



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

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

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Synthèse à l'attention des médecins généralistes .....	5
Introduction .....	12
1. Évaluation initiale .....	14
2. Prise en charge thérapeutique .....	21
3. Suivi du purpura thrombopénique immunologique chronique .....	35
Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide .....	37
Annexe 2. Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses* .....	39
Annexe 3. Score hémorragique utilisable chez l'enfant .....	40
Annexe 4. Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI .....	41
Annexe 5. Mesures entourant une éventuelle splénectomie .....	42
Annexe 6. Références .....	44

### Mise à jour des PNDS / ALD

*Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.*

*Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier, ainsi que la Liste des actes et prestations (LAP) qui en découle, sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).*

## Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
GECAL	Groupe d'étude des cytopénies auto-immunes de l'adulte
Hb	Hémoglobine
HBV	Hépatite B Virus
HCV	Hépatite C virus
IF	Immunofluorescence
IgG	Immunoglobulines G
IgA	Immunoglobulines A
IgM	Immunoglobulines M
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IV	Intraveineux
LDH	Lactate déshydrogénase
LES	Lupus érythémateux systémique
LGL	Large granular lymphocytes
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MAF	Maladie des agglutinines froides
PN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RC	Rémission complète (plaquettes > 150x10 <sup>9</sup> /L)
RP	Rémission partielle (plaquettes > 30x10 <sup>9</sup> /L)
SFH	Société française d'hématologie
SHIP	Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Temps de prothrombine
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## Synthèse à l'attention des médecins généralistes

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopénique immunologique, 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 du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes) par l'intermédiaire d'un auto-anticorps.

**Ce PNDS concerne le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou auto-immun (PTAI).**

Le PTI (anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique ») est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes  $< 150 \times 10^9/L$ ) due à la présence d'auto-anticorps antiplaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate, et à un défaut de production médullaire d'origine immunologique.

### 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 occasionnellement 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 :**

- de confirmer le diagnostic de PTI,
- d'écarter les diagnostics différentiels,
- 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) (nombre de plaquettes généralement inférieur à  $30$  à  $50 \times 10^9/L$ ) ;

- plus rarement, en présence d'une hémorragie digestive, une hémorragie cérébro-méningée, une hématurie (nombre de plaquettes souvent inférieur à  $10 \times 10^9/L$ ) ;
- 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.

Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination, aucun test ne permettant d'en affirmer le diagnostic. Le diagnostic de certitude repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et éventuellement radiologiques, le recours au myélogramme est souvent nécessaire.

Poser le diagnostic de PTI nécessite d'avoir éliminé :

1. une **thrombopénie centrale** en rapport, par exemple, avec un syndrome myélodysplasique ;
2. une **séquestration splénique** en rapport avec une splénomégalie, quelle qu'en soit la cause (hypertension portale, maladie de surcharge, etc.) ; la thrombopénie est alors souvent modérée et rarement inférieure à  $50 \times 10^9/L$  ;
3. une **consommation** en rapport avec une coagulation intravasculaire ou une microangiopathie ;
4. une **cause périphérique immunologique secondaire** à une infection virale (VIH, VHC) ou à une autre maladie auto-immune (en particulier un lupus) ou d'origine médicamenteuse (on parle alors de PTI associé).

Chez l'enfant, il est nécessaire d'éliminer une **thrombopénie constitutionnelle**, en particulier si le début est précoce (avant 18 mois de vie), si la thrombopénie est modérée ou de découverte fortuite, s'il existe un contexte syndromique ou des antécédents familiaux, et si la thrombopénie ne répond pas de façon claire aux traitements de première ligne du PTI (corticoïdes, IgIV). L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes).

## 2. Prise en charge thérapeutique du PTI chronique

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'adultes ou pédiatre) et le médecin traitant. Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

### Les objectifs sont :

- obtenir une hémostasie 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.

### Principes du traitement du PTI chronique

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*

Lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à  $30 \times 10^9/L$ , **aucun traitement n'est généralement nécessaire**, sauf en cas :

- de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant ;
- chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités ;
- s'il existe une lésion susceptible de saigner ;
- en cas de signes hémorragiques.

**Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à  $30 \times 10^9/L$** , 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. Lorsque le syndrome hémorragique est sévère, sévérité que l'on peut apprécier à l'aide d'un score hémorragique (**annexe 2**), l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (0,8 à 1 g/kg le premier jour, qui peuvent être répétées une fois dans les 3 jours en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution) en association avec les corticoïdes par voie orale est justifiée.

Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans des cas exceptionnels avec mise en jeu du pronostic vital.

### – *Chez l'enfant*

Lorsqu'il n'existe **pas de syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan 0 à 2) (**annexe 3**) et que le nombre de plaquettes est supérieur à  $10 \times 10^9/L$ , aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un

antécédent récent de traumatisme, ou une lésion susceptible de saigner, ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires.

Lorsqu'il existe **un syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan supérieur à 2) ou que le nombre de plaquettes est inférieur à  $10 \times 10^9/L$ , peuvent être utilisés : soit les corticoïdes (4 mg/kg/j pendant 4 jours avec une dose maximale de 180 mg, ou 2 mg/kg/j pendant une semaine puis un arrêt pendant 2 semaines), soit les IgIV (en pratique, 0,8 g/kg à 1 reprise, ou plus rarement 2 reprises en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution).

En cas de **syndrome hémorragique menaçant**, le traitement par corticoïdes à plus forte dose associé aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est justifié.

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

Une corticothérapie prolongée à forte dose est déconseillée car elle n'a pas d'influence sur l'évolution à long terme de la maladie et expose le patient à des effets indésirables graves.

## **Traitements de seconde ligne du PTI**

En cas de **PTI persistant (3 à 12 mois d'évolution) ou chronique (plus de 12 mois d'évolution)**, avec numération plaquettaire  $< 30 \times 10^9/L$  et dès lors qu'il existe des saignements ou un risque hémorragique, et une inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des IgIV, un traitement de seconde ligne pourra être mis en place par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologiste d'adultes ou pédiatre).

Ce traitement de fond est 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.

– ***Chez l'adulte***

Le traitement de référence des formes chroniques évoluant depuis 12 mois est la splénectomie avec un taux de succès de 60 % à 70 %. La dapsone ou le danazol peuvent être utilisés hors AMM au cours de formes persistantes (3 à 12 mois d'évolution) dans l'attente d'une éventuelle splénectomie. Dans les formes chroniques, lorsque la splénectomie est contre-indiquée, le traitement peut faire appel aux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ou au rituximab (protocole thérapeutique temporaire pour ce dernier).



