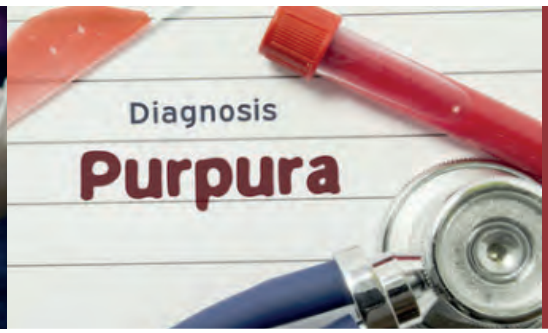
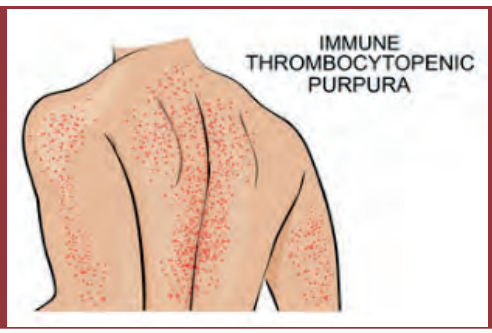
HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group





Thrombocytopénie immunitaire (ITP)

Une ressource pour les professionnels de santé

Cher(e) collègue,

C'est avec grand plaisir que nous présentons le programme de formation intitulé: Thrombocytopénie immunitaire ITP: Une ressource pour les professionnels de santé, au nom du Groupe HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals - infirmières et professionnels de santé spécialisés en hématologie).

Des infirmières spécialisées dans le domaine de l'hématologie/oncologie, des hématologues/oncologues et des défenseurs des droits des patients ont collaboré pour développer ce programme dédié à l'approfondissement des connaissances sur la thrombocytopénie immunitaire ITP.

Ce programme porte sur les sujets traités par l'équipe multidisciplinaire en matière de soins aux patients atteints de ITP et à leurs proches. Les infirmières et infirmiers, ainsi que d'autres professionnels de santé et associations de patients jouent un rôle important dans ce processus, et ce groupe est enthousiaste à l'idée de partager avec vous les informations les plus récentes sur le sujet, ou encore des recommandations actualisées sur les mesures à prendre à court terme et à long terme pour répondre aux besoins des patients et de leur famille.

L'élaboration du programme de formation consacré à la ITP (thrombocytopénie immunitaire) a été rendue possible grâce aux subventions d'Amgen, d'Octapharma et de Novartis Pharma Switzerland AG.

Au nom de la Faculté et du Groupe HNHCP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals) qui a élaboré cette ressource, nous espérons que le programme de formation ITP vous sera utile dans le cadre des soins que vous prodiguez aux patients atteints de thrombocytopénie immunitaire.

Cordialement,

Erik Aerts

Président

Groupe HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals)

Le Groupe HNHCP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals) tient à exprimer sa gratitude envers les personnes suivantes:

Erik Aerts (RN) Suisse

Mairéad Ni Chonghaile (RN) Irlande

Fiona Dooley (RN) Royaume-Uni

Louise Taylor (RN) Royaume-Uni

Mieke Budel (ITP Patient Association Pays-Bas)

Theo de Wispelaere (ITP Patient Association, Pays-Bas)

Martin Schipperus (MD) Pays-Bas

Carol Kromar (Rédactrice médicale) Allemagne

pour leur contribution au développement du programme.

Le programme de formation ITP a été rendu possible grâce aux subventions octroyées par Amgen®, Novartis Pharma Schweiz AG et Octapharma AG

Le programme de formation ITP est également disponible en ligne à l'adresse suivante:

www.hemcare.org

Date de préparation: janvier 2019

Copyright® 2019, Groupe HNHCP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals).

