains, il doit être discuté avant corticothérapie et avant splénectomie mais cette position n'est pas consensuelle et pour de nombreux experts, le myélogramme peut ne pas être réalisé. Cette décision doit alors être validée par un clinicien et un cytologiste expérimentés et argumentée dans le dossier clinique.

Le myélogramme est principalement destiné à exclure une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, situations où la corticothérapie est formellement déconseillée. Il est néanmoins exceptionnel dans ces cas que la thrombopénie soit strictement isolée. Il peut également être utile au diagnostic de certaines thrombopénies constitutionnelles.

- **Chez l'adulte** : les indications indiscutables sont la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants:
  - Age > 60 ans pour éliminer un syndrome myélodysplasique (SMD). Le myélogramme devra alors être couplé à la réalisation d'un caryotype et pour certains d'une FISH;
  - Anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis telle qu'une macrocytose globulaire, une monocytose même modérée devant faire suspecter une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), présence d'une myélémie, etc...
  - Organomégalie;
  - Absence de réponse à un traitement de première ligne bien conduit [corticoides et IgIV].

Le myélogramme est destiné à ne pas méconnaître une autre cause, en particulier un SMD ou une LMMC d'autant qu'au cours de ces pathologies, la thrombopénie peut être associée à un mécanisme immunologique et répondre occasionnellement aux traitements utilisés au cours du PTI.

- **Chez l'enfant comme chez l'adulte**, le résultat attendu est une moelle de richesse normale sans atteinte des autres lignées et avec des mégacaryocytes d'aspect non dystrophique présents en nombre normal ou augmenté.

#### 1.4.5 Autres examens systématiquement nécessaires

D'autres examens qui sont exposés dans le tableau de synthèse sont nécessaires. On retiendra les sérologies virales VIH, VHB et VHC, l'électrophorèse des protéines ou le dosage pondéral des immunoglobulines

notamment pour éliminer un déficit immunitaire à suspecter en cas d'hypogammaglobulinémie, la recherche d'anticorps antinucléaires pour éliminer un lupus, le bilan hépatique car une hépatopathie chronique peut s'accompagner d'une thrombopénie parfois marquée.



## 1.5 Autres examens utiles au diagnostic de PTI

Ils visent à étayer le diagnostic positif, différentiel et étiologique de la thrombopénie. Tous ne doivent pas être systématiquement réalisés et l'indication est guidée par le contexte clinique.

Causes	Maladies à rechercher	Examens correspondants
<b>Maladie hépatique</b>	Hypersplénisme et Hypertension portale  Maladies de surcharge	Echographie abdominale + Doppler et bilan hépatique  Etudes enzymatiques
<b>Infections virales chroniques ou aiguës</b>	Infections chroniques par le VIH et le VHC qui peuvent être responsables d'un PTI, et le VHB qui nécessite des précautions en cas de corticothérapie (bilan pré-thérapeutique).  Chez l'enfant, l'indication de ces tests est à moduler en fonction du contexte	Sérologies VIH, hépatites B, C  Sérologies EBV, CMV, Parvovirus B19 uniquement si contexte évocateur et/ou syndrome mononucléosique sur le frottis sanguin
<b>Autres maladies auto-immunes associées</b>	Lupus Erythémateux Systémique, Syndrome des antiphospholipides si histoire évocatrice (anamnèse familiale, antécédent de thrombose ou de fausses couches),  Syndrome d'Evans associant un PTI et une anémie hémolytique auto-immune et/ou une neutropénie,  Thyroïdite auto-immune, maladie de Basedow.	Anticorps antinucléaires, anticorps anti DNA et anti-ENA, anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipides et anti bêta <sub>2</sub> GP1, dosage du complément, Hématurie, protéinurie  Test de Coombs érythrocytaire direct et indirect (test à l'antiglobuline) et tests visant à rechercher une hémolyse (LDH, bilirubine, haptoglobine, réticulocytes), anticorps anti-polynucléaires (laboratoires spécialisés)  TSH, Anticorps anti-thyroïde (anticorps anti peroxydase et anticorps anti-thyroglobuline), anticorps anti-récepteurs de la TSH (anticorps anti-TRAK)
<b>Infections</b>	Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Breath-test à l'uréase ou

<b>Infections bactériennes</b>	Infection à <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte*	Breath-test à l'uréase ou recherche de l'antigène bactérien dans les selles
<b>Thrombopénies constitutionnelles ou d'origine génétiques surtout chez l'enfant</b>	Maladie de Willebrand de type IIb Syndrome MYH9, Syndrome de Wiscott-Aldrich et thrombopénie liée à l'X (mutation du gène WAS, avec ou sans eczéma ou déficit immunitaire), syndrome CATCH 22 (manifestations cliniques de la microdéletion 22q11), maladie de Fanconi, ANKRD-26 related thrombocytopenia, syndrome de Bernard-Soulier mono allélique ou biallélique, Thrombopénie familiale et prédisposition pour une LAM.....	Dosage du Facteur Willebrand, volume plaquettaire (macro ou microplaquettes), recherche de corps de Döhle dans les polynucléaires sur le frottis sanguin, bilan immunitaire en milieu spécialisé, caryotype sanguin avec FISH, caryotype périphérique sous agents cassants (Fanconi), diagnostic moléculaire.  Dans toutes ces situations, un avis spécialisé est vivement recommandé.
<b>Déficits Immunitaires</b>	DICV (hypogamma) et syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS) surtout si hypergamma et splénomégalie.	EPP, dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, immunophénotypage des lymphocytes circulants si le dosage pondéral des Ig est anormal

\*Concernant la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori*, il a été suggéré que l'éradication de H Pylori permettrait de guérir la thrombopénie du PTI chez les patients infectés mais avec de très grande disparité des résultats selon l'origine géographique des patients. En France, un travail mené par le centre de référence adulte a montré que l'efficacité du traitement éradicateur sur le PTI est exceptionnelle. La recherche systématique d'une infection par H pylori n'est donc pas recommandée. Elle peut être utile en cas de point d'appel digestif et/ou en fonction de l'origine géographique du patient s'il appartient à une région de forte endémie (Japon, Italie, Maghreb..), notamment chez l'adulte de 50 ans et plus.

## 1.6 Autres examens potentiellement utiles dans des cas particuliers

- **La recherche d'anticorps antiplaquettes** n'est ni nécessaire, ni suffisante pour le diagnostic. Les techniques de première génération (ancien « test de Dixon ») sont sensibles mais leur spécificité est très médiocre. Les techniques d'immunocapture et en particulier le MAIPA

(*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay*) sont plus spécifiques mais ne sont utiles qu'en cas de difficulté diagnostique et quand elles mettent en évidence une spécificité reconnue anti-glycoprotéines plaquettaires.

- **L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111:** l'indication de cet examen n'est pas consensuelle. Lorsqu'il est disponible, certains proposent sa réalisation chez l'enfant comme chez l'adulte en cas de doute diagnostique (non réponse au traitement du PTI par exemple) car la diminution de la durée de vie inférieure à 2 à 3 jours est un argument fort en faveur du diagnostic de PTI. Elle est également proposée pour certains lorsqu'une splénectomie est envisagée car certaines études suggèrent qu'en cas de séquestration splénique exclusive, l'efficacité attendue de la splénectomie est supérieure à celle observée lorsque le site de destruction des plaquettes est mixte hépatosplénique, voire hépatique pure ou dans les rares cas de destruction uniquement intravasculaire où la probabilité de succès de la splénectomie est alors très faible. En l'absence de séquestration splénique, d'autres voies thérapeutiques pourraient alors être privilégiées. Le siège précis de la destruction peut être difficile à préciser chez le petit enfant pour des raisons techniques et en particulier quand la thrombopénie est profonde car il est alors nécessaire de prélever un grand volume de sang pour permettre le marquage isotopique.

## 1.7 Examens non indiqués

- Temps de saignement et test PFA-100 (utilité contestée sauf pour certaines équipes afin d'évaluer en préopératoire le risque de saignement en cas de thrombopénie modérée). Ces tests ne sont interprétables que si le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L.
- Dosage du complément sauf en cas de suspicion de lupus.
- Sérologies virales (en dehors des sérologies VHB, VHC et VIH) sauf en cas de contexte clinique infectieux évocateur, en particulier chez l'enfant où la réalisation de ces sérologies est possible.
- Le dosage de la thrombopoïétine (TPO) et la recherche de plaquettes réticulées sont des tests non validés.

**En résumé, tableau de synthèse indiquant les examens à réaliser devant un PTI :**

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
<p>NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA</p> <p>Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste</p> <p>Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig</p> <p>Sérologies VIH</p> <p>Sérologies des hépatites B et C</p> <p>Bilan hépatique</p> <p>Anticorps antinucléaires</p> <p>Créatinine, hématurie,</p> <p>TP TCA Fibrinogène,</p> <p>Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères</p>	<p>Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH</p> <p>Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides et anticorps antibéta2GP1</p> <p>TSH et anticorps anti thyroïde</p> <p>Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *</p> <p>Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée</p> <p>Immunophénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>Immunofixation des protéines sériques</p> <p>Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes</p> <p>Anticorps antiplaquettes par MAIPA</p> <p>Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur</p>	<p>Temps de saignement</p> <p>Dosage du complément</p> <p>Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées</p>

## 1.8 Etablir le pronostic

### Apprécier le risque hémorragique:

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique plus que par la profondeur de la thrombopénie. D'une manière générale la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation) est plus rare qu'au cours des thrombopénies par insuffisance médullaire et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur. L'examen du fond d'œil est inutile car les indications thérapeutiques sont principalement guidées par l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux et le scanner cérébral est d'emblée indiqué en cas de suspicion d'hémorragie intracranienne. Une étude menée par le centre de référence pédiatrique a notamment montré la mauvaise valeur prédictive négative du fond d'œil et en pratique, les indications d'une imagerie cérébrale doivent être très larges, dès lors qu'il existe un signe clinique d'appel.

- **Chez l'adulte**, le risque hémorragique peut être apprécié par le score établi par le centre de référence (**Annexe 3a**). Les patients atteints de PTI ne nécessitent généralement pas de traitement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L. Ce seuil pourra être augmenté à 50 G/L chez un patient âgé de plus de 70 ans, surtout s'il existe des comorbidités majorant les risques hémorragiques telles qu'une HTA mal équilibrée ou une insuffisance rénale, ou en cas de traitement anti-agrégant ou anticoagulant concomitant. A l'inverse, il est possible de s'abstenir de donner un traitement de fond chez des patients ayant un nombre de plaquettes inférieur à 30 G/L dès lors qu'il n'existe pas de comorbidités ou d'activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme. Une abstention thérapeutique est d'autant plus facile à adopter quand la notion d'une corticosensibilité et/ou d'une réponse à un traitement par IgIV est connue, ces traitements pouvant alors être transitoirement administrés en cas de survenue d'une complication hémorragique ou pour faire remonter transitoirement les plaquettes avant un acte invasif programmé (extraction dentaire,

- intervention chirurgicale, endoscopie...).
- **Chez l'enfant** : le risque hémorragique est apprécié par le score de Buchanan (**Annexe 3b**), graduant la sévérité globale du saignement de 0 (nulle, aucun signe hémorragique, à 5, menaçant le pronostic vital). L'âge et le comportement moteur de l'enfant interviennent dans les indications de traitements, ainsi que le contexte familial, géographique et/ou socio-économique. Un seuil de plaquettes inférieur à 10 G/L, incite à la prudence, à la période initiale du diagnostic..

## 1.9 Dater l'ancienneté du PTI

Comme cela a déjà été souligné, dater l'ancienneté du PTI a une influence importante sur le pronostic et les indications thérapeutiques. En effet, 80% des enfants vont guérir dans l'année suivant le diagnostic alors qu'à l'inverse, 60 à 70% des adultes vont évoluer vers une forme chronique. Il faut donc se garder de proposer trop précocement des traitements « radicaux » tels que la splénectomie devant un PTI nouvellement diagnostiqué ou dans une forme persistante (moins d'un an d'évolution).

Quel que soit l'âge, les facteurs prédictifs de chronicité le plus souvent identifiés sont une symptomatologie hémorragique absente ou insidieuse au diagnostic initial et un nombre de plaquettes modérément abaissé. De plus, chez l'enfant, un âge supérieur à 10 ans au diagnostic est également un facteur de risque de passage à la chronicité.

## 2 Prise en charge thérapeutique du PTI primaire

### 2.1. Objectifs

**Les objectifs sont :**

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement ;
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements ;
- Améliorer ou du moins maintenir une qualité de vie la meilleure possible ;
- Maintenir l'insertion familiale, scolaire/socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle;
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive en particulier chez l'enfant (cf. livre PTI & Sport téléchargeable sur le site du CEREVANCE).

