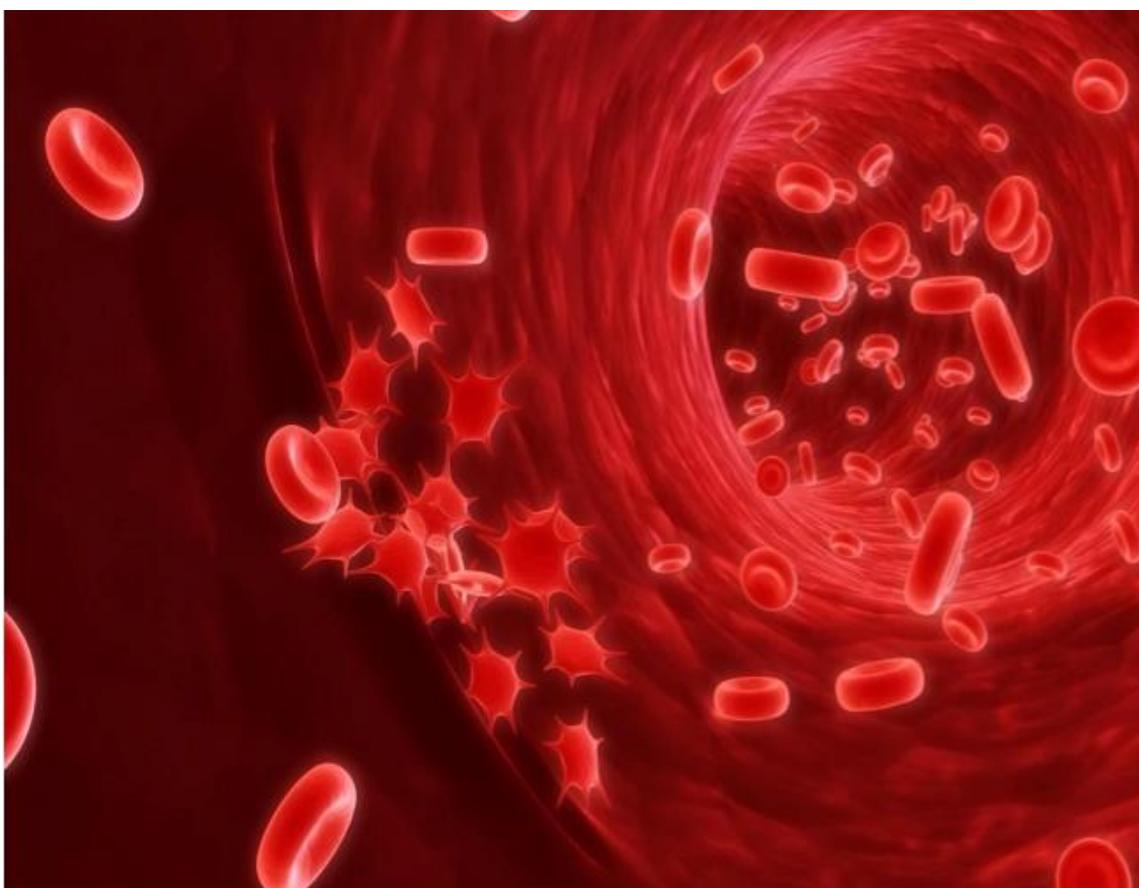

2024

Protocole national de diagnostic et de soins

*Purpura thrombopénique
immunologique 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, APHP, UPEC, 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), et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).

Sommaire

Synthèse à l'attention des médecins généralistes

- | | |
|--|------|
| 1. Évaluation initiale | p 7 |
| 2. Prise en charge thérapeutique du PTI | p 10 |
| a. Traitements de première ligne | |
| b. Traitement de seconde ligne | |
| 3. Grossesse et PTI | p 11 |
| 4. Suivi du PTI par le médecin généraliste | p 11 |
| 5. Informations utiles | p 12 |

Synthèse à l'attention des médecins spécialistes

Introduction

- | | |
|--|------|
| 1. Objectif | p 14 |
| 2. Méthodes | p 15 |
| 3. Généralités sur le PTI (définitions, épidémiologie) | p 16 |

Évaluation et démarche diagnostique devant une thrombopénie évoquant un PTI

- | | |
|---|------|
| 1. Évaluation initiale | p 16 |
| 2. Examens biologiques requis pour le diagnostic de PTI | p 19 |
| 3. Synthèse de la démarche diagnostique devant une thrombopénie | p 24 |
| 4. Apprécier le risque hémorragique | p 26 |
| 5. Dater l'ancienneté du PTI | p 26 |

Généralités sur la prise en charge thérapeutique du PTI primaire

- | | |
|---|------|
| 1. Professionnels impliqués | p 27 |
| 2. Objectifs | p 27 |
| 3. Éducation thérapeutique et aménagement du mode de vie | p 27 |
| 4. Comment apprécier le risque hémorragique et déterminer le seuil d'intervention thérapeutique | p 29 |
| 5. Adapter le traitement en fonction du stade évolutif du PTI | p 30 |
| 6. Quels sont les critères d'hospitalisation ? | p 30 |
| 7. Quand envisager une abstention thérapeutique ? | p 31 |

Traitements médicamenteux de première ligne

- | | |
|--|------|
| 1. Objectifs des traitements de première ligne | p 32 |
| 2. Corticoïdes | p 32 |
| 3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) | p 33 |
| 4. Traitement des urgences vitales | p 36 |

Traitements de deuxième ligne

- | | |
|---|------|
| 1. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine | p 38 |
| 2. Dapsone | p 40 |
| 3. Rituximab ou biosimilaires | p 40 |
| 4. Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne | p 41 |

Traitements de troisième ligne

- | | |
|--|------|
| 1. Fostamatinib | p 44 |
| 2. Mycophénolate mofétil (MMF) | p 44 |
| 3. Azathioprine | p 44 |
| 4. Ciclosporine A | p 45 |
| 5. Cyclophosphamide | p 45 |
| 6. Critères de choix d'une troisième ligne de traitement | p 45 |
| 7. Traitement chirurgical : splénectomie | p 45 |

PTI multiréfractaire

- | | |
|---|------|
| 1. définition, modalités de prise en charge | p 47 |
|---|------|

PTI secondaires

- | | |
|---|------|
| 1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine | p 49 |
| 2. Infection par le virus de l'hépatite C | p 49 |
| 3. Infection par le SARS-COV2 | p 49 |
| 4. Thrombopénie des hépatopathies | p 49 |
| 5. Lupus et autres connectivites | p 50 |
| 6. Syndrome des antiphospholipides | p 51 |
| 7. PTI associé aux syndromes myélodysplasiques et aux leucémies myélomonocytaires chroniques | p 51 |
| 8. Thrombopénie immunologique compliquant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques | p 52 |
| 9. Thrombopénie immunologique associée aux hémopathies lymphoïdes | |
| 10. PTI associé aux déficits immunitaires | p 53 |
| 11. Thrombopénies immunologiques associées aux médicaments | p 55 |

PTI et situations particulières

- | | |
|------------------------|------|
| 1. PTI et thrombose | p 56 |
| 2. PTI et grossesse | p 57 |
| 3. PTI et vaccinations | p 58 |

Suivi du PTI chronique

- | | |
|---|------|
| 1. Objectifs | p 59 |
| 2. Professionnels impliqués | p 59 |
| 3. Fréquence et contenu des consultations | p 59 |
| 4. Surveillance para-clinique | p 59 |
| 5. Surveillance de l'émergence d'une autre maladie auto-immune ou d'un déficit immunitaire primaire | p 59 |

Annexes

- | | |
|--|-----|
| • Annexe 1 : Listes des participants à l'élaboration de ce guide | p61 |
| • Annexe 2 : Mesures entourant une éventuelle splénectomie | p62 |
| • Annexe 3 : Protocole d'administration du rituximab | p64 |
| • Annexe 4 : Protocole d'administration des immunoglobulines IV | p66 |
| • Annexe 5 : Gestion pratique des ARTPO | p68 |
| • Annexe 6 : Liens d'intérêt des rédacteurs/relecteurs | p70 |
| • Annexe 7 : Liste des sites constitutifs et centres de compétence | p71 |

Références bibliographiques

p73

Liste des abréviations

AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALD	Affection de longue durée
ALPS	Syndrome lymphoprolifératif auto-immun (<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>)
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	Cytomégalovirus
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	Immunoglobuline A
IgM	Immunoglobuline M
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuses
IV	Intraveineux
LDH	Lactate déshydrogénase
LEMP	Leucoencéphalite multifocale progressive
LES	Lupus érythémateux systémique
LGL	grands lymphocytes granuleux (<i>Large granular lymphocytes</i>)
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
MAF	Maladie des agglutinines froides
MAIPA	<i>Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen</i>
PN	Polynucléaires neutrophiles
PNDS	: Protocole national de diagnostic et de soins
PSL	Produits sanguins labiles
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RC	Rémission complète
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 méthyltransférase
TPO Thrombopoïétine
VHB Virus de l'hépatite B
VHC Virus de l'hépatite C
VIH Virus de l'immunodéficience humaine

Récapitulatif de la liste des tableaux et figures

Tableaux

- **Tableau 1** : Examens complémentaires systématiques à demander devant un PTI p 22
- **Tableau 2** : Examens complémentaires non systématiques, à réaliser selon le contexte clinique et biologique p 23
- **Tableau 3** : Algorithme simplifié de la démarche diagnostique devant une thrombopénie p 24
- **Tableau 4** : Recommandations des seuils de numération plaquettaire nécessaires pour les actes de chirurgie p 30
- **Tableau 5** : Score hémorragique de Khellaf modifié utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses p 35
- **Tableau 6** : Éléments permettant de guider le choix d'un traitement de deuxième et troisième ligne dans le PTI de l'adulte p 48
- **Tableau 7** : Signes devant faire rechercher un déficit immunitaire au cours du PTI p 54
- **Tableau 8** : Signes devant faire rechercher un ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) au cours du PTI p 54
- **Tableau 9** : Facteurs de risque de thrombose chez les patients atteints de PTI p 56

Figures

- **Figure 1** : démarche diagnostique devant une thrombopénie en médecine générale p 9
- **Figure 2** : Algorithme détaillé de la démarche diagnostique devant une thrombopénie p 25
- **Figure 3** : Traitements de 1ère ligne incluant la prise en charge des situations d'urgence p 38
- **Figure 4** : Stratégie d'utilisation des traitements de 2ème ligne p 43

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 2017.

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'auto-anticorps.

Ce PNDS concerne le purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'adulte également dénommé « thrombopénie immunologique » dans la littérature internationale.

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) isolée en l'absence d'autres causes évidentes et en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction accélérée principalement par les macrophages spléniques, associée à une production médullaire insuffisante donc inadaptée. Le seuil de 100 G/L est désormais retenu dans les recommandations internationales. Entre 100 et 150 G/L, il est néanmoins indispensable de contrôler la thrombopénie dans les mois suivant sa découverte. Une majoration de la thrombopénie justifierait alors la poursuite des investigations diagnostiques, en particulier en 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 surtout en cas de splénomégalie. Il est également important de poursuivre les explorations à la recherche d'une thrombopénie constitutionnelle en cas d'antécédent familial au premier degré de leucémie aiguë et/ou d'autres cas de thrombopénie même modérée (plaquettes entre 100 et 150 G/L) pour ne pas méconnaître une thrombopénie constitutionnelle exposant aux hémopathies myéloïdes (consultation spécialisée auprès du réseau du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires <https://maladies-plaquettes.org/les-centres/>).

Le PTI de l'enfant fait l'objet d'un PNDS dédié et ne sera pas abordé ici. Chez le sujet âgé, la démarche diagnostique reste similaire avec toutefois de plus nombreux diagnostics différentiels. La fréquence des comorbidités et de la polymédication explique un pronostic souvent plus sévère et notamment un risque hémorragique plus important en cas d'anticoagulation curative.

Ce document a été rédigé par des médecins hématologues et internistes, et cette synthèse a été écrite en collaboration avec un enseignant de médecine générale.

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 généraliste.
- Les autres spécialistes : médecins internistes ou hématologistes d'adultes et parfois les médecins urgentistes ou réanimateurs.
- Dans les cas difficiles, les intervenants peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou centres de référence nationaux des cytopénies auto-immunes.

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

- D'écarter les diagnostics différentiels et de confirmer le diagnostic de PTI en évaluant sa gravité.
- De définir les indications thérapeutiques.

Une thrombopénie est à rechercher :

- Devant tout syndrome hémorragique notamment cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques endobuccales, ménorragies sévères) qui traduit habituellement un nombre de plaquettes inférieur à 20 G/L.
- Plus rarement dans un contexte d'urgence hospitalier en présence d'une hémorragie digestive, d'une hémorragie cérébro-méningée, d'une hématurie macroscopique sans

cause évidente, hémorragies généralement observées pour un nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L et/ou chez un patient sous anticoagulants. **Il faut souligner que tout saignement digestif, urinaire ou gynécologique devra toujours faire rechercher une pathologie organique sous-jacente avant de l'attribuer uniquement à la thrombopénie.**

- Elle est parfois découverte fortuitement à l'occasion d'un prélèvement sanguin réalisé pour une autre raison. **La découverte d'une thrombopénie en l'absence de manifestations hémorragiques doit en priorité faire éliminer une fausse thrombopénie par agglutinat de plaquettes** (généralement liée à des anticorps EDTA dépendants) par un contrôle sur tube citrate (ou autre tube spécifique) ou sur micro-prélèvement capillaire.

Toute thrombopénie même lorsqu'elle modérée (entre 50 et 100 G/L) et donc sans risque hémorragique immédiat doit être investiguée et son étiologie doit être précisée car même si le risque hémorragique est habituellement absent quand la thrombopénie est > 50 G/L, certaines étiologies peuvent nécessiter une prise en charge thérapeutique spécifique.

Le diagnostic de PTI reste un **diagnostic d'élimination** car aucun test ne permet d'en affirmer le diagnostic. De nombreux médicaments peuvent entraîner la survenue d'une thrombopénie et par plusieurs mécanismes y compris immunologiques. **Une des premières étapes devant la découverte d'une thrombopénie apparue récemment est donc de rechercher l'introduction d'un nouveau médicament, y compris en auto-médication.** Le recours à la pharmacovigilance peut être utile.

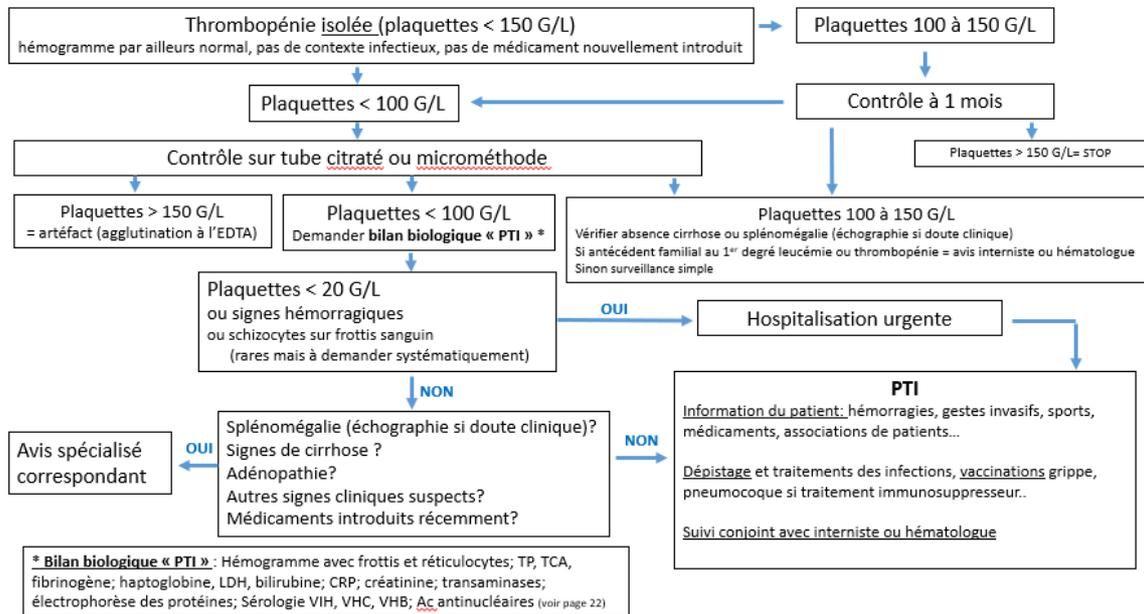
Le diagnostic de PTI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et éventuellement radiologiques. Le recours au myélogramme, qui permet d'éliminer une thrombopénie avec insuffisance médullaire (syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire, leucémie) n'est plus systématique. L'hypersplénisme est une cause de thrombopénie chronique modérée (> 50 G/L) mais parfois plus marquée (30 G/L) et peut se voir devant toute splénomégalie, quelle que soit sa cause, ou sur une hypertension portale (cirrhose, cause fréquente de thrombopénie en médecine générale). La fibrose hépatique évoluée peut entraîner une thrombopénie en rapport avec une hypertension portale sans qu'une splénomégalie soit toujours présente.

La figure 1 propose une conduite à tenir pour le diagnostic de PTI en médecine générale, et indique le bilan biologique à réaliser.

En résumé, le diagnostic de PTI sera donc évoqué devant un patient présentant une thrombopénie **isolée et vérifiée**, avec un **examen clinique normal** en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques, et un bilan biologique minimal (voir figure 1 page 9) négatif.

Il n'y a en particulier aucun syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie) s'il s'agit d'un PTI primaire. La détermination du groupe sanguin ABO et Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, surtout dans les formes sévères avec saignement et déglobulisation où une transfusion de globules rouges peut être nécessaire en urgence mais le patient est alors dans un contexte hospitalier.

Figure 1 : Démarche diagnostique devant une thrombopénie en médecine générale



2. Prise en charge thérapeutique du PTI

La prise en charge d'un patient atteint de PTI nécessite une collaboration étroite entre le médecin traitant et un médecin interniste ou hématologue d'adulte ayant l'expérience du PTI. Cette démarche est utile même quand la thrombopénie est modérée (entre 50 et 100 G/L) mais persistante afin que le patient puisse avoir un référent hospitalier joignable facilement en cas d'aggravation brutale de la thrombopénie. Dans les cas difficiles, les médecins impliqués pourront avoir recours au réseau régional de centres de références et compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes. Le médecin traitant ou le patient peuvent également contacter les associations de malades AMAPTI et OCYTO dont les coordonnées figurent en annexe. Le PTI justifie une prise en charge en ALD (ALD2 : insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques).

Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :

- Obtenir une hémostasie 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 le cas échéant 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.

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

2.1 Traitements de première ligne du PTI

Lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 20 G/L, **aucun traitement n'est généralement nécessaire si le patient ne présente aucun signe hémorragique et aucune co-morbidité.**

En cas de PTI nouvellement diagnostiqué, une courte corticothérapie est cependant utile même lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 20 G/L car une réponse à la corticothérapie confirme la nature immunologique de la thrombopénie et connaître le niveau de corticosensibilité est utile pour faciliter la prise en charge thérapeutique ultérieure.

Un traitement est indiqué dans les situations suivantes où le seuil à atteindre est augmenté à 50 G/L :

- Traitement anticoagulant concomitant ne pouvant être interrompu. En cas de traitement antiagrégant, il est souhaitable de maintenir le nombre de plaquettes à plus de 30 G/L. Dans tous les cas, la prescription de médicaments modifiant l'hémostasie (antiagrégants, anticoagulants) doit être réévaluée de manière collégiale avec les autres spécialistes éventuellement impliqués dans cette prescription (cardiologue, neurologue, etc...), en particulier si le PTI est réfractaire.
- Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, surtout lorsqu'il existe une ou plusieurs comorbidités 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 20 G/L ou dès lors qu'il existe des signes hémorragiques quel que soit le nombre de plaquettes, **l'hospitalisation en urgence est la règle** si la thrombopénie est de découverte récente. Si le patient prend des anticoagulants, le seuil d'intervention est augmenté à 50 G/L, *a fortiori* chez le patient âgé ou comorbide.

Le traitement repose alors sur les corticoïdes par voie orale (prednisone ou dexaméthasone), éventuellement associés aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en cas de score hémorragique élevé (Voir tableau 5, page 35). Il faut noter que les transfusions de plaquettes ne sont pas indiquées sauf si le pronostic vital est engagé.

Les corticoïdes devront être rapidement arrêtés (habituellement en 3 semaines) et une **corticothérapie prolongée est fortement déconseillée**.

2.2 Traitements de seconde ligne (Tableau 6 p 48 et figure 4 p 43)

En cas de rechute à l'arrêt du traitement ou d'absence de réponse après un traitement de première ligne, le PTI va avoir une évolution chronique (définie par une durée d'évolution supérieure à 1 an) dans 60 à 70% des cas, **la mise en route d'un traitement de seconde ligne** pourra être indiquée par le médecin interniste ou l'hématologue. Un traitement est habituellement indiqué quand le nombre de plaquettes est inférieur à

20 G/L ou systématiquement dès lors que le patient présente des signes hémorragiques. Certaines situations telles que la prise d'anticoagulants, un âge avancé, la présence de comorbidité ou la pratique d'une activité sportive ou professionnelle à risque de traumatisme peuvent nécessiter une intervention thérapeutique pour un seuil de plaquettes plus élevé. Dans tous les cas, il est important de souligner que **le traitement du PTI doit être personnalisé et relève d'une décision partagée avec le patient.**

Les principaux traitements de seconde ligne sont les agonistes du récepteurs de la thrombopoïétine (ARTPO) avec deux molécules disponibles en France (romiplostim et eltrombopag) qui disposent d'une AMM, le rituximab et ses biosimilaires (autorisation d'accès compassionnel) et la dapsons (hors AMM).

En cas d'échec, de **nombreuses molécules de troisième ligne** sont disponibles ou en cours de développement. **La splénectomie** garde une place dans la stratégie thérapeutique du PTI chez des patients en échec des traitements de deuxième et troisième ligne même si ses indications ont considérablement diminué. Elle peut occasionnellement être réalisée plus précocement, si le patient ne souhaite pas tester plusieurs lignes thérapeutiques et est demandeur d'un traitement chirurgical qui a un taux de succès élevé. Cependant, outre les risques infectieux dont la gravité est minorée si le patient bénéficie d'une éducation thérapeutique, la splénectomie expose à des risques thrombotiques, qui peuvent être paradoxalement augmentés dans le PTI. Un traitement anticoagulant à dose prophylactique est conseillé chez tout patient splénectomisé en situation à risque de thrombose.

Dans les rares cas de **PTI multi-réfractaire** résistant à tous les traitements de deuxième et troisième ligne incluant la splénectomie, 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 et qui permettra aux patients d'avoir éventuellement accès à des molécules innovantes dans le cadre d'essais thérapeutiques.

3. Grossesse et PTI

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 le médecin traitant, l'hématologue ou le médecin interniste. Même si une aggravation du PTI est observée chez 30% des patientes au cours des deux derniers trimestres, 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 grave n'est pas augmenté. Il faut donc proscrire une escalade thérapeutique injustifiée et une thrombopénie marquée peut être respectée sans risque pour le fœtus dès lors que la patiente ne présente pas de signes hémorragiques.

Au moment de l'accouchement qui aura lieu par voie basse sauf en cas de problème obstétrical indépendant du PTI, le seuil de plaquettes souhaité est de 50 G/L pour limiter le risque d'hémorragie de la délivrance et le seuil minimal de 70 G/L est exigé pour réaliser une rachianesthésie en toute sécurité. Un traitement du PTI est donc souvent nécessaire au cours des dernières semaines de la grossesse. Il existe un risque de thrombopénie néonatale (TNN) sévère dans 10 % des cas par transfert passif de l'anticorps de la mère à l'enfant. Les TNN sont toujours transitoire. Leur traitement est parfaitement codifié et le pronostic du nouveau-né est excellent.

4. Suivi du PTI par le médecin généraliste

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par le médecin généraliste en lien avec le médecin interniste ou hématologue.

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés à une fréquence variable selon la sévérité et la durée d'évolution du PTI. Le rythme peut être hebdomadaire au moment du diagnostic mais peut ultérieurement être très espacé (par exemple trimestriel voire semestriel) une fois la situation stabilisée.

Les objectifs de cette surveillance clinico-biologiques sont 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 si le patient est splénectomisé ou traité par immunosuppresseurs.
- Éviter la prescription de médicaments modifiant l'hémostase sauf en cas d'indication impérative et alors après discussion collégiale. La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également vivement déconseillée.

- Diagnostiquer, 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.
- En cas d'antécédent de splénectomie, prévention des accidents infectieux et thrombotiques (voir annexe 2 page 61) et notamment s'assurer que la vaccination contre les infections à pneumocoque est à jour. La vaccination antigrippale annuelle est très vivement conseillée.
- Une surveillance au long cours est nécessaire même en cas de rémission car une rechute tardive est toujours possible. La vaccination contre le SARS-COV2 n'est pas contre indiquée.

