

Société Tunisienne d'Hématologie

Groupe d'étude des thrombopénies immunologiques primaires de l'adulte en Tunisie

TIP 2016

Coordinateur:

Abderrahim KHELIF

Service d'Hématologie Clinique

Hôpital Farhat Hached Sousse

Tel/Fax : 73102503

E- mail : abkhelif@yahoo.com

Ce référentiel a été élaboré et discuté lors des :
12èmes journées nationales d'Hématologie
Les 28-29 Novembre 2014 à Hôtel Radisson, Hammamet

**Groupe d'étude des thrombopénies immunologiques
primaires de l'adulte en Tunisie :**

Abderrahim KHELIF: Hôpital Farhat Hached Sousse

Imen KRAIEM: Institut Pasteur Tunis

Zeineb MEDINI MANNANI: Laboratoire d'hématologie– Hôpital Rabta Tunis

Moez MEDHAFFAR: Hôpital Hédi Chaker Sfax

Hela GHEDIRA: Hôpital militaire Tunis

Béchir ACHOUR : Hôpital Farhat Hached Sousse

LES CENTRES PARTICIPANT AU PROTOCOLE :

- Hôpital Farhat Hached Sousse : Pr Abderrahim KHELIF
- Institut Pasteur : Pr Ag Samia MNIF
- Hôpital Rabta Tunis : Pr Neila BEN ROMDHANE
- Hôpital HédiChaker Sfax : Pr. Moez ELLOUMI
- Hôpital militaire Tunis : Pr Fehmi MESADDAK

Proposition d'un référentiel pour le diagnostic et le traitement des thrombopénies immunologiques primaires de l'adulte

Les thrombopénies immunologiques primaires (TIP) de l'adulte sont des pathologies auto-immunes transitoires ou persistantes acquises caractérisées par une thrombopénie isolée définie par un taux de plaquettes < 100 giga/L, à l'exclusion de toute autre cause qui peut survenir chez l'adulte. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Arguments cliniques

Anamnèse:

- Absence d'antécédents évocateurs d'une thrombopénie constitutionnelle.
- Absence de prise médicamenteuse, de vaccination dans les semaines qui ont précédé la thrombopénie,
- Absence d'exposition à un toxique,
- Absence de notion de comportement à risque pour l'infection par le VIH, de transfusion récente, de syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes.
- Absence d'antécédents ou de signes orientant vers une maladie de système.

Examen Clinique

- Absence de signe clinique, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique, et de signes d'anémie qui en traduiraient la sévérité.
- Absence de syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie.....) qui orienteraient vers une hémopathie ou une infection par le VIH
- Absence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une thrombopénie par hypersplénisme.
- Permet d'apprécier la gravité du syndrome hémorragique selon le score de Khellaf (annexe 1).

Arguments biologiques

- Thrombopénie isolée < 100 x10⁹/L
- Examen du frottis pour éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA
- Pas d'autre anomalie de la NFS, sauf anémie due à un saignement
- Absence de schizocytes
- Pas d'autre anomalie de l'hémostase

- Si thrombopénie de découverte fortuite et absence de manifestation hémorragique, s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une fausse thrombopénie et effectuer une numération sur tube citraté ou sur sang capillaire

Gravité du syndrome hémorragique et importance du risque hémorragique

Bulles hémorragiques endobuccales et autres saignements muqueux

Facteurs augmentant le risque hémorragique :

Age > 60 ans, existence d'un ulcère gastroduodénal, une HTA, un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire

Myélogramme :

Non nécessaire au diagnostic, il est indiqué dans les situations suivantes :

- Age > 60 ans ;
- Présence d'une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;
- Anomalie de l'hémostase ;
- Présence d'une anomalie des autres lignées ;
- Pour certains avant splénectomie.