### 2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge d'un patient atteint de PTI persistant ou chronique nécessite une collaboration étroite entre le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adulte ou pédiatre) et les médecins non spécialistes de l'hôpital de proximité, le médecin traitant ou le pédiatre. Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin non spécialiste pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant ou de l'adulte.

Si nécessaire, le recours à des professionnels paramédicaux est possible :

- Infirmier(e)
- Diététicien(ne), en cas de difficulté de suivi du régime alimentaire si traitement par corticoïdes au long cours
- Psychologue et assistante sociale pour soutien à l'adaptation du projet de vie.
- Médecin scolaire enseignant en activités physiques adaptées pour l'enfant, médecin du travail pour l'adulte,

### 2.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

**L'éducation thérapeutique** est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

Elle est assortie d'une **information** pouvant en particulier porter sur :

**1. Les précautions simples qui peuvent éviter la survenue de saignements plus graves :**

- Les activités sportives à risque de traumatisme sont déconseillées mais il faut insister sur le fait que toutes les activités sportives ne sont pas contre-indiquées et chez l'enfant, il faut absolument maintenir un mode de vie le plus proche possible de la normale, moyennant quelques précautions (comme par exemple le port du casque lors de la pratique du vélo, etc...). Un accompagnement par des enseignants en activités physiques adaptées peut être proposé dans chaque région.
- Ne pas prendre d'aspirine ainsi que tous les médicaments contenant de l'aspirine (hormis indication cardio-vasculaire formelle à dose anti-agrégante après évaluation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé). De même, la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. En revanche, en cas de douleur, la prise de paracétamol est sans risque.
- D'une manière plus générale, le patient doit signaler à son médecin la présence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament.
- Le brossage des dents doit être prudent. Les soins dentaires doivent être encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde et les avulsions dentaires interdites.
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.
- Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique. L'utilité de la vaccination anti-pneumococcique n'est pas contestable et tout particulièrement chez les splénectomisés. Cette vaccination repose désormais sur le vaccin Prevenar13<sup>®</sup> suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumo23<sup>®</sup> en soulignant qu'il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est vivement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de splénectomie. Les vaccinations contre Haemophilus influenzae par le vaccin ACT-HIB et contre le méningocoque sont également conseillées en cas de splénectomie. Chez l'enfant, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste.
- Eviter la consommation d'alcool en quantité importante
- Une information par le médecin spécialiste est souhaitable si une grossesse est envisagée (voir paragraphe spécifique en fin de document).
- Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin que soit proposée la solution la plus adaptée à chaque cas.



2. **Les signes annonciateurs d'une hémorragie grave** que le patient doit connaître et dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence :

- Purpura important et extensif;
- Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent;
- Saignements spontanés des gencives ou dans la bouche;
- Présence de sang dans les selles (rectorragie ou méléna) ou dans les urines;
- Céphalée ou douleur abdominale inhabituelles par leur intensité ou leur durée;
- Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots;
- Hématomes importants pour des traumatismes minimes;
- Malaise, accès de pâleur.

Les patients, les parents et l'enfant, s'il est en âge de comprendre, seront formés à la recherche, et au **signalement au médecin référent des signes hémorragiques**, y compris au niveau de la cavité buccale, en les informant du caractère plus sévère des hémorragies muqueuses. Pour les plus petits enfants, des signes hémorragiques peuvent être recherchés de façon quotidienne lors de la toilette.

### 3. Information du patient

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adulte ou pédiatre) pourront remettre au patient le livret d'information sur le PTI rédigé par les centres de référence de l'adulte et de l'enfant et téléchargeable sur les site [www.pti-ahai.fr](http://www.pti-ahai.fr) ou [www.cerevance.org](http://www.cerevance.org). Il pourra être proposé au patient ou à ses parents dans les formes pédiatriques de se rapprocher des associations de malades dont les coordonnées figurent en tête de ce document.

## 2.4. Indications thérapeutiques

### ► 2.4.1. Abstention thérapeutique avec une surveillance biologique et clinique

- Chez l'enfant comme chez l'adulte, en cas de thrombopénie modérée (plaquettes > 30 G/L) et asymptomatique, les patients atteints de PTI n'ont habituellement pas besoin d'être traités. Il peut néanmoins être utile de proposer un traitement court par corticoïdes au moment du diagnostic, même lorsque la thrombopénie est supérieure à 30 G/L, car une réponse significative (doublement du chiffre de plaquettes) est un argument fort en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie et il peut être utile de connaître ultérieurement la réponse

du malade aux corticoïdes lors de la survenue d'une complication hémorragique.

- Cette valeur peut être diminuée à un seuil à définir au cas par cas par le médecin spécialiste dès lors qu'il n'existe pas de comorbidité ou d'activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme en particulier chez l'enfant où une thrombopénie profonde entre 10 et 30G/L est le plus souvent peu symptomatique. Une telle abstention thérapeutique est d'autant plus facile à adopter que le patient répond aux corticoïdes et/ou à un traitement par IgIV, ces traitements pouvant alors être transitoirement administrés en cas de survenue d'une complication hémorragique ou pour faire remonter transitoirement les plaquettes avant un acte invasif. Un recul suffisant pour apprécier la tendance hémorragique du patient concerné peut aussi aider à limiter les interventions thérapeutiques.
- Ce seuil peut être au contraire augmenté à 50 G/L (ou à un seuil à définir par le médecin spécialiste) :
  - en cas de comorbidité en particulier celles majorant le risque d'accident hémorragique (insuffisance rénale, HTA mal équilibrée, malformation vasculaire connue, etc...);
  - en cas de prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant);
  - chez le sujet âgé notamment après l'âge de 70 ans;
  - en cas de nécessité d'acte chirurgical;
  - en fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.

Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie (avis d'experts)

Détartrage dentaire	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Extractions dentaires	$\geq 30 \text{ à } 50 \times 10^9/L$
Anesthésie dentaire régionale	$\geq 30 \times 10^9/L$
Chirurgie mineure	$\geq 50 \times 10^9/L$
Chirurgie majeure	$\geq 80 \times 10^9/L$
Neurochirurgie majeure et chirurgie de la chambre postérieure de l'oeil	$\geq 100 \times 10^9/L$

#### ► 2.4.2. Traitements médicamenteux

*Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.*

*Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM).*

*Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.*

##### – **Indications à un traitement au cours du PTI**

- Syndrome hémorragique marqué (score de Buchanan  $\geq 3$  chez l'enfant) quel que soit le nombre de plaquettes, contexte ou comorbidité augmentant le risque hémorragique;
- Nombre de plaquettes  $< 30$  G/L avec saignement ou en cas de risque hémorragique chez l'adulte mais ce seuil peut occasionnellement être abaissé (voir supra);
- Nombre de plaquettes  $< 50 \times 10^9$ /L et prise d'un traitement perturbant l'hémostase : anti-aggrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 70 ans;
- Chez l'enfant, en l'absence de manifestations hémorragiques, certaines équipes ne proposent un traitement que lorsque le nombre de plaquettes est  $< 10$  G/L.
- Avant un geste chirurgical (voir tableau supra);
- En fin de grossesse pour préparation à l'accouchement (voir paragraphe correspondant).

##### – **Traitements de première ligne (enfants et adultes) (annexe 2a et 2b)**

**Objectif** : les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement (mais le plus souvent temporairement) le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie  $< 30$  G/L avec saignement ou risque de saignement. Ces traitements ont un effet limité dans le temps, et ils n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI.

## **Chez l'adulte (annexe 2a)**

- **Corticothérapie**

Les corticoïdes sont le traitement de première ligne.

- Chez l'adulte, on utilise **la prednisone** à 1mg/kg/jour pendant 3 semaines avec décroissance progressive jusqu'à l'arrêt en 3 à 7 jours. La prednisolone doit être évitée en raison d'une moins bonne biodisponibilité).

- La **dexaméthasone** par voie orale à la dose de 40mg/j chez l'adulte pendant 4 jours a une efficacité proche et potentiellement un peu plus rapide. Elle apparaît bien tolérée et constitue une alternative possible. Comme la prednisone, elle ne modifie pas à terme (6 à 12 mois) l'évolution du PTI.

- La **Méthylprednisolone par voie veineuse** peut être proposée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour sans dépasser 1g à J1 à renouveler éventuellement à J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais avec un effet très transitoire, ce qui incite à prescrire au décours une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours.

Il n'y a pas lieu de traiter préventivement l'ostéoporose cortisonique en cas de traitement corticoïdes de moins d'1 mois. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70% de réponse en moyenne) mais de manière transitoire et il est clairement démontré qu'ils n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc formellement déconseillée car elle est grevée d'un risque élevé d'effet secondaire sans bénéfice sur le pronostic à long terme. La rechute du PTI à l'arrêt des corticoïdes imposent de recourir aux traitements de seconde ligne et ne doit pas déboucher sur la reprise d'une corticothérapie pendant une période prolongée. Les corticoïdes sont aussi utiles en courte cure au cours du PTI persistant ou chronique pour augmenter transitoirement le nombre de plaquettes lorsque la thrombopénie est symptomatique ou avant un acte invasif (chirurgie, endoscopie, extraction dentaire...).

- **Perfusion d'IgIV**

Elle est indiquée chez l'adulte uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes :

- ▶ Saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie avec un score hémorragique >8 (**annexe 3a**);
- ▶ Traitement des accidents hémorragiques aigus graves;

- Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient cortico-résistant avec plaquettes < 30 G/L (seuil requis variable selon le geste prévu);
- Préparation à l'accouchement chez une femme connue comme étant cortico-résistante (seuil souhaité > 50G/L pour l'accouchement et > 75G/L pour réaliser une péridurale);
- Contre-indication avérée aux corticoïdes : diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection bactérienne évolutive ou infection virale contre-indiquant l'utilisation des corticoïdes (herpès oculaire, zona...).

Ce traitement a une remarquable efficacité (80% des cas), rapide (1 à 3 jours) mais toujours transitoire limitée à 1 à 4 semaines au maximum. Du fait de son coût mais également de ses effets secondaires qui ne sont pas nuls, il doit donc être réservé aux situations où le syndrome hémorragique est menaçant. Il n'est pas justifié lorsque le syndrome hémorragique est de gravité intermédiaire, même si la thrombopénie est très profonde, en particulier chez un sujet jeune dès lors qu'il n'existe pas de comorbidité associée. Un score hémorragique peut être utilisé afin de réserver l'emploi des IgIV aux patients ayant un score hémorragique élevé. Chez l'adulte, une étude prospective réalisée par le centre de référence a montré que ce traitement devait être réservé aux malades ayant un score hémorragique supérieur à 8 (**annexe 3a**).

Chez l'adulte, la dose est de 1 g/kg/jour à J1. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance et en l'absence de remontée des plaquettes. Cette seconde injection doit être administrée dès J2 dans les formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Ce schéma thérapeutique permet une ascension plus rapide des plaquettes que le schéma à 0,4g/kg pendant 5 jours à réserver aux patients à risque d'insuffisance rénale (patients âgés ou ayant un des facteurs de risque suivant : fonction rénale perturbée, diabète, obésité, insuffisance cardiaque, prise de médicaments néphrotoxiques). Ce traitement est habituellement efficace pendant 1 à 4 semaines. Les IgIV, à l'instar de la corticothérapie, n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI. Il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1 mg/kg/j pendant les 18 jours suivant les perfusions d'IgIV augmente significativement la durée de la réponse. En l'absence de contre-indication aux corticoïdes ou de corticorésistance avérée du PTI, il est donc recommandé d'associer systématiquement aux IgIV une cure de prednisone de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/j à interrompre ensuite en quelques jours.

- **Perfusion intraveineuse d'Anti-D**

Ce traitement était proposé chez les patients Rhesus D(+) non anémiques et non splénectomisés. Il a été rapporté des accidents mortels d'hémolyse intravasculaire en particularité chez les patients âgés et l'utilisation de ce traitement est désormais exceptionnelle et réservée chez l'adulte à des situations d'impasse thérapeutique après avis spécialisé (pas d'AMM en Europe).