En cas de PTI réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont la splénectomie, et si le malade reste exposé à un risque hémorragique avec un nombre de plaquettes inférieur à  $20 \text{ à } 30 \times 10^9/\text{L}$ ), les choix thérapeutiques sont limités.

Chez les patients ayant répondu, même transitoirement, aux premières lignes thérapeutiques (corticoïdes et/ou IgIV), la reprise de ces traitements est légitime.

Si nécessaire, on peut recourir alors à un traitement par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine ou à un traitement immunosuppresseur (hors AMM). Le choix de ces traitements doit dépendre de leur rapport bénéfice/risque dans un tel contexte.

#### – **Chez l'enfant**

Aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a réellement fait la preuve de sa supériorité. Des études sont en cours pour apprécier leur tolérance et leur efficacité chez l'enfant. La splénectomie n'est discutée que chez l'enfant de plus de 5 ans, avec des critères de sévérité, cliniques et hématologiques, compte tenu des risques infectieux plus importants que chez l'adulte.

### **Grossesse et PTI**

Bien qu'une aggravation du PTI soit une éventualité relativement rare au cours de la grossesse (environ 15 % des cas), une aggravation est possible, qui justifie sa prise en charge par une équipe médico-obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation. Un 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 celle utilisées en dehors de la grossesse. En revanche, l'accouchement devra être programmé afin que, le jour choisi, la numération plaquettaire soit à un chiffre minimal de  $80 \text{ à } 100 \times 10^9/\text{L}$ , permettant la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité et limitant les risques d'hémorragies de la délivrance. Les principaux médicaments utilisables pendant la grossesse sont les corticoïdes et les IgIV. Une thrombopénie devra être systématiquement recherchée chez le nouveau-né à la naissance puis avant le 5<sup>e</sup> jour en raison du risque de thrombopénie néonatale retardée. Celle-ci peut-être importante ( $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ) dans un cas sur dix. Même majeure ( $< 10 \times 10^9/\text{L}$ ), elle est rarement compliquée de saignement et régresse toujours en quelques semaines. Elle peut justifier un traitement par immunoglobulines lorsqu'elle est inférieure à  $20 \times 10^9/\text{L}$ .

### 3. Suivi

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 échecs du traitement et les éventuelles rechutes ;
- limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements ;
- 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 hématologiste d'adultes ou pédiatre), en lien avec le médecin généraliste et le réseau régional de centres de compétence ou le centre de référence national pour les cas les plus difficiles, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités, et se fait 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.

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

Saignement digestif ou gynécologique

Céphalée inhabituelle

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

Purpura pétéchial limité aux membres ou généralisé ?

Ecchymoses limitées ou généralisées ?

Gingivorragies spontanées ou provoquées ?

Bulles hémorragiques intrabuccales ?

## 4. Informations utiles

- PNDIS 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]) ;
- Groupe d'études des cytopénies auto-immunes (GECAI) : [www.pti-ahai.fr](http://www.pti-ahai.fr) ;
- site du CEREVANCE (Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant) / Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (SHIP) hébergé sur le site de la Société française de pédiatrie (SFP) : <http://www.sfpediatric.com/fr/groupes-de-specialites/ship.html>

### Association de patients :

- Association du syndrome d'EVANS : <http://asso-evans.org>
- Association anglaise de patients atteints de PTI : <http://www.itpsupport.org.uk/>
- Association américaine de patients atteints de PTI : <http://www.pdsa.org/>

# Introduction

## 1. Objectif

L'objectif de ce Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 2 : insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques.

Ce PNDS concerne uniquement les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI).

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 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, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

## 2. Méthode

Les sources principales utilisées pour élaborer le PNDS ont été :

- *Transfusion de plaquettes : produits, indications*. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), juin 2003 ;
- recommandations du British Committee for Standards in Haematology (2003) ;
- recommandations de l'American Society of Haematology (1996 et 1997) ;
- recommandations de la Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (2007) ;
- documents des sites Internet Orphanet, de la Société française d'hématologie et de la Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique.

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 défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes  $< 150 \times 10^9/L$ ) due à la présence d'auto-anticorps antiplaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate et à un défaut de production médullaire d'origine immunologique.

L'incidence chez l'adulte est estimée à 1,6/100 000/an. Il existe une prédominance féminine modérée avec un *sex ratio* voisin de 1,3. Le PTI peut survenir à tout âge. La cause du PTI est inconnue. Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

On peut identifier **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, la recherche d'un geste ou d'une intervention potentiellement hémorragique dans les antécédents et la connaissance des numérations plaquettaires antérieures sont des éléments importants qui permettent parfois de préciser son ancienneté et, s'il y a lieu, d'exclure une thrombopénie constitutionnelle.

Quatre-vingts pour cent des enfants atteints guérissent en quelques semaines. A l'inverse, le PTI évolue vers la chronicité chez 70 % des adultes.

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

## 1. Évaluation initiale

### 1.1 Objectifs

- confirmer le diagnostic de PTI ;
- écarter les diagnostics différentiels ;
- 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 ;
- les spécialistes : médecins internistes ou hématologistes d'adultes ou pédiatres et occasionnellement 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.

### 1.3 Examen clinique

Toute thrombopénie chronique  $< 100 \times 10^9/L$  nécessite un avis spécialisé.

Le plus souvent, le diagnostic a été posé en phase aiguë ; l'évaluation peut être complétée en fonction de la clinique ou d'une résistance inhabituelle au traitement. Elle doit alors envisager d'autres causes :

- maladies hématologiques centrales : syndromes myélodysplasiques surtout chez l'adulte, hémopathies malignes surtout chez l'enfant, aplasie médullaire à tout âge ;
- thrombopénies constitutionnelles surtout chez l'enfant, mais qui peuvent aussi se révéler à l'âge adulte. Il est alors utile de récupérer une numération des plaquettes réalisée chez les parents et les frères et sœurs ;
- hypersplénisme ;
- maladies auto-immunes ;
- maladies infectieuses virales chroniques : VIH, hépatites B, C ;

- déficits immunitaires ;
- cause médicamenteuse :  
Tout médicament nouvellement introduit est suspect. La liste des médicaments les plus souvent en cause comprend : héparine et ses dérivés, anti-arythmiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antisécrétoires...

En dehors du cas particulier de la thrombopénie à l'héparine, il n'existe pas d'examen de laboratoire fiable et reproductible permettant d'affirmer le diagnostic qui reste avant tout basé sur l'interrogatoire (chronologie d'apparition).