Examens complémentaires :

- Sérologies HIV, HCV
- Pas assez d'évidence pour : Anticorps anti-nucléaires et anti-SSA, antiphospholipides (incluant anticardiolipines et lupus anticoagulant)
- *Helicobacter pylori* : si malade symptomatique. Test respiratoire préférable à la sérologie.
- Recherche de dysthyroïdie, principalement une hyperthyroïdie : En cas de signe clinique évocateur (dosage de TSH).
- GS
- Echo abdominal à la recherche d'une splénomégalie et de signes d'hypertension portale peut être utile, en particulier si le patient est difficile à examiner.
- Recherche d'anticorps anti-plaquettes : non nécessaire au diagnostic

Indications de transfusions de plaquettes

- Exceptionnelles. réservées aux très rares formes où l'importance du syndrome hémorragique menace le pronostic vital ou fonctionnel immédiat.

• Traitement de TIP nouvellement diagnostiquée : (TIP aigue)

Depuis moins de 3 mois du diagnostic.

Objectifs de traitement: Maintenir un taux de plaquettes hémostatique, plutôt que de normaliser la numération plaquettaire.

Moyens thérapeutiques : corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes, transfusion de plaquettes.

Thrombopénie (plaquettes > 30x10⁹/L) et asymptomatique :

- En l'absence de syndrome hémorragique ou de préparation à un acte invasif : Abstention thérapeutique avec une surveillance clinique et biologique
- **Conseils et précautions à prendre**

Ce seuil peut être augmenté en cas :

- Traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant ;
- Chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités ;
- S'il existe une lésion susceptible de saigner ;
- En cas de signes hémorragiques.
- En cas de nécessité d'acte chirurgical,
- En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.

Thrombopénie (plaquettes $< 30 \times 10^9/L$) et Score hémorragique (SH <8) (annexe 1)

et Thrombopénie (plaquettes $> 30 \times 10^9/L$) \pm Age >60 \pm HTA \pm Ulcère GD (ou toute autre lésion susceptible de saigner) \pm Anti-agrégants, \pm Anticoagulants

- **Corticoïdes** : Prednisone 1 mg/kg/j x 3 semaines avec dégression rapide jusqu'à 20 mg/j pour éviter les effets indésirables.
- Evaluation clinique et biologique à J15. Si pas de réponse : voir TIP persistante ou chronique pour traitement de 2^{ème} ligne.
- Si contre-indication aux corticoïdes (glaucome, cataracte, HTA, ulcère gastro-duodénal, diabète, ostéoporose) : Ig IV ou Ig anti-D.

Définitions des réponses :

Réponse partielle : $50 \times 10^9/L < \text{Plaq} < 100 \times 10^9/L$

Réponse complète : $\text{Plaq} > 100 \times 10^9/L$

Corticodépendance : **Nécessité d'une corticothérapie pour maintenir un taux de plaquettes $> 50 \times 10^9/L$**

• Traitement de TIP persistante ou chronique

Définitions:

TIP persistante = TIP sans rémission spontanée ni réponse complète au traitement, évoluant depuis 3 à 12 mois.

TIP chronique = TIP évoluant plus de 12 mois.

TIP réfractaire = Persistance d'une thrombopénie $< 30 \times 10^9/L$ malgré la réalisation d'une splénectomie.

Bilan recommandé : Même bilan s'il n'a pas été fait avec la recherche d'infection par *Helicobacter pylori*.

Objectifs de traitement: Maintenir un taux de plaquettes hémostatique ($> 30 \times 10^9/L$) et le plus durable possible avec une toxicité minime relative au traitement.

Moyens thérapeutiques: Corticoïdes, Immunoglobulines polyvalentes, Splénectomie, Rituximab, autres traitements: Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, Immunosuppresseurs (Imurel, Ciclosporine), Androgènes (danazol), Mofétil mycophenolate, Dapsone, Alcaloïdes de pervenue (vincristine, vinblastine).