### **Chez l'enfant (annexe 2b):**

- En l'absence de **syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan 0 à 2) (**annexe 3b**) et si le nombre de plaquettes est supérieur à 10G/L, aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme, ou une lésion susceptible de saigner et/ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires ou si l'enfant est âgé de moins de 1 an. L'abstention thérapeutique peut ainsi être proposée durant plusieurs semaines ou mois pour les PTI persistants ou chroniques, avec un accompagnement adapté, en attendant la guérison spontanée de la maladie.
- Lorsqu'il existe un **syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan $\geq$ 3), ou que le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L, ou lorsque le contexte géographique ou socio-économique est défavorable ou si l'enfant est âgé de moins de 1 an, un traitement se justifie et l'on peut utiliser soit les corticoïdes sous la forme de prednisone (4 mg/kg/j 4 jours en 2 prises/j ou 2 mg/kg/j pendant une semaine puis arrêt sur 2 semaines) ou dexaméthasone *per os* à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours, soit les IgIV (0,8 à 1g/kg à J1 $\pm$ J3 en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution). L'effet des IgIV sur le nombre de plaquettes est un peu plus rapide que celui des corticoïdes. Une amélioration clinique des signes hémorragiques est parfois constatée, alors que le nombre de plaquettes reste bas, ce qui est l'objectif recherché. L'association d'une courte corticothérapie de 4 jours à une perfusion d'IgIV est également possible dans les formes les plus sévères.
- **Pour les PTI persistants ou chroniques** retentissant sur la qualité de vie, avec des signes cliniques ou hématologiques de sévérité (Buchanan  $\geq$ 3 ou nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L), en concertation avec le pédiatre spécialiste, un traitement par IgIV toutes les 3 semaines peut être proposé pour 2 à 4 mois, pour passer un cap de risque hémorragique, à réévaluer. De même, avant une situation programmée à risque hémorragique (chirurgie, endoscopie, etc...), une

perfusion d'IgIV 0,8 g/kg ou une courte cure de corticoïdes sur 4 jours peuvent être proposées à la demande.

- Perfusion intraveineuse d'anti-D : chez l'enfant de Rhésus D+, sans anémie, non splénectomisé, une dose unique d'anti-D (50 µg/kg) peut être considérée comme une option de première ligne, avec une efficacité et une tolérance comparables aux IgIV.
- En cas de **syndrome hémorragique menaçant** (score de Buchanan 4 ou 5), l'association de la prednisone aux IgIV, ou le traitement par corticoïdes à plus forte dose associé aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont justifiés. Une transfusion de plaquettes doit également être administrée dans les formes avec menace vitale immédiate (voir chapitre suivant).

### **Chez l'enfant comme chez l'adulte,**

<p><b><i>Une corticothérapie prolongée à forte dose est formellement déconseillée</i></b> car elle n'a pas d'influence sur l'évolution à long terme de la maladie et expose le patient à des effets secondaires graves.</p>
---

#### ***– Traitements des urgences vitales (enfant et adulte) (annexe 2a et 2b)***

Le traitement d'une urgence vitale au cours du PTI s'adresse aux patients présentant un saignement au niveau du système nerveux central ou du tube digestif (ou intra-abdominal) et/ou des voies génito-urinaires avec retentissement hémodynamique ou déglobulisation significative dans ces 2 dernières situations ou en préparation à une intervention chirurgicale urgente chez un malade sévèrement thrombopénique.

Dans ces situations, les **traitements de première ligne** doivent être utilisés en urgence et en combinaison : les transfusions de plaquettes qui trouvent ici leur seule indication indiscutable au cours du PTI doivent être associées aux corticoïdes et aux IgIV. D'autres traitements sont à discuter au cas par cas.

- **Transfusion de plaquettes**

Les transfusions de plaquettes sont habituellement jugées comme peu ou pas efficaces au cours du PTI car les plaquettes transfusées sont détruites

en quelques heures et le rendement transfusionnel à 24h est le plus souvent nul. Elles sont cependant formellement indiquées dans les situations d'urgence vitale car elles peuvent avoir un effet hémostatique immédiat, surtout lorsqu'elles sont administrées en association avec les corticoïdes et les IgIV, et ce même en l'absence d'augmentation significative du chiffre de plaquettes. Il est indiqué de répéter les transfusions de plaquettes toutes les 8h tant que le seuil de plaquettes n'est pas atteint. Ce seuil est à discuter au cas par cas avec le spécialiste et est variable selon les situations. Par exemple, en cas de saignement intracérébral, les transfusions de plaquettes visent à obtenir un seuil de 100 G/L jusqu'à stabilisation clinique et de 50G/L jusqu'à stabilisation de l'imagerie. Ce seuil pourra être diminué à 50 G/L en cas de saignement digestif ou gynécologique. Même en l'absence de rendement transfusionnel, le maintien des transfusions de plaquettes est indiqué dès lors que le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu en vu d'obtenir un effet hémostatique. L'indication respective des concentrés plaquettaires standards et des concentrés plaquettaires d'aphérèse est à discuter avec le centre de transfusion et dépasse l'objectif de ce document.

- **IgIV**

Elles seront administrées à la dose de 1g/kg à J1 à répéter à J2.

- **Corticoïdes**

Dans cette situation la méthylprednisolone à la dose de 15mg/kg/j sans dépasser 1 gramme peut être préférée à la prednisone à la dose de 1mg/kg/j en répétant les bolus de méthylprednisolone à J2 et à J3 avec ensuite un relais par la prednisone.

- **Les alcaloïdes de la pervenche**

On préfère la vinblastine à la dose de 5 à 10 mg IV (en intravasculaire strict car risque de nécrose cutanée si extravasation du produit) (utilisation hors-AMM) à la vincristine (AMM) à la dose de 1,4 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 2 mg en raison d'une meilleure tolérance de la vinblastine notamment digestive. Une nouvelle injection 10 jours plus tard pourra être discutée au cas par cas en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Chez l'enfant les doses sont respectivement de 1 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 2 mg pour la vincristine et de 6 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 4 mg pour la vinblastine. Les principaux effets secondaires sont liés à la neuropathie périphérique (paresthésie, constipation...).

- **Facteur VII activé (utilisation hors AMM)**

Ce traitement extrêmement coûteux n'a été rapporté comme efficace sur les signes hémorragiques que dans des observations isolées. Son utilisation



peut cependant être envisagée précocement, en association avec les transfusions de plaquettes, dans des situations d'extrême gravité avec mise en jeu immédiate du pronostic vital, en concertation avec le médecin spécialiste. La très courte demi-vie, le risque potentiel de thrombose et le coût élevé sont des facteurs limitants.

- **Agonistes du récepteur à la TPO**

Ce traitement peut être utilisé d'emblée à forte dose (hors AMM) soit par 75 mg/j d'eltrombopag chez l'adulte soit par romiplostim en injection sous-cutanée hebdomadaire par 10 µg/kg chez l'adulte ou chez l'enfant. Un tel traitement peut être envisagé uniquement dans les formes les plus graves avec échec des mesures thérapeutiques antérieures et après avis spécialisé et/ou pluridisciplinaire. Le délai d'action peut être de quelques jours avec une amélioration des symptômes hémorragiques qui précède souvent l'amélioration du taux de plaquettes, il est possible de continuer le traitement par agonistes de la TPO jusqu'à normalisation clinique et du nombre de plaquettes, en prenant garde au risque de thromboses.

- **Rituximab**

De même, un traitement par rituximab peut être rapidement envisagé en cas d'échec des mesures thérapeutiques précédentes et ce bien que l'efficacité attendue ne soit pas immédiate.

- **Mesures générales**

En cas d'urgence, il faut :

- ▶ Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie;
- ▶ Suspendre si cela est possible les traitements anti-agrégants ou anticoagulants;
- ▶ Contrôler la pression artérielle;
- ▶ Éviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, rasage, gaz du sang artériels, injections intramusculaires, etc...);
- ▶ Discuter précocement avec un chirurgien, ou un radiologue interventionnel, un geste pour éventuellement assurer l'hémostase (neuro-chirurgie, embolisation).

– ***Traitements de seconde ligne (enfants et adultes)  
(annexe 4a et 4b)***

- **Objectif des traitements de seconde ligne**

L'objectif des traitements de seconde ligne est de **maintenir durablement un nombre de plaquettes > 30 G/L**, voire > 50 G/L en cas de traitement anti-aggrégant et/ou anticoagulant concomitant et/ou chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidités associées majorant les risques hémorragiques telle qu'une insuffisance rénale ou une HTA mal équilibrée. Un nombre de plaquettes plus bas peut toutefois être toléré, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur à la corticothérapie ou aux IgIV, ce qui permet alors d'augmenter rapidement et transitoirement le chiffre de plaquettes en cas de survenue d'un saignement ou si le contexte l'exige (intervention chirurgicale programmée par exemple).

- **Traitement chirurgical: splénectomie**

Il s'agit du seul traitement dont le caractère curateur est actuellement établi chez l'enfant comme chez l'adulte avec un taux de succès attendu de 65%. Il existe un risque de rechute évalué à 15% mais qui peut n'être que transitoire. En dehors des très rares situations d'urgence vitale avec résistance aux autres traitements (à discuter avec les spécialistes), **la splénectomie ne doit être considérée qu'après au moins 12 mois d'évolution** puisqu'il persiste avant ce délai des chances de guérison spontanée, chez l'enfant comme chez l'adulte. Chez l'enfant, la recommandation est d'attendre un âge supérieur à 5 ans et l'échec d'une ou deux lignes de traitements préalables en raison d'une majoration du risque infectieux de la splénectomie chez le petit enfant.

L'intérêt prédictif de l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes sur l'efficacité de la splénectomie est discuté. Sa réalisation est contraignante (peu de centres agréés en France, déroulement sur 5 jours). Certains préconisent toutefois la réalisation systématique de cet examen avant splénectomie en récusant la chirurgie en l'absence de séquestration splénique pure sur les épreuves isotopiques (destruction hépato-splénique ou hépatique pure voire intravasculaire). La splénectomie peut cependant être parfois efficace même dans ces situations et elle permet chez certains patients de restaurer l'efficacité de traitements qui s'avéraient inefficaces avant la splénectomie.

Lorsque les conditions anatomiques le permettent, elle est réalisée par cœlioscopie d'autant que des données historiques suggèrent que cette voie d'abord entraînerait moins de complications post-opératoires que la splénectomie à « ciel ouvert ». D'éventuelles rates accessoires doivent également être retirées car elles peuvent être à l'origine d'une rechute du

PTI à distance de la splénectomie initiale. La splénectomie augmente le risque d'infection grave voir fulminante à germes encapsulés, en particulier à pneumocoque et ce risque accru perdure tout le long de la vie. Ces infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital peuvent en effet être de survenue très tardive plusieurs décennies après le geste, ce qui nécessite impérativement le respect à vie de mesures de prévention adaptées en n'oubliant pas la vaccination en particulier anti-pneumococcique qui doit idéalement être réalisée au moins 15 jours avant le geste chirurgical (**annexe 7**). La splénectomie expose également à un risque accru sur long terme de thrombose veineuse et/ou artérielle qui doit inciter à la prescription d'une anticoagulation prophylactique en cas de situation à risque (intervention chirurgicale, immobilisation, etc...). Il est important de sensibiliser le patient aux risques d'infections et de thromboses et une carte d'information doit lui être remise.

- **Traitements médicaux de seconde ligne chez l'enfant et chez l'adulte**

Une grande variété de traitements médicaux a été proposée mais très peu ont été validés par des essais contrôlés randomisés. La stratégie thérapeutique reste donc discutée au cas par cas et doit être personnalisée. Certaines associations de traitements s'accompagnent d'un risque accru de toxicité infectieuse. Certains traitements qui peuvent avoir une efficacité retardée nécessitent d'être évalués sur une durée parfois prolongée de 3-4 mois, en s'aidant de dosages pharmacologiques lorsqu'ils sont disponibles et validés pour en optimiser l'équilibre bénéfice/risque, en particulier chez l'enfant. Cette complexité dans les indications justifie qu'un avis soit pris dans les cas les plus complexes auprès d'un médecin interniste, d'un hématologue ou d'un pédiatre spécialiste habitué à prendre en charge cette pathologie. Un avis pourra être pris auprès du réseau des centres de référence/compétence pour les cas les plus complexes, en particulier en cas de résistance aux traitements de seconde ligne.

*Les différentes possibilités thérapeutiques disponibles sont présentées par ordre alphabétique ce qui ne préjuge pas de leur importance et de leur logique hiérarchique de prescriptions respectives.*

- ▶ **Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)**

Le mécanisme physiopathologique du PTI ne repose pas uniquement sur une destruction périphérique accrue des plaquettes par les macrophages spléniques par le biais d'auto-anticorps. Il est établi qu'il existe également un défaut relatif de production médullaire des plaquettes. Le romiplostim et l'eltrombopag ont obtenu l'AMM dans l'indication PTI chronique, chez l'adulte y compris chez le patient non splénectomisé. Chez l'enfant,

l'eltrombopag a obtenu l'AMM chez l'enfant de plus de un an atteint de PTI chronique, et les études sont en cours pour le romiplostim.

Leur mode d'action est fondé sur une stimulation du récepteur de la TPO (principale facteur de croissance et de différenciation *in vivo* de la lignée mégacaryocytaire).