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

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

### **1.4.1. Hémogramme**

Il montre une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées, sans macrocytose. Les plaquettes sont de morphologie normale et de taille normale ou légèrement augmentée en volume (macroplaquettes à distinguer des plaquettes géantes). 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'hématologiste et par un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sans EDTA sur tube citrate, voire au bout du doigt avec étalement immédiat sur lame.

### **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 hématologiste, 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 ;
- rechercher des corps de Döhle qui orientent vers une thrombopénie constitutionnelle.

### **1.4.3. Exploration des anomalies de la coagulation**

La normalité du TP, du TCA et du fibrinogène permet d'éliminer une coagulation intravasculaire disséminée et l'étude du facteur Willebrand (thrombopénies associées à la maladie de Willebrand de type IIb). 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

$50 \times 10^9/L$  plaquettes.

#### 1.4.4. Myélogramme

La réalisation de cet examen n'est pas consensuelle au cours d'un PTI typique.

- **chez l'enfant**, un myélogramme doit être discuté en cas d'anomalies cliniques ou hématologiques associées :
  - ▶ organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général,
  - ▶ anomalies des autres lignées, une anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale,
  - ▶ PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV ou corticoïdes),
  - ▶ avant corticothérapie,
  - ▶ avant splénectomie.

Le myélogramme est principalement destiné à exclure une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, situations où il est néanmoins exceptionnel que la thrombopénie soit strictement isolée. Le myélogramme peut ne pas être réalisé si cette décision est argumentée dans le dossier clinique.

- **chez l'adulte** : les indications indiscutables sont la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants :
  - ▶ âge > 60 ans,
  - ▶ anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis,
  - ▶ organomégalie,
  - ▶ absence de réponse à un traitement de première ligne,
  - ▶ avant splénectomie et, pour certains, avant rituximab si ce dernier est administré avant la splénectomie.

Le myélogramme est destiné à ne pas méconnaître une autre cause, en particulier un syndrome myélodysplasique.

- Chez l'enfant comme chez l'adulte, le résultat attendu est une moelle le plus souvent riche en mégacaryocytes non dystrophiques.



## 1.5 Autres examens utiles au diagnostic de PTI

Ils visent à étayer le diagnostic positif, différentiel et étiologique de la thrombopénie :

Causes	Maladies à rechercher	Examens utiles
<b>Maladie hépatique</b>	Hypertension portale Hypersplénisme	Echographie abdominale Bilan hépatique
<b>Infections virales chroniques</b>	Infections chroniques par le VIH et le VHC, qui peuvent être responsables d'un PTI, et le par le VHB, qui nécessite des précautions en cas de corticothérapie. Chez l'enfant, l'indication de ces tests est à moduler en fonction du contexte	Sérologies HIV, hépatites B, C
<b>Contexte auto-immun</b>	Lupus érythémateux systémique, Syndrome des antiphospholipides si histoire clinique évocatrice (antécédent de thrombose ou de fausses couches), Syndrome d'Evans associant un PTI et une anémie hémolytique auto-immune.  Thyroïdite auto-immune.	Anticorps antinucléaires, anticorps anti-ECT, anticoagulant circulant*, anticorps anticardiolipides*, test de Coombs érythrocytaire direct  Anticorps antityroïde (anticorps antipéroxydase et anticorps antithyroglobuline, anticorps antirécepteurs de la TSH (anticorps anti-TRAK)
<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 génétique</b>	Syndrome MYH9, syndrome de Wiscott-Aldrich et thrombopénie liée à l'X, syndrome CATCH 22 (manifestations cliniques de la microdélétion 22q11), maladie de Fanconi, maladie de Willebrand de type IIb...	Volume plaquettaire, recherche de corps de Döhle dans les polynucléaires, bilan immunitaire en milieu spécialisé, caryotype périphérique sous agents cassants (Fanconi)*, dosage du facteur Willebrand en cas de suspicion de maladie de Willebrand de type IIb
<b>Déficits immunitaires</b>	Formes atténuées du syndrome de Wiscott-Aldrich, déficit immunitaire commun variable, syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité	Electrophorèse des protéines plasmatiques, dosage pondéral des Ig*, immunophénotypage des lymphocytes circulants si le dosage pondéral des Ig est anormal*

\* Examens non systématiques à demander en fonction du contexte.

## 1.6 Autres examens potentiellement utiles mais non systématiques

- **La recherche d'anticorps antiplaquettes** n'est ni nécessaire ni suffisante pour le diagnostic. Les techniques sérologiques (test de Dixon) sont sensibles mais inutiles en raison d'une très mauvaise spécificité. Les techniques d'immunocapture et, en particulier, le MAIPA (*Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens Essay*) sont plus spécifiques mais ne sont utiles qu'en cas de difficulté diagnostique et quand elles mettent en évidence une spécificité reconnue anti-glycoprotéine plaquettaire.
- **L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes** : l'indication de cet examen n'est pas consensuelle. Lorsqu'il est disponible, certains proposent sa réalisation en cas de difficulté diagnostique ou lorsqu'une splénectomie est envisagée puisqu'en cas de séquestration splénique pure, l'efficacité attendue de la splénectomie est supérieure à celle observée lorsque la séquestration 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. Le siège précis de la destruction peut être difficile à préciser chez le petit enfant pour des raisons techniques.

## 1.7 Examens non indiqués

- temps de saignement (utilité contestée sauf pour certaines équipes afin d'évaluer en préopératoire le risque de saignement en cas de thrombopénie modérée) ;
- dosage du complément ;
- sérologies virales (en dehors des sérologies VHB, VHC et VIH), sauf en cas de contexte clinique évocateur.
- Le dosage de la thrombopoïétine (TPO) et la recherche de plaquettes réticulées sont des tests non validés.

**En résumé : examens à demander devant un PTI**

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA	Myélogramme +/- caryotype	Temps de saignement
Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste	Recherche d'un anticoagulant circulant	Dosage du complément
Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig	Anticorps anticardiolipides	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Sérologies VIH	Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter Pylori</i> (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *	
Sérologies des hépatites B et C	Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée	
Bilan hépatique	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	
Anticorps antinucléaires	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	
TSH et anticorps anti thyroïde	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Créatinine	Anticorps antiplaquettes par MAIPA	
TP, TCA, fibrinogène		
Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères		

\* 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. Dans l'attente d'une confirmation de ces données, il est proposé de rechercher une infection par H Pylori et de prescrire un traitement éradicateur, eu égard à la simplicité, au faible coût et à la faible toxicité de ce traitement.