Signes à rechercher à chaque consultation lors de l'entretien avec le patient et à l'examen clinique pour apprécier la gravité du tableau clinique devant une thrombopénie

Anamnèse :

Epistaxis uni ou bilatérale

Saignement digestif, urinaire ou gynécologique

Céphalée ou douleur abdominale inhabituelle

Rechercher à l'interrogatoire des signes pouvant orienter vers une autre maladie auto-immune et apprécier le retentissement du PTI sur la qualité de vie

Survenue de signes extra-hématologiques pouvant orienter vers une autre maladie auto-immune (arthralgies, syndrome de Raynaud, photosensibilité, etc...)

Fatigue anormale (très souvent rapportée par les patients)

Retentissement du PTI sur la qualité de vie : anxiété, limitation des activités sportives ou professionnelles, etc...

Examen clinique 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 ?

Vérifier à l'examen clinique l'absence d'apparition d'une organomégalie

Hépatosplénomégalie

Adénopathies

5. Informations utiles

- Informations générales : www.orphanet.net (rubrique Cytopénies auto-immunes [terme générique])
- Ouvrage destiné aux patients rédigé par le centre de référence : « *le PTI en 100 questions* » disponible en ligne sur le site du CERECAL
- Site du [centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'adulte](http://www.cerecai.fr) : www.cerecai.fr
- Site du CEREVANCE (Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant) www.cerevance.org
- Site de la filière MARIH : www.marih.fr
- Société Française d'Hématologie (SFH) : sfh.hematologie.net/
- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) : www.snfmi.org/

Associations de patients :

- Association O'CYTO : www.o-cyto.org
- Association AMAPTI : 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) publié en 2009 et révisé en 2017 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 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 épidémiologiques et le développement de nouvelles voies thérapeutiques au cours de la dernière décennie justifient cette actualisation.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste du PTI (hématologue, interniste), 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, même si la physiopathologie est proche entre les formes pédiatrique et adulte. L'importance de ces différences justifie que la prise en charge de l'enfant fasse désormais l'objet d'un PNDS dédié. Il existe également des spécificités de prise en charge gériatrique en raison des diagnostics différentiels, de la fréquente polymédication et de la fragilité accrue de cette population. Ce document a été rédigé par des médecins hématologues et internistes. Ce document a également été validé par la Société Française de Médecine Interne (SNFMI) et la Société Française d'Hématologie (SFH).

Le PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques et ne vise pas à décrire toutes les 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 les données actualisées concernant la prise en charge d'un patient atteint de PTI en 2024, 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 référence ou de compétence ou du centre de référence national du CERCAI sont disponibles pour aider à la prise en charge des patients atteints de cytopénies auto-immunes.

2. Méthodes

Les sources principales utilisées pour élaborer le PNDS ont été :

- Recommandations de l'American Society of Haematology (2019)
- Recommandations du consensus d'experts internationaux (2019)
- Littérature internationale publiée depuis 2017 et en particulier les résultats des travaux de recherche translationnelle, clinique et épidémiologique auxquels le CERECAL a très largement contribué.

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 sur le PTI (définitions, épidémiologie)

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes <100 G/L) isolée en l'absence d'autres causes évidentes (diagnostic d'exclusion). Le mécanisme immunologique de la thrombopénie est en partie lié à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction accélérée principalement par les macrophages spléniques, associé à une production médullaire insuffisante et donc inadaptée. Il faut souligner que le seuil de 100 G/L retenu dans les recommandations internationales est inférieur au seuil de 150 G/L longtemps utilisé notamment en France 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 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. Il faut souligner qu'une hypertension portale peut entraîner une thrombopénie alors qu'il n'existe pas toujours une splénomégalie. **Il est également important de poursuivre les explorations à la recherche d'une thrombopénie constitutionnelle en cas d'antécédent familial au premier degré de leucémie aiguë et/ou de thrombopénie même modérée (plaquettes entre 100 et 150 G/L) pour ne pas méconnaître une thrombopénie constitutionnelle exposant aux hémopathies myéloïdes (consultation spécialisée).**

L'incidence du PTI chez l'adulte est estimée à 3/100000/an en France et augmente avec l'âge chez l'adulte, et la prévalence est proche de 50/100000. Il existe une prédominance féminine modérée avec un sex ratio voisin de 1,3 mais l'incidence la plus élevée concerne l'homme âgé de plus de 60 ans. Le PTI peut survenir à tout âge. Il est le plus souvent isolé et qualifié de « primaire », mais il peut être associé dans 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 généralement pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

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

- Le *PTI nouvellement diagnostiqué* évoluant depuis moins de 3 mois, terme actuellement préféré à *PTI aigu* ;
- 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 %). Le PTI de l'adulte évolue vers la chronicité dans 60 à 70% des cas.

Évaluation et démarche diagnostique devant une thrombopénie évoquant un PTI

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, parfois le médecin urgentiste, plus rarement le médecin réanimateur, et/ou le médecin hospitalier de première ligne.
- Les spécialistes du PTI qui en France sont les médecins internistes ou hématologues et les hémato-biologistes. Les chirurgiens sont également sollicités quand une splénectomie est décidée ou en cas de saignement aigu massif dont l'interruption est chirurgicale.
- Dans les cas difficiles, le médecin traitant et les spécialistes du PTI peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou de centres de référence nationaux des cytopénies auto-immunes (CERECAL) dont la liste est disponible sur le site internet du CERECAL (<http://www.cerecai.fr>).

1.3 Examen clinique et démarche diagnostique

Toute thrombopénie chronique < 100 G/L nécessite un avis spécialisé. Lorsque le nombre de plaquettes est compris entre 100 et 150 G/L, il est nécessaire de s'assurer par des contrôles 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), voire des antécédents familiaux de thrombopénie ou de leucémie aiguë au premier degré qui justifieraient alors la poursuite de la démarche diagnostique à la recherche d'une thrombopénie constitutionnelle, dont certaines prédisposent aux leucémies.

1.3.1 Evaluation de la gravité du syndrome hémorragique

Elle est indispensable au diagnostic pour adapter la stratégie thérapeutique et doit être réévaluée à chaque rechute. On recherchera un saignement cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques buccales, ménorragies) qui traduit habituellement un nombre de plaquettes inférieur à 20 G/L, ainsi qu'une hémorragie digestive, cérébro-méningée, ou urologique (hématurie macroscopique), hémorragies généralement observées pour un nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L et/ou chez un patient sous anticoagulants. Un score hémorragique a été développé et récemment modifié afin d'évaluer la gravité immédiate et adapter le traitement de première ligne dans le PTI (Tableau 5, page 35).

En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, **il faut en priorité éliminer une fausse thrombopénie par agrégats plaquettaires « EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) dépendants »** pour éviter la réalisation d'examens inutiles voire des mesures thérapeutiques inadaptées. Ce diagnostic repose sur l'analyse du frottis sanguin par l'hémato-biologiste qui révèle la présence d'agrégats plaquettaires et par un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sans EDTA sur tube citrate qui sous-estime la numération plaquettaire d'environ 10% et/ou un prélèvement capillaire « au bout du doigt » sans anticoagulant avec un étalement immédiat sur lame.

1.3.2. Arguments pour un diagnostic différentiel ou un PTI secondaire (voir partie dédiée pages 49)

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, et sur l'élimination des diagnostics différentiels de thrombopénie.

Après avoir éliminé une **fausse thrombopénie par agrégation**, le diagnostic de PTI nécessite d'éliminer

- 1) **une insuffisance médullaire ;**
- 2) **une thrombopénie de consommation en rapport avec une microangiopathie ou une coagulopathie de consommation ;**
- 3) **un hypersplénisme.**

L'examen clinique, l'analyse de la numération et du frottis sanguin à la recherche notamment de schizocytes et des tests simples d'hémostase (TP, TCA et dosage du fibrinogène) en s'aidant dans certains cas du myélogramme qui n'est désormais plus systématique permettent dans la plupart des cas de **retenir le diagnostic de PTI devant une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées, sans syndrome tumoral clinique, sans schizocytes et avec des tests d'hémostase normaux.**

Cette démarche simplifiée est résumée sur la Figure 1, page 9 et le Tableau 3 page 24. Retenir le diagnostic de PTI et notamment son caractère primaire est parfois plus difficile et nécessite la réalisation d'examen supplémentaires qui sont détaillés dans les Tableaux 1 et 2, pages 22 et 23. Le plus souvent, le diagnostic de PTI est posé à la phase initiale, surtout en cas de révélation aiguë et brutale ; l'évaluation peut être complétée ou répétée en fonction de la clinique ou d'une résistance inhabituelle au traitement.

Il faut souligner l'intérêt majeur d'obtenir les numérations plaquettaires antérieures, afin de dater l'ancienneté du PTI.

Cela permet 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. **Une numération des plaquettes antérieure normale permet par ailleurs d'éliminer le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle.**

Si aucun hémogramme antérieur n'est disponible, on recherchera :

- La notion d'un saignement inhabituellement important lors d'un geste à risque hémorragique dans les antécédents (extraction dentaire, accouchement, geste chirurgical) pouvant évoquer une thrombopénie.
- Des antécédents au premier degré d'hémopathies myéloïdes et la notion d'une thrombopénie ou d'accident hémorragique grave chez les autres membres de la famille, qui orientent alors vers une thrombopénie constitutionnelle.

L'évaluation initiale devra ainsi systématiquement envisager les différents mécanismes de thrombopénies et au sein des PTI les causes de thrombopénie immunologique secondaires :

- Une **insuffisance médullaire** liée aux hémopathies myéloïdes ou lymphoïdes, surtout chez l'adulte de plus de 60 ans (myélodysplasies, leucémies aiguës ou chroniques, myélofibrose, myélome, lymphome lympho-plasmocytaire, leucémie lymphoïde chronique) et l'aplasie médullaire à tout âge. Dans ce contexte, il est exceptionnel que la thrombopénie soit isolée, surtout lorsqu'elle est profonde.
- Une **consommation périphérique** le plus souvent en contexte d'urgence en rapport avec une **coagulation intraveineuse disséminée (CIVD)** ou une **microangiopathie thrombotique (MAT)** ;
- Un **hypersplénisme** (hépatopathie chronique ou maladie de surcharge). La thrombopénie est alors le plus souvent modérée et voisine de 50 G/L mais elle peut occasionnellement être plus marquée et atteindre 30 G/L. Une fibrose hépatique évoluée avec hypertension portale peut également être responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie, même en l'absence de splénomégalie.

Dès lors que les trois mécanismes précédents ont été éliminés, **le diagnostic de PTI est alors le plus probable**. Il faut alors déterminer s'il s'agit d'un **PTI primaire ou secondaire (« associé »)** à :

- Une **maladie auto-immune** : lupus systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Un **déficit immunitaire**, principalement commun variable (DICV) chez l'adulte, bien que la plupart des déficits immunitaires soient pourvoyeurs de PTI.
- Une **infection virale aiguë ou chronique** : VIH, VHC, voire CMV chez le patient immunodéprimé.
- Une **hémopathie lymphoïde**.
- Une **origine médicamenteuse**: cette cause doit systématiquement être évoquée car **tout médicament nouvellement introduit est suspect**. L'enquête médicamenteuse doit être rigoureuse en recherchant notamment les médicaments pris même de manière ponctuelle en automédication. Le diagnostic est basé en priorité sur l'interrogatoire (chronologie d'apparition) et les données d'imputabilité de la pharmacovigilance. Il faut distinguer **trois mécanismes** à l'origine d'une thrombopénie médicamenteuse. Il peut s'agir d'une activation plaquettaire comme dans la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) qui survient alors le plus souvent 5 à 21j après l'introduction du traitement et où la thrombopénie est associée à des manifestations thrombotiques. Ce tableau est différent des PTI médicamenteux de mécanisme immuno-allergique ou auto-immun qui se traduisent par une thrombopénie profonde souvent associée à des saignements, sans complication thrombotique, et survenant le plus souvent de manière brutale dans les jours ou les semaines suivant l'introduction du médicament, mais parfois de manière plus retardée comme par exemple lorsqu'elle est provoquée par des inhibiteurs de points de contrôle immunologiques (« immune check point ») utilisés en oncologie. Enfin, les thrombopénies médicamenteuses peuvent résulter d'un mécanisme toxique central et sont alors généralement dépendantes de la dose, d'apparition progressive, et souvent associées à une atteinte des autres lignées. En-dehors du cas particulier de la TIH, il est le plus souvent impossible 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.
- Les problématiques liées à la **réalisation des vaccins** chez les patients atteints de PTI font l'objet d'un paragraphe spécifique (voir page 58)

Les **thrombopénies constitutionnelles** sont un des diagnostics différentiels difficiles et elles peuvent parfois n'être diagnostiquées qu'à l'âge adulte et être confondues avec un PTI. Elles doivent toujours être évoquées dès lors que la preuve d'un nombre de plaquettes antérieurement normal ne peut pas être apportée. Quelques drapeaux rouges doivent y faire penser : présence de manifestations extra-hématologiques (eczéma, surdité, cataracte précoce, atteinte rénale, infections récidivantes, malformations squelettiques, etc...), présence d'une thrombopénie ou d'antécédents d'accidents hémorragiques graves lors de chirurgie ou d'accouchement chez le patient ou les apparentés au premier degré, thrombopénie permanente stable ne répondant pas ou mal aux traitements de première ligne du PTI, présence d'une thrombopathie évoquée devant des saignements spontanés malgré un nombre de plaquettes habituellement non associé à un risque hémorragique (> 50 G/L), présence d'anomalies morphologiques des plaquettes au frottis sanguin (microplaquettes ou au contraire « plaquettes géantes », anomalies du contenu). La recherche d'antécédents familiaux d'hémopathies malignes est très importante car certaines thrombopénies constitutionnelles prédisposent à un risque accru d'hémopathies malignes (par exemple mutations des gènes *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*) ou à la myélofibrose (*NBEAL2*, *MPIG6B*, *SRC*) nécessitant impérativement une consultation spécialisée et la réalisation d'une exploration génétique utilisant un panel NGS dédié incluant les principales mutations retrouvées dans la littérature en collaboration avec les centres de références des pathologies plaquettaires rares (CRPP).
CRPP : <https://maladies-plaquettes.org/les-centres/>

2. Examens biologiques requis pour le diagnostic de PTI

La liste des examens indispensables et ceux à réaliser en fonction du contexte sont repris dans les tableaux de synthèse (Tableaux 1 et 2 pages 22 et 23).

La détermination du groupe sanguin ABO-Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, en particulier lorsque le PTI est sévère avec saignement et déglobulisation, situation dans laquelle une transfusion de concentrés de globules rouges (voire de plaquettes, toujours en association aux traitements de première ligne) peut être nécessaire en urgence.

2.1 Hémogramme

La thrombopénie est **isolée**, sans anomalie des autres lignées sauf si elle est responsable d'une anémie par saignement aigu ou chronique avec carence martiale. Il n'y a en particulier pas de macrocytose érythrocytaire et pas d'anomalie de la lignée leucocytaire (notamment absence de lymphocytose, de monocytose ou de leucopénie). Les plaquettes sont de taille normale ou légèrement augmentée en volume (macroplaquettes qui doivent alerter et faire suspecter une thrombopénie constitutionnelle si elles sont présentes en très grand nombre et à fortiori s'il existe des plaquettes géantes (cf. supra).

Le compte des réticulocytes est à demander systématiquement. S'il est élevé, il oriente vers un saignement ou une hémolyse associée (parfois compensée sans anémie) suggérant alors un syndrome d'Evans (association d'un PTI et d'une anémie hémolytique auto-immune) ou une microangiopathie thrombotique (MAT), notamment s'il existe des schizocytes sur le frottis sanguin. **La recherche de schizocytes devra être reconduite en cas d'hémolyse associée** surtout si le test direct à l'antiglobuline est négatif, car ils peuvent parfois manquer initialement dans d'authentiques cas de MAT avec alors le risque d'un retard diagnostique.

2.2 Frottis sanguin

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

- De vérifier l'absence d'agrégat plaquettaire,
- De vérifier l'absence de cellules anormales : schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux, myélémie, inclusions dans les polynucléaires neutrophiles: pseudo-corps de Döhle (syndrome MYH9),
- De mesurer la taille et de décrire l'aspect des plaquettes, orientant vers une thrombopénie constitutionnelle en cas de micro-plaquettes ou de plaquettes uniformément de grande (macroplaquettes) ou de plaquettes géantes .

2.3 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. Un syndrome hémorragique marqué malgré une thrombopénie modérée peut faire évoquer une maladie de Willebrand de type 2B et conduire à réaliser des examens d'hémostase plus poussés (FVIII, antigène Willebrand et activité du facteur Willebrand). Le test d'occlusion plaquettaire (PFA) n'a pas d'intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie car il est anormal si la thrombopénie est inférieure à 50 G/L. La mesure du temps de saignement est inutile.

2.4 Recherche d'hémolyse

En complément du dosage des réticulocytes et du frottis sanguin, une hémolyse devra être systématiquement recherchée par le dosage de l'haptoglobine, des LDH et de la bilirubine totale. Elle fera notamment évoquer une microangiopathie thrombotique (MAT) qui est une urgence vitale et peut parfois

se présenter comme une thrombopénie d'apparence isolée avec l'apparition parfois retardée d'une schizocytose.

2.5 Myélogramme

Le myélogramme n'est plus recommandé de façon systématique, y compris après 60 ans.

Il sera réalisé dans les deux situations suivantes :

- 1) **devant des éléments évoquant une hémopathie**, soit cliniques (adénopathie(s), hépatomégalie ou splénomégalie sans hypertension portale, signes généraux) soit biologiques (anomalies au frottis sanguin, macrocytose, monocytose même modérée, myélémie). Il sera couplé aux études cytogénétiques, phénotypiques et moléculaires adaptées à la cytologie médullaire et à la suspicion clinique.
- 2) **en l'absence de réponse à un traitement de première ligne du PTI** bien conduit par des corticoïdes et/ou des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses pour affirmer le caractère immunologique de la thrombopénie et éliminer toute arrière-pensée d'insuffisance médullaire.

Au cours du PTI, le résultat attendu est une moelle de richesse normale sans atteinte des autres lignées et avec des mégacaryocytes d'aspect non dystrophique et présents en nombre normal ou augmenté.

A noter qu'un myélogramme normal n'élimine pas une thrombopénie constitutionnelle. La plupart d'entre elles sont associées à une atteinte tardive de la thrombopoïèse (libération des proplaquettes) et les mégacaryocytes peuvent être présents voire nombreux et d'aspect normal. Une dysmégacaryocytose se voit dans certaines thrombopénies constitutionnelles telles que celles associées à des mutations des gènes *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*. Les rares thrombopénies constitutionnelles associées à des mégacaryocytes absents ou rares sont en général diagnostiquées à l'âge pédiatrique.

Il existe d'exceptionnelles thrombopénies immunologiques secondaires à des amégacaryocytoses nécessitant alors un avis auprès du réseau du CERECAL.

2.6 Autres examens systématiquement nécessaires

D'autres examens exposés dans le tableau 1 sont nécessaires. On retiendra les sérologies virales VIH, VHB et VHC, l'électrophorèse des protides sériques associée au dosage pondéral des immunoglobulines, notamment pour éliminer un déficit immunitaire à suspecter en cas d'hypogammaglobulinémie, ou un ALPS devant une hypergammaglobulinémie. La recherche d'anticorps antinucléaires pour rechercher une maladie auto-immune (lupus systémique ou syndrome de Gougerot-Sjögren en particulier), le bilan hépatique car une hépatopathie aiguë ou chronique et une hypertension portale peuvent s'accompagner d'une thrombopénie parfois marquée. La mesure de la TSH est également recommandée car le PTI peut être associé à une dysthyroïdie et en particulier une maladie de Basedow. Dans ce cas, les signes cliniques de dysthyroïdie sont habituellement marqués.

2.7 Autres examens potentiellement utiles dans des cas particuliers

- **Anticorps antiphospholipides** : La recherche d'anticorps anti-phospholipides comprenant la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACC), et d'anticorps anti-cardiolipines et anti-béta2GP1 d'isotypes IgG et IgM n'est pas systématiquement recommandée au diagnostic de PTI dans les recommandations internationales. L'indication de cette recherche doit cependant être large et est même systématiquement réalisée par certains experts (absence de consensus au sein du groupe d'experts ayant rédigé ce PNDS). Elle est dans tous les cas indispensable en cas de suspicion de lupus associé, d'antécédent thrombotique artériel ou veineux, d'antécédents obstétricaux évocateurs chez la femme. L'intérêt de la prescription systématique de la recherche d'anticorps anti-phospholipidiques avant la mise en route d'un traitement par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) ou avant splénectomie visant à évaluer le risque thrombotique reste débattu même s'il existe des données suggérant fortement que la présence d'un anticoagulant circulant lupique majore le risque de complications thrombotiques lors de l'utilisation d'un traitement par ARTPO.

- **La recherche d'anticorps antiplaquettes** n'est ni nécessaire, ni suffisante pour le diagnostic. Les techniques d'immunofluorescence de première génération (ancien « test de Dixon ») sont sensibles mais leur spécificité est très médiocre et ces tests doivent être abandonnés. 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 (certaines thrombopénies au cours de la grossesse, ou non réponse aux traitements de 1^{ère} ligne du PTI par exemple) et quand elles mettent en évidence une spécificité reconnue anti-glycoprotéines plaquettaires. Cette positivité n'a qu'une valeur d'orientation, et doit être intégrée au contexte clinique.
- **La recherche d'une infection par *Helicobacter pylori*** n'est pas recommandée de manière systématique en France. 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, des travaux menés par le CERECAL ont montré d'une part que la prévalence de l'infection à *H. Pylori* chez des patients atteints de PTI était comparable avec celle observée dans la population générale appariée pour l'âge et d'autre part qu'un traitement éradicateur n'avait qu'exceptionnellement un impact sur le nombre de plaquettes dans le PTI. La recherche d'une infection par *H. pylori* 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), chez l'adulte ayant une thrombopénie modérée.
- **Etude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'oxynate d'indium¹¹¹**: l'indication de cet examen n'est pas consensuelle. Lorsqu'il est disponible, certains proposent sa réalisation en cas de doute diagnostique (non réponse au traitement du PTI par exemple) car une diminution de la durée de vie des plaquettes inférieure à 3,5 jours signe le mécanisme immunologique de la destruction des plaquettes, et constitue un argument majeur en faveur du diagnostic de PTI. Dans le cadre des thrombopénies associées aux syndromes myélodysplasiques ou leucémies myélomonocytaires chroniques, une durée de vie plaquettaire inférieure à 6 jours peut signer un mécanisme immunologique associé. Cet examen permet également d'étudier le siège de destruction des plaquettes ce qui peut aider à la décision lorsqu'une splénectomie est envisagée (voir page 45).

Il faut rappeler que le siège précis de la destruction peut être difficile à préciser quand la thrombopénie est profonde (< 10 G/L) car il est alors nécessaire de prélever un grand volume de sang pour permettre le marquage isotopique. L'examen doit également toujours être réalisé à au moins 10 jours de la dernière perfusion d'immunoglobulines, sous des doses de prednisone < 10 mg/j et si possible en dehors d'un traitement par rituximab. Ces résultats ne sont pas modifiés par la prise d'ARTPO ; l'impact du fostamatinib sur les résultats des épreuves isotopiques est actuellement inconnu.

Les examens complémentaires systématiques et optionnels (en fonction du contexte) à réaliser devant un PTI sont résumés dans les tableaux de synthèse ci-dessous:

Tableau 1 : Examens complémentaires systématiques

Examen complémentaire systématique	Question(s) posée(s), orientations diagnostiques et pathologie(s) recherchée(s)
Hémogramme avec frottis sanguin manuel	<ul style="list-style-type: none"> - Association à une anomalie d'une ou plusieurs autres lignées ? (MAT, CIVD, syndrome d'Evans, hémopathie myéloïde ou lymphoïde, hépatopathie, lymphopénie en rapport avec une maladie auto-immune systémique ou un déficit immunitaire) - Présence d'agrégats plaquettaires ? Contrôler le nombre de plaquettes sur tube avec un autre anticoagulant (citrate, ACD, etc...). - Taille des plaquettes pouvant orienter vers une thrombopénie constitutionnelle : microplaquettes (Wiskott-Aldrich) ou macroplaquettes en grand nombre ou de plaquettes géantes (thrombopénie constitutionnelle, notamment MYH9) ou plaquettes anormales - Présence de schizocytes ? (MAT) - Présence de cellules circulantes anormales ? = Petits lymphocytes matures + ombres de Gumprecht en cas de LLC, blastes si leucémie aiguë, syndrome mononucléosique si infection EBV, CMV, VIH, lymphocytes anormaux si lymphome ou LGL - Présence d'inclusions érythrocytaires ? (paludisme)
Groupe sanguin ABO, Rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	En prévision d'une transfusion de concentrés érythrocytaires ? (hémorragie sévère)
Réticulocytes, haptoglobine, LDH, bilirubine libre	Recherche d'hémolyse associée ? (MAT, Sd d'Evans, Paludisme)
Coagulation : TP, TCA, fibrinogène	Consommation de plaquettes par coagulopathie de consommation (CIVD)
Bilan hépatique et dosage de la créatinine sanguine	Insuffisance hépatique ou rénale ? (hépatopathie, vérification de la fonction rénale avant traitement par IgIV si indiqué)
Électrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines	Déficit immunitaire humoral en lien avec un DICV (hypogammaglobulinémie), recherche d'un déficit en IgA. ALPS (hypergrammaglobulinémie)
Sérologie VHB, VHC, VIH 1&2	Infection virale chronique associée ?
Anticorps anti-nucléaires (AAN, si positifs, anti-ENA et anti-ADN)	Recherche de maladie auto-immune systémique associée (Lupus ou SGS) qui peut alors avoir une influence sur le suivi

Abréviations : voir page 23.