Ces médicaments ont montré, au cours d'essais prospectifs randomisés, qu'ils pouvaient augmenter significativement le nombre de plaquettes chez plus de 70% des patients atteints d'un PTI chronique en échec d'un traitement de première ligne. Leur mécanisme d'action étant fondé sur une augmentation de la production des plaquettes et non sur une immunomodulation ou une immunosuppression visant à faire disparaître le phénomène d'auto-immunité, leur effet n'est le plus souvent que suspensif. Des données récentes suggèrent néanmoins qu'en cas de réponse, un maintien de la réponse pourrait être observé malgré l'arrêt du traitement chez 10 à 15% des patients. Ces données devront être confirmées par des travaux prospectifs. L'eltrombopag et le romiplostim n'ayant pas le même site de fixation au niveau du récepteur de la TPO, ceci pourrait expliquer pourquoi en cas d'inefficacité de l'un des deux agonistes, il existe 50% de chance d'obtenir une réponse à l'autre agoniste en cas de changement d'agoniste (« switch »). Un changement d'agoniste du récepteur de la TPO mérite donc d'être essayé en cas d'échec ou de survenue d'effet secondaire avec l'un des deux agonistes actuellement disponibles. Les agonistes de la TPO peuvent entraîner des dépôts réticuliniques médullaires mais les dernières données sont rassurantes, cette complication apparaissant rare et réversible à l'arrêt du traitement. Les agonistes du récepteur de la TPO doivent être évités chez des patients ayant des antécédents de thrombose et leur innocuité à long terme en cas d'administration très prolongée reste à démontrer. Ces traitements remarquablement efficaces ont profondément changé la prise en charge du PTI. Il faut néanmoins souligner que nous manquons de données sur la toxicité à long terme de ces médicaments en cas d'administration très prolongée en gardant à l'esprit que le récepteur de la TPO est largement exprimé par d'autres cellules de l'hématopoïétiques, y compris sur les cellules souches hématopoïétiques. La relative facilité d'utilisation de ces traitements et l'obtention récente d'une AMM chez les patients non splénectomisés ne doivent pas conduire à une inflation de l'utilisation de ces produits dont la prescription relève toujours d'un avis spécialisé ce d'autant que leur coût est élevé. Chez l'enfant, les données en terme de rapport bénéfice/risque actuellement disponibles sont comparables à celle observées chez l'adulte mais l'utilisation des agonistes du récepteur de la TPO doit être validée en RCP et être réservée à l'échec d'une ou deux lignes de traitements préalables, et être limitée dans le temps.

#### ► **Azathioprine**

Agent immunosuppresseur, il est utilisé habituellement dans la prévention du

rejet de greffe et dans différentes maladies auto-immunes et inflammatoires. La dose habituelle est de 2 mg/kg/jour. L'efficacité de ce traitement est lente, ce qui nécessite de le poursuivre au moins 3 à 6 mois avant de conclure à un échec. Son utilisation relève d'un avis spécialisé. L'azathioprine a l'AMM dans le PTI de l'enfant et de l'adulte. Chez l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. Chez l'enfant, un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé (polymorphisme de la TPMT, 6 TGN et 6 MMP). La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.

▸ **Cyclophosphamide** (utilisation hors AMM)

Agent alkylant puissant causant de nombreux effets indésirables avec en particulier un rôle carcinogène clairement démontré au niveau vésical, mais également un effet leucémogène à long terme, un risque de myélosuppression et un risque d'aménorrhée ou d'azoospermie définitives qui rendent son utilisation difficile chez les sujets jeunes. Son utilisation relève donc d'un avis spécialisé et doit être réservée aux rares formes de PTI sévères réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne. Les risques oncologiques contre-indiquent ce médicament chez l'enfant sauf au cours des très rares formes très sévères résistantes aux autres traitements.

▸ **Ciclosporine A** (utilisation hors AMM)

La ciclosporine A est utilisée à la dose de 2,5 à 4 mg/kg/jour au cours du PTI, soit seule, soit en association avec la prednisone. Chez l'adulte, la sévérité des effets secondaires potentiels (HTA, insuffisance rénale, nombreuses interactions médicamenteuses) incite à réserver ce traitement aux patients réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne, et après avis spécialisé. Chez l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. Un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé (dosages résiduels) ; la durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.

▸ **Danazol** (utilisation hors AMM)

Le danazol est un agoniste des androgènes. Ce traitement de fond peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie. Il serait plus efficace chez le sujet âgé et nécessite d'être administré de façon prolongée (jusqu'à 1 an pour certains) avant de conclure à son inefficacité. Il est utilisé

à une posologie  $\leq 400$  mg/j. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'adénome de prostate ou de cancer de prostate et a une toxicité hépatique surtout en cas d'utilisation prolongée. Un rôle carcinogène hépatique a en effet été suspecté mais non formellement démontré. Il peut avoir un effet virilisant très gênant, en particulier chez l'enfant (y compris le petit garçon) et chez la femme jeune. Enfin il peut entraîner des accidents thrombotiques.

▸ **Dapsone** (utilisation hors AMM)

La dapsonne est un sulfamide anti-lépreux qui agirait au cours du PTI en partie par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Elle entraîne en effet une hémolyse modérée qui serait à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps. Elle agirait également par un effet immunomodulateur via l'IL8. Le délai d'action est habituellement de 2 à 4 semaines. A l'instar du danazol, il peut s'agir d'une solution d'attente après échec d'un traitement de première ligne avant d'envisager une éventuelle splénectomie. Comme le danazol, il a néanmoins peu de chance d'être efficace chez des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire à la splénectomie. En cas de réponse, le maintien d'une faible dose permet parfois d'obtenir des réponses très prolongées.

Ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD (10% des hommes afro-américains, 1-2% des méditerranéens) et d'intolérance connue aux sulfones. Un dosage de l'activité G6PD est donc recommandé avant d'instaurer le traitement.

La dose habituelle chez l'adulte ou le grand enfant est d'un comprimé à 100 mg/jour. Le principal effet secondaire observé dans 7% des cas est un risque d'hypersensibilité cutanée se manifestant par de la fièvre, une éruption cutanée diffuse et parfois des adénopathies et pouvant dans les formes les plus sévères donner un tableau de syndrome « DRESS ». Le patient doit être averti du risque d'hypersensibilité notamment cutanée inhérent à cette famille médicamenteuse survenant habituellement toujours en début de traitement et impliquant son arrêt immédiat. Le pronostic est très favorable dès lors que l'arrêt du traitement est rapide. La coprescription initiale d'une courte corticothérapie en début de traitement limiterait le risque d'accident d'hypersensibilité grave.

La surveillance biologique consiste à dépister l'apparition d'une hémolyse importante et à surveiller les transaminases. La ferritinémie doit être dosée périodiquement car la dapsonne contient du fer. Enfin il existe un risque de méthémoglobinémie pouvant justifier pour certaines équipes une surveillance de la méthémoglobinémie.

▸ **Hydroxychloroquine** (utilisation hors AMM)

Elle est efficace lorsque le PTI complique l'évolution du lupus ou lorsqu'il existe des anticorps antinucléaires à un titre significatif (> 1/160). En association avec la prednisone à faible dose, elle permet en effet d'obtenir une augmentation significative du chiffre de plaquettes qui ne survient souvent qu'après plus de 3 à 4 mois de traitement. En l'absence de réponse initiale, il faut donc se garder d'interrompre trop rapidement le traitement. En revanche, elle n'a jamais fait la preuve de son efficacité au cours du PTI primaire chez l'adulte.

▸ **Mycophénolate mofétil** (utilisation hors AMM)

Cet immunosuppresseur est habituellement utilisé dans la prévention du rejet de greffe cardiaque, rénale ou hépatique et dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes. Il est administré à dose progressivement croissante pour atteindre la dose habituelle de 1000 mgx2/jour. Il est mieux toléré que le cyclophosphamide au plan infectieux mais des accidents infectieux opportunistes sévères (néphropathie associée au virus BK et leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC) ont été rapportés de même qu'une toxicité hématologique (cytopénies). Il est formellement contre-indiqué chez la femme allaitante et chez la femme enceinte et des mesures d'informations spécifiques doivent être délivrées aux femmes en âge de procréer. Son utilisation relève d'un avis spécialisé et doit être réservée aux formes les plus sévères réfractaires à la splénectomie et aux autres thérapeutiques.

Chez l'enfant, il peut être utilisé à la posologie de 600 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour; c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie: un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé (AUC). La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.

▸ **Rituximab** (recommandation temporaire d'utilisation délivrée par l'ANSM chez l'enfant comme chez l'adulte).

Le rituximab est un anticorps monoclonal (anti-CD20) dirigé contre les lymphocytes B. Ce traitement permet d'obtenir une réponse initiale rapide dans un délai de 2 à 8 semaines dans 60% des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie. Les rechutes sont fréquentes avec un taux de réponse de 40% à 2 ans et 20 à 30% à 5 ans. Il n'existe pas de critère prédictif de réponse suffisamment solide pour sélectionner les malades qui pourraient bénéficier en priorité de ce traitement.

Le profil de tolérance est satisfaisant. Les craintes initiales concernant le risque d'infection mortelle du système nerveux central à virus JC (LEMP) rapportées au cours d'autres maladies auto-immunes chez des patients ayant été traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur lourd et prolongé n'ont pas été confirmées au cours du PTI où ce risque est exceptionnel (2 cas rapportés dans la littérature pour probablement plusieurs dizaine de milliers de patients traités).

Les effets indésirables connus sont :

- Pendant l'administration du produit : un risque allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance hémodynamique rapprochée pendant et quelques heures après la perfusion, en particulier lors de la première injection. Ce risque est partiellement prévenu par l'administration d'une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse qui en l'absence de contre-indication doit être systématique. Il existe également au décours de la perfusion du médicament un risque rare de maladie sérique.
- Un risque non évalué mais probablement très faible de tératogénicité justifie la mise en place d'une contraception orale tout au long du traitement et en théorie pendant 12 mois après son arrêt.
- Le risque de neutropénie retardée habituellement transitoire et non symptomatique. Ce risque est très rare lorsque le rituximab est utilisé au cours des maladies auto-immunes.
- Des hypogammaglobulinémies prolongées parfois retardées de plusieurs années après l'injection pouvant être en rapport avec un déficit immunitaire commun variable ou chez l'enfant avec un ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) révélé par l'injection de rituximab. Il est recommandé de réaliser de manière annuelle et pendant plusieurs années après l'administration du produit une électrophorèse des protéines ou un dosage pondéral des immunoglobulines.
- Un risque infectieux faible mais nécessitant un suivi post-traitement prolongé. Il existe un risque de réplication virale chez les patients porteur du virus de l'hépatite B chez qui ce traitement est contre-indiqué. La vérification du statut sérologique vis-à-vis du virus de l'hépatite B est donc nécessaire avant traitement. Un traitement antiviral préventif est conseillé par certain quand le patient est porteur d'anticorps anti-HBs.

Le schéma thérapeutique initial était de 4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines mais il a été démontré **chez l'adulte** que l'administration de deux injections à 14 jours d'intervalle d'une dose fixe de 1000 mg indépendante du poids était aussi efficace et bien tolérée. Ce schéma d'administration en 2 injections est désormais conseillé.



En l'absence de réponse, il a été démontré qu'il n'y a pas d'intérêt à administrer une nouvelle cure de rituximab. En revanche, en cas de rechute après une réponse initiale, une nouvelle cure de rituximab permet d'obtenir la même durée de réponse dans 70% des cas. Une nouvelle cure peut donc être envisagée mais il faut souligner qu'en l'absence de données sur la sécurité d'emploi du rituximab en cas de cures itératives au cours du PTI, cette stratégie ne doit être proposée que dans des situations particulières telles qu'un patient réfractaire aux autres traitements de seconde ligne ou chez qui la présence de comorbidités contre-indiquent d'autres traitements.

Si ce traitement est administré chez un patient non splénectomisé, il est nécessaire de vacciner le patient avant le traitement par anti CD20 avec le vaccin Prevenar 13<sup>®</sup> suivi 2 mois plus tard par une injection de Pneumo23<sup>®</sup>. Si la situation ne permet pas d'attendre 2 mois, on se contentera d'administrer le Prevenar13<sup>®</sup> en essayant d'attendre au moins 15 jours avant d'injecter la première dose de rituximab. On associera une vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* (ACT-HIB) et contre les différents sérotypes de méningocoques chez les sujets jeunes.

Les vaccins viraux vivants sont contre-indiqués au cours du traitement par rituximab.

