

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte

Décembre 2024

**Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du
CHU Henri Mondor de Créteil, APHP, UPEC, sous l'égide de la filière de santé maladies
rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques)**

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Évaluation initiale	3
2. Prise en charge thérapeutique	5
2.1 Traitements de première ligne du PTI	6
2.2 Traitements de seconde ligne (Tableau 6 p 48 et figure 4 p 43)	6
3. Grossesse et PTI	7
4. Suivi du PTI par le médecin généraliste	7
5. Informations utiles	8

Synthèse à destination du médecin traitant

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 hématologues 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.

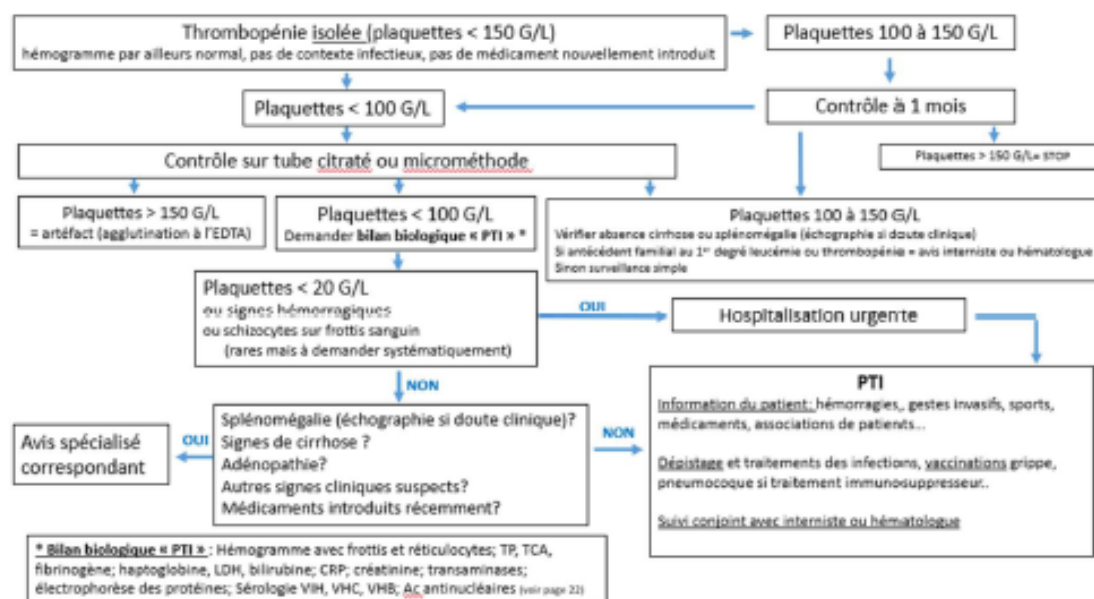
Le diagnostic de PTI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et éventuellement radiologiques. Le recours au myélogramme, qui permet d'éliminer une thrombopénie avec insuffisance médullaire (syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire, leucémie) n'est plus systématique. L'hypersplénisme 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 figure1 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

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 hémostase primaire suffisante pour protéger le patient du risque de saignement ;
- Limiter les effets indésirables et les risques et séquelles liés aux traitements ;
- Maintenir la meilleure qualité de vie possible ;
- Maintenir 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'hémostase (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 durécepteurs 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 dapsone (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 foetale 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 pétéchiail 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) : <https://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/>