Si taux de plaquettes $> 30 \times 10^9/L$: Abstention si asymptomatique.
sauf en cas :

- de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant ;
- chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités (HTA);
- s'il existe une lésion susceptible de saigner ;

Si taux de plaquettes $\leq 30 \times 10^9/L$ et syndrome hémorragique sévère: (sévérité appréciée à l'aide d'un score hémorragique (annexe 1) :

- Hospitalisation,
- Perfusion d'Ig IV : 0.8-1g/kg/j J1 ±J3 si pas de réponse à J1 et J2, systématique en cas de saignement cérébral, (ou 0.4 g/kg/j x 5j) (**contre-indication : déficit en IgA**) ou, dans les cas appropriés, Immunoglobulines anti-D (50 à 75µg/kg/j)
- Bolus de méthylprednisolone (solumédrol) :15mg/kg/j J1, J2 et J3 : En cas de saignement grave,
Relais par prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines.
- **Transfusion de plaquettes** : Uniquement indiquée dans les situations suivantes : Hémorragie avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel par exemple hémorragie intracérébrale (HIC), thrombopénie sévère $<10 \times 10^9 / L$ et le patient doit subir une chirurgie d'urgence.
- **Autres mesures** : Dicynone (500 mg x3/j), Antifibrinolytiques : Exacyl (1 g toutes les 6-8 heures jusqu'à arrêt du saignement),
- Proscrire les AINS, les gestes invasifs.....

Si taux de plaquettes $\leq 30 \times 10^9/L$ et pas de syndrome hémorragique ou syndrome hémorragique non sévère :

- Traitement de 1^{ère} ligne (malades non déjà traités): Prednisone (ou Prednisolone) po 1mg/kg/j x 3 sem. préférable à une corticothérapie IV de courte durée : Méthylprednisolone (Solumédrol) IV 15 mg/kg/j x 3j ou Dexaméthasone 40mg/j x 4j

Si contre-indication aux corticoïdes ou si cortico-dépendance :

- Rituximab à la dose 375mg/m²/semaine x4 semaines : peut être approprié pour les patients chez lesquels une splénectomie doit être évitée (par ex. les comorbidités qui augmentent le risque opérationnel, le risque d'infection plus élevé que la moyenne), ou qui préfèrent ne pas se soumettre à la splénectomie. (**contre-indications : hépatites B et C**)

- Ig IV : traitement coûteux. A réserver aux hémorragies menaçant la vie ou avant chirurgie.

- Splénectomie : Pour les patients qui nécessitent un traitement supplémentaire au-delà du traitement initial avec des corticoïdes, à condition que le patient puisse tolérer la chirurgie (**contre-indications : TIP de moins de 6 mois, grossesse, cardiopathie ± pneumopathie sévères**).

Elle est indiquée en cas de :

- TIP chronique avec manifestations hémorragiques
- Nécessité d'une corticothérapie à des doses $> 10\text{mg/j}$ pour maintenir un taux de plaquettes $> 30 \times 10^9/L$
- Effets secondaires inacceptables des corticoïdes

La splénectomie par laparoscopie est moins invasive que par laparotomie. Mais elle permet moins la visualisation d'éventuelles rates accessoires.

Vaccination anti-pneumo, anti-méningo, anti-hemophilus au moins 2 sem avant splénectomie.

Traitements de 3^{ème} ligne

- Pour les patients souffrant de thrombopénie sévère persistante malgré la splénectomie et le rituximab, les options comprennent le danazol, les corticoïdes intermittents, les agents

immunosuppresseurs, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, ou les vinca-alcaloïdes. L'administration des traitements multiples simultanément peut également être utilisée.