**Chez l'enfant**, les données d'équilibre bénéfiques/risques sont comparables. Il est recommandé de compléter le bilan immunitaire, en milieu spécialisé, à la recherche d'un déficit immunitaire primitif, avant de commencer un traitement par le rituximab. Le schéma thérapeutique habituel reste de 4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines mais comme chez l'adulte, pour les grands enfants de plus de 40kg, un schéma de 1000 mg en 2 injections à 14 jours d'intervalle, peut être proposé. Une substitution par IgIV peut être nécessaire pendant quelques mois en cas de survenue d'une hypogammaglobulinémie profonde secondaire qui devra systématiquement être recherchée, et qui peut révéler un déficit immunitaire primitif sous jacent (ALPS, autre...).

– ***Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'adulte (annexe 4a)***

Au décours des traitements de première ligne, la stratégie à adopter en cas de rechute n'est pas parfaitement codifiée ni consensuelle. Le traitement de référence des formes chroniques évoluant depuis plus de 12 mois a longtemps été la splénectomie mais l'apparition de nouvelles voies thérapeutiques, en particulier le rituximab et les agonistes de récepteur de la

TPO, a profondément modifié la stratégie thérapeutique, sans oublier des traitements plus anciens tels que la dapsons ou le danazol qui gardent toute leur place dans l'arsenal thérapeutique malgré l'absence d'AMM. En revanche, l'indication des immunosuppresseurs est désormais plus rare et ces traitements sont habituellement réservés à l'échec des thérapeutiques précédentes, splénectomie comprise. Ce dernier point est cependant discutable et dans certains pays comme la Grande Bretagne, certaines équipes préfèrent utiliser les immunosuppresseurs et en particulier le MMF avant la splénectomie. Il n'existe donc pas de consensus clair sur la place respective de ces différents traitements.

**Le traitement doit donc être personnalisé** en tenant compte de l'âge, des comorbidités, du mode de vie du patient (activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme), de l'adhérence au traitement, des préférences du patient et sans oublier le coût du traitement qui constitue un enjeu économique important pour la collectivité.

Les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques sont résumés dans l'**annexe 5** et les critères de choix en fonction de ces différents paramètres sont résumés dans l'**annexe 6**.

Dans les rares cas de PTI multiréfractaires résistants aux traitements de deuxième ligne incluant la splénectomie, les deux agonistes du récepteur de la TPO (switch inclus) et le rituximab, il peut y avoir une mise en jeu du pronostic vital et une altération considérable de la qualité de vie. La prise en charge thérapeutique repose alors sur des **associations thérapeutiques** qui relèvent d'un avis spécialisé. Le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront prendre l'avis du centre de référence et du réseau de centres de compétence. Un travail conduit par le centre de référence suggère que dans cette situation, la stratégie la plus efficace pourrait être d'associer un agoniste du récepteur de la TPO à un immunosuppresseur.

#### – **Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'enfant (annexe 4b)**

Chez l'enfant, une guérison spontanée du PTI est longtemps possible, même dans les formes chroniques. En l'absence de signe de gravité clinique ou hématologique et/ou de retentissement sur la qualité de vie, les traitements de première ligne (IgIV, ou courtes cures de corticoïdes) peuvent être proposés pendant de nombreux mois ou années, à la demande ou programmés.

Dans les rares formes sévères, l'hydroxychloroquine (en particulier en cas de PTI associé à un lupus), les traitements immunosuppresseurs, ou les

agonistes du récepteur de la TPO ont leur place, pour éviter ou retarder la splénectomie, qui reste le meilleur traitement curatif publié.

**La stratégie d'utilisation de chacun de ces traitements n'est pas codifiée, et reste personnalisée en fonction du contexte clinique et d'une concertation en RCP pour les traitements hors AMM.**

Les recommandations sont d'utiliser ces traitements en monothérapie, de surveiller les paramètres pharmacocinétiques éventuels, d'attendre au minimum 3 mois avant de parler d'échec, de limiter la durée du traitement à 18 mois-2 ans, et d'enregistrer les données d'efficacité et de tolérance auprès du centre de référence.

– **Traitements adjuvants à visée symptomatique (enfants et adultes)**

- **Acide tranexamique**

Cet agent hémostatique peut-être utile notamment en cas de règles abondantes chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L.

Par voie orale, chez l'adulte : la dose est, selon les cas à traiter, de 2 à 4 g/24h à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour). Chez l'enfant, la dose est de l'ordre de 20mg/kg/jour en 2 à 3 prises.

- **Acétate de desmopressine (Minirin®)** (utilisation hors AMM)

Il permettrait de diminuer les saignements muqueux. Il est nécessaire d'avoir au préalable éliminé une maladie de Willebrand de type IIb.

### **3. Grandes lignes du traitement au cours du PTI associé à d'autres pathologies**

#### **3.1 Lupus**

Une thrombopénie peut compliquer l'évolution d'un lupus. Elle est alors parfois associée à une anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chaud, constituant alors un syndrome d'Evans. Le traitement repose alors en priorité sur l'hydroxychloroquine associée à la prednisone. Contrairement au PTI primaire, la prednisone à faible dose (moins de 0,15 mg/kg/j) en association à l'hydroxychloroquine peut être efficace au cours du lupus alors qu'il faut rappeler qu'au cours du PTI primaire, la poursuite d'une

corticothérapie au long cours est formellement déconseillée. Il faut également souligner que l'hydroxychloroquine met souvent plusieurs mois pour agir et qu'il ne faut donc pas interrompre trop rapidement le traitement en l'absence de réponse initiale. Avant de conclure à l'inefficacité de l'hydroxychloroquine, il est utile de vérifier son dosage sérique permettant ainsi de s'assurer que l'observance thérapeutique est correcte et d'augmenter éventuellement la posologie en cas de dosage dans la zone infrathérapeutique. En cas d'échec de l'hydroxychloroquine, le rituximab (RTU) est une option efficace et bien tolérée d'après l'expérience du centre de référence portant sur plus de 60 patients. En cas d'échec, la place respective des agonistes du récepteur de la TPO, de la splénectomie et des immunosuppresseurs est débattue et sera discutée au cas par cas. Il faut souligner que les agonistes du récepteur de la TPO doivent être utilisés avec prudence au cours du lupus en raison d'un risque potentiel de thrombose qui a été mal évalué dans cette situation, surtout s'il existe des anticorps antiphospholipides à fort titre. De même, la splénectomie doit être évitée en raison d'un risque infectieux et de risques de thrombose très probablement majorés dans ce contexte, en particulier en présence d'anticorps antiphospholipides. Il a d'autre part été suspecté que la splénectomie pourrait majorer le risque de poussée lupique et de vascularite ce qui conduit de nombreuses équipes à proposer l'utilisation des immunosuppresseurs avant la splénectomie en considérant cette dernière comme un traitement de dernier recours.

Dans les situations d'urgence, les IgIV et les corticoïdes à forte dose ont une efficacité similaire à celle observée au cours du PTI primaire.

### **3.2 Syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

Une thrombopénie habituellement modérée (voisine de 100 G/L) est fréquente au cours du SAPL. Elle ne justifie habituellement pas de mesures thérapeutiques particulières. Rappelons que le seuil de plaquettes souhaité pour autoriser sans crainte un traitement par antiagrégant ou par anticoagulant est de 50 G/L. Lorsque la thrombopénie est profonde et justifie un traitement, les mesures thérapeutiques sont sensiblement identiques à celles proposées au cours du lupus en évitant les agonistes du récepteur de la TPO et la splénectomie. Le danazol devra également être évité en raison du risque thrombogène des androgènes. Chez un patient atteint de SAPL ayant déjà thrombosé et chez qui l'indication des anticoagulants est requise, les agonistes de la TPO ne sont pas formellement contre-indiqués dès lors que le malade est correctement anticoagulé. En cas d'indication des anticoagulants, rappelons également qu'il faut encore privilégier l'utilisation des antivitamines K par rapport à celle

des anticoagulants directs dont l'utilisation n'est pas validée au cours du SAPL.

### **3.3 Déficit immunitaire commun variable (DICV) de l'adulte**

Les cytopénies autoimmunes sont les plus fréquentes complications autoimmunes qui peuvent être observées au cours du DICV. Leur survenue justifie clairement d'être prise en charge par des équipes spécialisées, d'autant que ce groupe hétérogène de pathologies commence à être mieux caractérisé sur le plan génétique, ce qui peut donner lieu à des thérapeutiques spécifiques. La corticothérapie et les IgIV restent les traitements de première ligne en cas d'urgence. En revanche, les IgIV à dose substitutive ne sont habituellement pas efficaces sur la thrombopénie. En cas de PTI persistant ou chronique, la corticothérapie prolongée est formellement déconseillée. Le rituximab est remarquablement efficace mais expose à une aggravation de l'hypogammaglobulinémie. En cas d'utilisation du rituximab, il est indispensable de mettre en route un traitement substitutif par immunoglobulines, même si le patient n'a pas présenté jusqu'ici de complications infectieuses. Ce risque infectieux du rituximab conduit certains à proposer plutôt les agonistes du récepteur de la TPO mais la stratégie thérapeutique dans ce contexte reste débattue. La splénectomie doit en théorie être évitée en raison d'une potentielle augmentation du risque de sepsis fulminant à germes encapsulés, même si ce risque théorique n'a pas été confirmé par les données de la littérature.

### **3.4 Déficit immunitaire primitif de l'enfant**

Une cytopénie autoimmune peut révéler ou compliquer l'évolution d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant qu'il convient de rechercher en cas de contexte clinique évocateur ou avant toute escalade thérapeutique. En particulier un ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) lié à un défaut d'apoptose, est suspecté devant une lymphoprolifération ganglionnaire d'allure réactionnelle, d'une splénomégalie et d'une hypergammaglobulinémie. Dans ce contexte, le rituximab est déconseillé car il s'accompagne d'une hypogammaglobulinémie résiduelle prolongée, la splénectomie est déconseillée car elle s'accompagne d'un excès de sepsis à pneumocoques, et le traitement repose en priorité sur les immunosuppresseurs. Le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies relèvent d'équipes spécialisées.

### **3.5 Infection par le VIH**

Depuis le développement des traitements antiviraux hautement actifs, les cas de PTI associés à l'infection par le VIH sont devenus beaucoup plus rares. Le traitement repose en priorité sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux. Dans les rares cas ou malgré ces mesures, le PTI reste actif, l'expérience acquise au début de l'épidémie montre que la splénectomie était possible, efficace et globalement bien tolérée. Le rituximab peut être utilisé mais doit être évité, en particulier lorsqu'il existe une maladie de Kaposi associée à une infection par HHV8. Nous n'avons pas de données solides sur la sécurité d'emploi et l'efficacité des agonistes du récepteur de la TPO dans ce contexte.

### **3.6 Infection par le VHC**

Contrairement à l'infection par le VIH, les liens potentiels entre infection par le VHC et PTI sont incertains, de nombreuses thrombopénies considérées comme immunologiques pouvant être simplement satellites d'une fibrose hépatique en dehors de tout mécanisme immunologique auto-immun. En cas de thrombopénie profonde d'allure immunologique, le traitement repose en priorité sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux et en particulier les nouveaux antiprotéases. Dans les rares cas ou malgré ces mesures, le PTI reste actif, la splénectomie est possible, efficace et globalement bien tolérée. Elle expose cependant à un risque de thrombose porte, surtout s'il existe une hépatopathie sévère associée. De même, plusieurs études ont montré l'efficacité de l'eltrombopag (agonistes du récepteur de la TPO) dans ce contexte mais avec une majoration du risque de thrombose porte.

## **4. Grossesse et PTI**

Une aggravation du PTI est observée dans 30% des cas, en particulier à partir du deuxième trimestre, et la nécessité de faire remonter les plaquettes à un seuil supérieur à 50 à 75 G/L au moment de l'accouchement justifie d'administrer un traitement dans la moitié des cas, surtout en fin de grossesse. Il existe de plus un risque de thrombopénie néonatale. En conséquence la prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de PTI doit se faire par une équipe médico-obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation et en étroite collaboration avec l'hématologue ou le médecin interniste. Il faut néanmoins souligner que les accidents hémorragiques graves sont rares et que dans près de 90% des cas, le statut évolutif du PTI 6 mois après l'accouchement est similaire à celui observé avant la grossesse. Une grossesse est donc possible chez la grande majorité des patientes atteintes de PTI mais le désir de grossesse devra être

discuté entre le couple et le spécialiste en charge de la patiente. Pendant la grossesse, le risque d'hémorragie fœtale est exceptionnel et le risque d'hémorragie maternelle n'est pas augmenté. **Les indications thérapeutiques rejoignent donc celles utilisées en dehors de la grossesse et il faut absolument éviter une escalade thérapeutique inutile.** En revanche, il est nécessaire d'anticiper afin qu'au moment de l'accouchement, la numération plaquettaire soit à un chiffre minimal de 75 G/L permettant la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité ou à minima de 50 G/L pour limiter les risques d'hémorragie de la délivrance. Une surveillance rapprochée de la numération plaquettaire est donc nécessaire, spécialement lors du 3<sup>e</sup> trimestre, avec un rythme qui devra être adapté à l'importance de la thrombopénie et à la présence éventuelle de manifestations hémorragiques. Cinq à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement, une patiente n'ayant pas un nombre de plaquettes suffisant recevra selon le degré de corticosensibilité du PTI: soit un traitement par prednisone orale 1 mg/kg/jour, soit un traitement par IgIV 1 g/kg/jour J1 éventuellement renouvelable à cette même dose à J3, éventuellement associé à une courte cure de corticoïdes. A ce stade, une étroite collaboration entre le médecin interniste ou hématologue et l'équipe obstétricale est indispensable. La voie d'accouchement doit être conditionnée uniquement par des raisons gynéco-obstétricales et non par le nombre de plaquettes de la mère. Les manœuvres traumatisantes pour l'enfant (dont il est impossible de prédire le niveau de thrombopénie *in utero*) sont à éviter: surtout ventouses et à un moindre degré forceps, électrodes de scalp. Les médicaments destinés à traiter la thrombopénie maternelle en période pré et périnatale (corticoïdes, IgIV) n'ont pas d'effet démontré sur une éventuelle thrombopénie fœtale et néonatale.