Tableau 2 : Examens complémentaires non systématiques, à réaliser selon le contexte clinique et biologique.

Examen complémentaire (non systématique)	Contexte(s) clinique(s) et biologique(s) au cours duquel (desquels) l'examen est indiqué
Tube citrate ou tube ACD ou numération des plaquettes sur sang capillaire (Il peut également être nécessaire de techniquer immédiatement le prélèvement au laboratoire)	En cas de présence d'agrégats plaquettaires au frottis sanguin (fausse thrombopénie à l'EDTA)
Myélogramme (si réalisé, couplé aux études cytogénétiques, phénotypiques et moléculaires adaptées à la cytologie et à la suspicion clinico-biologique)	- « Syndrome tumoral » clinique : adénopathies, hépatosplénomégalie (<i>hémopathie lymphoïde ? maladie de surcharge ?</i>) - Cytopénie(s) associée(s) d'origine non immunologique, macrocytose (non expliquée par une carence vitaminique) ou monocytose (SMD ? LMMC ?) <i>L'âge >60 ans n'est plus une indication de réalisation de myélogramme systématique en cas de thrombopénie strictement isolée cliniquement et biologiquement</i> - Absence de réponse aux traitements de 1^{ère} ligne du PTI (corticoïdes / IgIV)
Marqueurs anti-phospholipides (Recherche d'un anticoagulant circulant et d'anticorps IgG et IgM anti-cardiolipine et anti-beta2GP1)	- Lupus systémique associé - Antécédents de thrombose veineuse ou artérielle - Antécédents obstétricaux (≥ 3 fausses couches spontanées < 10 SA inexpliquées ; mort fœtale > 10 SA inexpliquée ; prématurité < 34 SA due à éclampsie ou insuffisance placentaire, détails donnés dans les nouvelles recommandations sur le SAPL : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375791/fr/syndrome-des-anti-phospholipides-de-l-adulte-et-de-l-enfant) - L'indication de la recherche d'anticorps antiphospholipides avant la mise en route d'un traitement par ARTPO ou d'une splénectomie pour évaluation globale du risque thrombotique doit être large même si elle est discutée et non consensuelle (voir texte)
Echographie abdominale	- Doute sur une splénomégalie clinique ou examen abdominal difficile (obésité...)
Test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs érythrocytaire)	- Présence de marqueurs d'hémolyse (élévation des LDH, de la bilirubine libre, baisse de l'haptoglobine)
Recherche d'anticorps antiplaquettaires par MAIPA	- Rares situations diagnostiques complexes (certaines thrombopénies associées à la grossesse, non réponse aux traitements de 1 ^{ère} ligne du PTI...) La positivité du MAIPA n'est ni nécessaire ni suffisante au diagnostic de PTI, elle n'a qu'une valeur d'orientation parmi les autres faisceaux d'arguments en faveur du diagnostic de PTI.
Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH (selon le contexte clinique : EBV, CMV...)	- Contexte infectieux clinique évocateur (fièvre, syndrome pseudo-grippal, angine récente, éruption cutanée, syndrome mononucléosique, cytolyse hépatique...)
Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes marquées	- Doute diagnostique (non réponse aux traitements de 1 ^{ère} ligne du PTI, évaluation d'une composante immunologique en cas d'hémopathie/SMD associé...) - Pour certains, systématique avant splénectomie (séquestration splénique exclusive ?) mais absence de consensus

Abréviations : AAN : anticorps antinucléaires ; ACD : dextrose acide citrique ; ARTPO : agoniste du récepteur de la thrombopoïétine ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; CMV : cytomégalovirus ; CTC : corticoïdes ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; EBV : Epstein Barr virus ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique ; ENA : extractable nuclear antigen ; IgIV : immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses ; LES : lupus systémique ; LGL : grands lymphocytes granuleux (large granular lymphocyte) ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique ; MAIPA : *monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen* ; MAT : microangiopathie thrombotique, SA : semaines d'aménorrhée ; SGS : syndrome de Gougerot-Sögren ; SMD : syndrome myélodysplasique ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHB : virus de l'hépatite B ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

3. Synthèse de la démarche diagnostique devant une thrombopénie

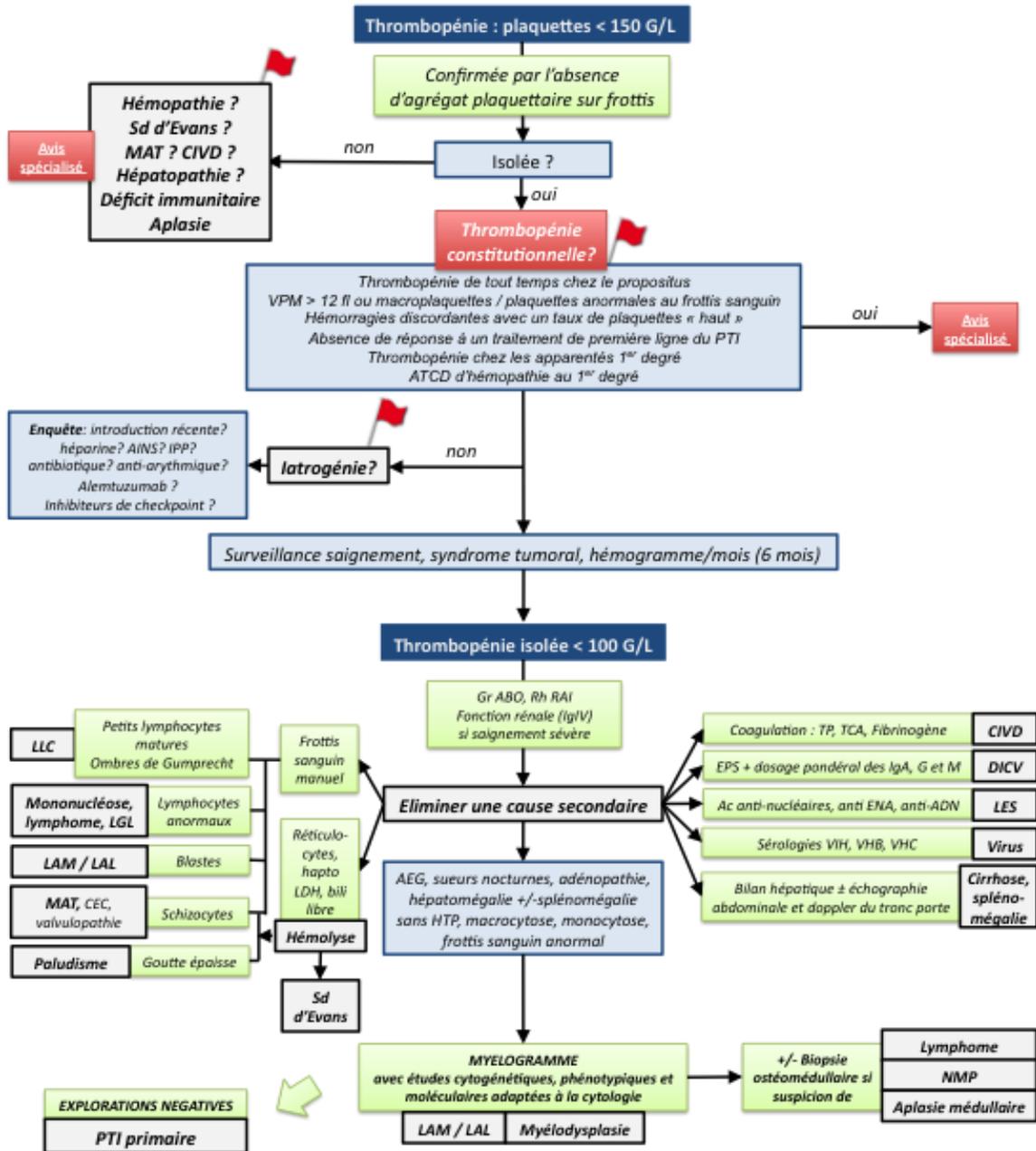
Le tableau 3 (page 24), la figure 1 (page 9) et la figure 2 (page 25) résument la conduite diagnostique devant une thrombopénie.

Tableau 3 : Algorithme simplifié de la démarche diagnostique devant une thrombopénie

Mécanismes	Splénomégalie Adénopathies ?	Hémostase	Schizocytes ?	Anomalies des autres lignées ?	Myélogramme Si réalisé
Défaut de production médullaire	Possible	Normale ou CIVD	NON le plus souvent	OUI	ANORMAL
Consommation / CIVD - MAT - SAM	Possible	CIVD Insuffisance hépatocellulaire, SAM	OUI si MAT	- Anémie hémolytique si MAT - Anémie et neutropénie possibles si SAM	Normal ou image de SAM
Séquestration (hypersplénisme)	OUI splénomégalie	Normale ou TP bas par insuffisance hépatocellulaire	NON	Baisse modérée des 3 lignées	Normal
Immunologique (PTI)	NON (sauf formes secondaires)	NORMALE	NON +++	NON +++ (sauf possible anémie ferriprive ou hémorragie aiguë)	NORMAL Si réalisé

Abréviations : CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, MAT : microangiopathie thrombotique, SAM : syndrome d'activation macrophagique ou « hémophagocytose ».

Figure 2 : Algorithme détaillé de la démarche diagnostique devant une thrombopénie



Abréviations : MAT : microangiopathie thrombotique ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; VPM : volume plaquettaire moyen ; ATCD : antécédents ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; Gr ABO, Rh, RAI : groupe sanguin ABO, détermination du statut Rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières ; IgIV : immunoglobulines intra-veineuses ; AEG : altération de l'état général ; TP : temps de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; IgA : immunoglobulines A ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; ENA : *extractable nuclear antigen* ; LES : lupus érythémateux systémique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB et VHC : virus des hépatites B et C ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LGL : *large granular lymphocyte leukemia* ; LAM/L : leucémie aiguë myéloïde ou lymphoïde ; CEC : circulation extra-corporelle ; Sd : syndrome ; NMP : néoplasie myélo-proliférative.

4. Comment apprécier le risque hémorragique

Le risque hémorragique 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 20 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, presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur, et est fortement associée à la prise d'anticoagulants. **L'âge ne représente pas en soit un critère de gravité, mais est associé à la présence de comorbidités et à la prise de traitements notamment anticoagulants majorant le risque de saignement sévère.** Chez l'adulte, le risque hémorragique peut être apprécié par le score hémorragique modifié établi par le centre de référence (voir Tableau 5 page 35).

5. Dater l'ancienneté du PTI

Comme indiqué précédemment (voir paragraphe 2, page 15) On identifie **3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie** : Le *PTI nouvellement diagnostiqué*, le *PTI persistant évoluant entre 3 et 12 mois* et le *PTI chronique au-delà de 1 an d'évolution*.

Il est à noter que différencier le *PTI nouvellement diagnostiqué* et le *PTI persistant* comme cela est proposé dans les recommandations internationales est d'un faible intérêt en pratique clinique car les modalités thérapeutiques et le pronostic, en particulier le risque d'évolution vers une forme chronique, sont similaires. En revanche, il est important de distinguer une forme persistante d'une forme chronique car il faut se garder de proposer trop précocement une splénectomie devant un PTI ayant moins d'un an d'évolution où une guérison « spontanée » reste possible.

Il n'existe actuellement aucun facteur clinique ou biologique qui permette, à l'échelle individuelle, de prédire le passage à la chronicité au moment du diagnostic.

Généralités sur la prise en charge thérapeutique du PTI primaire

1. Professionnels impliqués

La prise en charge d'un patient atteint de PTI nécessite une collaboration étroite entre le médecin spécialiste du PTI (médecin interniste ou hématologue) et les médecins non spécialistes de l'hôpital de proximité et le médecin traitant. Dans les cas difficiles, il est recommandé de solliciter le 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 d'un régime alimentaire particulier
- Psychologue et assistante sociale pour soutien à l'adaptation du projet de vie.

2. Objectifs

- Obtenir et maintenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement.
- Éviter la prescription de médicaments modifiant l'hémostase (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants) sauf en cas d'indication impérative et alors après discussion collégiale (cardiologue, neurologue, etc...). La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également vivement déconseillée.
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements du PTI.
- Maintenir la meilleure qualité de vie possible et rechercher les éléments pouvant conduire à l'altérer (par exemple anxiété et fatigue rapportées par de nombreux patients).
- Maintenir l'insertion familiale, scolaire/socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle.

3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) 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.

L'ETP peut s'appuyer sur des supports écrits comme par exemple : « *le PTI en 100 questions* » rédigé par le CERECAL, qui est consultable en ligne ou téléchargeable sur le site du CERECAL à l'adresse suivante : <https://marih.fr/wp-content/uploads/2020/02/Le-PTI-en-100-questions.pdf>. L'ETP peut aussi être réalisée si cela est possible lors d'un programme spécifique d'éducation thérapeutique. Il pourra être proposé au patient de se rapprocher des associations de malades dont les coordonnées figurent en tête de ce document (voir page 13).

Dans tous les cas, le patient doit être sensibilisé aux signes cliniques d'alerte qui doivent le conduire à contacter son médecin référent en urgence. Le patient doit être rassuré quant au risque de survenue de saignements graves en l'absence de symptômes cliniques, car la numération plaquettaire prise isolément ne suffit pas à prédire le risque hémorragique.

Les recommandations suivantes doivent être communiquées aux patients qui doivent connaître :

1. **Les signes annonciateurs d'une hémorragie grave** dont l'apparition nécessite un avis spécialisé en urgence sont les suivants :
 - Purpura important et extensif, bulles hémorragiques.
 - Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent.
 - Apparition de saignements spontanés des gencives ou des muqueuses (bulles hémorragiques jugales visibles par exemple lors du brossage des dents).
 - Présence de sang dans les selles (rectorragie ou méléna) ou dans les urines.
 - Maux de tête ou douleur abdominale inhabituels par leur intensité ou leur durée.

- Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots.
- Hématomes importants pour des traumatismes minimes.
- Malaise ou accès de pâleur.

Les patients 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. Le centre de référence a rédigé une carte d'information disponible auprès de la filière MARIH à remettre aux patients afin qu'ils puissent la communiquer aux professionnels de santé amenés à les prendre en charge.

2. Précautions simples à observer pour éviter la survenue de saignements graves :

- Le patient doit signaler aux chirurgiens et aux médecins anesthésistes l'existence d'un PTI et leur montrer la carte d'information et prévenir son médecin référent de tout acte chirurgical prévu et leur montrer la carte d'information.
- Le patient doit signaler à tout médecin l'existence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament. Il doit être averti qu'il ne doit pas prendre en automédication des médicaments pouvant modifier l'hémostase (notamment de l'aspirine) ou d'anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- Les activités professionnelles et sportives à risque de traumatisme sont déconseillées mais il faut insister sur le fait que toutes les activités sportives ne sont pas contre-indiquées.
- Les soins dentaires doivent être encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde interdisant alors les avulsions dentaires (voir Tableau 4 page 30).
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées en cas de numération plaquettaire inférieure à 20 G/L.
- Une information pré-conceptionnelle par le médecin spécialiste est recommandée si une grossesse est envisagée avec des données rassurantes (voir paragraphe spécifique page 57).
- Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin que soit proposée la solution la plus adaptée à chaque cas.

3. Précautions relatives aux traitements

Les patients doivent également connaître les principaux **effets secondaires de leurs traitements qui pourraient nécessiter une prise en charge médicale rapide** comme par exemple la présence de fièvre sous immunosuppresseurs nécessitant une conduite diagnostique rigoureuse et rapide et un traitement probabiliste. La sensibilisation du patient splénectomisé au risque d'infection et de thrombose et la conduite à tenir fait l'objet d'un chapitre dédié (voir annexe 2 page 62)

4. Réassurance

Enfin, il est important de rassurer les patients qui n'ont jamais présenté d'événement hémorragique, événement qui constitue la seule sévérité de la maladie. En effet, cela permet de limiter l'apparition d'une focalisation du patient sur les fluctuations isolées du nombre de plaquettes non accompagnée de saignement, qui conduit les patients à un stress chronique et une détérioration de leur qualité de vie.

4. Apprécier le risque hémorragique et déterminer le seuil d'intervention thérapeutique

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 des muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque **la numération plaquettaire est inférieure à 20 G/L qui est le seuil d'intervention thérapeutique désormais proposé sauf exceptions détaillées dans le texte.**

La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive, urinaire 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. Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste est indiqué seulement en cas de signe d'appel clinique même mineur faisant craindre une hémorragie intracrânienne (céphalée inhabituelle, signe de localisation, etc...).

La diminution du seuil d'intervention thérapeutique à moins de 20 G/L peut occasionnellement être décidée par le médecin spécialiste dès lors qu'il n'existe pas de comorbidité, ou d'activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme ni de prise de médicaments modifiant l'hémostase. Une abstention thérapeutique est d'autant plus facile à adopter que le patient est connu comme répondeur aux corticoïdes et/ou à un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV), ces traitements pouvant alors être 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 est nécessaire avant de proposer une diminution du seuil d'intervention thérapeutique.

Une augmentation du seuil d'intervention thérapeutique à 50 G/L peut également être décidée par le médecin spécialiste dans certaines situations majorant le risque d'accident hémorragique :

- **Traitement anticoagulant** ne pouvant pas être interrompu.
- Double anti-agrégation plaquettaire ne pouvant être interrompue. En revanche, la prise **d'aspirine en monothérapie** ne semble pas majorer de manière significative le risque hémorragique au cours du PTI **et un seuil de 30 G/L peut alors être occasionnellement respecté** s'il n'existe pas de facteurs de risque de saignement supplémentaire (comorbidités, âge supérieur à 75 ans, surtout si risque de chute).
- Comorbidités exposant à un risque hémorragique : insuffisance rénale terminale, hypertension artérielle (HTA) mal équilibrée, malformation vasculaire connue, insuffisance hépatocellulaire.
- Activité professionnelle ou sportive ou mode de vie du patient majorant le risque de traumatisme.
- En fin de grossesse lors de la préparation à l'accouchement (voir ci-dessous).
- En cas de nécessité d'acte chirurgical (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Recommandations des seuils de numération plaquettaire nécessaires pour les actes de chirurgie (seuils reposant uniquement sur des avis d'experts et/ou de sociétés savantes et à discuter au cas par cas).

Détartrage dentaire	≥ 20 à 30 G/L
Extractions dentaires	≥ 30 à 50 G/L
Anesthésie dentaire régionale	≥ 30 G/L
Chirurgie mineure*	≥ 50 G/L
Rachianesthésie/péridurale	≥ 70 G/L
Chirurgie majeure**	≥ 80 G/L
Neurochirurgie majeure et chirurgie de la chambre postérieure de l'œil	≥ 100 G/L

* Chirurgie mineure : acte chirurgical sans abord profond avec possibilité d'assurer facilement l'hémostase.

** Chirurgie majeure : acte chirurgical avec risque de saignement important (pose de prothèse ostéoarticulaire par exemple, chirurgie cardiaque, etc..) ou biopsie profonde avec possible difficulté d'hémostase et risque de chute d'escarre à distance.

5. Adapter le traitement en fonction du stade évolutif du PTI

L'ancienneté du PTI a une influence importante sur le pronostic et les indications thérapeutiques.

Environ 30% des patients peuvent guérir du PTI dans les 3 mois suivant le diagnostic, il faut donc se garder de proposer trop précocement des traitements « radicaux » telle que la splénectomie devant un PTI nouvellement diagnostiqué. Il est généralement recommandé d'attendre 2 mois d'évolution pour proposer un traitement de seconde ligne si le patient répond à un traitement de première ligne (corticoïdes, IgIV), notamment si le patient n'a jamais présenté d'événement hémorragique dans son histoire. En cas de rechute précoce, une nouvelle cure d'un traitement de première ligne peut en effet être justifiée avant d'envisager la mise en route d'un traitement de deuxième ligne. Dans une forme d'emblée très sévère, résistante aux corticoïdes et aux immunoglobines intraveineuses (IgIV) un ou plusieurs traitements de seconde ligne et en particulier les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) peuvent être parfois indiqués très précocement. En dehors de cette situation rare, il n'y a actuellement pas de donnée justifiant d'emblée au cours d'un PTI nouvellement diagnostiqué l'association d'un traitement de deuxième ligne aux corticoïdes en dehors d'essais thérapeutiques.

6. Quels sont les critères d'hospitalisation ?

L'hospitalisation n'est pas systématique lors de la prise en charge d'un PTI.

L'hospitalisation est le plus souvent recommandée :

- Chez tout patient ayant une **découverte de numération plaquettaire < 20 G/L**, symptomatique ou non, et par conséquent suspect de PTI mais sans diagnostic encore posé, afin de faire un diagnostic et assurer une surveillance.

L'hospitalisation est indispensable à la phase initiale ou en cas de rechute d'un PTI connu :

- Lorsqu'il existe des **manifestations hémorragiques muqueuses ou sévères** (bulles hémorragiques intrabuccales, épistaxis bilatérale, hématurie, métrorragies, hématurie, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne, etc..)
- et/ou lorsque les **comorbidités associées** peuvent modifier le risque hémorragique (par

exemple la prise d'anticoagulant) ou la tolérance/observance du traitement (par exemple une pathologie psychiatrique).

- et/ou quand le **contexte social du patient et de son entourage** ne permet pas d'assurer un suivi rapproché ambulatoire sans remplir toutes les conditions de sécurité (mauvaise compréhension de la maladie, suspicion de mauvaise observance, isolement et absence d'environnement familial, fragilité sociale, éloignement géographique, etc...).
- Chez un patient ayant un PTI connu comme résistant aux corticoïdes ayant une chute des plaquettes < 20 G/L et ayant déjà présenté un syndrome hémorragique sévère.

Une thrombopénie profonde chez un patient connu pour avoir un PTI peut être prise en charge en ambulatoire en l'absence de manifestations hémorragiques ou s'il existe des manifestations cutanées minimales et isolées, *a fortiori* chez les patients corticosensibles.

Une thrombopénie modérée chez un patient connu pour avoir un PTI sans manifestation hémorragique doit être, dans la mesure du possible, prise en charge en ambulatoire.

7. Quand envisager une abstention thérapeutique ?

Les patients avec une thrombopénie modérée (numération plaquettaire > 20 G/L) et asymptomatiques n'ont pas nécessairement besoin d'être traités.

Il est cependant utile de proposer un traitement court par corticoïdes au moment du diagnostic, même lorsque la thrombopénie est supérieure à 20 G/L, car une réponse significative (au moins doublement de la numération plaquettaire) est un argument fort en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie et il est intéressant de connaître la réponse aux corticoïdes (délai de correction et importance de l'augmentation de la numération plaquettaire). Un recul de quelques mois, qui permet d'apprécier le profil hémorragique du patient, peut faciliter une abstention thérapeutique secondaire.

Un traitement de fond peut être nécessaire chez des patients ayant un nombre de plaquettes > 20 G/L dans les situations énumérées page 29.

Traitements médicamenteux de première ligne

1. Objectif des traitements de première ligne:

Les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter **rapidement** la numération plaquettaire en cas de thrombopénie < 20 G/L avec saignement ou risque de saignement afin de limiter le risque de survenue d'un saignement grave.

2. Corticoïdes

Ils constituent le traitement de première ligne et un test thérapeutique puisqu'une réponse est observée dans 70-80% des cas. Il s'agit d'un traitement d'urgence, utilisé en monothérapie, lorsque les manifestations hémorragiques ne sont pas importantes (score hémorragique inférieur à 9 (voir Tableau 5, page 35)). Ils peuvent être utilisés quel que soit le stade d'évolution du PTI. L'efficacité clinique (amélioration des saignements) précède généralement la remontée de la numération plaquettaire en lien avec une possible activité pro-hémostatique spécifique. Il n'y a pas de réponse plaquettaire différente sur le long terme entre prednisone ou dexaméthasone, ces deux traitements étant associés à un risque élevé de rechute en cas de réponse initiale. Le choix de l'une ou l'autre molécule sera guidé par la tolérance, la rapidité d'efficacité souhaitée, et si le patient est hospitalisé ou non.