• **Il est impossible de proposer une stratégie unique adaptée à toutes les situations. Le choix des traitements de 3^{ème} ligne est personnalisé et doit prendre en compte le degré de la thrombopénie, l'existence ou non de saignements, l'existence de facteurs pouvant aggraver le risque hémorragique, le mode de vie du patient et ses préférences : certains préfèrent des traitements médicaux séquentiels avant d'avoir la splénectomie ; Mais celle-ci peut être préférable en cas de thrombopénie sévère associée à un saignement.**

• Deux médicaments peuvent être utilisés à la fois : Danatrol + Azathioprine

Si échec ou contre-indication à la splénectomie (âge, co-morbidités : cardiopathie ou pneumopathie sévère) : considérer, après avoir éliminé une rate accessoire, les traitements suivants :

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine chez les malades à risque hémorragique.

- **Revolade (Eltrombopag)** : contre-indiqué si hépatite C avec cirrhose, risque de décompensation hépatique, voire décès, lorsqu'administré avec péginterféron et ribavirine)
- **Nplate (Romiplostim)**

Indications : réservés :

- aux TIP réfractaires après splénectomie
- ou si contre-indication à la splénectomie, seulement si la TIP est réfractaire aux traitements standards et de secours ou si la thrombopénie est sévère et le risque hémorragique est grand.

Pourraient également être :

- une alternative utile pour épargner les corticoïdes jusqu'à ce qu'une décision de splénectomie soit prise. Ce traitement de durée limitée à quelques mois est intéressant chez les patients ayant une TIP nouvellement diagnostiquée après échec des traitements de première ligne tels que les corticoïdes ou les immunoglobulines IV. Il existe en effet un très large consensus dans cette situation pour retarder l'indication de la splénectomie d'au moins 12 mois car une rémission peut être obtenue pendant cette période. La tolérance de ces traitements sur une période d'administration courte apparaît en effet satisfaisante d'après les études déjà publiées.
- indiqués dans les TIP associées à des cancers ne pouvant être traités par chimiothérapie en raison de la thrombopénie.

Options thérapeutiques de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne dans les TIP de l'adulte

	Réponse	Durabilité	Toxicité
Prednisone-Prednisolone 1 mg/kg/jx21j (max 4sem) Si réponse, dégression rapide jusqu'à 20 mg/ puis ↓lente 5mg toutes les 2-3 sem.	70-80% Délai : 1 sem.	10-20%	HTA, cataracte, ulcère, diabète, ostéoporose, ostéonécrose, infections, troubles du sommeil
Dexaméthasone 40 mg /j x 4 j toutes les 2 sem x 4 cycles ou tous les mois x 6 mois	Jusqu'à 90% (plusieurs j-sem)	50-80% durant 2-5 ans de suivi	
Méthylprednis(ol)one 30 mg/kg/j x 7 j	jusqu'à 95% (4.7 vs. 8.4 j, HDMP vs.prednisone)	23% à 39 mois	
Ig IV	80%	3-4 sem.	Céphalées, allergie,