Les principaux médicaments utilisables pendant la grossesse sont les corticoïdes et les IgIV. Un traitement par dapsone ou hydroxychloroquine initié avant la grossesse et efficace peut être maintenu pendant celle-ci. Certains traitements sont contre-indiqués et en particulier les agonistes du récepteur de la TPO en raison de l'absence de données disponibles et en soulignant que ces traitements passent la barrière placentaire. L'utilisation du rituximab est également déconseillée compte tenu du risque d'hypogammaglobulinémie néo-natale surtout si le traitement est administré au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Une thrombopénie néonatale toujours transitoire est observée dans 10 à 20% des cas et doit être systématiquement recherchée chez le nouveau-né à la naissance puis avant le 5<sup>ème</sup> jour en raison du risque de thrombopénie néonatale retardée, même lorsque la mère a un antécédent de PTI considéré comme guéri. Le facteur de risque de survenue d'une thrombopénie néonatale le mieux démontré est un épisode de thrombopénie

néonatale lors d'une grossesse antérieure. La sévérité du PTI est également associée à un risque plus élevé de thrombopénie néonatale de même que dans certaines études, un antécédent de splénectomie. Celle-ci est rarement compliquée de saignement et régresse toujours en quelques semaines mais elle peut justifier un traitement par IgIV ±transfusion de plaquettes lorsqu'elle est inférieure à  $20 \times 10^9/L$ .

## 5. Vaccinations

Le programme vaccinal obligatoire d'un enfant atteint de PTI doit être autant que possible respecté, en concertation avec le médecin spécialiste.

L'utilisation de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints de PTI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé. Chez l'enfant, la question de la vaccination par le ROR, chez un enfant non immunisé, ou qui n'a reçu qu'une des 2 injections recommandées, est à discuter au cas par cas avec le médecin spécialiste.

Avant une splénectomie ou un traitement par le rituximab, une vaccination anti-pneumococcique est fortement recommandée (voir précédemment) ainsi qu'une vaccination anti-*haemophilus* et anti-méningococcique (en particulier chez l'enfant pour le méningocoque). Le recours à d'autres vaccins inactivés n'est pas formellement contre-indiqué mais en l'absence de données disponibles dans la littérature, toute question inhérente à la vaccination doit être discutée au cas par cas **avec le médecin spécialiste référent** du patient qui jugera de l'opportunité de la vaccination en fonction du rapport bénéfique/risque. Concernant la vaccination antigrippale, il faut souligner qu'une étude prospective cas/témoin menée chez l'adulte en France a montré que l'incidence du PTI est inférieure dans la population vaccinée, suggérant un caractère protecteur de cette vaccination sur la survenue du PTI.



## **6. Suivi du purpura thrombopénique immunologique chronique**

### **6.1 Objectifs**

- préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression puis maintien de la rémission);
- dépister et prendre en charge précocement les complications infectieuses, les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ainsi que l'émergence d'une autre maladie auto-immune;
- limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées au PTI et aux éventuelles maladies immunologiques associées ou liées aux traitements;
- limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles.

### **6.2 Professionnels impliqués**

Le suivi du patient atteint de PTI chronique doit être réalisé par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue d'adulte ou pédiatre) et par le médecin traitant et le médecin du centre hospitalier de proximité dans une étroite collaboration.

### **6.3 Rythme et contenu des consultations**

La fréquence de suivi doit être adaptée à l'état clinique.

Chez les patients stables avec ou sans traitement (plaquettes supérieures à 30 G/L), la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant peut être envisagée à un rythme de tous les 2 à 3 mois.

Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront prendre l'avis du centre de référence ou du réseau de centres de compétence et l'augmentation de la fréquence des consultations pourra être nécessaire.

### **6.4 Surveillance para-clinique**

#### **► Suivi du PTI**

La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par le terrain, l'importance de la thrombopénie et l'existence de signes

hémorragiques et peut aller d'une surveillance très rapprochée (1 à 2 fois par semaine en période instable pour surveiller l'efficacité d'un traitement nouvellement institué chez un patient ayant une thrombopénie profonde symptomatique) jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable. Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser une NFS en cas de saignement ou avant chaque manœuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire), et de commenter cette NFS avec un médecin qui connaît sa pathologie.

► **Suivi du traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs**

- Kaliémie, glycémie, croissance chez l'enfant et minéralisation osseuse
- Fonction rénale ou hépatique
- Dosage pondéral d'Ig G, A, M et pour certains patients phénotypage lymphocytaire (indication non systématique). La surveillance annuelle du dosage pondéral des immunoglobulines est très importante chez les patients ayant reçu du rituximab car des hypogammaglobulinémies profondes symptomatiques et survenant parfois plus de 2 ans après l'administration du produit ont été rapportées, y compris chez des patients chez qui le rituximab est très efficace. De même les réponses aux vaccins peuvent être évaluées (sérologies post vaccinales, selon les cas)

► **Surveillance de l'émergence d'une autre maladie auto-immune ou d'un déficit immunitaire primitif**

Si des anticorps anti-nucléaires sont présents de manière isolée au moment du diagnostic de PTI sans critères pour un lupus systémique ouvert, une surveillance est nécessaire car l'émergence d'un lupus systémique est possible au cours de l'évolution. Une évaluation clinique et un contrôle annuel des données immunologiques sont souhaitables.

L'apparition de manifestations infectieuses répétées et insolites, d'une pathologie d'organe dysimmunitaire (poumon, intestin, système nerveux central ou périphérique), d'une hypogammaglobulinémie, quoique plus rare dans un PTI isolé, que dans une anémie hémolytique auto-immune ou un syndrome d'Evans, doit faire évoquer un DICV ou autre déficit immunitaire primitif, et adresser le patient dans une équipe spécialisée.

## **Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide**

L'actualisation du PNDS a été rédigée par le Pr Bertrand GODEAU, centre de référence des cytopénies autoimmunes de l'adulte, CHU Henri Mondor à Créteil, et, pour la partie pédiatrique, par le Dr Nathalie ALADJIDI du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant, CHU de Bordeaux, avec les participants suivants :

### **1. Groupe de travail**

- Pr Jean-François VIALARD - médecin interniste - CHU de Bordeaux
- Dr Stéphane CHEZE - hématologue - CHU de Caen
- Pr Jean-Pierre MAROLLEAU - hématologue - CHU d'Amiens
- Pr Daniel ADOUE -médecin interniste - CHU de Toulouse
- Dr Thierry LEBLANC - hématologue pédiatre - Hôpital Saint Louis – CHU de Paris
- Pr Guy LEVERGER - hématologue pédiatre- Hôpital Trousseau- CHU de Paris
- 

### **2. Groupe de lecture**

- Pr Marc MICHEL - Médecin interniste - CHU Henri-Mondor, Créteil
- Dr Jean-Christophe LEGA - médecin interniste - CHU de Lyon
- Pr Marc RUIVARD - médecin interniste - CHU de Clermont-Ferrand
- Dr Mikael EBBO - médecin interniste - CHU de Marseille
- Dr Sylvain AUDIA - médecin interniste - CHU de Dijon
- Pr Philippe BIERLING - médecin hématologue, transfusion sanguine- CHU H Mondor, Créteil
- Dr Brigitte PAN-PETESCH - médecin hématologue -, CHU de Brest
- Pr Jean-Yves CAHN - médecin hématologue - CHU de Grenoble
- Pr Arnaud JACCARD - médecin hématologue - CHU de Limoges
- Dr Caroline BONMATI - médecin hématologue - CHU de Nancy
- Dr Marlène PASQUET- médecin pédiatre - CHU de Toulouse

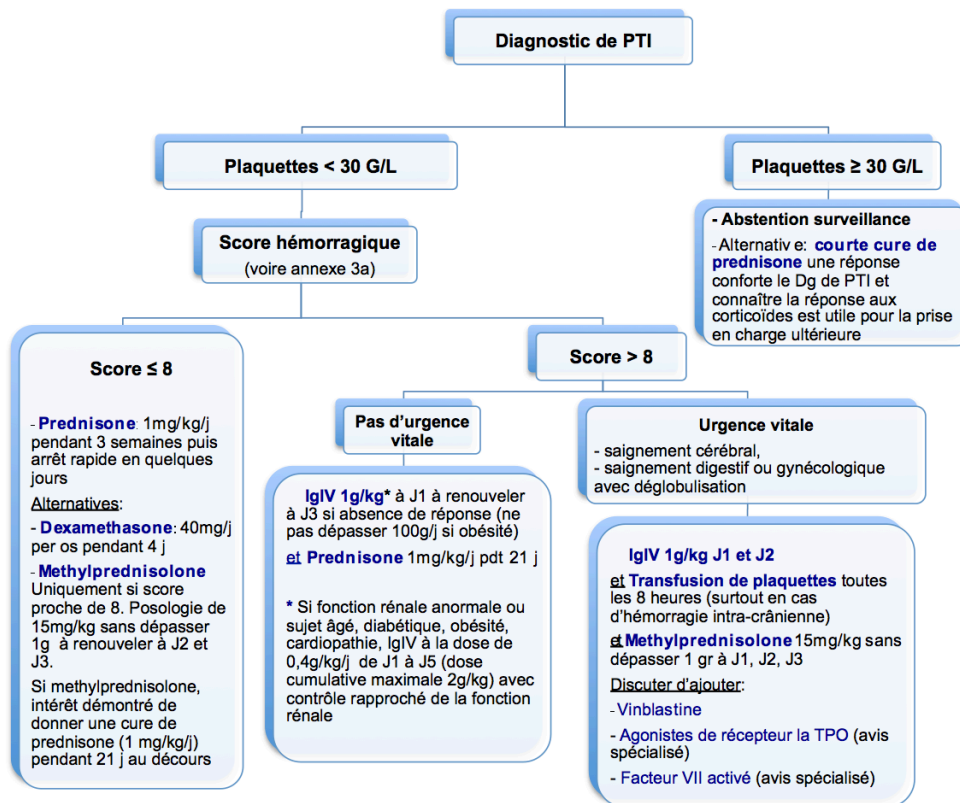
- Pr Yves BERTRAND - médecin pédiatre - CHU de Lyon
- Dr Fanny FOUYSSAC - médecin pédiatre - CHU de Nancy
- Pr Isabelle PELLIER - médecin pédiatre - CHU de Angers
- Dr Vincent BARLOGIS - médecin pédiatre - CHU de Marseille
- Pr Laurent MANDELBROT- gynécologue obstétricien - CHU de Louis Mourier, Colombes
- Monsieur Serge LABORDE - association de malades O'CYTO
- Monsieur Philippe DUCROS - association de malades AMAPTI