- La **prednisone** est utilisée à la posologie de 1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/j, pendant 3 semaines, avec arrêt immédiat ou décroissance progressive sur quelques jours. Le délai moyen de réponse est compris entre 3 et 7 jours. La prednisolone est à éviter en raison d'une variabilité interindividuelle de biodisponibilité. La réponse plaquettaire est habituellement observée dans les 5 premiers jours.
- La **dexaméthasone** dont la délivrance est actuellement seulement hospitalière, est utilisée par voie orale, à la dose de 40 mg/j pendant 4 jours. Une dose moindre (20 mg/j pendant 4 jours) peut être proposée chez des patients à risque de mauvaise tolérance, et notamment les sujets âgés, à l'instar de ce qui est fait dans le traitement de pathologies oncohématologiques. Le délai moyen de réponse est plus court que celui observé avec la prednisone et une réponse est observée souvent en 24 à 72h. Une deuxième cure de dexaméthasone peut-être réalisée en cas de réponse initiale, si une rechute survient entre J10 et J21.

L'utilisation de la dexaméthasone est préférée à la prednisone chez les patients chez qui une remontée rapide de la numération plaquettaire est souhaitée, et qui ne relèvent pas d'un traitement par IgIV. **L'utilisation de la dexaméthasone doit donc être préférée à la prédnisone dès lors que la sévérité du PTI justifie une hospitalisation.**

- La **méthylprednisolone par voie veineuse** est exceptionnellement utilisée et réservée aux situations où le syndrome hémorragique menace le pronostic vital, en association à d'autres thérapeutiques. Dans ce cas, la dose de 15 mg/kg/jour est utilisée, sans dépasser 1g à J1, à renouveler éventuellement à J2 et J3 selon l'évolution du syndrome hémorragique et des numérations plaquettaires. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais transitoirement, ce qui incite à prescrire au décours de la prednisone (1 mg/kg/j) pendant 21 jours.

Il est recommandé de limiter la durée du traitement par corticoïdes à 3 semaines avec arrêt immédiat. Certaines équipes adoptent un schéma de décroissance plus lente mais dans tous les cas, la durée du traitement par corticoïdes ne devra pas dépasser 8 semaines. Ces traitements n'ont généralement qu'un effet transitoire et n'influencent pas l'histoire naturelle de la maladie. Une **corticothérapie prolongée est formellement déconseillée** car elle est grevée d'un risque élevé d'effets indésirables sans bénéfice sur le long terme. Elle n'est qu'exceptionnellement envisageable chez les rares patients pour qui une posologie de 5 à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone permet de maintenir les plaquettes au seuil souhaité.

D'une manière générale, il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement préventif de l'ostéoporose cortisonique pour des traitements de moins de 3 mois.

La rechute du PTI à l'arrêt des corticoïdes nécessite le plus souvent, le recours à un traitement de seconde ligne et ne doit pas déboucher sur une corticothérapie au long cours. Cependant, une nouvelle cure de corticoïdes peut être utile avant d'envisager un traitement de seconde ligne en cas de rechute, en particulier si cette rechute est tardive après une réponse initiale prolongée, surtout s'il existe une récurrence des manifestations hémorragiques ou si le nombre de plaquettes est < 20 G/L. Une reprise des corticoïdes sur une courte période peut également être nécessaire si un traitement de seconde ligne est institué dans l'attente de l'efficacité de ce dernier.

Des cures répétées de corticoïdes sont utiles uniquement en cas de PTI intermittent si les rechutes sont très espacées. En cas de rechutes rapprochées, un traitement de deuxième ligne doit être rapidement instauré pour éviter une imprégnation cortisonique importante dont il est prouvé qu'elle ne permet pas d'obtenir une rémission prolongée du PTI.

Chez un patient corticosensible, les corticoïdes en cure courte sont le traitement de choix à privilégier avant un acte invasif (chirurgie, endoscopie, extraction dentaire...), lorsque le risque infectieux est faible, notamment chez des patients ne nécessitant pas de traitement de seconde ligne et dont la numération plaquettaire est inférieure au seuil souhaité (voir Tableau 4 page 30). Pour les chirurgies lourdes, il est recommandé de discuter avec le chirurgien le bénéfice et les inconvénients d'une cure de corticoïdes en pré-opératoire. En cas de corticorésistance, la préparation à la chirurgie ou à un acte invasif ou à un accouchement repose sur les immunoglobulines intraveineuses ou sur une courte cure d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine si le patient est connu comme répondeur à ce traitement.

3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) (voir annexe 4)

Il s'agit d'un médicament dérivé du sang. Compte tenu de leur coût élevé, des tensions importantes d'approvisionnement, des alternatives possibles (corticoïdes), de leur modalité d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation, de leur durée d'action très courte (au maximum 3 semaines) et de leurs effets indésirables potentiels, le recours aux IgIV doit être raisonné et être réservé aux patients présentant au moins un des trois critères suivants :

- Des **manifestations hémorragiques importantes, définies par un score hémorragique ≥ 9** . A noter que ce score a été modifié à la lumière de données récentes pour prendre en compte une anticoagulation efficace comme facteur indépendant de risque de saignements, et réduire le poids de l'âge dans le score (Tableau 5 page 35).
- Une **corticorésistance connue** avec nécessité d'une remontée rapide de la numération plaquettaire.
- Ou une **contre-indication avérée aux corticoïdes** : diabète déséquilibré (contre-indication relative), antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes ou trouble psychiatrique sévère stabilisé sous traitement, insuffisance cardiaque sévère stabilisée sous traitement, toute infection bactérienne en cours ou les rares infections virales contre-indiquant l'utilisation des corticoïdes (herpès oculaire, zona...).

Les perfusions d'IgIV sont efficaces dans plus de 80% des cas, avec une réponse plaquettaire rapide en 1 à 3 jours. Leur effet est transitoire et suspensif, limité à 1 à 3 semaines au maximum. Il a été montré dans un essai prospectif contrôlé que la prise de prednisone à la posologie de 1 mg/kg/j pendant les 3 semaines 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 ou de la dexaméthasone.**

à J3 est réalisée si les symptômes hémorragiques persistent et si l'objectif plaquettaire n'est pas atteint (< 20 G/L ou 50 G/L selon les cas). **Cette seconde perfusion ne doit être réalisée dès J2 que si le pronostic vital ou fonctionnel est mis en jeu avec un score hémorragique très élevé.**

Le schéma thérapeutique 1 g/kg à J1, éventuellement renouvelé à J2 ou J3, permet une ascension plus rapide de la numération plaquettaire que le schéma à 0,4 g/kg pendant 2 à 5 jours. **Ce dernier est à réserver aux patients à risque d'insuffisance rénale aiguë** (patients âgés ou ayant un des facteurs de risque suivant : fonction rénale perturbée avec DFG < 30 mL/mn, diabète compliqué, obésité, insuffisance cardiaque, prise de médicaments néphrotoxiques). Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter l'utilisation conjointe de médicaments néphrotoxiques, de suspendre tout médicament pouvant entraîner une hypoperfusion rénale (diurétiques, IEC, AINS, sartans...) et de mettre en place une hydratation adaptée.

Les modalités d'utilisation sont détaillées dans l'annexe 4, page 66.

Tableau 5 : Score hémorragique de Khellaf modifié utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses.

(d'après Khellaf *et al.*, Haematologica 2005; 90 : 829-32 et modifié au regard de la littérature récente :Piel-Julian *et al.*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2018).

Un traitement par IgIV associé 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 (voir encadré d'avertissement)

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

* Pour chacune de ces rubriques, seul le score le plus élevé est pris en compte.

** Il n'est pas formellement démontré que la prise d'aspirine est associée à une majoration du risque hémorragique mais ce point pourra éventuellement être pris en compte par le clinicien prescripteur pour intensifier la stratégie thérapeutique (voir l'encadré suivant).

Avertissement :

Ce score a été modifié à la lumière de données récentes pour prendre en compte l'anticoagulation efficace comme facteur indépendant de risque de saignements, et réduire le poids de l'âge dans le calcul du score. Il est proposé après accord et discussion collégiale au sein du CERECAL mais il n'a pas encore été validé prospectivement. Si le clinicien prescripteur juge qu'un patient âgé de moins de 75 ans ayant des comorbidités ou prenant de l'aspirine ou *a fortiori* une bi-antiagrégation est exposé à une majoration des risques de saignement, il pourra alors considérer qu'une intensification thérapeutique (par exemple recours aux IgIV ou à la dexaméthasone, nécessité d'une hospitalisation) est justifiée, alors même que le score est ≤ 8 .

4. Traitements des urgences vitales

L'urgence vitale au cours du PTI est définie par :

- Un saignement au niveau du système nerveux central.
- Ou du tube digestif (ou intra-abdominal) ou des voies génitales ou urinaires avec retentissement hémodynamique ou une déglobulisation significative (> 2 g/dL).
- Ou en préparation à une intervention chirurgicale urgente ou un geste invasif ne pouvant pas être repoussé chez un malade sévèrement thrombopénique.

Dans ces situations, les traitements de première ligne sont utilisés en urgence et en association avec l'association de la « **triple-association** » : **corticoïdes et IgIV et transfusions de plaquettes**

Il s'agit de la seule indication indiscutable des transfusions de plaquettes qui dans cette situation doivent être administrées sans délai, mais toujours en association aux corticoïdes et aux IgIV.

Les autres traitements sont ajoutés au cas par cas, généralement en cas d'aggravation ou de l'absence d'amélioration clinique ou biologique après 48 à 72 heures ou d'emblée si le clinicien juge que le pronostic vital est immédiatement engagé (par exemple hématome intracérébral).

4.1 Transfusion de plaquettes

La transfusion de plaquettes est habituellement inefficace au cours du PTI compte tenu de la destruction périphérique des plaquettes en quelques heures avec un rendement transfusionnel à 24h le plus souvent nul.

La transfusion de plaquettes est cependant indispensable en cas d'urgence vitale en association aux corticoïdes et aux IgIV, et ce même en l'absence d'augmentation significative de la numération plaquettaire, compte tenu du vraisemblable effet hémostatique rapide. On recommande de **répéter les transfusions de plaquettes toutes les 8 heures** tant que l'objectif plaquettaire n'est pas atteint. Ce seuil, variable selon les situations, est à discuter au cas par cas avec le spécialiste. Par exemple, en cas de saignement intracérébral, l'objectif « idéal » est d'obtenir une numération plaquettaire à 100 G/L jusqu'à stabilisation clinique, et 50 G/L jusqu'à stabilisation de l'imagerie. Un seuil de 50 G/L est souhaité en cas de saignement digestif, urologique ou gynécologique. L'utilisation de concentrés plaquettaires standards ou de concentrés plaquettaires d'aphérèse est à discuter avec le centre de transfusion et cette discussion dépasse le cadre de ce document. Compte tenu de la consommation rapide des plaquettes, la quantité de plaquettes transfusées est souvent 2 à 3 fois supérieure à ce qui serait transfusé pour une thrombopénie centrale. Il est également souhaitable de maintenir le taux d'hémoglobine supérieur à un seuil de 9 à 10 g/dL car il existe des arguments suggérant qu'un taux d'hémoglobine bas augmenterait le risque hémorragique.

4.2 Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Elles seront administrées d'emblée à la dose de 1 g/kg à J1, dose répétée dès J2, en association à une corticothérapie.

4.3 Corticoïdes

Dans cette situation, la méthylprednisolone (15 mg/kg/j, sans dépasser 1 g/perfusion) répétée à J2 et à J3 ou la dexaméthasone 40 mg IV pendant 4 jours si ce traitement n'a pas encore été administré, peuvent être proposées, avec dans les 2 cas un relais par prednisone ou méthylprednisolone à 1 mg/kg/j.

En l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation clinique menaçant le pronostic vital malgré 48-72 heures d'utilisation, **il est recommandé d'ajouter à l'association corticoïdes, et IgIV et transfusions plaquettaires, un ARTPO et un alcaloïde de la pervenche comme la vinblastine**. Ces cinq traitements peuvent être prescrits d'emblée si le clinicien juge que le pronostic vital est immédiatement engagé.

4.4 Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO)

Dans ces situations menaçant le pronostic vital, on privilégiera le romiplostim en injection sous-cutanée hebdomadaire car c'est la molécule pour laquelle nous disposons des données les plus solides dans cette situation. **On utilise alors d'emblée une posologie maximale, c'est-à-dire 10 µg/kg (hors AMM) sans recourir à une augmentation progressive de la posologie comme dans les situations non urgentes**. Le délai d'action est habituellement de 5 à 7 jours avec une amélioration des symptômes hémorragiques qui précèdent souvent l'amélioration de la numération plaquettaire. Il est possible de continuer le traitement par ARTPO jusqu'à normalisation clinique et de la numération plaquettaire, en adaptant la posologie selon la numération plaquettaire et en prenant garde au risque de thromboses veineuses ou artériels par une surveillance très rapprochée.

4.5 Les alcaloïdes de la pervenche

Compte tenu d'une meilleure tolérance digestive, la vinblastine à la dose de 5 à 10 mg IV (hors-AMM) est préférée à la vincristine (AMM) à la dose de 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg. L'administration doit être intraveineuse stricte car il existe un risque de nécrose cutanée en cas d'extravasation du produit. Les injections peuvent être répétées 7 à 10 jours plus tard, en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement et notamment de l'absence de toxicité neurologique. Les principaux effets indésirables sont la survenue d'une neuropathie périphérique (paresthésie, constipation...) lentement réversible et l'apparition d'éventuelles autres cytopénies (aplasie toxique), situation qui reste néanmoins rare.

L'association d'alcaloïdes de la pervenche aux ARTPO à forte dose permet en effet une réponse globale et une réponse complète plus importante à J15, avec cependant un risque accru de thrombose.

4.6 Rituximab

Bien que son efficacité ne soit pas immédiate, un traitement par rituximab peut être rapidement envisagé en cas d'échec des mesures thérapeutiques précédentes.

4.7 Splénectomie

Dans les exceptionnelles formes gravissimes résistantes aux mesures thérapeutiques précédentes, une splénectomie précoce dite « d'hémostase » sous couvert de transfusion de plaquettes reste une option thérapeutique valide après avoir confirmé le diagnostic de PTI.

4.8 Mesures générales

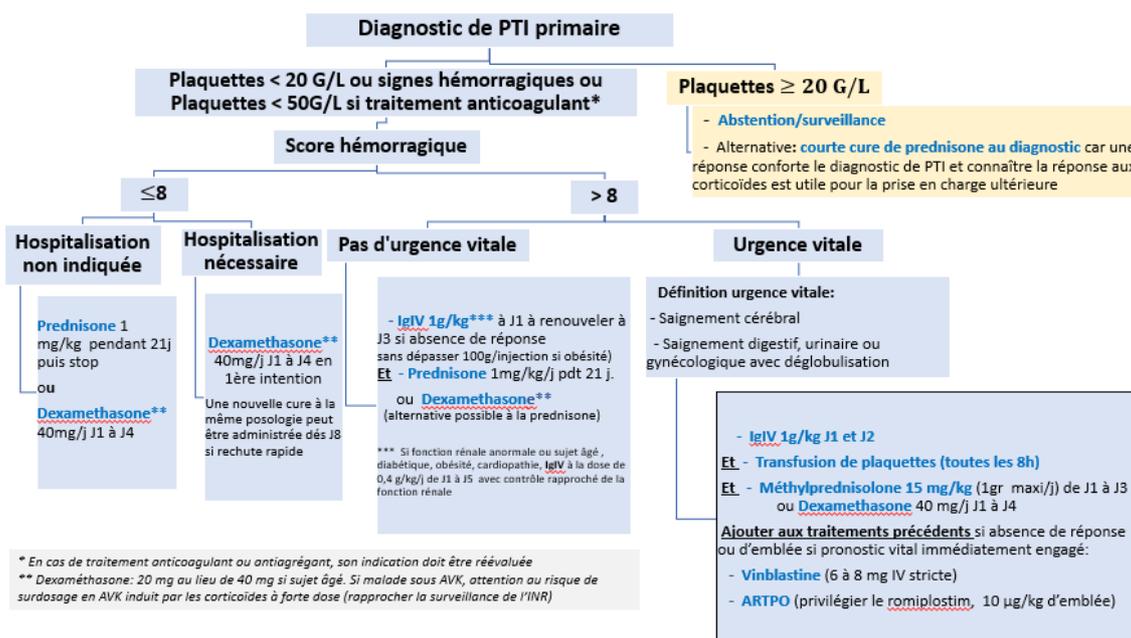
En cas d'urgence, il faut dans tous les cas :

- Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie ou une thrombopathie.
- Suspendre les traitements anti-agrégants et anticoagulants.
- Contrôler la pression artérielle.
- Éviter les traumatismes et les gestes à risques non absolument nécessaires (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, rasage, gaz du sang artériels, injections intramusculaires, etc...).
- Discuter d'un geste d'hémostase éventuel (neurochirurgie, embolisation).

La prescription d'acide tranexamique peut-être utile, notamment en cas de règles abondantes ou d'épistaxis répétées. 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 de 500 mg ou 2 à 4 ampoules buvables d'1g par jour en 3 prises).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'intérêt des perfusions de facteur VII activé (eptacog α activé, Novoseven[®]) et des échanges plasmatiques dans cette situation. **Il s'agit donc de thérapeutiques d'exception non recommandées en première approche.**

Figure 3 : Traitements de 1^{ère} ligne incluant la prise en charge des situations d'urgence



Traitements de deuxième ligne

L'objectif des traitements de seconde ligne est de **maintenir durablement une numération plaquettaire au-dessus de 20 G/L, ou 30 G/L si un traitement antiagrégant est nécessaire et 50 G/L en cas de traitement anticoagulant concomitant** (cf. supra). Une numération plaquettaire inférieure à 20 G/L peut toutefois être parfois tolérée en l'absence de signes hémorragiques ou de comorbidités, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur aux corticoïdes ou aux IgIV, ce qui permet alors d'augmenter rapidement et transitoirement la numération plaquettaire en cas de survenue d'un saignement ou si le contexte l'exige (intervention chirurgicale programmée par exemple).

Les différentes possibilités thérapeutiques disponibles sont présentées par ordre alphabétique ce qui ne préjuge pas de leur importance ni de leur hiérarchie de prescription. Les éléments guidant le choix de ces traitements au niveau individuel pour un patient donné sont présentés dans le Tableau 6 page 28.

1. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AMM) (voir annexe 5)

Le mécanisme physiopathologique du PTI ne repose pas uniquement sur une destruction périphérique accrue des plaquettes par les macrophages du système réticulo-endothélial hépatosplénique par le biais d'auto-anticorps. Il est établi qu'il existe également une production médullaire de plaquettes insuffisante et inadaptée. Le romiplostim (N-Plate[®]) et l'eltrombopag (Revolade[®]) sont les deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) qui ont obtenu l'AMM dans l'indication PTI en deuxième ligne. L'avatrombopag a également obtenu une AMM européenne mais n'est pas disponible en France. Leur mode d'action repose sur une stimulation du récepteur de la TPO, principal facteur de croissance et de différenciation *in vivo* de la lignée mégacaryocytaire.

Leur efficacité est de l'ordre de 80 % avec un délai de réponse de 1 à 3 semaines pour la majorité des patients. Malgré un effet que l'on croyait suspensif, environ **30 à 50 % des patients ayant obtenu une réponse complète (numération plaquettaire > 100 G/L) conservent une réponse soutenue et prolongée à l'arrêt du traitement.** Si une interruption est envisagée, elle doit être progressive pour ne pas exposer le patient à une rechute brutale de la thrombopénie. Une diminution de la posologie de 1 microgr/kg par semaine de romiplostim et de 25 mg d'eltrombopag également par palier hebdomadaire avec une surveillance hebdomadaire de la numération plaquettaire met le patient à l'abri d'une rechute

avec hémorragie grave. Il est prouvé qu'en cas de rechute, la reprise des ARTPO est à nouveau efficace chez la quasi-totalité des patients.

L'eltrombopag et le romiplostim n'ayant pas le même site de liaison au récepteur de la TPO et n'activant pas de la même manière les voies de signalisation intra-mégacaryocytaires, il existe, en cas d'inefficacité de l'un d'entre eux, au moins 50% de probabilité d'obtenir une réponse en cas de changement de molécule (« *switch* »). **Un changement d'ARTPO mérite donc d'être essayé en cas d'échec ou de survenue d'effets indésirables avec l'un des ARTPO.** En revanche, ils ne doivent pas être associés car aucun effet synergique n'a été démontré.

La dose initiale d'eltrombopag est de 50 mg/jour (25 mg/jour chez les patients d'origine asiatique et utilisation prudente en contexte d'hépatopathie en raison du risque de thrombose porte) en une prise quotidienne à distance de l'alimentation et de prises de produits laitiers qui peuvent en diminuer l'absorption. Pour des questions pratiques, il peut être donné en milieu d'après-midi ou le soir au coucher. La posologie est augmentée à 75 mg/jour en cas d'inefficacité au bout de 2 semaines de traitement. L'intérêt d'augmenter la posologie au-delà de 75 mg/j n'est pas démontré et n'est pas recommandé, sauf chez un patient multiréfractaire en impasse thérapeutique et après avis auprès d'un centre de compétence ou de référence du CERECAL.

Le romiplostim s'administre par voie sous-cutanée hebdomadaire avec des adaptations de posologie chaque semaine plutôt que toutes les deux semaines comme cela était conseillé initialement, en particulier s'il y a d'urgence à augmenter le nombre de plaquettes, et sans dépasser 10 µg/kg/semaine. Hors situation d'urgence, la dose initiale est de 3 µg/kg/semaine en utilisant des paliers de 2 µg/kg/semaine si une augmentation de dose est nécessaire. La posologie doit être adaptée au conditionnement des flacons de romiplostim qui contiennent 250 ou 500 µg en arrondissant la dose à la limite inférieure pour éviter le gaspillage d'un produit particulièrement coûteux. L'intérêt d'augmenter la posologie au-delà de 10 µg/kg/semaine n'est pas démontré et n'est donc pas recommandé.

L'efficacité de ces médicaments très onéreux doit être questionnée en absence de réponse après 4 semaines à dose maximale, et le diagnostic de PTI peut même être également rediscuté compte tenu de leur excellent pourcentage de réponse en particulier si le patient n'avait répondu que de manière transitoire aux traitements de première ligne. Si le diagnostic de PTI est retenu, un changement de molécule ARTPO (« *switch* ») est à privilégier avant d'envisager d'autres voies thérapeutiques.

Les ARTPO exposent à un risque accru de thrombose veineuse et artérielle et sont donc à éviter chez les patients à haut risque thrombotique, en particulier en cas d'antécédents thrombotiques (voir paragraphe consacré aux complications thrombotiques page 56) ou de triple positivité connue des anticorps antiphospholipides. L'eltrombopag peut rarement provoquer des hépatites et les transaminases doivent donc être surveillées tous les 15 jours pendant la phase d'adaptation posologique puis de manière beaucoup plus espacée. Les ARTPO exposent à des fluctuations plaquettaires initialement décrites avec le romiplostim mais qui sont également possibles avec l'eltrombopag. Dans cette situation, il faut rechercher des modifications de sites d'injection ou des erreurs dans les méthodes de reconstitution du produit si le patient est traité par romiplostim. La persistance des fluctuations peut conduire à changer d'ARTPO, ou à ajouter de faibles doses de prednisone (entre 5 et 10 mg par jour) selon le contexte et après avis des centres experts mais nous ne disposons d'aucune donnée solide pour l'affirmer et le maintien d'une corticothérapie au long cours doit rester une alternative exceptionnelle au cours du PTI. Des cas exceptionnels de myélofibrose réticulinique réversible à l'arrêt du traitement ont été rapportés avec les ARTPO. Cette situation doit être évoquée en cas de perte d'efficacité des ARTPO, surtout si d'autres cytopénies apparaissent. L'existence de dépôts réticuliniques de grade 2 voire 3 à la biopsie médullaire ne constitue pas un obstacle à la reprise ultérieure du traitement si nécessaire.

Des données rassurantes ont émergé sur l'utilisation des ARTPO et notamment du romiplostim pendant la grossesse, surtout au cours du troisième trimestre en préparation de l'accouchement. Cependant les **ARTPO ne doivent être utilisés qu'exceptionnellement durant la grossesse, pendant la durée la plus brève possible et après avis d'un centre de compétence ou de référence, pour les très rares patientes chez qui les corticoïdes et les IgIV sont inefficaces ou contre-indiqués** (cf. paragraphe dédié page 57).

Les modalités d'utilisation sont détaillées dans l'annexe 5 p68.

2. Dapsone (utilisation hors AMM)

La dapsone est un sulfamide utilisé classiquement pour traiter la lèpre. Son mécanisme immunomodulateur reste mal connu, mais l'hémolyse modérée qu'elle entraîne serait à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes opsonisées (recouvertes d'anticorps). **Le délai d'action est habituellement de 2 à 4 semaines et en l'absence de réponse, il est inutile de prolonger le traitement au-delà de 6 semaines. L'efficacité de la dapsone est modeste (environ 20 à 30 % des patients)** mais peut être une alternative au rapport médico-économique très favorable en cas de

PTI non sévère chez des patients n'ayant pas de risque hémorragique important, notamment ceux avec un haut risque infectieux et thrombotique. La dose habituelle chez l'adulte est d'un comprimé à 100 mg/jour.

Ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD et d'intolérance connue aux sulfones. Un dosage de l'activité G6PD est donc recommandé avant d'instaurer le traitement, même chez la femme, ainsi qu'une ferritinémie et un coefficient de saturation de la transferrine pour éliminer une surcharge martiale pré existante. **Le principal effet secondaire observé dans 7% des cas est un risque d'hypersensibilité cutanée** pouvant, dans les exceptionnelles formes les plus sévères, donner un tableau de « DRESS » (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Le patient doit être averti du risque d'hypersensibilité, notamment cutanée, inhérent à cette famille médicamenteuse survenant toujours en début de traitement et nécessitant alors son arrêt immédiat. **L'administration de prednisone à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant les deux premières semaines de traitement limite le risque d'intolérance cutanée** et il est donc conseillé d'administrer une courte cure de corticoïdes lors de l'initiation du traitement par dapsone. Le pronostic des intolérances cutanées est très favorable dès lors que l'arrêt du traitement est rapide et qu'aucun accident cutané grave n'a été vu sur une série Française de 200 malades.

La surveillance biologique consiste à dépister l'apparition d'une hémolyse importante et à surveiller les transaminases et la ferritinémie. L'hémolyse est cependant le plus souvent minime et très transitoire, observée uniquement pendant les semaines suivant l'installation du traitement, les patients étant alors en hémolyse compensée. La ferritinémie doit être dosée périodiquement en cas d'utilisation au long terme, car la dapsone contient du fer et le patient doit être averti d'une possible coloration des selles en noir. Enfin, il existe un risque de méthémoglobinémie pouvant justifier dans certaines situations d'un dosage veineux de méthémoglobinémie (cyanose notamment) ; néanmoins, **une augmentation du taux de méthémoglobinémie sans traduction clinique (dyspnée associée à une coloration bleutée des téguments) n'est pas une indication à arrêter le traitement**. La présence d'une méthémoglobinémie fausse l'interprétation de la SpO₂ mesurée par les capteurs périphériques et est alors sous-estimée : il faut en avvertir les médecins anesthésistes, réanimateurs ou urgentistes, ou en cas de situation respiratoire urgente dans les services hospitaliers.

3. Rituximab ou biosimilaire (accès compassionnel délivré par l'ANSM) (voir annexe 3)

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 30% à 5 ans. Il n'existe pas de critère prédictif de réponse suffisamment robuste permettant de sélectionner les malades qui pourraient bénéficier en priorité de ce traitement.

Le profil de tolérance est très satisfaisant. Les craintes initiales concernant le risque d'infection mortelle du système nerveux central à virus JC (leuco encéphalopathie multifocale progressive ou LEMP) rapportées au cours d'autres maladies auto-immunes chez des patients ayant été traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur intensif et prolongé n'ont pas été confirmées au cours du PTI.

Les effets indésirables connus sont :

- Pendant l'administration du produit : un risque de réaction allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance hémodynamique rapprochée pendant 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 un risque rare de survenue d'une maladie sérique dans les 2 semaines suivant la perfusion du médicament qui se manifeste par des arthralgies, une éruption cutanée et parfois de la fièvre et au plan biologique par une consommation du complément. Elle est toujours transitoire et peu sévère et rentre habituellement spontanément dans l'ordre en quelques jours.
- Un risque non démontré et très probablement exceptionnel de tératogénicité justifiant en théorie la mise en place d'une contraception orale pendant 6 mois après son administration.
- Une neutropénie retardée (habituellement deux à six mois après la perfusion) qui contrairement à ce qui est observé quand le rituximab est utilisé dans des indications onco-hématologiques est très rare dans le contexte du PTI et toujours de durée brève (une à deux semaines) et le plus souvent asymptomatique.
- Des hypogammaglobulinémies prolongées, parfois retardées de plusieurs années après l'injection pouvant être en rapport avec un déficit immunitaire commun variable révélé par l'injection de rituximab. **Il est donc vivement recommandé de réaliser avant, puis de**

manière annuelle pendant plusieurs années après l'administration du produit, une électrophorèse des protéines sériques ou un dosage pondéral des immunoglobulines, y compris chez les patients ayant répondu au traitement.

- Un risque infectieux faible mais nécessitant un suivi prolongé. Il existe un risque de réplication virale chez les patients porteurs chroniques 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 chez les patients ayant des anticorps anti-HBc isolés et à conserver au moins un an après la dernière perfusion. **Les vaccinations en vigueur chez l'immunodéprimé et en particulier la vaccination anti-pneumococcique et anti-*haemophilus influenzae b*, anti-SARS COV2 et anti grippale sont vivement recommandées et doivent idéalement être réalisées au moins deux semaines avant la première injection complétées par une vaccination anti méningococcémique chez le jeune adulte de moins de 25 ans** au cas où une splénectomie serait par la suite indiquée si le traitement par rituximab (ou biosimilaire) s'avérait inefficace.

Le schéma thérapeutique conseillé est de deux perfusions de 1000 mg à deux semaines d'intervalle, aussi efficace et devant être préféré dans cette indication au schéma de 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m².

En cas de rechute après une réponse initiale, une nouvelle cure de rituximab permet d'obtenir une nouvelle réponse dans 90 % des cas et qui apparaît plus prolongée dans la moitié des cas. **Des cures répétées de rituximab peuvent donc se justifier, en particulier s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique.** Au cours d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou les vascularites à ANCA, nous disposons de données solides attestant de la bonne tolérance des cures itératives de rituximab. Nous disposons également de données également rassurantes au cours du PTI mais qui portent cependant sur des effectifs de patients plus limités.

Le protocole d'administration du rituximab et des biosimilaires est détaillé dans l'annexe 3, p64.

4. Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'adulte

Le traitement doit être individualisé et repose sur une décision partagée avec le patient.

Les éléments suivants sont à prendre en compte :

- Le **risque hémorragique** : plus le risque hémorragique est important (antécédent de saignement, anticoagulation, numération plaquettaire < 10 G/L, lésion susceptible de saigner), plus on choisira un traitement agissant rapidement et avec la plus grande probabilité d'efficacité. **Les ARTPO qui ont une AMM trouvent ici une place de choix, en particulier au cours du PTI récemment diagnostiqué après échec d'un traitement de première ligne.**
- Les **facteurs de risque d'infection et de thrombose** qui outre les saignements, sont les deux principales comorbidités qui grèvent la morbi-mortalité dans le PTI. Les principaux facteurs de risque d'infection à prendre en compte sont l'âge élevé, le sexe masculin, les maladies pulmonaires et rénales chroniques. Les principaux éléments de terrain à prendre en compte chez les patients atteints de PTI pour évaluer le risque de thrombose sont les antécédents de thromboses, les facteurs de risques habituels de thrombose veineuse et artérielle, et éventuellement la présence d'anticorps antiphospholipides (surtout d'anticoagulant circulant) si cette dernière est recherchée avant initiation d'un traitement par ARTPO (absence de consensus).
- **La voie d'administration.** On tiendra compte des préférences du patient afin d'améliorer l'observance, mais également du terrain (exemple : rituximab IV ou romiplostim SC pour un patient peu observant ou avec des troubles cognitifs), les habitudes de vie (profession, loisirs) ou les contraintes alimentaires (eltrombopag) et les interactions médicamenteuses (eltrombopag).
- **Le mode de vie du patient** : en fonction du désir de grossesse, de l'activité professionnelle et des loisirs.
- **Le prescripteur doit également prendre en compte les aspects médico-économiques induits par des traitements coûteux comme les ARTPO.**

Stratégie d'utilisation d'un traitement de deuxième ligne :

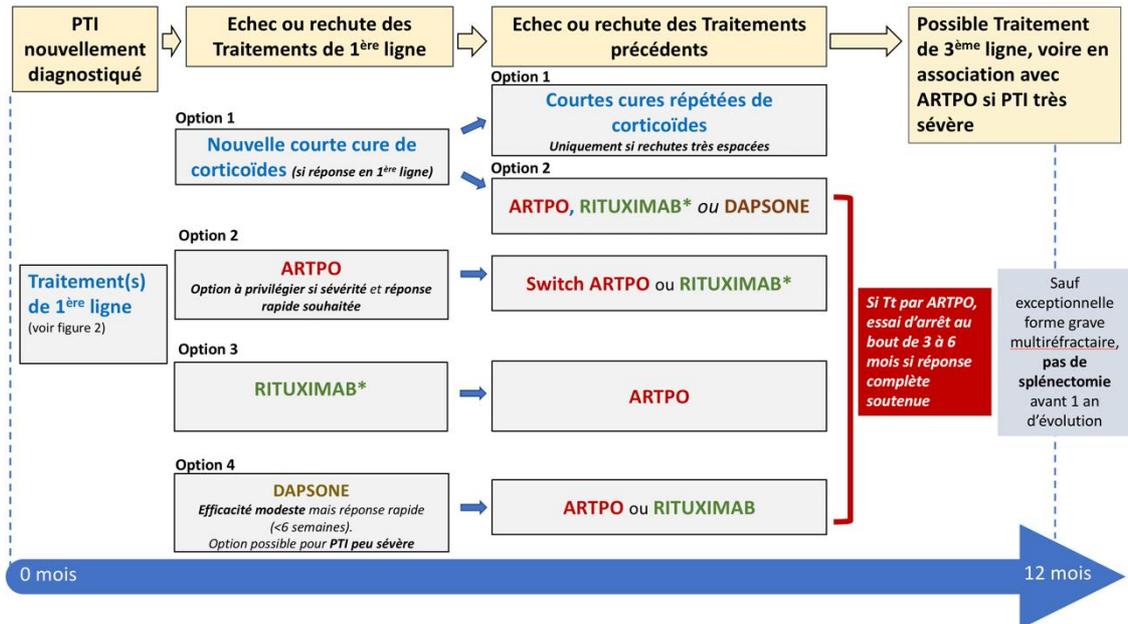
En cas de rechute rapide et en présence de manifestations hémorragiques sévères après une première ligne thérapeutique, les ARTPO sont les médicaments les plus rapidement efficaces et avec la probabilité d'efficacité la plus élevée.

- En cas de réponse aux ARTPO, une tentative d'arrêt qui doit être progressif peut être proposée dans les 3 à 6 mois après leur introduction, voire plus tôt s'ils ont été introduits très précocement, compte tenu de données récentes montrant qu'en cas de réponse complète (quel que soit le stade la maladie), 30 à 50% des patients peuvent interrompre définitivement les ARTPO sans rechute. Il a également été montré qu'en cas de rechute de la thrombopénie à l'arrêt des ARTPO, une nouvelle réponse est observée dans la quasi-totalité des cas lors de la reprise de l'ARTPO. La préférence du patient concernant la voie d'administration et l'observance attendue guident le choix entre l'eltrombopag et le romiplostim.

Dans les autres situations, le choix d'une seconde ligne thérapeutique est personnalisé, et prend en compte les éléments discutés précédemment.

- Les avantages et les inconvénients des options thérapeutiques dans le PTI primaire en fonction de ces facteurs sont résumés dans le Tableau 6, page 48. Le choix d'une seconde ligne se portera en première intention sur les ARTPO compte tenu de leur profil de tolérance et d'efficacité ou sur le rituximab (ou biosimilaire). Malgré une efficacité immédiate moindre que les ARTPO, le rituximab permet d'obtenir une rémission prolongée dans 30% des cas, évitant ainsi la prise quotidienne ou hebdomadaire de traitement et avec un coût à moyen et long terme nettement inférieur. Le rituximab (ou biosimilaire) sera donc préférentiellement utilisé chez les patients sans facteur de risque infectieux ne souhaitant pas s'astreindre à la prise au long cours d'un traitement ou avec une contre-indication aux ARTPO (si risque thrombotique élevé par exemple), ou dans une situation conduisant à leur arrêt (mauvaise tolérance, fluctuation de numération plaquettaire, non réponse).
- La place de la dapsons s'est réduite, compte-tenu de son efficacité plus modeste et d'une mise en route du traitement nécessitant une expérience et une vigilance accrue du prescripteur. Elle reste néanmoins une alternative peu coûteuse chez des patients ayant un risque hémorragique faible. Son délai d'action rapide observé en 4 à 6 semaines n'oblige pas à une administration prolongée en cas de non réponse avant d'envisager l'utilisation des ARTPO ou du rituximab ou de ses biosimilaires en cas d'échec.
- L'hydroxychloroquine peut être utilisée précocement en association initialement à la prednisone à faible dose (< 10 mg/j) uniquement chez des patients chez qui des anticorps antinucléaires sont présents à titre significatif ($\geq 1/160$) ou lorsque le PTI est associé à un lupus (voir chapitre dédié). Elle n'est en revanche pas indiquée chez l'adulte atteint d'un PTI primaire n'ayant aucun signe biologique d'auto-immunité (anticorps anti nucléaires < 1/160, absence d'anticorps anti-ENA, notamment Ro/SSA, ou anti-ADN) car contrairement aux formes pédiatriques, nous ne disposons d'aucune donnée dans cette situation chez l'adulte.

Figure 4 : Stratégie d'utilisation des traitements de 2ème ligne



* Le rituximab peut être remplacé par un biosimilaire dont il a été démontré qu'ils ont une tolérance et une efficacité similaires.

Abréviations : ARTPO : agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Traitements de troisième ligne

Il n'existe pas de stratégie univoque d'utilisation des traitements de troisième ligne. Certains médicaments ont un bon niveau de preuve d'efficacité sur le plan scientifique du fait de l'existence d'essais randomisés contrôlés [fostamatinib, mycophénolate mofétil (MMF)], alors que pour la majorité, leur utilisation est fondée sur l'expérience et des données rétrospectives. Le MMF est désormais le traitement immunosuppresseur préférentiellement utilisé par rapport à la ciclosporine, et l'azathioprine. Le cyclophosphamide, du fait d'une toxicité supérieure aux autres immunosuppresseurs, doit être réservé aux rares formes réfractaires aux traitements précédents. En dehors de ces cas réfractaires très sévères sans alternative thérapeutique, il est conseillé, en cas de réponse avec ces différents traitements immunosuppresseurs, de se limiter à 1 à 2 ans de traitement maximum, voire moins en envisageant un sevrage progressif. Dans les formes les plus sévères se caractérisant par des complications hémorragiques significatives, **les traitements de troisième ligne peuvent initialement être associés à la poursuite d'un ARTPO qui pourra être secondairement progressivement interrompu en cas de réponse plaquettaire.**

1. Fostamatinib (AMM)

Le fostamatinib (Tavlesse®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (SYK) qui a obtenu une AMM pour les patients adultes atteints d'un PTI chronique et en échec des traitements de deuxième ligne. Commencé à 100 mg matin et soir par voie orale, la dose peut être augmentée à 150 mg matin et soir en cas d'inefficacité au bout de 4 semaines. Le délai de réponse médian est de deux semaines mais il est recommandé d'attendre 12 semaines avant de statuer sur son inefficacité. La Commission de la Transparence recommande son utilisation en cas de PTI réfractaire aux traitements de deuxième ligne. Son efficacité est d'environ 40 % en cas de PTI multiréfractaire. Le risque infectieux est faible et le risque thrombotique paraît moindre qu'attendu dans la population de patients de PTI. Ainsi, son utilisation plus précoce pourrait être proposée chez les patients à haut risque d'évènements thrombotiques chez qui les ARTPO sont à éviter. Les principaux effets indésirables sont l'hypertension artérielle et les troubles digestifs chez environ un quart des patients. Ces effets secondaires sont le plus souvent modérés et transitoires et ne nécessitent que très rarement l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter une diminution de dose et anticiper la prescription d'un ralentisseur du transit à utiliser en cas de diarrhée. Son métabolisme est hépatique et des interactions médicamenteuses sont possibles notamment avec les médicaments modifiant l'activité du cytochrome CYP3A4 (statines, rifampicine, azolés...).

2. Mycophénolate mofétil (MMF) (hors AMM)

Le MMF (Cellcept®) est administré à dose rapidement croissante pour atteindre la dose habituelle de 2g par jour. Cette posologie peut être augmentée à 3 g/j en cas d'inefficacité sous réserve d'une bonne tolérance. Une étude prospective anglaise a mis en évidence une efficacité de l'ordre de 90 % lorsqu'il est administré en première ligne en association à une corticothérapie orale chez des patients atteints d'un PTI nouvellement diagnostiqué. Ces résultats n'ont pour le moment pas été confirmés et l'utilisation du MMF en première ligne en association aux corticoïdes n'est pas recommandée. Les données rétrospectives rapportent une efficacité chez environ 50 à 60 % des patients. Il est formellement contre-indiqué chez la femme allaitante et chez la femme enceinte. Des mesures d'informations spécifiques éditées par l'ANSM doivent être délivrées aux femmes en âge de procréer. En raison du risque infectieux, les vaccinations en vigueur chez l'immunodéprimé sont recommandées. L'hémogramme doit être surveillé au long cours en raison du risque de cytopénies qui peuvent apparaître progressivement sous traitement.

3. Azathioprine (AMM)

L'azathioprine (Imurel®) est une association de 6-mercaptopurine qui assure l'effet immunosuppresseur et d'un dérivé imidazolé. La dose habituelle de l'azathioprine est de 2 mg/kg/jour. L'intérêt de la recherche d'un polymorphisme du gène codant la thiopurine méthyltransférase (TPMT) qui a pour conséquence une grande variabilité de son activité enzymatique est discuté. Il permet de dépister les très rares patients chez qui ce polymorphisme peut conduire à des risques élevés de surdosage et de myélotoxicité. L'intérêt de l'étude des métabolites de l'azathioprine pour guider le clinicien sur les doses à utiliser n'est également pas consensuel. Il a été montré que chez la très grande majorité des patients, l'obtention d'une réponse significative n'est observée habituellement qu'après au moins 3 mois de traitement, ce qui nécessite de le poursuivre au moins 3 mois avant de conclure à un échec. L'azathioprine a obtenu l'AMM dans le PTI avec une efficacité de l'ordre de 50% basée uniquement sur des études rétrospectives non contrôlées. Les données concernant le maintien de l'azathioprine pendant la grossesse sont rassurantes. En cas d'intolérance, notamment digestive, l'essai de la mercaptopurine (Purinethol®) à la même posologie que

celle de l'azathioprine mérite d'être tenté car les effets secondaires de l'azathioprine peuvent être liés au dérivé imidazolé.

4. Ciclosporine A (hors AMM)

La ciclosporine A (Néoral[®]) est utilisée à la dose de 2,5 à 4 mg/kg/jour au cours du PTI avec un taux d'efficacité rapporté dans des études rétrospectives de l'ordre de 50%. Les effets indésirables potentiels (HTA, insuffisance rénale, interactions médicamenteuses) incitent à réserver ce traitement aux patients réfractaires et après avis spécialisé. Un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé (dosages résiduels) même si les taux résiduels attendus souhaités ne sont pas formellement définis au cours du PTI. Il existe un relatif consensus pour éviter des taux résiduels supérieurs à 75 ng/mL dans cette indication. Une surveillance attentive de la pression artérielle et de la fonction rénale est indispensable. En cas d'intolérance rénale, les **inhibiteurs de mTOR** (évérolimus, sirolimus) pourraient constituer une alternative même si nous ne disposons que de très peu de données sur leur efficacité au cours du PTI. Leurs principaux effets secondaires sont la survenue d'ulcérations buccales, de dyslipidémie et d'atteinte glomérulaire justifiant la surveillance régulière de la fonction rénale et du sédiment urinaire.

5. Cyclophosphamide (hors AMM)

L'efficacité du cyclophosphamide a été rapportée dans des études rétrospectives chez des patients réfractaires à la splénectomie (environ 80% de réponse) avant l'avènement du rituximab et des ARTPO. Il s'agit d'un agent alkylant puissant, et son utilisation prolongée à forte doses peut causer des effets indésirables importants (effet leucémogène à long terme, risque de myélosuppression, risque d'aménorrhée ou d'azoospermie définitives, risque tératogène, risque de cancer vésical, ...) qui rendent moins fréquente son utilisation en raison des alternatives thérapeutiques disponibles. Le recours au cyclophosphamide relève donc d'un avis spécialisé et doit être réservé aux rares formes de PTI sévères réfractaires aux traitements de première et seconde ligne ainsi qu'à la splénectomie. Au sein des traitements de troisième ligne, il est souhaitable d'envisager d'autres thérapeutiques que le cyclophosphamide en raison de sa tolérance médiocre.

6. Critères de choix d'une troisième ligne de traitement

Avant de considérer un traitement de troisième ligne, un changement d'ARTPO doit être essayé si cela n'a pas déjà été réalisé. Il convient aussi de vérifier qu'il n'existe pas de problème d'observance ou d'interactions réduisant l'efficacité de l'absorption de l'eltrombopag (produits laitiers), et enfin que la posologie maximale des ARTPO a été utilisée. S'il existe des fluctuations sous ARTPO, l'ajout d'une faible corticothérapie (5 à 10 mg/j de prednisone) permettrait de stabiliser la numération plaquettaire mais nous ne disposons d'aucune donnée solide pour l'affirmer et le maintien d'une corticothérapie au long cours doit rester une alternative exceptionnelle au cours du PTI. L'introduction d'un traitement de troisième ligne doit être mis en balance avec une nouvelle cure de rituximab (ou biosimilaire) en particulier si la durée de réponse après la première cure de rituximab a été prolongée et en rappelant qu'en cas de nouvelle cure, il existe 50% de chance que la durée de réponse soit plus prolongée que lors de la cure initiale.

7. Traitement chirurgical : splénectomie (voir Annexe 2)

En dehors des très rares situations d'urgence vitale avec résistance aux autres traitements (et après avis d'un centre expert), **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 ».

L'efficacité est de 60 à 70 % avec un risque de 20 % de risque de rechute à long terme qui surviennent souvent dans les 2 ans suivant le geste chirurgical.

Il faut souligner que la splénectomie reste un traitement efficace même lorsqu'elle est réalisée chez des patients n'ayant pas répondu aux deux ARTPO actuellement disponibles ni au rituximab (ou biosimilaires) avec 50% de réponses dans ce sous-groupe de patients.

En cas de rechute après splénectomie, des traitements qui étaient inefficaces avant la splénectomie doivent être réessayés, car leur efficacité peut être restaurée. Ceci est clairement démontré pour les

corticoïdes et les ARTPO. En revanche, la splénectomie ne semble pas restaurer l'efficacité du rituximab.

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). Un site de séquestration purement splénique est associé à une plus grande efficacité de la splénectomie (90% contre 30 % en cas de séquestration mixte splénique et hépatique, et 10% en cas de séquestration hépatique isolée), ce qui peut aider à convaincre de l'intérêt de la chirurgie un patient hésitant. Néanmoins, certaines études ont montré que même lorsque les épreuves isotopiques révèlent une destruction hépato-splénique voire hépatique pure, la splénectomie apporte un bénéfice clinique même si elle ne permet pas une normalisation du nombre de plaquettes, avec notamment une diminution des complications hémorragiques graves, une augmentation du nombre de plaquettes à plus de 10 G/L (même s'il n'atteint pas le seuil de 50 G/L exigé dans la plupart des études pour affirmer le succès d'un traitement) et permet parfois de restaurer l'efficacité de certains traitements qui étaient inefficaces avant la splénectomie.

Sauf contraintes anatomiques, la splénectomie est réalisée par cœlioscopie. D'éventuelles rates accessoires doivent également être retirées dans le même temps car elles peuvent être à l'origine d'une rechute du PTI à distance (plus de 12 à 18 mois) de la splénectomie initiale.

La splénectomie augmente le risque **d'infection grave fulminante à germes encapsulés**, en particulier à pneumocoque et méningocoque. **Ce risque accru perdure tout au long de la vie**. Ces infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital peuvent survenir très tardivement, parfois plusieurs décennies après le geste, ce qui nécessite impérativement le respect à vie de **mesures de prévention adaptées** en n'oubliant pas les mises à jour des **vaccinations** selon les recommandations. Les vaccinations antipneumococcique et antiméningococciques chez le jeune adulte doivent idéalement être réalisées au moins 15 jours avant le geste chirurgical (Voir Annexe 2, page 62). La splénectomie expose également à un **risque accru sur long terme de thrombose veineuse et artérielle** qui doivent être prévenues par une anticoagulation prophylactique en cas de situation thrombogène.

Il est donc important de sensibiliser le patient aux risques d'infections et de thromboses. Une carte d'information doit lui être remise.

Le PTI multiréfractaire, définition, modalités de prise en charge

Le **PTI multiréfractaire** est défini par l'absence de réponse à plusieurs lignes de traitements incluant les deux ARTPO, le rituximab, au moins un immunosuppresseur/modulateur (fostamatinib, MMF...), et la splénectomie.

Dans cette situation, il est vivement recommandé de se rapprocher du réseau régional du CERECAL.