Tous droits réservés

Sommaire

Avant-propos 3

Module I: Comprendre la thrombocytopénie immunitaire 7

Module II: Pose de diagnostic de thrombocytopénie immunitaire 13

Module III: Traitement de la thrombocytopénie immunitaire 21

Module IV: Prise en charge globale du patient atteint de ITP 35

Module V: Thrombocytopénie immunitaire chez l'enfant 45

Programme de formation ITP sur la thrombocytopénie immunitaire - Glossaire . . 53

Ressources 56

Médicaments et plantes médicinales susceptibles d'affecter
la fonction plaquettaire 57

Quelques faits en bref

- La thrombocytopénie immunitaire (ITP) est une maladie auto-immune caractérisée par une réduction du nombre de plaquettes dans le flux sanguin
- Deux mécanismes majeurs contribuent au développement de la ITP primaire: une augmentation de la destruction périphérique des plaquettes (cause la plus fréquente) et une production insuffisante de plaquettes dans la moelle osseuse.
- La destruction se produit lorsque les plaquettes enrobées d'anticorps sont reconnues par les macrophages (principalement dans la rate), puis détruites.
- La diminution de la production est la conséquence de deux pathologies:
  - les anticorps se lient aux mégacaryocytes de la moelle osseuse et les endommagent, ce qui les rend immatures et moins productifs
  - une diminution du nombre de mégacaryocytes et un faible taux de thrombopoïétine endogène entraînent une production de plaquettes moins élevée
- Lea ITP secondaire (moins fréquent que lea ITP primaire) est un groupe hétérogène de troubles causés par des troubles auto-immuns, des infections, des médicaments et des vaccins.

Module I: Comprendre la thrombocytopénie immunitaire

A. Présentation de la thrombocytopénie immunitaire

B. Production normale de plaquettes

C. Incidence

D. Physiopathologie

1. ITP primaire
2. ITP secondaire

E. Terminologie et définitions utilisées pour décrire la ITP

INTRODUCTION: Comprendre la thrombocytopénie immunitaire

La thrombocytopénie immunitaire (ITP), auparavant appelée purpura thrombocytopénique idiopathique , est une maladie auto-immune agissant sur les plaquettes. La maladie se caractérise par une réduction de la numération plaquettaire sanguine en circulation.

Alors que chez les adultes en bonne santé, la numération plaquettaire normale varie de 150 à 450 x 10^9/l, elle tombe à <100 x 10^9/l en cas de ITP.

Lorsqu'un patient est atteint de ITP, son système immunitaire produit des anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires, ce qui entraîne la destruction des plaquettes et l'inhibition de leur production dans la moelle osseuse. Les patients souffrant de ITP courent donc un risque d'hémorragie grave (hémorragie gastro-intestinale et hémorragie intracrânienne).

Bien qu'une meilleure compréhension de la ITP ait contribué à faire progresser la pose de diagnostic et le traitement de la ITP, des données détaillées sur les essais cliniques font toujours défaut (Abadi 2015).

Historique de la ITP

La ITP a été décrite pour la première fois en 1735 par un médecin allemand, Paul Gottlieb Werlhof, et était donc connue comme étant la maladie de Werlhof (Nakhoul 2006). En 1916, Paul Kaznelson a fait état du premier traitement réussi en matière de ITP, après qu'un patient a manifesté une réaction à une splénectomie (Kaznelson 1916). La splénectomie a ensuite été utilisée jusqu'en 1950 comme traitement de première intention de la ITP. En 1951, William J. Harrington et James W. Hollingsworth ont démontré que la ITP était une maladie auto-immune (Harrington 1951). Ils ont affirmé que la destruction des plaquettes constatée en cas de ITP avait pour cause un élément circulant dans le sang. Dans le cadre de cette expérience, Harrington a reçu du sang d'un patient souffrant de ITP, ce qui a fait chuter sa numération plaquettaire à un niveau très bas dans les trois heures qui ont suivi, provoquant une crise. Il a fallu 5 jours pour que sa numération plaquettaire revienne à un niveau normal. Les anticorps (en règle générale l'immunoglobuline G) propres aux glycoprotéines membranaires plaquettaires (le complexe GPIIb-IIIa constitue le plus courant d'entre eux) ont depuis été identifiés comme étant l'élément sanguin circulant impliqué dans la destruction des plaquettes à l'origine de la ITP (Tomer 2005; Li 2001; Fujisawa 1992; Shulman 1965) Harrington 1965).

Épidémiologie

La ITP touche les personnes des deux sexes et de tous âges: il n'existe pas de patient type pour la ITP. On estime que la ITP touche environ 3,3 adultes sur 100 000 par an (Lambert 2017) et entre 1,9 et 6,4 enfants sur 100 000 par an (Terrell 2010). Bien qu'il y ait une plus forte proportion de femmes chez les jeunes adultes, la ITP est également répartie entre les hommes et les femmes chez les personnes de plus de 65 ans (Fogarty 2009; Schoonen 2009; Moulis 2014).