## 1.8 Établir le pronostic

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique et non par la numération plaquettaire. D'une manière générale, la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à  $30 \times 10^9/L$ . 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 centrales et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur. L'examen du fond d'œil est donc rarement indiqué car les indications thérapeutiques sont principalement guidées par l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Les patients atteints de PTI ne nécessitent généralement pas de traitement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à  $30 \times 10^9/L$ , sauf en cas de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant ou chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités associées.

## 2. Prise en charge thérapeutique

### 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 et/ou socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle.

### 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'adultes ou pédiatre) et le médecin traitant. Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes.

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, pour soutien à l'adaptation du projet de vie.

### 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, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et à 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 :

- éviter la pratique de tous les sports violents ainsi que toute activité où il existe un risque important de traumatisme, ainsi que la plongée sous-marine ;
- ne pas prendre d'aspirine ni aucun médicament contenant de l'aspirine. 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 ;
- les soins dentaires doivent être prudents et encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde ;
- les injections intramusculaires sont contre-indiquées ;
- tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste, sauf les rappels de vaccination antipneumococcique par le pneumo23® chez les splénectomisés, dont l'intérêt n'est pas contestable ;
- éviter la consommation d'alcool en quantité importante ;
- une information par le médecin spécialiste est souhaitable si une grossesse est envisagée.

Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin qu'il puisse proposer la solution la plus adaptée à chaque cas.

2. Le patient devra **connaître les signes annonciateurs d'une hémorragie grave**, 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 ;
- sang dans les selles ou dans les urines ;
- mal de tête inhabituel par son intensité ou sa durée ;
- règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots ;
- hématomes importants pour des traumatismes minimes.

Les parents et l'enfant, s'il est en âge de comprendre, seront formés à la recherche et au **signalement des signes hémorragiques**, y compris au niveau de la cavité buccale, en étant informés 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.

### **Information du patient**

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologiste d'adultes ou pédiatre) pourront remettre au patient le livret d'information sur le PTI rédigé par le centre de référence ou téléchargeable sur le site Internet d'Orphanet.

## 2.4 Indications thérapeutiques

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

- en cas de thrombopénie modérée (plaquettes  $> 30 \times 10^9/L$ ) et asymptomatique, les patients atteints de PTI n'ont habituellement pas besoin d'être traités ;
- ce seuil peut être augmenté (à un seuil à définir par le médecin spécialiste) :
  - en cas de comorbidité,
  - en cas de prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (antiagrégant plaquettaire, anticoagulant),
  - chez le sujet âgé,
  - 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

Détartrage dentaire	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Extractions dentaires	$\geq 30 \times 10^9/L$
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	$\geq 100 \times 10^9/L$

### 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 pour un traitement au cours du PTI**

- nombre de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  avec saignement ou en cas de risque hémorragique ;
- nombre de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  et prise d'un traitement perturbant l'hémostase : antiagrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 60 ans ;
- avant un geste chirurgical ;
- en fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.

– **Traitements de première ligne (enfants et adultes)**

**Objectif** : les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie  $< 30 \times 10^9/L$  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 :**

- Corticothérapie
  - Prednisonne (la prednisolone doit être évitée en raison d'une moins bonne biodisponibilité) :  
Les corticoïdes sont le traitement de première ligne. Chez l'adulte, on utilise **la prednisonne** à 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines que l'on peut arrêter en quelques jours. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70 % de réponse en moyenne), mais de manière transitoire, et ils n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc à éviter car elle est grevée d'un risque élevé d'effets secondaires sans bénéfice sur le pronostic à long terme. Les corticoïdes sont ainsi très rarement indiqués au cours du PTI chronique, sauf pour faire augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes lorsque la thrombopénie est symptomatique. La prise au long cours de corticoïdes doit être réservée aux seules formes hémorragiques réfractaires à tous les autres traitements, avec recherche de la dose minimale efficace. La dose ne devra alors pas dépasser 0,15 mg/kg/j. Il n'y a pas lieu de traiter préventivement l'ostéoporose cortisonique en cas de traitement corticoïde de moins d'1 mois.
  - Dexaméthasone *per os* :  
Utilisée chez l'adulte à la dose de 40 mg/jour pendant 4 jours et chez l'enfant à celle de 10 mg/m<sup>2</sup>x2/j pendant 4 jours, elle a été proposée



en alternative à la prednisone mais aucune étude ne permet d'affirmer la supériorité d'un tel schéma d'administration.

- ▶ Méthylprednisolone par voie veineuse :

Utilisée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour à J1 +/- J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas, mais avec un effet très transitoire, ce qui invite à prescrire au décours une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours.

- Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses

Chez l'adulte, elle est indiquée uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes :

- ▶ saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie *de novo*,
- ▶ traitement des accidents hémorragiques aigus graves des formes chroniques chez un patient connu comme étant cortico-résistant,
- ▶ préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient corticorésistant,
- ▶ contre-indication aux corticoïdes : diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection en cours.

Ce traitement a une efficacité toujours transitoire. Il doit donc être réservé aux situations où le syndrome hémorragique est important. Il n'est pas justifié lorsque le syndrome hémorragique est intermédiaire, en particulier chez un sujet jeune, lorsqu'il n'existe pas de tare viscérale associée. Un score hémorragique peut être utilisé afin de réserver l'emploi des IgIV aux patients ayant un score hémorragique élevé (supérieur à 8) (**annexe 2**).

La dose habituelle est de 0,8 à 1 g/kg/jour chez l'adulte à J1. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance. 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 0,4 g/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 2 à 3 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.

- Perfusion intraveineuse d'Anti-D

Peu utilisée en France en raison du manque de disponibilité du produit, ce traitement n'est utilisable que chez les patients qui sont Rhesus D(+), non

anémiques et non splénectomisés. La dose habituellement utilisée est de 50 µg/kg mais à la dose de 75 µg/kg en une perfusion unique, la cinétique de remontée des plaquettes serait proche de celle obtenue avec les IgIV. Une légère anémie hémolytique est attendue, mais d'exceptionnels cas d'hémolyse intravasculaire mortelle ont été rapportés. Un test de Coombs direct érythrocytaire doit être effectué avant traitement. Sa positivité contre-indique ce traitement.