Avant de considérer un PTI comme multiréfractaire, il est nécessaire de **reconsidérer le diagnostic** et notamment de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une thrombopénie constitutionnelle, en particulier si le malade n'a jamais répondu de manière transitoire à aucun traitement et en particulier à un traitement de première ligne, de vérifier que les différentes stratégies thérapeutiques de deuxième et troisième lignes ont été correctement conduites et de s'interroger sur la nécessité de rentrer dans une intensification thérapeutique visant à augmenter la numération plaquettaire si le patient est peu symptomatique.

En effet, certains patients ne présentent aucune manifestation hémorragique alors même que la thrombopénie reste profonde. Ainsi, les bénéfices et inconvénients d'une intensification thérapeutique (coût, effets secondaires, contraintes pour le patient) doivent être soigneusement évalués de manière collégiale et la décision partagée avec le patient.

Si les manifestations hémorragiques persistent malgré les traitements de troisième ligne et que la durée d'évolution est supérieure à 1 an, il est légitime de proposer une splénectomie si elle n'a pas déjà été réalisée. Si le patient est en échec de splénectomie, il est recommandé de rechercher une rate accessoire par échographie ou scanner voire dans les cas difficiles avec les épreuves isotopiques même si l'intérêt de son ablation reste débattu.

La stratégie recommandée en cas de PTI multiréfractaire est de privilégier l'association d'un ARTPO avec un immunosuppresseur ou un immunomodulateur (par exemple MMF ou fostamatinib).

La participation des patients atteints de formes réfractaires à des essais cliniques évaluant des traitements innovants au sein du réseau des centres de compétence et de référence doit être encouragée.

Tableau 6 : Éléments permettant de guider le choix d'un traitement de deuxième et troisième ligne dans le PTI de l'adulte.

Traitement	Efficacité			Risque infectieux	Risque de thrombose	Autres éléments d'attention	Voie d'administration	Coût
	Probabilité	Délai	Facteurs prédictifs					
ARTPO (romiplostim, eltrombopag)	~ 60-80 %	1-6 sem.	-	-	+	Hépatite (eltrombopag), Fluctuations plaquettaires (romiplostim mais également eltrombopag)	PO (eltrombopag) SC (romiplostim)	+++ ^a
Rituximab	~ 50-60 % (30 % à 5 ans)	2 à 6 sem.	-	+	-	Réaction à la perfusion, hypogammaglobulinémie, infection VHB	IV	+
Fostamatinib	~ 40 % en pop. réfractaire	2 à 6 sem.	-	-	-	HTA, diarrhée	PO	+++
Mycophénolate	~ 50-60 %	1-3 mois	-	++	-	Cytopénies, hépatite	PO	+
Dapsone	~ 20-30 %	4-6 sem.	-	-	-	Rash (DRESS), hémolyse méthémoglobinémie	PO	---
Hydroxychloroquine*	~ 50%	3 à 6 mois	Uniquement si lupus ou AAN ≥ 1/160	-	-	Toxicité rétinienne, pigmentation cutanéomuqueuse	PO	-
Splénectomie	~ 60-70% (50% au long cours)	Immédiate	Séquestration splénique pure (épreuves isotopiques)	++	++	Risques chirurgicaux et anesthésiques	-	+

Abréviations : AAN : anticorps antinucléaires ; DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* ; IV, intraveineuse ; PO, per os ; pop., population ; SC : sous-cutanée ; sem., semaines ; VHB : virus hépatite B.

^aLe coût des ARTPO devrait diminuer du fait de l'arrivée prochaine de génériques (romiplostim à partir de 2024, eltrombopag à partir de 2025).

Dans les rares cas de PTI réfractaires à plusieurs traitements incluant les deux ARTPO et au moins un immunosuppresseur/modulateur (rituximab, fostamatinib, mycophénolate...), l'association de plusieurs thérapeutiques de mécanismes d'action différents, plus particulièrement d'un immunosuppresseur/immunomodulateur avec un ARTPO peut être envisagée avant la splénectomie, après avis spécialisé. La proposition aux patients de participer à des essais cliniques évaluant des traitements innovants ou de participer à des registres au sein du réseau du CERECAL doit également être encouragée.

PTI secondaires

1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Depuis le développement des traitements antiviraux hautement actifs, les cas de PTI associés à l'infection par le VIH sont devenus exceptionnels. **Le traitement repose sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux.** En cas d'échec, le rituximab peut être utilisé mais doit être évité en cas de maladie de Kaposi ou de lymphopénie $CD4 < 50 /mm^3$ avec une réplication VIH non contrôlée. Les ARTPO ont été rapportés comme pouvant être efficaces mais il a été observé des complications thromboemboliques sévères. L'utilisation de l'eltrombopag nécessite de s'assurer auparavant de l'absence d'interaction avec le traitement antiviral. Dans les très rares cas où, malgré ces mesures, le PTI reste actif, l'expérience acquise il y a plus de 30 ans au début de l'épidémie montre que la splénectomie est possible, efficace et globalement bien tolérée.

2. Infection par le virus de l'hépatite C (VHC)

Contrairement à l'infection par le VIH, les liens potentiels entre infection par le VHC et PTI sont incertains et ont été très surestimés, de nombreuses thrombopénies considérées comme immunologiques liées au VHC étant en fait satellites d'une fibrose hépatique en dehors de tout mécanisme immunologique. **En cas de thrombopénie profonde d'allure immunologique, le traitement repose sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux et en particulier les traitements antiviraux à action directe (AAD).** En l'absence de réponse, le rituximab peut être utilisé, avec une bonne tolérance comme l'a prouvée l'expérience acquise dans la prise en charge des cryoglobulinémies associées au VHC. Les ARTPO (romiplostim et eltrombopag) peuvent être utilisés en l'absence d'alternative thérapeutique mais sont associés à un risque de thrombose porte en cas d'hépatopathie sévère (cf infra). Ce risque serait plus faible avec l'avatrombopag mais cette molécule n'est pas disponible en France. Dans les rares cas où, malgré ces mesures, le PTI reste actif, la splénectomie est possible, efficace et globalement bien tolérée. Elle expose cependant à un risque accru de thrombose porte, surtout s'il existe une hépatopathie sévère associée.

3. Infection par le SARS-COV2

Au début de la pandémie, quand les formes sévères de COVID19 ont été observées, une thrombopénie modérée était présente dans 30% des cas mais rarement inférieure à 50 G/L. Une thrombopénie sévère inférieure à 10 G/L de mécanisme complexe et non univoque (CIVD, hémophagocytose, etc...) pouvait être observée dans les formes les plus graves de COVID19. Les cas de thrombopénie immunologique s'apparentant à un PTI étaient rares, principalement observés chez des patients âgés de plus de 50 ans, et survenaient en médiane 14 jours après le début de l'infection à SARS-COV-2. Ils s'accompagnaient de signes hémorragiques parfois sévères dans 1/3 des cas et la moitié des patients présentaient un COVID19 associé à atteinte pulmonaire hypoxémiante. **Les corticoïdes, associés parfois aux IgIV, ont permis une guérison rapide de la thrombopénie immunologique dans presque 100% des cas.** Il est à noter que **chez les patients exposés au rituximab pour un PTI au cours de la pandémie, les formes graves de COVID 19 ont été rares et vues exclusivement chez des patients ayant des facteurs de risque** (obésité, âge > 60 ans, diabète) **et non ou imparfaitement vaccinés contre le SARS-COV2.** Le risque de thrombopénie après vaccination contre le SARS-COV2 est inférieur à 10% : la thrombopénie survient dans les jours suivant la vaccination et le nombre de plaquettes se normalise spontanément en quelques jours ou après une courte corticothérapie. **Le PTI ne constitue donc pas une contre-indication à la vaccination contre le SARS-COV2.**

4. Thrombopénie des hépatopathies

Une thrombopénie est fréquente chez les patients atteints d'hépatopathie chronique. La sévérité de la thrombopénie est corrélée à la sévérité de la fibrose hépatique et 75% des patients porteurs de cirrhose ont une thrombopénie qui peut être sévère. Les mécanismes principaux sont un défaut de production hépatique de thrombopoïétine (TPO) et/ou un hypersplénisme auxquels s'associe une thrombopénie de consommation par CIVD en particulier lors des épisodes de décompensation hépatique. Une part immunologique est souvent suspectée en cas de thrombopénie profonde (<20G/L) mais difficile à authentifier. En l'absence de contre-indication, un test thérapeutique aux corticoïdes peut être un élément d'orientation. La durée de vie isotopique des plaquettes est techniquement difficile à réaliser en raison de

la profondeur habituelle de la thrombopénie. Le traitement de la thrombopénie associée à la cirrhose repose sur celui de l'hépatopathie et de l'hypertension portale. La transfusion plaquettaire est indiquée lorsque la thrombopénie est inférieure à 50 G/L en cas de saignements actifs, de CIVD ou en prévision d'un geste invasif, et n'est orientée que par la clinique (non systématique). Le développement des ARTPO de première génération dans cette indication a été stoppé en raison d'une incidence importante de thrombose porte chez les patients cirrhotiques. L'avatrombopag, ARTPO de deuxième génération, serait efficace dans cette indication mais n'est pas disponible en France.

En cas de PTI associé à une cirrhose, les ARTPO ne devront donc être utilisés qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique en raison du risque de thrombose porte et d'autres voies thérapeutiques doivent être privilégiées.

5. Lupus systémique et autres maladies auto-immunes

Le lupus systémique est abordé ici en priorité car c'est la maladie auto-immune systémique la plus fortement associée à une thrombopénie immunologique. Un PTI peut également être observé dans d'autres situations, notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren, dont la prise en charge rejoint alors celle du PTI associé au lupus.

Une thrombopénie modérée voisine de 100 G/L est fréquente au cours du lupus. Une thrombopénie sévère < 50 G/L n'est en revanche observée que dans 5% des cas. Elle est alors parfois associée à une anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chaud, constituant alors un syndrome d'Evans. **Le risque de développer un lupus au décours d'un PTI quand il n'existe aucun marqueur lupique au diagnostic de PTI est faible** (moins de 6% à 5 ans). En l'absence de signes cliniques d'appel, il n'y a donc pas lieu de répéter la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN), d'anticorps anti-ENA et anti-ADN au cours de l'évolution d'un PTI initialement primaire si ces derniers étaient négatifs au départ. Les facteurs associés au risque de développer un lupus au cours d'un PTI sont : le sexe féminin, la présence d'AAN à un titre > 1/160 et une hypocomplémentémie.

En cas de thrombopénie sévère symptomatique, la prednisone, la dexaméthasone et les IgIV ont la même efficacité au cours du lupus qu'au cours du PTI primaire.

Lorsqu'un traitement de fond est nécessaire, l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) associée à la prednisone est une option valide. 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 déconseillée. L'hydroxychloroquine met souvent plusieurs mois pour agir et en l'absence de réponse initiale, il ne faut pas l'interrompre avant 3 à 4 mois avant de conclure à sa possible inefficacité. En cas d'inefficacité suspectée, il peut être utile de vérifier son dosage sérique permettant ainsi de s'assurer que l'observance thérapeutique est correcte si le taux est supérieur à 700 ng/ml.

Une autre option bien tolérée de traitement de deuxième ligne est le rituximab (ou biosimilaire) (hors AMM) avec une efficacité qui apparaît identique voire supérieure à celle observée au cours du PTI primaire (30 à 80% de réponse selon les séries). Cette stratégie est à prioriser si la thrombopénie est profonde et symptomatique et qu'une réponse rapide est nécessaire. Le choix d'un traitement par rituximab (ou biosimilaire) ne dispense pas d'y associer systématiquement un traitement par hydroxychloroquine comme au cours du lupus systémique.

En cas d'échec de ces deux traitements de deuxième ligne la place respective des ARTPO, de la splénectomie et des immunosuppresseurs est débattue et sera discutée au cas par cas. La présence d'une activité lupique extra hématologique invite à préférer les immunosuppresseurs (et en premier lieu le mycophénolate mofetil). **Il faut souligner que les ARTPO dont le taux de réponse dans ce contexte est évalué autour de 70%, doivent être utilisés avec prudence au cours du lupus en raison d'un risque potentiel de thrombose qui est voisin de 30%** dans un travail récent du CERCAI lorsque le patient a des antécédents de thrombose ou est porteur d'une biologie antiphospholipide fortement positive (en particulier d'un anticoagulant circulant lupique). Dans ce cas, d'autres options thérapeutiques doivent être privilégiées. De même, la splénectomie doit être évitée en raison du risque infectieux, du risque débattu d'induire une vascularite lupique, et du risque de thrombose très probablement majoré dans ce contexte, en particulier en présence d'anticorps antiphospholipides même si une étude récente qui portait sur un effectif réduit ne confirme pas cette crainte. Malgré les données rassurantes de cette étude, **l'utilisation des immunosuppresseurs doit être privilégiée avant la splénectomie en considérant cette dernière comme un traitement de dernier recours.** L'utilisation du fostamatinib n'est pas encore rapportée au cours du lupus mais il faut souligner que ce traitement ne semble pas associé à un risque de thrombose au cours du PTI primaire et son utilisation au cours du lupus mérite d'être envisagée en cas d'échec de l'hydroxychloroquine, du rituximab et des immunosuppresseurs, en particulier en cas de biologie phospholipide positive ou d'antécédents thrombotiques. En l'absence de donnée dans les formes hématologiques de lupus systémique, le belimumab et l'anifrolumab n'ont à ce jour pas d'indication dans cette situation. De même, la place de l'obinutuzumab dans ce contexte reste à évaluer.

6. 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 mesure thérapeutique particulière. Rappelons que le seuil de plaquettes souhaité pour autoriser sans crainte un traitement par anticoagulant est de 50 G /L et de 30 G/L pour l'aspirine. Lorsque la thrombopénie est profonde et justifie un traitement, les mesures thérapeutiques sont sensiblement identiques à celles proposées au cours du lupus. **Le rituximab (ou biosimilaires) trouve ici une indication de choix.** L'intérêt et la sécurité d'emploi des ARTPO est controversée notamment en l'absence d'anticoagulation au long cours. Un risque thrombotique proche de 30% dans ce contexte et plusieurs cas de syndromes catastrophiques ont été rapportés sous ARTPO en particulier en cas de triple positivité APL ou d'ACC fortement positif. Il convient donc des utiliser avec prudence et au mieux d'en discuter l'utilisation en RCP. **Chez un patient atteint de SAPL ayant déjà thrombosé et chez qui l'indication des anticoagulants est requise, les ARTPO 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 au cours du SAPL.

Les réserves évoquées concernant la place de la splénectomie au cours du lupus sont pleinement adaptées à la situation du SAPL primaire.

7. PTI associé aux syndromes myélodysplasiques et à la leucémie myélomonocytaire chronique.

Des manifestations inflammatoires ou auto-immunes systémiques surviennent chez 10-20% des patients porteurs de Syndromes Myélo-Dysplasiques (SMD) et de Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC). Parmi elles, les cytopénies auto-immunes et notamment le PTI concernaient jusqu'à 16% des patients.

Lorsqu'un SMD/LMMC est suspecté (présence d'autres cytopénies, macrocytose, monocytose), le diagnostic sera confirmé par le myélogramme qui devra inclure une analyse cytologique, cytogénétique et, si possible, moléculaire. L'apparition de la monocytose peut être retardée et le diagnostic de PTI peut parfois précéder celui de LMMC de plusieurs années. Le myélogramme permet également d'aider à la compréhension du mécanisme de la thrombopénie. En effet, une richesse en mégacaryocytes normale ou augmentée et l'absence d'anomalie des autres lignées sont en faveur d'un PTI. **Lorsqu'un doute persiste, il peut être utile de réaliser un test à la cortisone, ou mesurer la durée de vie isotopique des plaquettes si la profondeur de la thrombopénie le permet, voire d'étudier le rendement transfusionnel plaquettaire.**

La prise en charge thérapeutique repose habituellement sur les mêmes stratégies que celles utilisées au cours du PTI primaire. En effet, le PTI survient généralement dans le cadre de SMD/LMMC de faible risque qui ne nécessitent pas de traitement spécifique. Les corticoïdes et les IgIV sont donc le traitement de première ligne. En cas de PTI persistant ou chronique peut se discuter le recours au rituximab (ou biosimilaires). Les immunosuppresseurs sont à éviter même s'ils peuvent être utilisés dans les formes réfractaires et sévères. **Sous réserve de l'évaluation du risque thrombotique et en l'absence d'excès de blastes (<5% dans la moelle osseuse), les ARTPO sont un traitement de choix.** Ces traitements sont en effet efficaces sur le PTI mais également sur la thrombopénie centrale liée au SMD/LMMC sans surrisque significatif de transformation dans les SMD de faible risque.

Lorsque la thrombopénie s'intègre dans le cadre d'un SMD ou d'une LMMC de risque intermédiaire ou élevé, un traitement spécifique de l'hémopathie clonale doit alors être discuté avec les hématologues de chaque centre, ou un avis national peut être pris auprès du groupe collaboratif « Médecine Interne, Hémato, Onco » (MINHEMON).

8. Thrombopénie immunologique compliquant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les cytopénies auto-immunes survenant à distance d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique sont des complications rares mais potentiellement sévères. Il est nécessaire dans un premier temps d'éliminer les diagnostics différentiels, comme la non récupération post greffe, une réaction du greffon contre l'hôte, les infections, une microangiopathie thrombotique, ou une iatrogénie. La réalisation d'un myélogramme est alors indispensable. La corticothérapie et les IgIV restent le traitement de première ligne mais la sévérité potentielle et le caractère souvent réfractaire du PTI doit faire rapidement discuter auprès d'experts le recours à un traitement de seconde ligne.

9. Thrombopénie immunologique associée aux hémopathies lymphoïdes

Les hémopathies lymphoïdes ou syndromes lymphoprolifératifs (SLP) sont une cause possible de PTI secondaire. Le PTI peut être contemporain du diagnostic du SLP ou survenir à distance du diagnostic, en cours d'évolution ou en phase de rémission ; il peut également précéder le diagnostic de SLP parfois de plusieurs années.

Le diagnostic de PTI secondaire aux SLP est difficile car plusieurs facteurs confondants (insuffisance médullaire, toxicité d'une chimiothérapie) peuvent contribuer à la survenue et/ou à l'aggravation d'une thrombopénie.

Il s'agit le plus souvent de lymphomes non-hodgkiniens (LNH) de type B indolent et tout particulièrement la leucémie lymphoïde chronique (LLC). La prévalence du PTI au cours des LLC est de 1 à 5 % alors qu'elle est < 2 % dans les autres hémopathies lymphoïdes.

On peut distinguer :

- Les hémopathies évolutives (avec indication de traitement) où le traitement de l'hémopathie est prédominant avec utilisation conjointe possible des traitements du PTI dans l'attente de l'efficacité du traitement du clone.
- Les hémopathies quiescentes où le traitement du PTI sera prédominant, le traitement du clone interviendra en cas de PTI réfractaire ou en rechute (cf infra).

Le PTI est la seconde cause de cytopénie auto-immune par ordre de fréquence décroissante après l'anémie hémolytique auto-immune au cours de la LLC : 30 % des patients présentant un PTI dans un contexte de LLC peuvent présenter de façon simultanée ou décalée une AHAI sous la forme d'un syndrome d'Evans. Le PTI associé à la LLC reste un diagnostic d'exclusion. Le caractère profond et isolé de la thrombopénie est évocateur de la nature immunologique de la thrombopénie. Le stade C de la classification de Binet est défini par l'apparition de cytopénies (hémoglobine < 10 g/dl et/ou plaquettes < 100 G/L) ; il est lié à l'infiltration tumorale et les thrombopénies immunologiques ne sont pas prises en compte.

Un traitement « spécifique » du PTI associé à la LLC rejoint celui du PTI primaire et est indiqué en cas de thrombopénie < 20 G/l et/ou en présence d'un syndrome hémorragique. Il fait appel en première intention à la prednisone à la posologie initiale de 1mg/kg/j pour une durée de 3 à 4 semaines avec décroissance rapide. L'utilisation concomitante d'IgIV est recommandée en cas de syndrome hémorragique sévère. Les taux de réponse au traitement de première ligne sont réputés moindres qu'au cours du PTI primaire avec environ 20 % de patients réfractaires et des taux de réponse globale à la corticothérapie et aux IgIV prescrits en monothérapie seulement de 50 %.

Pour les patients réfractaires ou corticodépendants, un traitement par rituximab (ou biosimilaire) associé si nécessaire à une chimiothérapie permet une réponse rapide et durable chez la majorité des patients.

L'utilisation du rituximab en combinaison avec une chimiothérapie selon le protocole RCD (rituximab cyclophosphamide, dexaméthasone) ou RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) est une alternative notamment en cas de LLC évolutive et devra alors être discuté et validé par les hématologues référents.

En cas d'échec du rituximab et en l'absence d'évolutivité de la LLC, le recours aux ARTPO est une option qui peut éviter le recours à des traitements immunosuppresseurs et/ou cytotoxiques et dont l'efficacité a été démontrée dans des essais prospectifs contrôlés.

La splénectomie bien qu'associée à un taux de réponse à long terme de 50 à 70 % n'est pas recommandée en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans cette population de patients car elle est associée à un risque infectieux plus important sur ce terrain. Elle reste une option de dernier recours pour les cas sévères et multi réfractaires associées à une LLC non évolutive.

La place des autres thérapeutiques ciblées dans cette indication est à l'étude en sachant que le recours à l'ibrutinib est à éviter dans le contexte de PTI en raison de son effet sur les fonctions plaquettaires et le

risque hémorragique accru qui en découle. D'autres inhibiteurs de BTK comme le rizalbrutinib n'interférant pas avec les fonctions plaquettaires sont actuellement en développement et pourraient constituer dans le futur une option thérapeutique de choix.

Au cours du lymphome lymphoplasmocytaire de Waldenström la prévalence du PTI est estimée inférieure à 10 % et n'est pas corrélée à la taille du composant monoclonal lympho-plasmocytaire IgM. Les traitements conventionnels de première ligne du PTI primaire sont peu efficaces dans cette situation et la splénectomie est à éviter. Les stratégies actuelles reposent donc principalement sur des combinaisons de traitement actif sur le clone (protocole RCD ou rituximab/bendamustine).

Les cas de PTI secondaires aux LNH de la zone marginale ne sont pas exceptionnels mais réputés peu ou pas cortico-sensibles. Le rituximab seul peut entraîner des rémissions prolongées en cas de splénomégalie isolée associée au PTI. En l'absence de réponse suffisante au rituximab, la splénectomie est une alternative possible.

Les Lymphomes Hodgkiniens (LH), les Lymphomes folliculaires (LF) et les lymphomes à grandes cellules (DLBCL) sont en revanche plus rarement associés à un PTI secondaire tout comme sont particulièrement rares les lymphomes T périphériques.

10. PTI associé aux déficits immunitaires

Un PTI peut être associé à un déficit immunitaire. Il peut compliquer l'évolution d'un déficit immunitaire déjà connu mais il peut également le précéder de plusieurs années. Un déficit immunitaire est parfois révélé par un traitement par rituximab (ou biosimilaires) d'où l'intérêt de surveiller le dosage pondéral des immunoglobulines pendant plusieurs années après traitement par anti CD20 (même en cas de succès) en raison du risque d'apparition retardée d'hypogammaglobulinémie.

Au moment du diagnostic de PTI, les Tableaux 7 et 8 (page 54) rappellent les situations et les signes cliniques extra-hématologiques et les données biologiques qui doivent faire évoquer un déficit immunitaire et en particulier un déficit commun variable (DICV) ou un syndrome autoimmun ou plus rarement lymphoprolifératif avec autoimmunité (ALPS).

Dès lors que le PTI est associé à un déficit immunitaire, il est nécessaire qu'un contact soit pris avec un centre de compétence ou de référence ou une équipe du réseau du centre de référence des déficits immunitaires (CEREDIH).

Tableau 7 : Signes devant faire rechercher un déficit immunitaire au cours du PTI

- Gammaglobulines ou IgG totales < 5 g/l
- Infections ORL ou bronchiques répétées, pneumopathies bactériennes, infection fongique invasive, infection opportuniste
- Maladie granulomateuse
- Hyperplasie lymphoïde ganglionnaire, splénique ou d'organe, entéropathie chronique
- Eczéma, atopie sévère
- Maladies auto-immunes multiples en particulier cytopénies auto-immunes multiples et maladies auto-immunes endocriniennes multiples
- Antécédent de lymphome viro-induit ou de lymphome de Hodgkin (classique ou nodulaire)
- Antécédents familiaux évocateurs de déficit immunitaire

Une exploration minimale par dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et sous classes d'IgG, une étude des réponses vaccinales et un phénotypage des lymphocytes T et B naïfs/mémoires sont requis ainsi qu'un avis spécialisé selon les résultats.