### 3 Liens d'intérêt

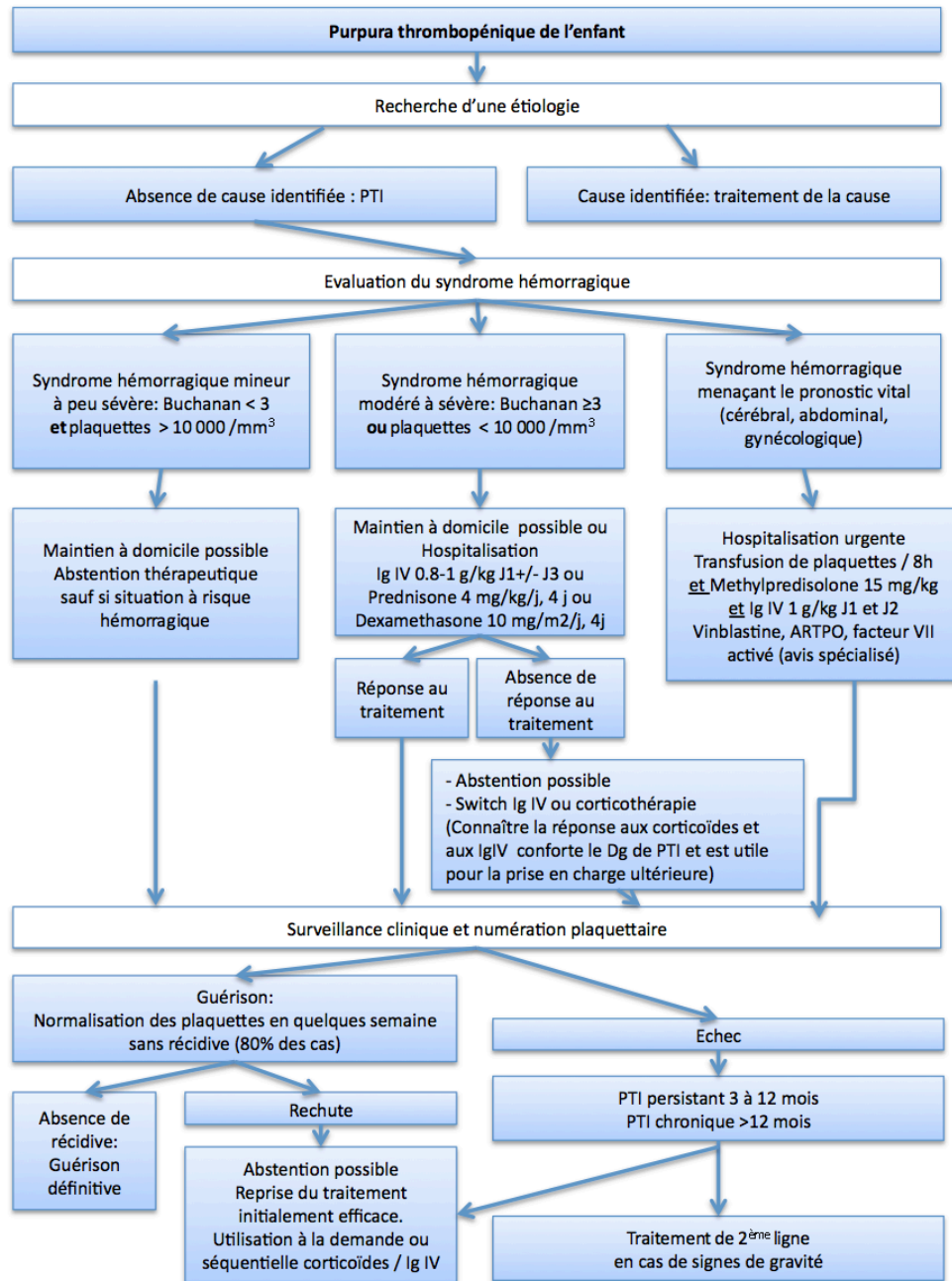
**B GODEAU** a été expert consultant et orateur pour Novartis, LFB, Roche, Shire, Argenx et Amgen et a reçu des fonds pour la recherche de Roche ; **JF VIALLARD** a été orateur pour Amgen, Gsk et Novartis et a participé à des boards organisés par Amgen, GSK et Novartis; **S CHEZE** a été expert consultant pour Novartis ; **JC LEGA** a été orateur pour Amgen et Novartis et a été acheminé en congrès par ces mêmes laboratoires; **S AUDIA** a été orateur et/ou a participé à des boards pour Amgen, Gsk, Novartis et a été acheminé en congrès par Actelion, Amgen, Gsk, Novartis ; **M MICHEL** a été expert consultant et/ou orateur pour Amgen, Novartis, Roche et Argenx, **M EBBO** a été consultant pour Novartis, **JP MAROLLEAU** a reçu des fonds pour la recherche de Novartis, Jansen et a été orateur ou expert pour Novartis, Gilead, Jansen, Pfizer ; **JY CAHN** a été expert pour Sanofi, Novartis et Celgène ; **D ADOUE** a été orateur ou expert pour Amgen, Novartis, Roche, Chugai, LFB, Octapharma, CSL Behring, Shire, **L MANDELBROT** a été expert pour BMS et Roche .

Les autres experts ayant participé à la rédaction de ce PNDS n'ont pas déclaré de liens d'intérêt pour cet ouvrage.

## Annexe 2a. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au cours du PTI de l'adulte (incluant la prise en charge des situations d'urgence)



## Annexe 2b. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du PTI de l'enfant



### Annexe 3a. Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses\*

(d'après Khellaf et al, Haematologica 2005; 90 : 829-32).

Age		Saignement gastrointestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétechial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétechial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétechial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

\* Pour chaque rubrique, seul le score le plus élevé est pris en compte. Un traitement par IgIV associées aux corticoïdes est proposé pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en monothérapie en première intention en cas de score hémorragique ≤ 8.

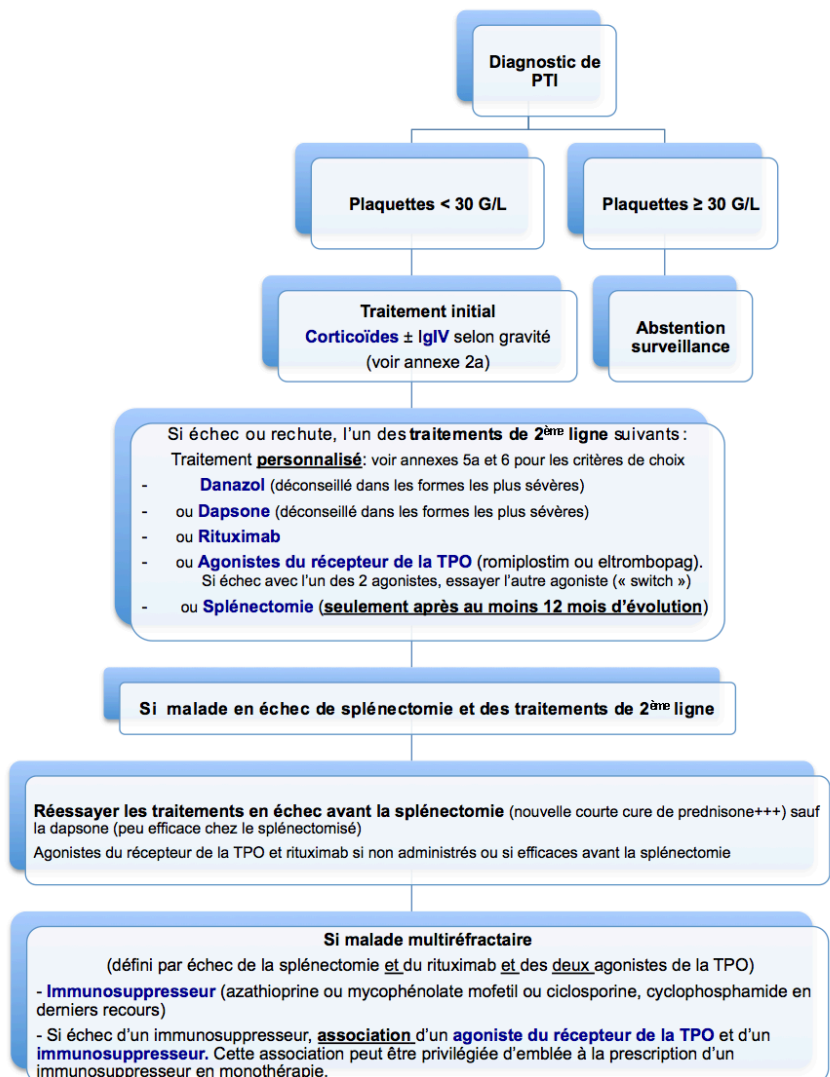
### Annexe 3b. Score hémorragique utilisable chez l'enfant

(d'après Buchanan et al, J Pediatr Hematol Oncol 2003 ; 25, S42-S46)

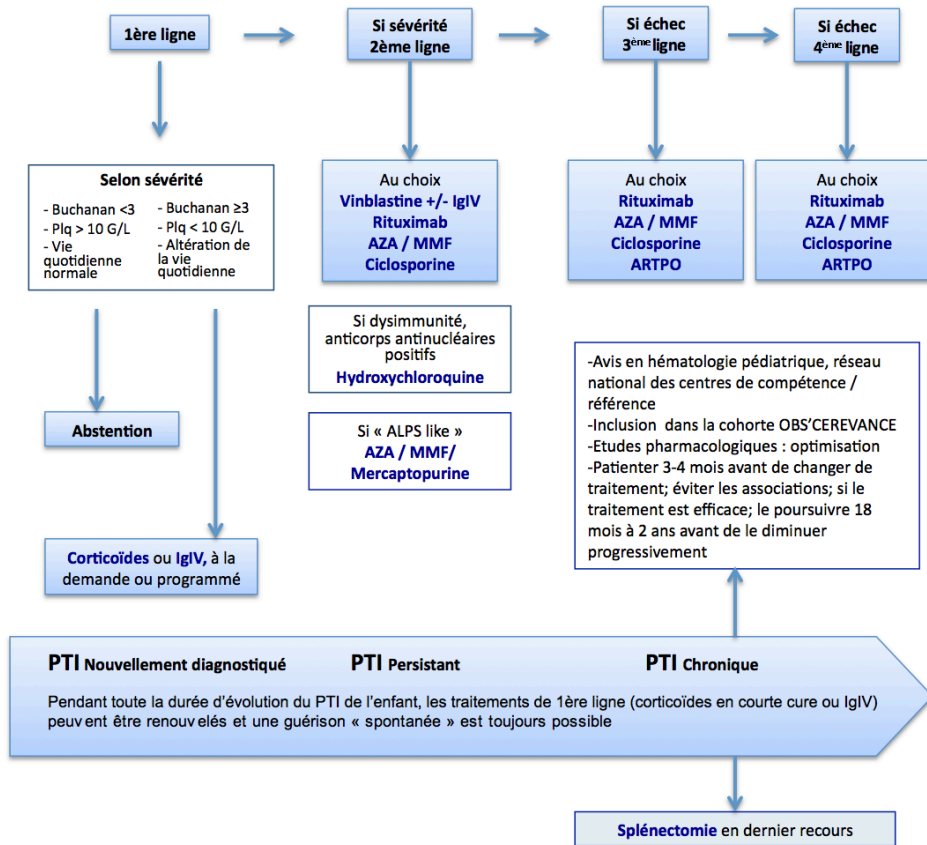
	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1 (mineur)</b>	<b>Grade 2 (moyen)</b>	<b>Grade 3 (modéré)</b>	<b>Grade 4 (sévère)</b>	<b>Grade 5 (pronostic vital en jeu)</b>
<b>Peau</b>	-	Rares pétéchie ou ecchymoses	pétéchie ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchie et ecchymoses	Pétéchie et ecchymoses extensives	-
<b>Epistaxis</b>	-	Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis > 15 minutes	Epistaxis répétées	-
<b>Buccal</b>	-	Pétéchie du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continue	-
<b>Global</b>	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site



### Annexe 4a. Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte



### Annexe 4b. Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'enfant



**Légendes:** ARTPO: agonistes du récepteur de la thrombopoïétine; AZA: azathioprine; IgIV: immunoglobulines; MMF: mycophénolate mofetil;