### **Chez l'enfant :**

- Lorsqu'il n'existe **pas de syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan 0 à 2) (**annexe 3**) et que le nombre de plaquettes est supérieur à  $10 \times 10^9/L$ , aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme ou une lésion susceptible de saigner, ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires.
- Lorsqu'il existe **un syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan supérieur à 2), ou que le nombre de plaquettes est inférieur à  $10 \times 10^9/L$ , on peut utiliser soit les corticoïdes à base de prednisone (4 mg/kg/j pendant 4 jours ou 2 mg/kg/j pendant une semaine puis arrêt pendant 2 semaines) ou la dexaméthasone *per os* à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 2 jours, soit les IgIV (0,8 g/kg à une ou plus rarement deux reprises, en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution).
- En cas **de syndrome hémorragique menaçant**, le traitement par corticoïdes à plus forte dose associé aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est justifié.

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

Une corticothérapie prolongée à forte dose est déconseillée 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.

#### ***– Traitements d'urgence (enfant et adulte)***

Les traitements d'urgence au cours du PTI sont réservés aux patients nécessitant une remontée rapide du nombre des plaquettes [saignements mettant en jeu leur pronostic vital (saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif ou des voies génito-urinaires, par exemple)] ou en préparation à une intervention chirurgicale urgente.

Dans ces situations, les **traitements de première ligne** doivent être utilisés en combinaison : IgIV et corticoïdes à forte dose par voie veineuse, voire anti-D et vincristine pour certains, et en y associant des transfusions de

plaquettes (voir ci-après).

- Transfusions de plaquettes

Elles ne sont justifiées que dans les cas les plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel, combinées à une corticothérapie IV et à une perfusion d'IgIV dans le but d'interrompre un saignement majeur et menaçant. Les plaquettes transfusées sont vouées à une destruction périphérique rapide. Dans les cas de saignements intracrâniens ou en cas d'acte de neurochirurgie, le seuil de  $10 \times 10^9/L$  plaquettes peut être difficile à atteindre.

- Les alcaloïdes de la pervenche

La vincristine (AMM) 1 à 2 mg IV mais avec une majoration du risque de neurotoxicité à la plus forte dose, ou la vinblastine (**utilisation hors-AMM**) 5 à 10 mg IV permettent une augmentation transitoire (1 à 3 semaines) chez deux tiers des patients. Ce traitement peut être indiqué pour passer un cap difficile en cas de thrombopénie rebelle aux traitements par IgIV et corticoïdes ou en préparation à une splénectomie. Chez l'enfant, les doses sont pour la vincristine et pour la vinblastine respectivement de 1 mg/m<sup>2</sup> et de 6 mg/m<sup>2</sup>.

- Facteur VII activé

Ce traitement extrêmement coûteux n'a été rapporté comme efficace que dans des observations isolées. Son utilisation ne peut être envisagée qu'à titre héroïque dans des situations d'impasse thérapeutique avec mise en jeu immédiate du pronostic vital.

- Mesures générales

En cas d'urgence, il faut :

- arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie,
- suspendre les traitements antiagrégants ou anticoagulants dans la mesure du possible,
- contrôler la pression artérielle,
- éviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, etc.).

### – **Traitements de seconde ligne**

- Objectif des traitements de seconde ligne

L'objectif des traitements de seconde ligne est de **maintenir un nombre de plaquettes >  $30 \times 10^9/L$**  voire >  $50 \times 10^9/L$  en cas de traitements antiagrégants

et/ou anticoagulants concomitants et chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidité associée. Un nombre de plaquettes plus bas peut parfois 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, 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 avec un taux de succès attendu de 70 %. La splénectomie ne doit être considérée (sauf urgence) de préférence qu'après 12 mois d'évolution puisqu'un tiers des patients adultes ont une chance de guérir avant ce délai. Chez l'enfant, la recommandation est d'attendre si possible 1 an d'évolution et un âge supérieur à 5 ans en raison d'une majoration du risque infectieux 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.

Lorsque les conditions anatomiques le permettent, elle est réalisée par coelioscopie. Une éventuelle rate accessoire doit également être retirée afin d'éviter une rechute. Il persiste un risque définitif d'infection fulminante à germe encapsulé, en particulier à pneumocoque. Ces infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital peuvent être de survenue très tardive, ce qui nécessite impérativement le respect à vie de mesures de prévention adaptées (**annexe 5**).

- Traitements médicaux de seconde ligne chez l'enfant et chez l'adulte (*après splénectomie ou en cas d'impossibilité de l'effectuer*)

Une grande variété de traitements médicaux a été proposée mais très peu ont été validés par des études contrôlées. La stratégie thérapeutique reste donc discutée. *Les différentes possibilités thérapeutiques disponibles seront présentées par ordre alphabétique ce qui ne préjuge ni de leur importance ni 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 des plaquettes par les macrophages spléniques, par le biais d'auto-anticorps. Il est établi, en 2009, qu'il existe également un défaut relatif de production médullaire des plaquettes. Le Romiplostim, N Plate® a obtenu l'AMM dans l'indication PTI idiopathique chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple, corticoïdes,

immunoglobulines). Eltrombopag Revolade® Promacta® est en cours d'évaluation.

Leur mode d'action est fondé sur une stimulation du récepteur de la TPO (principale molécule stimulant *in vivo* la mégacaryopoïèse).

Ces médicaments ont montré, au cours d'essais prospectifs randomisés, qu'ils pouvaient augmenter significativement le nombre de plaquettes chez plus de 50 % 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 que suspensif. Il est donc indispensable de disposer de données plus solides sur leur innocuité en cas d'utilisation prolongée avant de déterminer leur place exacte au cours du PTI.

▸ Azathioprine :

Agent immunosuppresseur 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 6 mois avant de conclure à un échec. Son utilisation relève d'un avis spécialisé.

▸ Cyclophosphamide (utilisation hors AMM) :

Agent alkylant puissant causant de nombreux effets secondaires 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 qui rend 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 lignes. Les risques oncologiques contre-indiquent ce médicament chez l'enfant, sauf au cours des très rares formes très sévères résistant aux autres traitements.

▸ Ciclosporine A (utilisation hors AMM) :

La ciclosporine A est utilisée à la dose de 2,5 à 3 mg/kg/jour au cours du PTI, soit seule, soit en association avec la prednisone. La sévérité des effets secondaires potentiels (HTA, insuffisance rénale, nombreuses interactions médicamenteuses) incite à réserver ce traitement à des patients réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde lignes, et après avis spécialisé.