Tableau 8 : Signes devant faire rechercher un ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) au cours du PTI

- Hypergammaglobulinémie
- Hyperplasie lymphoïde non tumorale ganglionnaire ou splénique
- Cytopénies auto-immunes multiples
- Antécédent de lymphome
- Splénomégalie

Une exploration comprenant un dosage de la vitamine B12, un phénotypage lymphocytaire à la recherche d'un excès de lymphocytes T CD3 $\alpha\beta^+$ CD4 $^-$ CD8 $^-$, et un dosage d'IL10 sont requis et selon les résultats un avis spécialisé.

La stratégie thérapeutique du PTI associé aux déficits immunitaires relève d'une décision collégiale après avis auprès d'une équipe spécialisée du CEREDIH. Elle est proche de celle adoptée au cours du PTI primaire avec néanmoins quelques particularités qui sont brièvement rappelées:

- **La substitution en immunoglobulines utilisée au cours du DICV n'influence pas l'évolution du PTI.**
- **L'utilisation des ARTPO est possible.** Ceux-ci, sur des données préliminaires, sont bien tolérés et doivent être privilégiés à l'utilisation d'un immunosuppresseur ou du rituximab, au moins lorsque ceux-ci ne sont justifiés que par la thrombopénie.
- **La splénectomie majorant le risque d'infection à pneumocoque, elle doit être évitée,** en particulier au cours de l'ALPS même si au cours du DICV, les accidents infectieux pneumococciques semblent rares après splénectomie.
- **Le rituximab est aussi efficace qu'au cours du PTI primaire mais majore l'hypogammaglobulinémie.** Lorsqu'il est administré chez un patient ayant un défaut de production d'anticorps non substitué, il ne constitue pas obligatoirement une indication à débiter une substitution mais celle-ci devra être débutée rapidement en cas d'épisode infectieux. Majorer l'antibioprophylaxie par sulfaméthoxazole/triméthoprime à 800/160mg/jour afin de couvrir les germes encapsulés est alors indiqué.
- Les immunosuppresseurs type azathioprine ou mycophenolate mofetil peuvent être utilisés, en discutant une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jiroveci* par sulfaméthoxazole/triméthoprime (en particulier en cas de déficit CD4 < 200 /mm³ ou CD4 naïfs < 10%).
- En présence d'une hépatopathie vasculaire porto-sinusoïdale l'utilisation de l'azathioprine est déconseillée.

- Les inhibiteurs de mTOR, la ciclosporine, les inhibiteurs de JAK, l'abatacept ou les inhibiteurs de Pi3k δ peuvent être indiqués en fonction du type de déficit immunitaire identifié.
- **Il est donc important de reconnaître ces patients et de tenter d'identifier d'éventuelles anomalies génétiques en lien avec le CEREDIH.**

11. Thrombopénies immunologiques associées aux médicaments

Une thrombopénie est un effet indésirable médicamenteux fréquent pouvant découler de plusieurs mécanismes y compris le développement d'un purpura thrombopénique immunologique induit par un médicament. Une origine médicamenteuse doit donc être systématiquement envisagée en présence d'un PTI et tout médicament suspect immédiatement interrompu. Le délai médian entre l'introduction du médicament et l'apparition du PTI induit est très variable selon les médicaments (de quelques jours à plusieurs années) suggérant l'existence de plusieurs voies physiopathologiques.

On évoquera en priorité le diagnostic de PTI d'origine médicamenteuse devant un PTI d'installation récente et brutale et une enquête rigoureuse doit toujours être conduite pour rechercher les médicaments nouvellement introduits dans les semaines précédentes, y compris pris en automédication.

Il n'existe pas de test de laboratoire fiable et reproductible permettant de confirmer le diagnostic et il est effet exceptionnel de pouvoir confirmer au laboratoire la présence d'anticorps dirigés contre les plaquettes en-dehors du cas très particulier des thrombopénies à l'héparine qui ne sera pas abordé ici. Il est vivement conseillé de se rapprocher des centres de pharmacovigilance dès lors que ce diagnostic est suspecté et il est rappelé que toute suspicion de PTI d'origine médicamenteuse doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Le pronostic est généralement favorable à l'arrêt du médicament incriminé.

Certains médicaments ne peuvent être interrompus facilement d'où l'intérêt de pouvoir s'appuyer sur des arguments épidémiologiques solides avant d'incriminer un médicament. La liste des médicaments associés au PTI a été récemment actualisée grâce à une analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Fuentes et al ; Blood 2022, 140, 8, 922-927). Les associations les plus fréquemment décrites sont celles concernant les vaccins, l'alemtuzumab certains antibiotiques (doxycycline, cotrimoxazole, vancomycine), de nombreuses chimiothérapies, des antiviraux (aciclovir, sofosbuvir), et des médicaments à visée cardiovasculaire (bisoprolol, clopidogrel).

L'immunothérapie désormais utilisée en cancérologie, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle (*check-point*) immunitaires, représente une cause émergente à ne pas méconnaître. Les complications immunohématologiques représentent moins de 5% des complications immunologiques des immunothérapies anticancéreuses mais elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Parmi elles, le PTI est la plus fréquente. Il survient en moyenne 10 à 20 semaines après l'introduction de l'immunothérapie mais une survenue très rapide (1 semaine) ou au contraire plus tardive supérieure à 1 an est possible. L'arrêt immédiat de l'immunothérapie est nécessaire et l'utilisation des corticoïdes constitue la première ligne de traitement, éventuellement associée aux IgIV en cas de syndrome hémorragique sévère. La corticothérapie doit souvent être poursuivie plusieurs semaines et le recours au rituximab est parfois requis. La reprise éventuelle de l'immunothérapie est déconseillée mais n'est pas formellement contre-indiquée et le rapport bénéfice-risque de la reprise de l'immunothérapie sera étudié au cas par cas avec l'oncologue référent lors d'une RCP dédiée.

PTI et situations particulières

1. PTI et thrombose

1.1 Épidémiologie et description clinique

De manière inattendue, de nombreuses données épidémiologiques suggèrent que les patients atteints de PTI ont un risque plus élevé de thrombose veineuse et artérielle que la population générale.

L'incidence est globalement faible, entre 2 et 3 % par an, mais peut atteindre 5 à 10 % en cas de cumul de facteurs de risque, qui sont résumés dans le Tableau 9.

Le risque de thrombose sous ARTPO est estimé entre 5 et 10 %, surtout chez les sujets âgés. Des facteurs de risque liés au patient, notamment les antécédents de thrombose ou la présence d'un anticoagulant circulant lupique et dans une moindre mesure d'anticorps anticardiolipides ou anti-béta2GP1 à titre élevé (> 40 UI ou > 99^{ème} percentile) sont présents chez la majorité des patients présentant une thrombose sous ARTPO. Les thromboses peuvent survenir à n'importe quelle posologie et après n'importe quelle durée d'exposition. Il n'y a pas de signe franc d'excès de risque de thrombose avec un ARTPO plutôt qu'un autre. La numération plaquettaire au moment de la thrombose est très variable et il peut s'agir de thrombocytose comme de numération plaquettaire normale ou basse. Le site de thrombose peut être atypique (thrombose veineuse cérébrale, thrombose bilatérale des membres inférieurs, abdominale...).

Tableau 9 :
Facteurs de risque de thrombose chez les patients atteints de PTI.

Types de facteur de risque	Facteurs de risque	Commentaires
Liés à la maladie	Pour des raisons encore mal connues, le PTI en soi expose à un excès de thrombose possiblement en raison d'une hyperactivité plaquettaire	Cela explique que les thromboses dans le PTI peuvent survenir y compris avec des numérations plaquettaires basses < 50 G/L
Liés au patient	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de thrombose veineuse ou artérielle (facteur de risque majeur) • Facteurs de risque cardiovasculaire pour les thromboses artérielles • Facteurs de risque classiques (âge, cancer, chirurgie, tabagisme, obésité...) pour les thromboses veineuses • Anticorps antiphospholipides (surtout anticoagulant circulant lupique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Le poids des facteurs de risque classique est primordial dans les études épidémiologiques • Les anticorps antinucléaires comme facteurs de risque de thrombose sont discutés, mais leur poids n'est pas démontré en l'absence d'anticorps antiphospholipides
Liés au traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Splénectomie (même à distance du geste chirurgical) • Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine • À un moindre degré, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses 	<ul style="list-style-type: none"> • Le rôle des corticoïdes est discuté • Il est recommandé d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque de thrombose liés au patient avant de débiter un de ces traitements

1.2 Prise en charge d'un évènement thrombotique au cours du PTI

La stratégie thérapeutique en cas d'évènement thrombotique est à discuter au cas par cas en tenant compte de la sévérité du PTI (profondeur de la thrombopénie, sévérité des éventuels accidents hémorragiques antérieurs, possibilité de faire remonter rapidement les plaquettes avec des corticoïdes ou des IgIV en cas de manifestations hémorragiques), et de la gravité du ou des évènements thrombotiques. La stratégie qui semble cependant la plus efficace dans les rares études observationnelles en termes de balance risque thrombotique/risque hémorragique est de remonter le plus rapidement possible, puis de maintenir la numération plaquettaire > 50 G/L pour permettre un traitement anticoagulant à dose curative. Le seuil de 30 G/L semble suffisant pour introduire un traitement antiagrégant plaquettaire. Ces seuils devront être individualisés, et l'avis d'un centre de compétence ou de référence est souhaitable dans ces cas complexes et une discussion avec le spécialiste d'organe (cardiologue, neurologue, chirurgien vasculaire, etc...)

éventuellement impliqué dans la prescription du traitement antiagrégant et ou anticoagulant est souhaitable. En cas de thrombose survenue sous ARTPO, les rares études dont nous disposons qui portent sur des effectifs restreints suggèrent qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, les ARTPO peuvent être maintenus **associés à une anticoagulation à dose curative qui devra être maintenue tant que les ARTPO sont administrés**. Chez un patient ayant des antécédents de thrombose ou présentant une forte positivité des anticorps antiphospholipides (en particulier en cas de triple positivité), il n'y a pas de stricte contre-indication à l'utilisation des ARTPO même si un autre choix thérapeutique doit être privilégié. En l'absence d'alternative aux ARTPO, l'intérêt d'une prophylaxie primaire par anti-thrombotiques dans cette situation doit être discuté au cas par cas avec un centre expert.

2. PTI et grossesse

La grossesse est possible au cours du PTI avec un excellent pronostic pour la mère comme pour l'enfant et **cette information doit être délivrée à toute patiente en âge de procréer dès l'annonce du diagnostic de PTI**. Pour assurer toutes les conditions de sécurité pour la mère et pour le nouveau-né, elle doit cependant être idéalement planifiée et suivie par une équipe médico-obstétricale experte dans ce domaine.

Lorsque la thrombopénie est modérée, à plus de 50 G/L et survient au troisième trimestre, il s'agit le plus souvent d'une thrombopénie gestationnelle sans valeur pathologique et sans risque de saignement pour la mère ni de thrombopénie néonatale chez le nouveau-né. Des études récentes ont rapporté des données rassurantes pour les femmes ayant un PTI et souhaitant initier une grossesse. **Le risque de saignement grave lié à une aggravation du PTI n'est pas augmenté chez la mère pendant la grossesse même si une modification du traitement du PTI est nécessaire dans plus de 30% des cas. L'évolutivité ultérieure du PTI n'est également pas aggravée par la grossesse chez la très grande majorité des patientes**. L'incidence et la gravité des complications obstétricales (accouchement prématuré, HTA, diabète gestationnel, prééclampsie, hémorragie de la délivrance) sont également voisines de celles observées dans la population générale. **Pendant la grossesse, les indications thérapeutiques pour la mère sont identiques à celles proposées en dehors de la grossesse et il faut proscrire une escalade thérapeutique injustifiée**. En dehors de la période de la délivrance, une thrombopénie comprise entre 20 et 30 G/L doit être respectée s'il n'y a pas de manifestation hémorragique chez la mère car elle n'expose pas le fœtus à des complications hémorragiques. Les principaux médicaments autorisés pendant la grossesse sont les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) qui, dans la majorité des cas, seront suffisants. **L'utilisation des ARTPO est réservée aux patients résistant aux corticoïdes et aux IgIV et ils doivent être administrés pendant la période la plus courte possible**, par exemple en préparation à l'accouchement et idéalement après discussion avec une équipe appartenant au réseau du CERECAL.

La période la plus à risque est celle de l'accouchement. Si la patiente est thrombopénique en fin de grossesse, un traitement de préparation à l'accouchement est indiqué environ 5 à 10 jours avant la date prévue pour permettre d'obtenir un nombre de plaquettes > 50 G/l pour un accouchement voie basse et > 70 G/L pour la réalisation d'une péridurale ou rachianesthésie. La prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour ou les IgIV à la dose de 1g/kg pouvant être répétées à J3 si nécessaire, sont les traitements de première ligne si une augmentation du taux de plaquettes en préparation à l'accouchement est requise. Le déclenchement de l'accouchement ne doit pas être systématique et c'est à l'équipe obstétricale d'en poser l'indication. L'accouchement a lieu par voie basse sauf s'il existe des raisons obstétricales indépendantes du PTI qui justifie une césarienne. Il faut éviter si cela est possible l'utilisation de forceps et surtout de ventouse pour extraire le nouveau-né.

Concernant le nouveau-né, il existe un risque de thrombopénie néonatale (TNN) à la naissance liée au transfert passif d'auto-anticorps de la mère à l'enfant ; celle-ci est toujours transitoire et les complications hémorragiques graves chez le nouveau-né sont exceptionnelles. La TNN peut être présente dès la naissance et doit être systématiquement recherchée par une numération des plaquettes sur sang de cordon. Elle est parfois retardée de 3 à 5 j et un nouveau contrôle est également nécessaire pendant cette période. Le risque de TNN immunologique est voisin de 30% mais la TNN n'est sévère (plaquettes < 30 G/L) et ne justifie une intervention thérapeutique chez le nouveau-né que dans 10% des cas. Les facteurs de risque d'une TNN sévère sont la gravité du PTI chez la mère et un antécédent de thrombopénie néonatale observée au cours d'une grossesse antérieure. Le risque de TNN persiste à chaque grossesse même si la patiente est en apparence guérie du PTI et une TNN doit donc être systématiquement recherchée à chaque grossesse.

Un traitement de la TNN n'est pas systématique si les plaquettes du nouveau-né sont supérieures à 30 G/L. Avant de décider une abstention thérapeutique chez un nouveau-né en apparence asymptomatique, il faudra néanmoins s'assurer au préalable de l'absence de saignement par une échographie transfontanellaire. En cas de thrombopénie < 30 G/L ou de saignement, le traitement de première ligne repose sur les IgIV qui sont parfois à renouveler pendant plusieurs semaines. L'indication des transfusions de plaquettes en cas de thrombopénie profonde n'est pas consensuelle, en particulier s'il n'y a pas de complications hémorragiques. Les corticoïdes sont à éviter chez le nouveau-né.

L'allaitement est autorisé Il a été rapporté d'exceptionnelles thrombopénies néonatales prolongées qui pourraient être liées au passage d'auto-anticorps dans le lait maternel. Il pourra être proposé un arrêt transitoire de l'allaitement en cas de TNN de durée anormalement longue. Si la mère doit prendre un traitement du PTI pendant l'allaitement, il est conseillé de consulter le site internet du CRAT pour vérifier l'absence de risque pour le nourrisson (CRAT : <https://www.lecrat.fr/>). L'allaitement est déconseillé chez les patientes traitées par ARTPO.

3. Vaccinations

Le programme vaccinal obligatoire doit être autant que possible respecté et le **PTI ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.**

Les données de la littérature et l'expérience du CERECAL montrent en effet que les rechutes ou les PTI déclenchés par une vaccination sont rares et quand ils surviennent, ils sont généralement de courtes durées et spontanément résolutifs ou rapidement corrigés par une courte corticothérapie.

Rappelons que l'utilisation de vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, varicelle, zona, dengue, vaccin oral contre la poliomyélite, rotavirus) est en revanche 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 en particulier chez un patient non splénectomisé et susceptible de l'être en cas d'échec du rituximab, une vaccination anti-pneumococcique est fortement recommandée au moins 2 semaines avant (voir précédemment) ainsi qu'une vaccination anti-*haemophilus* et anti-méningococcique (en particulier chez le jeune adulte pour le méningocoque). La vaccination antigrippale annuelle ainsi que la vaccination anti-SARS-COV2 et ses rappels sont également vivement recommandés. 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.

En cas d'antécédent de PTI induit par la vaccination ou de rechute ou d'aggravation d'un PTI antérieurement connu après une vaccination, le recours à d'autres vaccins inactivés n'est pas formellement contre-indiqué et doit être discuté 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.

Sur le plan pratique une thrombopénie ne contre-indique pas une vaccination. Les recommandations sont d'utiliser une aiguille de petit calibre (0,6G), d'injecter dans le deltoïde et de comprimer pendant 5 minutes.

Suivi du purpura thrombopénique immunologique chronique

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 infections si le patient est splénectomisé ou traité par immunosuppresseurs.
- Éviter la prescription de médicaments modifiant l'hémostase sauf en cas d'indication impérative et alors après discussion collégiale. La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également vivement déconseillée.
- Diagnostiquer, 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.
- En cas d'antécédent de splénectomie, prévention des accidents infectieux et thrombotiques (voir **Annexe 2 page 61**) et notamment s'assurer que la vaccination antipneumococcique est à jour. La vaccination antigrippale annuelle est très vivement conseillée.
- Une surveillance au long cours est nécessaire même en cas de rémission car une rechute tardive est toujours possible.

2. Professionnels impliqués

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

3. Fréquence et contenu des consultations

La fréquence de suivi est variable et adaptée à l'état clinique.

Chez les patients stables avec ou sans traitement (plaquettes 20 G/L et absence de manifestations hémorragiques), la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant peut être envisagée à un rythme de tous les 2 à 6 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.

4. Surveillance para-clinique

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 un hémogramme tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable, même si ce dernier est bas. Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser un hémogramme en cas de saignement ou avant chaque manœuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire), et de commenter cet hémogramme avec un médecin qui connaît sa pathologie.

5. 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, 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. En revanche, si les marqueurs de lupus étaient absents au diagnostic de PTI, une surveillance ultérieure n'est pas indiquée en l'absence de signe clinique d'appel.

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 avait été très efficace. L'apparition de manifestations infectieuses répétées et inhabituelles, 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 un autre déficit immunitaire primitif, et adresser le patient à une équipe spécialisée du CEREDIH.

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

L'actualisation du PNDS a été coordonnée par le Pr Bertrand GODEAU, centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, CHU Henri Mondor à Créteil, avec l'aide d'un groupe de travail constitué d'un groupe de rédacteurs et de relecteurs. La version finale du document a été acceptée et validée par l'ensemble du groupe de travail et par la Société Française d'Hématologie (SFH) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et par Messieurs Serge LABORDE et Philippe DUCROS, présidents des associations de patients OCYTO et AMAPTI.

1. Groupe de rédacteurs

- Pr Sylvain AUDIA - médecin interniste - CHU de Dijon
- Dr Stéphane CHEZE – médecin hématologue - CHU de Caen
- Dr Thibault COMONT – médecin interniste- IUCT, CHU Toulouse
- Dr Etienne CRICKX – médecin interniste – CHU Henri Mondor, Créteil
- Pr Mikael EBBO - médecin interniste - CHU de Marseille
- Pr Emilie FERRAT - médecin généraliste – UPEC, Créteil
- Dr Lionel GALICIER – médecin interniste – CHU Marseille
- Dr Julie GRAVELEAU – médecin interniste – Hôpital de St Nazaire et CHU de Nantes
- Pr Matthieu MAHEVAS – médecin interniste – CHU Henri Mondor, Créteil
- Dr Thomas MOULINET – médecine interniste – CHU de Nancy
- Pr Guillaume MOULIS – médecine interniste – CHU Toulouse
- Dr Etienne RIVIERE – médecin interniste – CHU de Bordeaux
- Pr Marc RUIVARD - médecin interniste - CHU de Clermont-Ferrand
- Dr Louis TERIOU – médecin hématologue – CHU de Lille

2. Groupe de relecteurs

- Pr Bernard BONNOTTE – médecin Interniste – CHU de Dijon
- Monsieur Philippe DUCROS - association de malades AMAPTI
- Dr Delphine GOBERT – médecin interniste – CHU St Antoine, Paris
- Pr Radjiv GOULABCHAND – médecin interniste- CHU de Nîmes
- Monsieur Serge LABORDE - association de malades O'CYTO
- Dr Thierry LEBLANC, pédiatre, CHU St Louis, Paris
- Pr Marc MICHEL - Médecin interniste - CHU Henri Mondor, Créteil
- Dr Brigitte PAN-PETESCH - médecin hématologue - CHU de Brest
- Dr Anne-Marie RONCHETTI -médecin hématologue- Hôpital de Corbeil Essonne
- Pr Jean-François VIALARD - médecin interniste - CHU de Bordeaux

Annexe 2. Mesures entourant une éventuelle splénectomie

Après splénectomie, le patient est exposé de manière définitive (parfois plusieurs décennies après la splénectomie) au risque d'infections fulminantes qui peuvent dépasser 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 chez l'enfant et le jeune adulte (avant 25 ans), *Haemophilus influenzae* et *Capnocytophaga canimorsus* 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* repose désormais sur le vaccin pneumococcique conjugué à 20 valences Prevenar 20®. Une seule injection est nécessaire. Pour les patients antérieurement vaccinés et ayant reçu une seule dose de VPC 13 (Prevenar13®) ou une seule dose de VPP 23 (Pneumovax® ou Pneumo23®), ils doivent recevoir une dose de Prevenar20® si la vaccination antérieure remonte à plus d'un an. Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP 23 pourront recevoir une injection de VPC 20 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection.
 - *Une vaccination contre Haemophilus influenzae* (Act HIB) est également recommandée, avec une seule dose à l'âge adulte.
 - *Une vaccination conjuguée pour le méningocoque* (vaccin Menveo® qui protège contre les sérotypes A, C, W135 et Y + le vaccin Bexsero® qui protège contre le type B) est aussi préconisée surtout chez l'enfant et avant l'âge de 25 ans.
- **Antibioprophylaxie :** Une prophylaxie 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 antibioprofylaxie systématique par pénicilline v (Oracilline®) 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 chimioprofylaxie 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 l'antibioprofylaxie 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 3^{ème} génération IV (ceftriaxone ou cefotaxime) à doses élevées en tenant compte de l'antibioprofylaxie 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 charge 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. Le patient doit également être averti que *Captocytophaga canimorsus* est un hôte de la flore buccale normale des chiens et des chats et que le contact avec la salive de ces animaux doit être évité.

Annexe 3. Protocole d'administration du rituximab ou biosimilaires

Avant la perfusion

- S'assurer que le patient ne présente pas une hypogammaglobulinémie avec une électrophorèse des protéines sériques en pré-thérapeutique,
- S'assurer que le malade est vacciné contre le pneumocoque (Prevenar 20®) et l'Haemophilus influenzae (Act HIB®) de préférence 15j avant la première perfusion si la situation clinique le permet,
- Mise à jour de la vaccination contre le SARS-COV2 et antigrippale en période épidémique,
- Vaccination anti méningococcémique surtout chez le sujet jeune,
- Si sérologie VHB positive (autre qu'immunité post-vaccinale avec anti-Hbs isolément positifs), discuter traitement anti viral avec les infectiologues.

Schémas de prescription :

- 1000mg J1 – J14.

Prémédication : 1 heure avant l'administration:

- Paracétamol 1g per os + Cetirizine 10 mg
- 45 minutes avant : Méthylprednisolone (Solumédrol®) : 100 mg IVL 15 mn.

Administration du Rituximab

Lors de la première perfusion, augmenter graduellement la vitesse de perfusion selon les recommandations suivantes :

0-1heure :	50mg/h
1-1h30 :	100mg/h
1h30-2h :	150mg/h
2-2h30 :	200mg/h
2h30-3h :	250mg/h
3h à la fin :	300mg/h

Lors des perfusions suivantes, commencer la perfusion à la vitesse de 100mg/h, à augmenter par paliers de 100mg/h/30mn.

Surveillance (Pouls, TA, T°) :

1ère cure : surveillance toutes les 15 min la 1ère heure puis toutes les heures jusqu'à la fin de la perfusion.

Augmenter la vitesse de la pompe selon protocole (au bout de la 1ère heure puis toutes les ½ heures).

Les autres cures : surveillance toutes les heures du début jusqu'à la fin de la perfusion.

Augmenter la vitesse de la pompe selon protocole (Au bout de la 1ère heure puis toutes les ½ heures).

En cas de réaction pendant la perfusion : fièvre, frissons, oppression thoracique, rash cutané, difficulté respiratoire / bronchospasme :

- Arrêt de la perfusion de Rituximab et appeler le médecin,
- Avoir à proximité du patient : 2 ampoules de Polaramine , 1 ampoule d'hémisuccinate d'hydrocortisone, 1 ampoule d'atropine.
- La reprise de la perfusion est conditionnée par la sévérité de l'épisode d'intolérance et est à discuter au cas par cas.
- En cas de réaction allergique sévère ou de maladie sérique, en l'absence d'alternative, un traitement par anticorps anti CD20 humanisé (par exemple obinutuzimab) peut être envisagé au cas par cas.