## Annexe 5a.

### Intérêts, limites et principaux effets secondaires des traitements de deuxième ligne au cours du PTI de l'adulte

Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	Avantages	Limites et principaux effets secondaires
<b>Danazol</b>	<p>Efficacité dans 30 à 50% des cas, surtout chez le sujet âgé</p> <p>Peut être efficace pour une faible dose (200 à 400 mg/j)</p> <p>Coût bas</p>	<p>Absence d'AMM</p> <p>Effet souvent retardé</p> <p>Risque de Thrombose</p> <p>Virilisation chez la femme</p> <p>Risque d'hépatotoxicité sur le long terme</p> <p>Contre-indiqué si pathologie prostatique</p>
<b>Dapsone</b>	<p>Efficacité dans 30 à 50% des cas</p> <p>Coût bas</p> <p>Bonne tolérance sur le long cours lorsque la tolérance à court terme est bonne</p>	<p>Absence d'AMM</p> <p>Le plus souvent inefficace si splénectomie</p> <p>Haut risque de rechute à l'arrêt</p> <p>Contre-indiqué si déficit en G6PD</p> <p>Risque d'hypersensibilité cutanée en début de traitement</p> <p>Risque de méthémoglobinémie</p> <p>Anémie hémolytique (rarement importante), neutropénie</p>
<b>Rituximab</b>	<p>Efficacité immédiate dans 60% des cas et 40% de réponse à 2 ans</p> <p>Simplicité d'administration (2 perfusions d'une dose fixe de 1g à 14j d'intervalle)</p> <p>Efficace chez le splénectomisé</p> <p>Tolérance satisfaisante</p> <p>70% de probabilité de réponse en cas de re-traitement en cas de rechute après une réponse initiale</p>	<p>Absence d'AMM mais recommandation temporaire d'utilisation</p> <p>Efficacité décevante à long terme (20 à 30% de réponse à 5 ans)</p> <p>Risque d'hypogammaglobulinémie (surveiller de manière annuelle le taux d'Ig après traitement),</p> <p>Risque infectieux faible mais non nul</p> <p>Risque d'hypersensibilité à prévenir par une prémédication systématique par la méthylprednisolone</p> <p>Absence de critère prédictif de réponse suffisamment robuste pour pouvoir sélectionner les malades devant bénéficier de ce traitement</p>
<b>Agonistes du récepteur de la TPO (romiplostim et eltrombopag)</b>	<p>Efficacité initiale (70 à 80%)</p> <p>Réponse le plus souvent durable sous traitement</p> <p>Efficace chez le splénectomisé</p> <p>Bonne tolérance à court et moyen terme</p> <p>Possibilité de « switch » de l'une vers l'autre molécule en cas d'inefficacité AMM dans le PTI chronique (y compris avant splénectomie)</p>	<p>Effet purement suspensif dans la majorité des cas avec nécessité de maintenir le traitement</p> <p>Tolérance inconnue sur le long terme (&gt; 10 ans) en cas d'administration prolongée</p> <p>Coût élevé ++</p> <p>Risque de thrombose (prudence en cas d'antécédents thrombo-emboliques et/ou de thrombophilie connue)</p> <p>Fluctuation du chiffre de plaquettes sous des doses stables chez certains patients (≈ 10%)</p> <p>Risque de dépôts réticuliniques médullaires le plus souvent réversibles à l'arrêt</p> <p>Risque théorique d'effet rebond en cas d'arrêt brutal</p>
<b>Splénectomie</b>	<p>Efficacité (65 à 70%)</p> <p>Risque de rechute faible (15%)</p> <p>Coût peu élevé comparé au rituximab et aux agonistes du récepteur de la TPO</p> <p>Geste chirurgical sûr</p> <p>Possibilité de prédire l'efficacité par l'étude du site de séquestration splénique par des examens d'imagerie isotopique (mais indication de cet examen non consensuelle)</p>	<p>Risque d'infection grave à germes encapsulés pouvant survenir très à distance et nécessitant le respect rigoureux de mesures prophylactiques (voir annexe 7)</p> <p>Risque de thrombose veineuse post-opératoire dans le système veineux portal mais également risque de thrombose veineuse et artérielle sur le long terme nécessitant une prophylaxie anti-thrombotique optimale en péri-opératoire et dans les situations à risque</p>

## Annexe 5b.

### Intérêts, limites et principaux effets secondaires des traitements de deuxième ligne au cours du PTI de l'enfant

Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	Avantages	Limites et principaux effets secondaires
<b>Azathioprine</b>	AMM chez l'enfant pour les maladies dysimmunitaires dont le PTI Efficacité dans 70% des cas Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût bas	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Risque de cytolyse hépatique, de myélodysplasie : surveillance transaminases, NFS complète et frottis sanguin
<b>Ciclosporine</b>	AMM chez l'enfant pour les maladies dysimmunitaires Efficacité dans 40-55% des cas Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût bas	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Risque d'altération de la fonction rénale : surveillance de la tension artérielle, des urines (hématurie, protéinurie, glycosurie), de la créatinine
<b>Hydroxychloroquine</b>	AMM chez l'enfant de plus de 6 ans pour le lupus Efficacité dans 60-70% des cas dans les PTI avec ANA positifs Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût bas	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Risque d'atteinte rétinienne : surveillance ophtalmologique semestrielle
<b>Mycophenolate Mofetil</b>	AMM chez l'enfant dans d'autres indications Efficacité dans 60 à 80% des cas, surtout dans les formes « ALPS like » Optimisation efficacité / tolérance par les dosages pharmacologiques Coût modéré	Peu de données dans la littérature pédiatrique, recommandations d'experts Bonne tolérance en dehors de rares troubles digestifs
<b>Rituximab</b>	Recommandation temporaire d'utilisation chez l'enfant Données d'efficacité comparables chez l'enfant et chez l'adulte	Limites et principaux effets secondaires comparables chez l'enfant et chez l'adulte Avant de débiter le traitement: vérifier l'absence de déficit immunitaire primitif, mettre à jour les vaccins Surveiller les fonctions immunitaires humorales au minimum annuellement (dosages d'immunoglobulines, réponses vaccinales, sous populations lymphocytaires) Coût élevé
<b>Agonistes du récepteur de la TPO (romiplostim et eltrombopag)</b>	AMM chez l'enfant dans cette indication pour l'eltrombopag Données d'efficacité comparables chez l'enfant et chez l'adulte	Absence d'AMM chez l'enfant dans cette indication pour le romiplostim Limites et principaux effets secondaires comparables chez l'enfant et chez l'adulte Tolérance inconnue sur le long terme (> 10 ans) en cas d'administration prolongée Coût élevé ++
<b>Splénectomie</b>	Données d'efficacité comparables chez l'enfant et chez l'adulte Intérêt de l'imagerie isotopique préalable pour prédire l'efficacité Réalisation autant que possible par coelioscopie Coût modéré	Limites et principaux effets secondaires comparables chez l'enfant et chez l'adulte Risque infectieux plus marqué avant l'âge de 5 ans, et en cas d'association avec des immunosuppresseurs Risque d'infection grave à germes encapsulés et de thromboses à surveiller tout au long de la vie d'adulte, même très à distance de la splénectomie

Pour chacun de ces traitements : absence de critère prédictif de réponse suffisamment robuste pour pouvoir sélectionner les malades devant en bénéficier.

**Annexe 6.**  
**Critères pouvant être pris en compte pour le choix du traitement**  
**de seconde ligne au cours du PTI de l'adulte**

Facteurs pouvant être pris en compte dans le choix du traitement de seconde ligne	Traitements de seconde ligne			
	Splénectomie	Rituximab	Agonistes du récepteur de la TPO	Dapsone ou Danazol
Avis et préférence du patient	OUI	OUI	OUI	OUI
PTI ayant une durée d'évolution ≤ 1 an	NON			
Co-morbidité(s) sévère(s)	NON		OUI	
Patient très âgé	NON			
Troubles cognitifs si patient âgé			Préférer le romiplostim à l'eltrombopag	
Espérance de vie limitée	NON		OUI	
Antécédents d'infection sévère, hypogammaglobulinémie, exposition antérieure à une corticothérapie prolongée ou des immunosuppresseurs	À EVITER	À EVITER	OUI	
Antécédents ou facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles	À EVITER	OUI	À EVITER	À EVITER pour le danazol
Site de séquestration splénique ou hépatosplénique aux épreuves isotopiques si elles sont réalisées	OUI			

Légende explicative pour l'utilisation du tableau	
<b>NON</b>	Élément contre-indiquant le choix de ce traitement de deuxième ligne
<b>A EVITER</b>	Élément amenant à déconseiller le choix de ce traitement
	Élément sans influence déterminante sur le choix de ce traitement
<b>OUI</b>	Élément amenant à fortement conseiller le choix de ce traitement

## Annexe 7. Mesures entourant une éventuelle splénectomie

Après splénectomie, le patient est exposé de manière définitive au risque d'infections fulminantes qui peuvent submerger les moyens de défense et entraîner le décès en quelques heures (*overwhelming post-splenectomy infection* ou OPSI). Les agents bactériens en cause sont essentiellement *Streptococcus pneumoniae* (50 à 80 %), le méningocoque, *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga* transmis par la salive des chiens ou des chats. Il faut également rappeler que la splénectomie majore le risque d'accès palustre grave.

Les principales mesures à appliquer pour la prévention et le traitement de ces infections devraient être :

- **Remise au patient d'un document** comportant clairement des informations concernant la splénectomie (date, motif), les maladies associées, le statut vaccinal, la nécessité de revaccination périodique et l'antibioprophylaxie appliquée.
- **Immunoprophylaxie spécifique** : la vaccination anti-pneumococcique par le Prevenar 13<sup>®</sup> suivi 2 mois plus tard par le Pneumo 23<sup>®</sup> devrait être réalisée au moins 14 jours avant la splénectomie. Si le délai de 2 mois nécessaire à cette stratégie n'est pas compatible avec l'urgence de traitement par rituximab, seul l'injection de Prevenar 13<sup>®</sup> sera réalisée, de préférence au moins 14j avant la première injection de rituximab. Une vaccination contre *Haemophilus influenzae* (Act HIB) est également recommandée. Une vaccination conjuguée pour le méningocoque (vaccin Menveo<sup>®</sup> qui protège contre les types A, C, W135 et Y ± le vaccin Bexsero<sup>®</sup> qui protège contre le type B) sont aussi préconisés, surtout chez l'enfant.
- **Antibioprophylaxie** : elle est systématiquement indiquée pour les enfants de moins de 4 ans. Une prophylaxie à vie est proposée par certains chez les patients adultes mais la durée de l'antibioprophylaxie n'est pas consensuelle. La prophylaxie par la pénicilline orale a été remplacée, dans certains pays, par d'autres antibiotiques comme l'amoxicilline. En France, un consensus d'expert semble se dégager quant à la mise en place d'une antibioprophylaxie systématique par pénicilline v (oracilline<sup>®</sup>) à la dose journalière de 1 millions d'unités matin et soir pendant une durée minimum de 2 à 3 ans chez l'adulte ou 50 000 ui/kg/j chez l'enfant. Les autres antibiotiques, céphalosporines notamment, doivent être réservés au traitement curatif éventuel. Ces mesures sont à moduler en fonction de la capacité d'observance du

patient. En cas d'allergie à la pénicilline, la chimioprophylaxie peut reposer sur l'érythromycine à la dose de 500 mg/jour.

- **Éducation** : elle est essentielle et est considérée comme la mesure de prévention des OPSI la plus importante. Le patient doit être sensibilisé au risque et aux types d'infections en insistant sur le fait que le risque persiste toute la vie, même très à distance de la splénectomie et en rappelant que la vaccination et d'antibioprophylaxie qui ne confèrent pas une protection absolue. Il est conseillé une prise en charge médicale spécialisée en cas d'apparition de symptômes pouvant évoquer une infection afin de débiter une antibiothérapie en urgence adaptée à la gravité du tableau clinique: en cas de signes cliniques de gravité, administration en milieu hospitalier de céphalosporines de 3ème génération IV (ceftriaxone ou cefotaxime) à doses élevées en tenant compte de l'antibioprophylaxie suivie et du risque de souches résistantes à la pénicilline. Le patient devra par ailleurs toujours avoir sur lui de l'amoxicilline (en l'absence d'allergie connue) à débiter immédiatement à la dose de 3g lors de la première prise en cas de fièvre si un contact rapide avec un médecin n'est pas possible (par exemple pendant les voyages). En cas de programmation de voyage dans une région d'endémie paludéenne ou en cas de morsure par une tique ou tout autre animal, une prophylaxie spécifique et optimale doit être envisagée. Une surveillance par un médecin référent devrait lui être indiquée afin de réaliser notamment les rappels vaccinaux.

## Annexe 8. Références

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI). Archives de pédiatrie 2007 , 14 : 1394-8.

Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr. 2002;141:683-8.

Cooper N. State of the art. How I manage immune thrombocytopenia Br J Haematol. 2017;177:39-54.

Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013;121:38-47.

Khellaf M, Loustau V, Bierling P, Michel M, Godeau B. Thrombopénie et grossesse. Rev Med Interne. 2012 Aug;33:446-52.

Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica 2005; 90: 829–832.

Mahévas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O, Godeau B. Post-splenectomy complications in primary immune thrombocytopenia. Literature review and preventive measures. Rev Med Interne. 2013 ; 35 : 382-87.

Mahévas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematol. 2016;173:844-56.

Neunert C, Lim W, Crowther M et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, 2011, 117: 4190-207.

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 2010, 115:168-86.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113:2386-93.



Thachil J, Bagot C, Bradbury C et al. A United Kingdom Immune Thrombocytopenia (ITP) Forum review of practice: thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol.* 2016 Nov 23. doi: 10.1111/bjh.14395.

The logo for HAS (Haute Autorité de Santé) is displayed in white on a blue background. It consists of the letters 'HAS' in a serif font, with a stylized, flowing line that starts under the 'A' and extends to the right, ending under the 'S'.

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)