0.4 g/kg/j x 5 j ou 1 g/kg/j x 1-2 j Pour malade non splénectomisé	En 1-2j		insuffisance rénale, méningite aseptique
Anti-D 50-75 µg/kg 1 dose Pour malade non splénectomisé	80% En 1-2j	3-4 sem.	Hémolyse intra-vasculaire, CIVD, imposant une surveillance dans les 8 h après administration
Rituximab 375 mg/m ² /sem x 4 sem	55-65%	40% à 1 an 20% à 5 ans	Maladie sérique, bronchospasme, anaphylaxie, réactivation hépatite B, rare leucoencéphalopathie
α-Interféron s/c 3x/sem	50% (parfois durable)		Syndrome grippal
Azathioprine 1-2 mg/kg/j max. 150 mg/j pendant 3 à 6 mois L'association aux corticoïdes permet de réduire la dose de chacun d'eux.	40-65%; (délai de 3-6 mois)	Jusqu'à 25%	Mineure: fatigue, sueurs, ↑transaminase, neutropénie sévère et infection, pancréatite Risque de MDS et leucémie 2^{re} si traitement prolongé
Ciclosporine 5 mg/kg/j x 6j puis 2,5 à 3 mg/kg/jour soit seule, soit en association avec la prednisone.	50-80% petites séries (dose dépendante) 3- 4 sem	jusqu'à 60% petite dose d'entretien x 2 ans	↑ sérum créatinine, hypertension, fatigue, paraesthésies, hypertrophie gingivale, myalgies, hypertrichose, tremblements
Colchicine 200mg/j x 4 sem			
Cyclophosphamide 1-2 mg po/kg /j x 16 sem ou 0.3-1 g/m ² IV x 1-3j toutes les 2-4 sem	24-85% (1-16 sem)	Jusqu'à 50%	Neutropénie, vomissements, nausée, alopecie, thrombose veineuse Risque de MDS et leucémie 2^{re} si traitement prolongé
Danazol : 200 mg x 2-4/j pendant 3 à 6 mois puis dégression 50-200 mg/j.	67% réponse partielle ou complète; 40% (3-6 mois)	46% restent en rémission à une médiane de 119 ± 45 mois (durée moyenne de traitement 37 mois)	Acné, hirsutisme, ↑cholestérol amenorrhée, transaminite Ne pas utiliser chez jeunes filles et jeunes femmes. Contre- indiqué : cancer prostatique
Dapsone : 75-100 mg/j	Jusqu'à 50% (3 sem.) (délai max. réponse : 3 mois)	Durable chez 2/3 répondeurs	Ballonnement abdominal, anémie si déficit en G6PD, éruption cutanée
Eltrombopag 25-75 mg po/j	Pour 50-mg 70%, pour 75-mg 81% Plaq >50 x 10 ⁹ /L à J43 (avant J15, >80% des	Jusqu'à 1,5 an	Céphalées, nausées, fibrose réticuline médullaire, thromboses

	patients à 50 mg ou 75 mg eltrombopag ont augmenté leurs plaq.)		
Romiplostim 1-10 µg/sem en s/c	Non Splénectomisé 88% Splénectomisé 79% (1-4 sem pour des plaq > 50 x 10 ⁹ /L)	Jusqu'à 4 ans	Céphalées, fatigue, épistaxis, arthralgies, fibrose réticulinique, thrombose
Mycophenolate mofetil : 1000mg x 2/j x 3-4 sem minimum	Jusqu'à 75% (réponse complète jusqu'à 45% (4-6 sem.))	Courte durée	Céphalées, rachialgies, ballonnement abdominal, nausées
Splénectomie (minimum 6 mois depuis le diagnostic)	80% réponse (1-24 j)	Réponse maintenue sans autre traitement # 65% sur 5-10 ans	Hémorragie, abcès sous phrénique, hématome péri-pancréatique, infection pneumocoque, thrombose
Velbé 10 mg dose totale en injections hebdomadaires (3doses min)	Très variable, Réponse dans 10-75% (5-7 j)	10 mois en moyenne	Neuropathie, neutropénie, fièvre, thrombophlébite au point d'injection
Vincristine 1 à 2 mg dose totale en injections hebdomadaires (2doses min)			

-Traitement anti HP :

Forte prévalence de *H Pylori* dans certaines séries (58%)

Réponse complète ou partielle à l'éradication de *H pylori* chez 50% des malades

Effet thérapeutique de l'éradication à confirmer par essais en double aveugle vs placebo

TIP et grossesse

Objectifs du traitement : Maintenir les plaquettes à un taux satisfaisant pour assurer un bon déroulement de la grossesse et de l'accouchement.

Moyens thérapeutiques : corticoïdes et IgIV.

Schéma thérapeutique :

Aucours de la grossesse et avant 36 SA

Nécessité d'une collaboration étroite entre hématologue, hémato-biologiste, obstétricien, anesthésiste et néonatalogiste pour assurer un bon déroulement de la grossesse.