Fin du traitement :

En fin de perfusion rincer la tubulure avec une poche de 50 ml de sérum physiologique.

A long terme

Ne pas oublier la surveillance semestrielle de l'EPP pendant 2 à 3 ans en raison du risque de survenue tardive d'une hypogammaglobulinémie, même en cas de réponse complète prolongée.

Annexe 4. Protocole d'administration des immunoglobulines intraveineuses

Avant la perfusion

- Évaluer la fonction rénale et l'état cardiaque du patient
- Évaluer le risque de thrombose. Un antécédent de thrombose ne contre-indique par les IgIV mais doit renforcer la surveillance

Schémas de prescription :

- 1gr/kg J1 à renouveler à J3 si pas de réponse
- 1 gr/kg J1 et J2 si urgence vitale ou pronostic fonctionnel en jeu
- Si patient âgé ou insuffisant cardiaque ou insuffisant rénal, 0,5 g/kg de J1 à J4 avec monitoring de la fonction rénale

Choix de la formulation des IgIV : fonction de celle(s) référencée(s) et disponible(s) dans la pharmacie hospitalière. Pas de données suggérant une différence d'effet selon les formulations. En cas d'antécédents d'intolérance à une formulation (céphalées ++ +/- syndrome méningé par exemple), il est recommandé de changer de formulation.

Prémédication : Inutile

Vitesse de perfusion

Se conformer aux recommandations du produit car les vitesses de perfusion sont variables selon les fabricants. En règle générale, commencer à un rythme de perfusion faible la première heure et est ensuite augmenter progressivement la vitesse de perfusion.

Surveillance :

Pouls, TA, T° toutes les 2 heures et fréquence respiratoire + SaO₂ si insuffisance cardiaque.

Avoir à proximité du patient : 2 ampoules de Polaramine , 1 ampoule d'hémisuccinate d'hydrocortisone, 1 ampoule d'atropine.

INTERROMPRE IMMEDIATEMENT LA PERFUSION et APPELER le médecin référent si réaction allergique (prurit, éruption urticarienne, hypotension, gonflement laryngé) et/ou en cas de dyspnée (Oedème Aigu du Poumon ?)

La reprise de la perfusion est à évaluer au cas par cas en fonction de la sévérité des manifestations allergiques.

Si Tension artérielle > 20 de systolique et/ou 10 de diastolique :

- Ralentir le débit de perfusion
- Prévenir le médecin en vue de la prescription d'un anti hypertenseur
- Reprendre la Tension artérielle 1 heure après
- Si la Ta reste > 20 de systolique et /ou >10 de diastolique : arrêter la perfusion et la reprendre quand les chiffres tensionnels se sont corrigés.
-

Gestion des autres effets indésirables :

FIEVRE, FRISSONS

Vérifier l'absence de signes d'Allergie (prurit, éruption cutanée ou muqueuse),
vérifier Pouls TA T°

Interrompre provisoirement la perfusion et Appel médecin

CEPHALEES (voire syndrome méningé)

Vérifier la Tension artérielle

Diminuer la vitesse de perfusion

Annexe 5. Gestion pratique des agonistes du récepteur de la TPO

Comment les initier ?

- **Romiplostim** (N Plate®) : débiter à 3 microg/kg/semaine en l'absence de syndrome hémorragique sévère puis augmenter la dose, en l'absence de réponse à J15, par paliers de 2microg/kg jusqu'à la dose max de 10 microg/kg/semaine. S'efforcer d'arrondir la dose totale au contenu d'un ou plusieurs flacons (flacons à 250 et 500 mg) afin d'éviter le gaspillage compte tenu du cout du produit
- En cas de syndrome hémorragique sévère, débiter d'emblée à 5 voir 10 microg/kg/semaine en cas de mise en jeu immédiate du pronostic vital.
- Chez les patients de plus de 100 kgs, ne pas dépasser la dose de 1000 microg/semaine
- **Eltrombopag** (Revolade®) : débiter à 50 mg/j (25 mg/j si sujet originaire du sud est asiatique) en l'absence de syndrome hémorragique sévère puis augmenter la dose à 75 mg/j après 2 semaines en l'absence de réponse initiale.
- En cas de manifestations hémorragiques sévères, il est recommandé de débiter d'emblée à 75 mg/j.
- Bien préciser que le traitement doit être pris en 1 prise unique à distance d'un repas (au moins 2-3h après) et de la prise d'anti-acides ou de calcium (par exemple le soir au coucher >2H après le repas).

Comment les arrêter en cas de réponse avérée stable ?

- Romiplostim: diminuer la posologie de 2 microg/kg par semaine et continuer la décroissance jusqu'à l'arrêt si possible tant que les plaquettes restent supérieures à 50 G/L afin de trouver la dose minimale efficace.
- Eltrombopag : diminuer de 25 mg par semaine et continuer la décroissance jusqu'à l'arrêt si possible tant que les plaquettes restent supérieures à 50 G/L afin de trouver la dose minimale efficace (des schémas discontinus de type 25 mg x 3/semaine sont possibles chez certains patients)

Comment « switcher »

- Si switch du romiplostim vers l'eltrombopag : commencer l'eltrombopag dès le lendemain de l'injection de romiplostim
- Si switch de l'eltrombopag vers le romiplostim, maintenir l'eltrombopag pendant 5 à 7 j après la première injection de romiplostim si le switch est justifié par une mauvaise tolérance chez un malade répondeur. Si le switch est justifié par une inefficacité de l'eltrombopag, le chevauchement des 2 ARTPOs est inutile et l'eltrombopag est interrompu d'emblée.
- A noter qu'il n'y a pas de corrélation entre les doses de romiplostim et d'eltrombopag. En d'autres termes, un patient qui par exemple répondait à

l'eltrombopag à la dose maximale n'aura pas forcément besoin de la dose maximale de romiplostim. En cas de switch, la règle est donc de commencer à 50 mg d'eltrombopag (25 mg chez les patients asiatiques) et 3 microgr/kg de romiplostim

Que faire en cas de fluctuations du nombre de plaquettes et de survenue d'une thrombocytose

- Si thrombocytose > 1000 G/L, interruption temporaire
- Si thrombocytose comprise entre 400 et 1000 G/L, il est préférable de diminuer la posologie au pallier inférieur mais de ne pas interrompre totalement l'ARTPO sous peine de s'exposer à un épisode brutal de thrombopénie profonde par effet rebond.
- En cas de thrombocytose dans ce contexte, il n'y a pas d'argument démontrant un risque thrombotique accru spécifiquement, et l'intérêt de la prescription d'héparine de bas poids moléculaire ou d'antiagrégants plaquettaires n'est pas démontré et ne doit pas être systématique.
- En cas de fluctuations importantes et brutales (alternance de thrombocytose et thrombopénie), envisager un « switch » d'ARTPO

Les ARTPO sont-ils autorisés en cas d'hépatopathie sévère ou de cirrhose ?

- Ils sont déconseillés en raison du risque de thrombose porte. En l'absence d'alternative chez un patient multiréfractaire, leur indication sera discutée au cas par cas.

Les ARTPO sont-ils autorisés chez l'insuffisant rénal chronique ?

- Oui, même en cas d'hémodialyse.

Les ARTPO sont-ils autorisés en cas de grossesse ?

- Même si l'on dispose de données préliminaires rassurantes, leur utilisation au cours de la grossesse ne doit être envisagée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et sur la période la plus courte possible et de préférence en fin de grossesse (préparation à l'accouchement chez une patiente ne répondant pas aux corticoïdes et aux IgIV par exemple).

Les ARTPO sont-ils autorisés en cas d'allaitement

- La prise d'ARTPO est à éviter en cas d'allaitement car ils passent dans le lait maternel et il existe un risque théorique de thrombocytose chez le nouveau-né.

Annexe 6. Liens d'intérêt des rédacteurs et relecteurs

S AUDIA : *Expertises ponctuelles* : Amgen, Argenx, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrum, Sobi; *Invitations congrès*: Alexion, Amgen, GlaxoSmithKline, Grifols, LFB, Novartis; *Fonds pour la recherche*: Novartis. **S CHEZE** : *Consultant, orateur et missions d'expertise* pour Grifols, Amgen et Novartis, *Investigateur essais cliniques* Grifols et Novartis. **T COMONT**: *Expertises ponctuelles* Abbvie, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Takeda. **E CRICKX**: *Expertises ponctuelles*: Amgen, Novartis, Sanofi, UCB. **D GOBERT** : *Invitation congrès* : Amgen et Novartis ; *Expertise ponctuelle* : Takeda. **B GODEAU** : *expertises ponctuelles et orateurs* : Amgen, Grifols, Novartis, Sanofi, Sobi, *Invitations congrès* : Amgen, Novartis, Sanofi, LFB. **R GOULACHAND** : *Expertises ponctuelles* : Novartis, *Invitation congrès* : Actelion, Abbvie, Novartis, Addmedica, Astra Zeneca, Vitalair. **M MAHEVAS** : *Fonds pour la recherche* : GSK, *Expertises ponctuelles* : Amgen ; Novartis. **M MICHEL** : *Expert consultant / orateur à des symposia* pour: Alexion, Grifols, Novartis, Sanofi, Sobi. **G MOULIS** : *Fonds pour la recherche* : Amgen, Argenx, CSL Behring, Grifols, Novartis, Sanofi; *Expertises ponctuelles* : Alpine, Amgen, Argenx, Grifols, Novartis, Sanofi, Sobi, UCB; *Invitation en congrès* : Amgen, Grifols, Novartis; *Sessions éducationnelles* : Amgen, Grifols, Novartis. **M RUIVARD** : *Invitation congrès* : Novartis, Grifols. **JF VIALARD** : *Expertises ponctuelles* : Amgen, Novartis, Grifols, LFB

Les autres auteurs n'ont pas déclarés de liens d'intérêt.

Annexe 7. Liste des sites constitutifs et des centres de compétence

Centre coordonateur

Pr B GODEAU Service de médecine interne, CHU H Mondor, Créteil

Sites constitutifs

Pr B BONNOTTE Service de médecine interne, CHU de Dijon
Pr M EBBO Service de médecine interne, CHU de Marseille
Pr G MOULIS Service de médecine interne, CHU de Toulouse
Pr JF VIALARD Service de médecine interne, CHU de Bordeaux

Centres de compétence

Dr C GOURGUECHON Service d'hématologie, CHU d'Amiens
Dr S CHEZE Service d'hématologie, CHU de Caen
Dr L TERRIOU Service de médecine interne, CHU de Lille
Dr A ROBBINS Service de médecine interne, CHU de Reims
Dr T MOULINET Service de médecine interne, CHU de Nancy
Pr E ANDRES Service de médecine interne, CHU de Strasbourg
Dr H HENIQUE Service de médecine interne, CHU de Tours
Dr B LIOGER Service de médecine interne, Hôpital de Blois
Dr C ORVAIN Service d'Hématologie, CHU Angers
Dr B PAN-PETESCH Service d'hématologie, CHU de Brest
Pr MOIGNET AUTREL Service d'hématologie, CHU de Rennes
Dr J GRAVELEAU Service de médecine interne, CHU de Nantes
Dr ROY-PEAUD Service de médecine interne, CHU de Poitiers
Pr MAGY-BERTRAND Service de médecine interne, CHU de Besançon
Pr A JACCARD Service d'hématologie, CHU de Limoges
Dr Q REYNAUD Service de médecine interne, CHU de Lyon
Dr M KILLIAN Service de médecine interne, CHU de St Etienne
Pr M RUIVARD Service de médecine interne, CHU de Clermont-Ferrand
Dr A DEROUX Service de Médecine Interne, CHU de Grenoble
Dr R OUTH Service de médecine interne, hôpital de Perpignan

Pr Ph GUILLEPAIN	Service de médecine interne, CHU Montpellier
Dr PY JEANDEL	Service de médecine interne, CHU Nice
Dr A ACHILLE GELHAR	Service de médecine interne, Hôpital d'Ajaccio Service de médecine interne, Hôpital de St Pierre, La Réunion
Dr C SAINT PASTOU	
Dr D GOBERT	Service de médecine interne, CHU de St Antoine, Paris
Dr J FADLALLAH	Service de médecine interne, CHU St Louis, Paris
Pr T PAPO	Service de médecine interne, CHU Bichat, Paris
Dr L GILARDIN	Service de médecine interne, CHU Bondy
Dr AM RONCHETTI	Service d'hématologie, hôpital de Corbeil Essonnes,
Pr O LAMBOTTE	Service de médecine interne, CHU Kremlin Bicêtre

Références bibliographiques

Note : les références sont classées par thématiques. Cette liste ne vise pas à l'exhaustivité mais les références les plus récentes ont été sélectionnées.

Généralités, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic

1. Mahevas, M. *et al.* Autologous ¹¹¹ Indium-oxinate-labelled platelet sequestration study in patients with immune thrombocytopenia treated by thrombopoietin receptor-agonists. *Br J Haematol* **186**, (2019).
2. Moulis, G., Aladjidi, N. & Godeau, B. Clinical significance of antinuclear antibodies in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* **203**, 131–135 (2023).
3. Cooper, N. *et al.* Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWISh): Patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *American J Hematol* **96**, 188–198 (2021).
4. Audia, S. *et al.* Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *HemaSphere* **5**, e574 (2021).
5. Moulis, G. & Garabet, L. Markers of refractory primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* **203**, 112–118 (2023).
6. Moulis, G., Comont, T. & Adoue, D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: Impact for clinical practice. *La Revue de Médecine Interne* **42**, 11–15 (2021).
7. Moulis, G. *et al.* Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *American J Hematol* **92**, 493–500 (2017).
8. Audia, S., Mahévas, M., Samson, M., Godeau, B. & Bonnotte, B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews* **16**, 620–632 (2017).
9. Cines, D. B. Pathogenesis of refractory ITP : Overview. *Br J Haematol* **203**, 10–16 (2023).
10. Ollier, N. *et al.* Platelet count threshold for hemorrhage in patients with immune thrombocytopenia treated with antiplatelet agents. *Blood* **142**, 1099–1101 (2023).
11. Comont, T. *et al.* Positivity rate of systematic bone marrow smear in patients over 60 years old with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Blood Advances* **4**, 2136–2138 (2020).

12. Hato, T. *et al.* Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Advances* **4**, 1648–1655 (2020).
13. Mendoza, A. *et al.* Study of platelet kinetics in immune thrombocytopenia to predict splenectomy response. *Br J Haematol* **204**, 315–323 (2024).
14. Mannering, N., Hansen, D. L., Pottegård, A. & Frederiksen, H. Survival in adult patients with chronic primary and secondary immune thrombocytopenia: A population-based study. *Transfusion* **63**, 415–426 (2023).

Revue générale, recommandations internationales

1. Neunert, C. *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances* **3**, 3829–3866 (2019).
2. Provan, D. *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* **3**, 3780–3817 (2019).2.
3. Liu, X. *et al.* Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* **107**, 615–623 (2018).
4. Choi, P. Y. *et al.* Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand. *Medical Journal of Australia* **216**, 43–52 (2022).
5. Lozano, M. L., Sanz, M. A. & Vicente, V. Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombocytopenia. *Medicina Clínica (English Edition)* **157**, 191–198 (2021).
6. Matzdorff, A. *et al.* Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* **41**, 1–30 (2018).
7. Park, Y. H. *et al.* Management of immune thrombocytopenia: 2022 update of Korean experts recommendations. *Blood Res* **57**, 20–28 (2022).
8. Janssens, A., Selleslag, D., Depaus, J., Beguin, Y. & Lambert, C. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. *Acta Clinica Belgica* **77**, 470–483 (2022).
9. Committee for the Revision of “Reference Guide for Management of adult ITP” Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants *et al.* Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol* **111**, 329–351 (2020).

Prise en charge thérapeutique

1. Godeau, B., Bonnotte, B. & Michel, M. Traitements de première ligne au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état des lieux et perspectives. *La Revue de Médecine Interne* **42**, 25–31 (2021).
2. Mazzucconi, M. G. *et al.* Prednisone vs high-dose dexamethasone in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: a randomized trial. *Blood Advances* **8**, 1529–1540 (2024).23. Dubois, S. *et al.* When is the use of intravenous immunoglobulin appropriate in immune thrombocytopenia? *Br J Haematol* bjh.19817 (2024) doi:10.1111/bjh.19817.
3. Dubois, S. *et al.* When is the use of intravenous immunoglobulin appropriate in immune thrombocytopenia? *Br J Haematol* bjh.19817 (2024) doi:10.1111/bjh.19817.
4. Ebbo, M., Rivière, E. & Godeau, B. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : où en sommes-nous 10 ans après ? *La Revue de Médecine Interne* **42**, 38–45 (2021).
5. Crickx, E. *et al.* Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience. *Br J Haematol* bjh.18893 (2023) doi:10.1111/bjh.18893.
6. Moulis, G. *et al.* Eltrombopag in adult patients with immune thrombocytopenia in the real-world in France, including off-label use before 6 months of disease duration: The multicenter, prospective ELEXTRA study. *American J Hematol* **97**, (2022).
7. Roumier, M. *et al.* High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. *American J Hematol* **96**, (2021).
8. Guillet, S. *et al.* Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood* blood.2022018665 (2023) doi:10.1182/blood.2022018665.
9. González-Porras, J. R., Godeau, B. & Carpenedo, M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology* **10**, 2040620719837906 (2019).
10. Cooper, N. *et al.* Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary, final, and ad-hoc analyses of the Phase II TAPER trial. *American J Hematol* **99**, 57–67 (2024).
11. Crickx, E. & Mahévas, M. B-cell responses to ITP treatments. *Br J Haematol* bjh.19199 (2023) doi:10.1111/bjh.19199.
12. Roeser, A., Lazarus, A. H. & Mahévas, M. B cells and antibodies in refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* bjh.18773 (2023) doi:10.1111/bjh.18773.

13. Mageau, A. *et al.* Efficacy and safety of two rituximab biosimilars for treating immune thrombocytopenia: a reference-product matched study. *Platelets* **34**, 2200848 (2023).
14. Deshayes, S. *et al.* Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *American J Hematol* **94**, 1314–1324 (2019).
15. Ghanima, W. *et al.* Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **385**, 1653–1661 (2015).
16. Ghanima, W., Cooper, N., Rodeghiero, F., Godeau, B. & Bussel, J. B. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* **104**, 1112–1123 (2019).
17. Mahévas, M. *et al.* Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood* **128**, 1625–1630 (2016).
18. Moulis, G. *et al.* Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: Prevalence and burden. Results from the CARMEN -France registry. *Br J Haematol* **204**, 1476–1482 (2024).
19. Estève, C. *et al.* Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. *PLoS ONE* **12**, e0187296 (2017).
20. Jiménez-Bárceñas, R. *et al.* Treatment with fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia: Experience from the Andalusian region in Spain—The Fostasur Study. *Br J Haematol* **204**, 1977–1985 (2024).9. Bussel, J. *et al.* Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *American J Hematol* **93**, 921–930 (2018).
21. Bradbury, C. A. *et al.* Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* **385**, 885–895 (2021).
22. Godeau, B. Is splenectomy a good strategy for refractory immune thrombocytopenia in adults? *Br J Haematol* **203**, 86–95 (2023).
23. Mageau, A. *et al.* Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. *American J Hematol* **97**, 10–17 (2022).

PTI secondaires

1. Bussel, J. B. & Garcia, C. A. Diagnosis of immune thrombocytopenia, including secondary forms, and selection of second-line treatment. *Haematologica* **107**, 2018–2036 (2022).

2. Michel, M., Lega, J.-C. & Terriou, L. Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne* **42**, 50–57 (2021).
3. Liu, G. *et al.* Association of thrombocytopenia with immune checkpoint inhibitors: a large-scale pharmacovigilance analysis based on the data from FDA adverse event reporting system database. *Front. Pharmacol.* **15**, 1407894 (2024).
4. Fuentes, S. *et al.* An updated list of drugs suspected to be associated with immune thrombocytopenia based on the WHO pharmacovigilance database. *Blood* **140**, 922–927 (2022).
5. Daniel, A. *et al.* Ibrutinib as a treatment of hematologic autoimmune disorders in patients with indolent B-cell lymphoma. *European J of Haematology* **109**, 719–727 (2022).
6. Hampel, P. J. *et al.* Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol* **183**, 421–427 (2018).
7. Visco, C. *et al.* Eltrombopag for immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphoproliferative disorders: a phase 2 multicenter study. *Blood* **134**, 1708–1711 (2019).
8. Crickx, E. *et al.* Clinical spectrum, evolution, and management of autoimmune cytopenias associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *European J of Haematology* **103**, 35–42 (2019).
9. Jachiet, V. *et al.* Clinical spectrum, outcome and management of immune thrombocytopenia associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *haematol* **106**, 1414–1422 (2021).
10. Moulis, G. *et al.* De novo and relapsed immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccines: results of French safety monitoring. *Blood* **139**, 2561–2565 (2022).
11. Sorin, B. *et al.* Severe SARS-CoV-2 infection in rituximab-treated patients with autoimmune cytopenia: A multicenter observational study. *American J Hematol* **98**, (2023).
12. Crickx, E. *et al.* Safety of anti-SARS-CoV-2 vaccination for patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* **195**, 703–705 (2021).
13. Pamuk, O. N., Ali, S. M. & Hasni, S. Development of systemic lupus erythematosus in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* **22**, 103297 (2023).

14. Serris, A. *et al.* Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *American J Hematol* **93**, 424–429 (2018).
15. Roussotte, M. *et al.* Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. *Rheumatology* **61**, 3627–3639 (2022).
16. Soulard, M. *et al.* Efficacy and safety of TPO receptor agonists in treatment of ITP associated with predominantly antibody deficiencies. *Blood Advances* bloodadvances.2024014370 (2024) doi:10.1182/bloodadvances.2024014370.
17. Rangel-Patiño, J. *et al.* Splenectomy outcomes in patients with autoimmune cytopenias and persistent antiphospholipid antibodies. *Transfusion* **62**, 2639–2647 (2022).
18. Lim, H. I. & Cuker, A. Thrombocytopenia and liver disease: pathophysiology and periprocedural management. *Hematology* **2022**, 296–302 (2022).
19. Gonzalez-Lopez et al. Use of eltrombopag for secondary immune thrombocytopenia in clinical practice. *Br J Haematol* **178**, 959–970 (2017).
20. Guitton et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology*. 57:1432-1438 (2018)

Situations particulières (thrombose, grossesse, patients âgés)

1. Rodeghiero, F. Is ITP a thrombophilic disorder? *American J Hematol* **91**, 39–45 (2016).
2. Ekstrand, C. *et al.* Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia – Results from two nationwide cohorts. *Thrombosis Research* **178**, 124–131 (2019).
3. Weber, E. *et al.* Thromboses sous agonistes du récepteur de la thrombopoïétine au cours du purpura thrombopénique immunologique. Étude rétrospective multicentrique en France. *La Revue de Médecine Interne* **38**, 167–175 (2017).
4. Lafaurie, M. *et al.* Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments: a French nationwide cohort study. *Br J Haematol* **195**, 456–465 (2021).

5. Le Guenno, G. *et al.* Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study. *Internal Medicine Journal* **49**, 1154–1162 (2019).
 5. Moulis, G. *et al.* Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* **15**, 203–209 (2016).
 6. Guitton, Z. *et al.* Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology* **57**, 1432–1438 (2018).
 7. Bussel, J. B. & Knightly, K. A. Immune thrombocytopenia (ITP) in pregnancy. *Br J Haematol* **204**, 1176–1177 (2024).
 8. Rottenstreich, A. & Bussel, J. B. Treatment of immune thrombocytopenia during pregnancy with thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol* **bjh.19161** (2023) doi:10.1111/bjh.19161.
 9. Michel, M. *et al.* Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood* **136**, 3056–3061 (2020).
 10. Fogerty, A. E. & Kuter, D. J. How I Treat Thrombocytopenia in Pregnancy. *Blood Journal* **blood.2023020726** (2023) doi:10.1182/blood.2023020726.
 11. Guillet, S. *et al.* Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. *Blood* **141**, 11–21 (2023).
 12. Guillet, S. *et al.* Immune thrombocytopenia newly diagnosed during pregnancy: Outcome for mothers and neonates and comparison with chronic immune thrombocytopenia during pregnancy. *American J Hematol* **99**, 2032–2036 (2024).
 13. Bussel, J. B. *et al.* Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *American J Hematol* **98**, 31–40 (2023).
 14. Labrecque A.A. *et al.* Romiplostim drug presence in pregnancy and lactation. *Blood*. **141**, 2537-2540 (2023)
 15. Crickx, E., Mahévas, M., Michel, M. & Godeau, B. Older Adults and Immune Thrombocytopenia: Considerations for the Clinician. *CIA* **18**, 115–130 (2023).
 16. Sokal, A. *et al.* Primary immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management: results from the prospective CARMEN-France Registry. *Br J Haematol* **196**, 1262–1270 (2022).
-