▸ 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) avant de conclure à son inefficacité. Il est utilisé à une posologie  $\leq 400$  mg/j. Ce traitement, contre-indiqué en cas d'adénome de prostate ou de cancer de prostate, a une toxicité hépatique. Un rôle carcinogène hépatique a été suspecté mais non 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 dapsone est un sulfamide antilépreux qui agirait au cours du PTI par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Il entraîne en effet une hémolyse modérée à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps. Le délai d'action est habituellement de 2 à 3 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 % à 2 % des méditerranéens) et d'intolérance connue aux sulfones.

La dose habituelle est chez l'adulte d'un comprimé à 100 mg/jour. Le patient doit être averti du risque d'allergie inhérent à cette famille médicamenteuse survenant habituellement en début de traitement et impliquant l'arrêt immédiat en cas de fièvre, prurit, rash cutané, sensation de malaise anormal.

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

▸ Mycophénolate mofétil (utilisation hors AMM) :

Immunosuppresseur habituellement utilisé dans la prévention du rejet de greffe cardiaque, rénal ou hépatique. Il est administré habituellement à dose progressivement croissante pour atteindre la dose habituelle de 1 000 mg x 2/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) sont possibles, de même que des

érythroblastopénies et anomalies de Pelger Huet. Il est formellement contre-indiqué chez la femme allaitante et non recommandé chez la femme enceinte. Son utilisation relève d'un avis spécialisé et doit être réservée aux formes les plus sévères réfractaires à la splénectomie et aux autres thérapeutiques.

- Rituximab (utilisation hors AMM dans le cadre d'un protocole temporaire de traitement (PTT)):

Le rituximab est un anticorps monoclonal (anti-CD20) dirigé contre le lymphocyte B. Ce traitement permet d'obtenir des réponses immédiates dans près de 50 % des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie et avec un profil de tolérance qui paraît satisfaisant.

Il subsiste des interrogations sur la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme du médicament d'autant que d'exceptionnelles infections mortelles du système nerveux central à virus JC ont été rapportées au cours d'autres maladies auto-immunes, mais uniquement chez des patients ayant été traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur lourd et prolongé.

Les effets indésirables connus sont :

- pendant l'administration du produit, un risque allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance rapprochée pendant au moins 6 à 8 heures après la perfusion, en particulier lors de la première injection. Il existe également au décours de la perfusion du médicament un risque rare de maladie sérique ;
- un risque non évalué de tératogénicité impliquant une contraception orale tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt, en l'absence de données précises concernant les grossesses sous anti-CD20 ;
- des neutropénies et des hypogammaglobulinémies prolongées signalées chez l'enfant. Les données concernant la sécurité d'emploi du rituximab chez l'enfant sont limitées ;
- un risque infectieux difficilement quantifié nécessitant un suivi post-traitement prolongé ;  
des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés lors de l'utilisation du rituximab dans le traitement de maladies auto-immunes (LED et vascularite).

Le schéma thérapeutique habituel est de 4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines.

Si ce traitement est administré chez un patient non splénectomisé, il est recommandé de vacciner le patient 2 semaines avant le traitement par anti-CD20 contre le pneumocoque (Pneumo23<sup>®</sup>) et l'*Haemophilus influenzae* (Act HiB) et contre le méningocoque chez les sujets jeunes au cas où il serait

nécessaire d'effectuer secondairement une splénectomie.

Avant de débiter un traitement par rituximab, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination.

Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de rituximab.

Si une vaccination par un vaccin non vivant s'avère nécessaire au cours du traitement, celle-ci devra être terminée au moins 4 semaines avant le prochain traitement par rituximab.

Les vaccins viraux vivants ne sont pas recommandés au cours du traitement par rituximab, ou en cas de déplétion en lymphocytes B.

### ***– Traitements des patients en échec d'une seconde ligne de traitement***

Chez environ 10 % des patients atteints de PTI, le nombre de plaquettes ne leur permet pas d'avoir une hémostase normale après plusieurs lignes de traitement médical et la splénectomie. Dans cette situation, le pronostic peut être sévère, avec une mortalité pouvant atteindre 10 %. Un certain nombre de traitements sont alors possibles ; leurs indications relèvent d'un avis spécialisé. Ces différents traitements n'ont été que très peu évalués chez l'enfant. Le médecin traitant et le médecin spécialiste pourront prendre l'avis du centre de référence et du réseau de compétence.

- Agonistes de la TPO

Ils trouvent ici leur indication prioritaire en raison d'une efficacité excellente prouvée par des études contrôlées contre placebo. Leur profil de tolérance à court terme apparaît excellent. Il persiste des interrogations sur leur innocuité en cas d'administration très prolongée, mais dans cette situation, les risques non démontrés de toxicité à long terme sont inférieurs à la mise en jeu du pronostic vital réel, dès lors que la thrombopénie est profonde et symptomatique.

- Polychimiothérapies

Leurs indications relèvent d'un avis spécialisé auprès du centre de référence ou du réseau de compétence.

- Autogreffe de cellules souches périphériques après conditionnement par cyclophosphamide à hautes doses

L'autogreffe de moelle consiste à administrer de fortes doses de cyclophosphamide après recueil de cellules souches CD34+ qui seront réinjectées après la chimiothérapie. Le taux d'efficacité est d'environ 45 % sur de petites séries, mais avec la possibilité de survenue d'accidents infectieux fatals.



- Alemtuzumab (utilisation hors AMM)

Anticorps monoclonal anti-CD52 reconnaissant un antigène exprimé aussi bien par les lignées lymphocytaires B que T. Son effet immunosuppresseur est puissant mais associé à un risque infectieux potentiel élevé. Les données d'efficacité au cours des cytopénies auto-immunes sont très pauvres et décevantes. Il s'agit donc clairement d'une thérapeutique d'exception réservée à des impasses thérapeutiques.

#### – **Traitements adjuvants**

- 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 20 mg/kg/jour.

- Minirin® (acétate de desmopressine) (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.

## **Grossesse et PTI**

Au cours de la grossesse, l'évolution du PTI est imprévisible. Bien qu'une aggravation du PTI soit une éventualité relativement rare au cours de la grossesse (environ 15 % des cas dans notre expérience), elle justifie une prise en charge par une équipe médico-obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation. Un 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 celle recommandées en dehors de la grossesse et il faut éviter une escalade thérapeutique injustifiée. Les principaux médicaments autorisés pendant la grossesse sont les corticoïdes et les IgIV. Une surveillance rapprochée de la numération plaquettaire est 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.