Le taux de plaquettes chez les femmes ayant une TIP peut diminuer au fur et à mesure que la grossesse progresse et doivent être surveillés de près comme suit :

1^{er} -2^{ème} trimestre : mensuel

3^{ème} trimestre : tous les 15 jours

A terme : hebdomadaire

Les indications thérapeutiques rejoignent celles recommandées en dehors de la grossesse. Les principaux médicaments autorisés pendant la grossesse sont les **corticoïdes** et les **IgIV**.

Après 36 SA

La mère doit être évaluée à 36 semaines à la fois par l'hématologue et l'obstétricien pour programmer l'accouchement et doit avoir des plaquettes $> 50000/\text{mm}^3$.

Au moment de l'accouchement

Un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ avant le travail et l'accouchement est préconisé car le risque de césarienne est présent à tous les moments du travail.

Seuil de plaquettes nécessaire pour autoriser une anesthésie péridurale

Minimum de 75 à 80x 10⁹/l.

La voie d'accouchement doit être conditionnée par des raisons gynéco-obstétricales et non par le nombre de plaquettes de la mère.

Les manœuvres traumatisantes pour l'enfant sont à éviter : ventouses, forceps

Recherche d'une thrombopénie néonatale

Systématique au sang du cordon, à la naissance et entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour chez les enfants nés de mère présentant une TIP.

Un traitement sera discuté en cas de plaquettes $< 20 \text{ G/L}$ ou de complications hémorragiques. Il repose sur les Ig IV, éventuellement associées à des transfusions de concentrés plaquettaires en cas d'hémorragie vitale.

Traitement d'une urgence chirurgicale

Les conséquences graves de l'hémorragie potentiellement mortelle justifient l'utilisation de plusieurs traitements : transfusions plaquettaires, corticoïde à haute dose IV (par ex, méthylprednisolone 30 mg / kg/j x 3 jours), et IgIV.

Conditions nécessitant un traitement urgent chez les adultes atteints de PTI sont :

- Saignement actif gastro-intestinal ou génito-urinaire.
- Hémorragie intracrânienne
- Saignements dans les structures importantes par exemple VAS

Les objectifs du traitement sont d'élever rapidement le taux de plaquettes (dans les 24 heures) et d'arrêter le saignement.

Acte chirurgical	Compte plaquettaire nécessaire
Anesthésie rachidienne ou épidurale	$\geq 80 \text{ G/L}$
Chirurgie mineure	$\geq 50 \text{ G/L}$
Chirurgie majeure	$\geq 80 \text{ G/L}$
Neurochirurgie majeure	$\geq 100 \text{ G/L}$
Accouchement par voie basse	$\geq 50 \text{ G/L}$
Accouchement par césarienne	$\geq 80 \text{ G/L}$

Annexe 1 : Score hémorragique (d'après Khellaf et al).

Évaluation des saignements des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ayant moins de 30 G/L plaquettes par un score hémorragique.

Âge > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation	4
Âge > 75 ans	5	Ménométrorragies avec -2 g d'Hb ^a	10
Purpura cutané localisé ^a	1	Hémorragie digestive sans perte d'Hb	5
Purpura ecchymotique localisé ^a	2	Hémorragie digestive avec -2 g d'Hb ou choc ^a	15
Purpura pétéchial 2 localisations (ex. : thorax + jambes) ^a	2		
Purpura généralisé ou extensif sous traitement ^a	3		
Purpura ecchymotique diffus ^a	4		
Épistaxis unilatérale ^a	2	Saignement au fond d'œil	5
Épistaxis bilatérale ^a	3	Hémorragie cérébro-meningée	15
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2		
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies	5		
Hématurie macroscopique	4		
Hématurie macroscopique avec perte d'Hb > 2 g/dL	10		

Prise en charge des PTI de l'adulte. KHELLAF M. La revue de médecine interne ; 315(2010) S329-S332.