La période à risque est l'accouchement, qui devra être anticipé et programmé afin que, le jour choisi, les plaquettes soient à un chiffre minimal de 80 à 100x10<sup>9</sup>/L permettant la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité et en limitant les risques d'hémorragies de la délivrance. Cinq à 10 jours avant la date 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. Certains traitements sont contre-indiqués en amont proche ou durant la grossesse, comme le rituximab et le cyclophosphamide en raison de l'absence de données disponibles.

Le seul facteur de risque démontré de survenue d'une thrombopénie néonatale est un épisode de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure. La voie d'accouchement doit être conditionnée 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 : ventouses, forceps ou électrodes de scalp. Les médicaments destinés à traiter la thrombopénie maternelle en période pré et périnatale (corticoïdes, immunoglobulines) n'ont pas d'effet sur une éventuelle thrombopénie fœtale et néonatale.

Une numération des plaquettes chez le bébé est réalisée à la naissance au niveau du cordon ombilical, numération qu'il faudra systématiquement répéter avant J5 (*nadir* néonatal habituel des plaquettes), même si le nouveau-né n'était pas thrombopénique à la naissance. En effet, il existe un risque de thrombopénie néonatale transitoire par transfert passif d'auto-anticorps dans environ 10 % des cas. Lorsqu'elle survient, cette thrombopénie est le plus souvent modérée et sans retentissement clinique. En cas de thrombopénie inférieure à  $20 \times 10^9/L$ , le nouveau-né est traité par IgIV : 1 g/kg/jour à J1 à renouveler en fonction de l'évolution.

## Vaccinations

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.

Avant une splénectomie ou un traitement par le rituximab, une vaccination antipneumococcique est fortement recommandée (voir précédemment) ainsi qu'une vaccination anti-*Haemophilus* et méningocoque (en particulier chez l'enfant pour ces dernières). Le recours à d'autres vaccins inactivés (vaccin antigrippal, etc.) 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 bénéfice/risque.

## 3. Suivi du purpura thrombopénique immunologique chronique

### 3.1 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 échecs du traitement et les éventuelles rechutes ;
- limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements ;
- limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles.

### 3.2 Professionnels impliqués

Le suivi du patient atteint de PTI chronique doit être réalisé par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologiste d'adultes ou pédiatre) et par le médecin traitant, dans une étroite collaboration.

### 3.3 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  $30 \times 10^9/L$ ), la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant peut être envisagée au 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.

### 3.4 Surveillance biologique

#### ► 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).

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

- kaliémie, calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun ;
- dosage pondéral d'Ig G, A, M et, pour certains, phénotypage lymphocytaire.

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

Ce travail a été rédigé par le Dr Mehdi KHELLAF, centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, et, pour la partie pédiatrique, par le Dr Nathalie ALADJIDI et le Dr Thierry LEBLANC du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant, sous la coordination du Pr Bertrand GODEAU en collaboration avec le Dr Emmanuel CORBILLON, chef de projet du service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades de la HAS (Saint-Denis) et réalisé avec les participants suivants :

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

- Pr Bertrand Godeau, médecin interniste, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Dr Mehdi Khellaf, médecin interniste, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Pr Marc Michel, médecin interniste, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Pr Jean-François Viillard, médecin interniste, CHU de Bordeaux
- Pr François Dreyfus, hématologue, Hôpital Cochin, Paris
- Pr Pierre Fenaux, hématologue, Hôpital Avicenne, Bobigny
- Pr Gérard Socié, hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
- Pr Norbert Ifrah, hématologue, CHU d'Angers
- Pr Jean-Yves Cahn, hématologue, CHU de Grenoble
- Dr Norbert Vey, hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- Pr Philippe Bierling, hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Dr Thierry Leblanc, hématologue pédiatre, Hôpital Saint-Louis, Paris
- Dr Nathalie Aladjidi, hématologue pédiatre, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- Pr Yves Perel, hématologue pédiatre, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- Pr Dan Benhamou, anesthésiste réanimateur, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Francesco Brunetti, chirurgien viscéral, CHU Mondor, Créteil
- Dr Philippe Edelman, gynécologue-obstétricien, Paris
- Dr Francis Gaspari, médecin conseil, CNAMTS

## 2. Groupe de lecture

- Pr Olivier Fain, médecin interniste, Hôpital Jean-Verdier, Bondy
- Pr Bernard Bonnotte, médecin interniste, CHU de Dijon
- Pr Marc Ruivard, médecin interniste, CHU de Clermont-Ferrand
- Pr Jean-Marc Durand, médecin interniste, CHU de Marseille
- Pr Eric Rosenthal, médecin interniste, CHU de Nice
- Pr Emmanuel Andres, médecin interniste, CHU de Strasbourg
- Pr Daniel Adoue, médecin interniste, CHU de Toulouse
- Dr Olivier Lambotte, médecin interniste, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Pr Thomas Papo, médecin interniste, CHU Bichat, Paris
- Dr Lionel Galicier, médecin interniste, CHU Saint-Louis, Paris
- Pr Michel Leporrier, hématologue, CHU de Caen
- Pr François Lefrere, hématologue, CHU Necker, Paris
- Pr Bruno Varet, hématologue, CHU Necker, Paris
- Pr Jean-Pierre Marolleau, hématologue, CHU d'Amiens
- Pr Jean-François Abgrall, hématologue, Brest
- Pr Dominique Bordessoule, hématologue, CHU de Limoges
- Pr Jean-François Rossi, hématologue, CHU de Montpellier
- Dr Caroline Bonmati, hématologue, CHU de Nancy
- Pr Alain Delmer, hématologue, CHU de Reims
- Pr Jean-Pierre Jouet, hématologue, CHU de Lille
- Pr Guy Leverger, hématologue pédiatre, Hôpital Trousseau, Paris
- Pr Gérard Michel, hématologue pédiatre, CHU de Marseille
- Pr André Baruchel, hématologue pédiatre, Hôpital Robert-Debré, Paris
- Pr Pierre Rohrich, hématologue pédiatre, Besançon
- Dr Isabelle Pellier, hématologue pédiatre, CHU d'Angers
- Dr Caroline Thomas, hématologue pédiatre, CHU de Nantes
- Dr Brigitte Nelken, hématologue pédiatre, CHU de Lille
- Pr Alain Fischer, immuno-hématologue pédiatre, Hôpital Necker, Paris
- Pr Yves Bertrand, immunologue pédiatrique, CHU de Lyon
- Pr Patrick Lutz, pédiatre, CHU de Strasbourg
- Dr Corinne Pondare, pédiatre, CHU de Lyon
- Dr Brigitte Bader-Meunier, pédiatre, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

## Annexe 2. Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses\*

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

Âge		Saignement gastro-intestinal	
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 pétychial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétychial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétychial 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		

\* IgIV proposées pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en première intention en cas de score hémorragique  $\leq$  8.

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

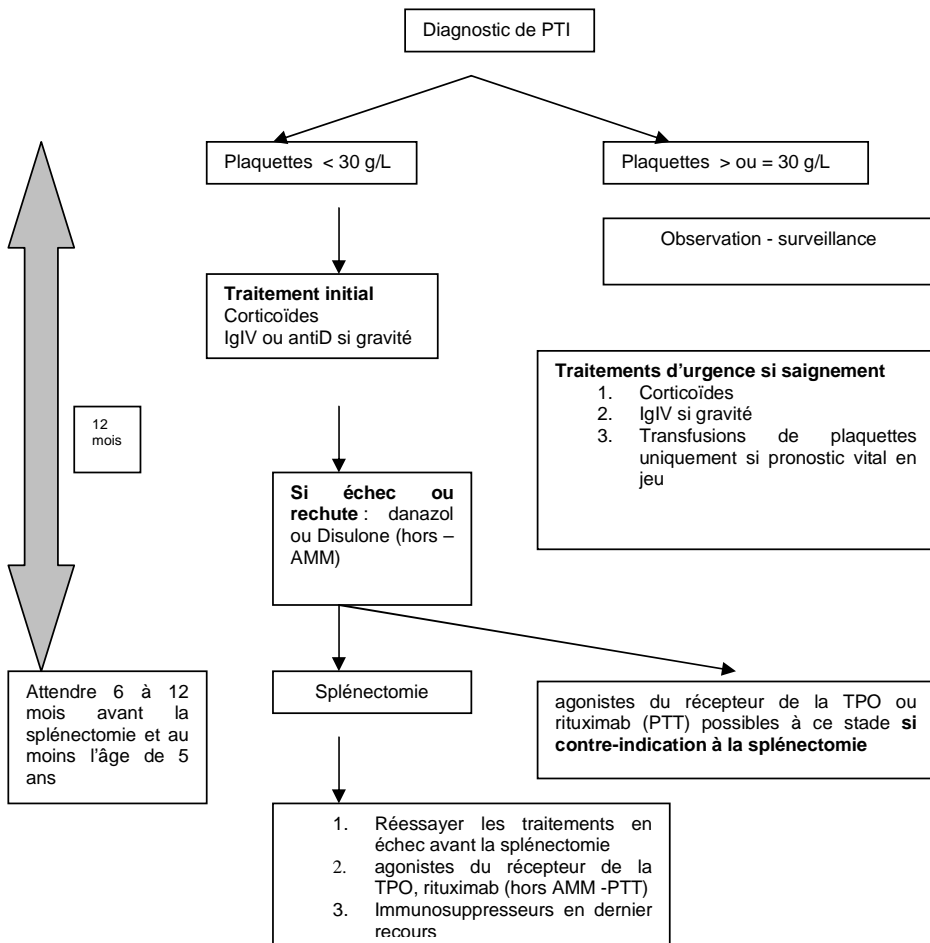
(d'après Buchanan et al, *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ; 25, S42-S46)

	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
<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 continu	-
<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 4. Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI

Options thérapeutiques au cours du PTI



## Annexe 5. Mesures entourant une éventuelle splénectomie

Après splénectomie, la 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*, *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'antibioprofylaxie appliquée ;
- **Immunoprofylaxie spécifique** : la vaccination antipneumococcique par le Pneumo 23® devrait être réalisée au moins 14 jours avant la splénectomie ou le plus rapidement possible en postopératoire. Certaines recommandations préconisent une vaccination conjuguée pour le méningocoque et l'*Haemophilus*. Un rappel pour la vaccination contre le pneumocoque et le méningocoque après 5 ans, et après 10 ans pour l'*Haemophilus influenzae* ;
- **Antibioprofylaxie** : elle est systématiquement indiquée pour les enfants de moins de 4 ans. Une prophylaxie à vie pourrait être évoquée dans les cas de patient adulte chez lesquels la protection par la vaccination est compromise, mais aucun consensus d'expert n'existe sur ce point. 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 antibioprofylaxie systématique par pénicilline V (Oracilline®) à la dose journalière de 1 millions d'unités matin et soir pendant 2 à 3 ans chez l'adulte ou 50 000 UI/kg/j chez l'enfant. Les autres antibiotiques, céphalosporines notamment, devraient être réservés au traitement curatif éventuel ;
- **Éducation** : elle est essentielle et peut être considérée comme la mesure de prévention des OPSI (*Overwhelming Post-Splenectomy Infections*) la plus importante. Le patient doit être sensibilisé au risque et aux types d'infections ; on doit insister sur le fait que le risque demeure, même en cas de vaccination et d'antibioprofylaxie 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, association en milieu hospitalier de céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération IV à doses élevées en tenant compte de l'antibioprévention suivie et du risque de souches résistantes à la pénicilline. Le patient devra, par ailleurs, toujours avoir sur lui de l'amoxicilline à prendre immédiatement 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 doit être envisagée. Une surveillance par un médecin référent devrait lui être indiquée afin de réaliser notamment les rappels vaccinaux.

## Annexe 6. Références

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Transfusion de plaquettes : produits, indications. Recommandations*. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003.

American Society of Hematology. *Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : Recommendations of the American Society of Hematology*. *Ann Intern Med* 1997;126(4):319-26.

British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task, Force, Provan D, Newland A, Norfolk D, Bolton-Maggs P, et al. *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-96.

De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, et al. *Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura : AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment*. *Pediatrica. Haematologica* 2000;85(4):420-4.

George JN, Woolf SH, Raskob GE. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults*. *Ann Med* 1998;30(1):38-44.

Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. *Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term*

*platelet count responses, prediction of response, and surgical complications*. *Blood* 2004;104(9):2623-34.

Shirahata A, Ishii E, Eguchi H, Okawa H, Ohta S, Kaneko T, et al. *Consensus guideline for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Int J Hematol* 2006;83(1):29-38.

Société française d'hématologie. *Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant*. *Arch Pediatr* 2007;14(11):1394-7.

Société française d'hématologie. *Recommandations pour le diagnostic et le traitement des thrombopénies auto-immunes*. Paris: SFH; 2007.

Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique. *Recommandation sur le purpura thrombopénique idiopathique chronique*. Paris: SFH; 2007



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