Bien que la ITP soit souvent spontanément résolutive chez les enfants [voir le Module 5], chez les adultes, il s'agit plus souvent d'un trouble chronique (Lambert 2017). Le processus pathologique sous-jacent de la ITP infantile et celui de la ITP adulte peuvent être fondamentalement différents, comme en témoigne le taux de ITP chronique dans ces populations (Schulze 2011). Plus de 20 % des patients atteints de ITP présentent d'autres troubles immunitaires (maladie systémique lupus érythémateux (SLE), maladie thyroïdienne auto-immune, par exemple), ou encore des infections chroniques (Liebman 2009; Cines 2009).

Physiopathologie

Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse et ne constituent qu'une très faible proportion du sang total (< 1 %); par ailleurs, elles ne représentent que 20 % environ du diamètre des globules rouges. Les plaquettes jouent un rôle dans les processus physiologiques tels que la cicatrisation des plaies et les réponses inflammatoires/immunitaires, ainsi que dans les évolutions pathologiques (y compris l'athérosclérose et les métastases tumorales) (Pluthero 2016).

Le mécanisme qui déclenche la production d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes par le système immunitaire est actuellement inconnu. Le modulateur clé de l'activation plaquettaire est la thrombopoïétine (Kaushansky 1998). La thrombopoïétine endogène se lie aux récepteurs des mégacaryocytes de la moelle osseuse, les stimulant à produire des plaquettes (Figure 1). Les plaquettes sont normalement éliminées de la circulation sanguine via la rate (Figures 2a, 2b, 2c). Le taux de production de plaquettes est inversement lié au taux de thrombopoïétine endogène, mais dans la ITP, il existe une déficience fonctionnelle en thrombopoïétine qui contribue à la thrombocytopénie (Kuter 2009). Une fois dans la circulation sanguine, les plaquettes ont une durée de vie d'environ 10 jours. L'équilibre entre la production de thrombopoïétine et le nombre de plaquettes en circulation peut être affecté par les infections et l'inflammation.

Production normale de plaquettes

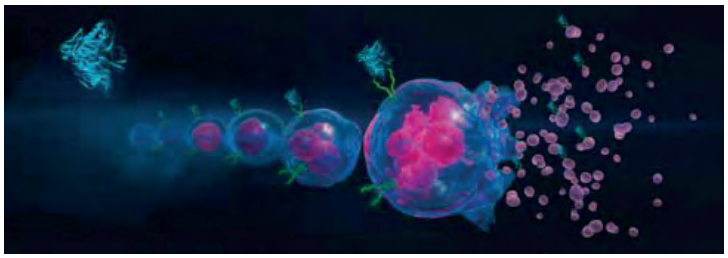


Figure 1: Production naturelle de plaquettes, eTPO, thrombopoïétine endogène; TPO-R, récepteur de thrombopoïétine. Image aimablement fournie par Amgen

Figure 2a: Homéostasie normale des plaquettes. La thrombopoïétine, une hormone produite à taux fixe dans le foie, est le principal régulateur de la production de plaquettes

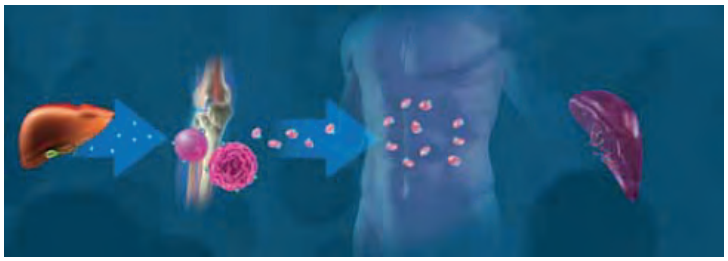


Figure 2b: Homéostasie normale des plaquettes. La thrombopoïétine endogène stimule les mégacaryocytes de la moelle osseuse par l'intermédiaire du récepteur de la thrombopoïétine, dans le but de produire des plaquettes (qui sont libérées dans la circulation; elles ont une durée de vie d'environ 10 jours).

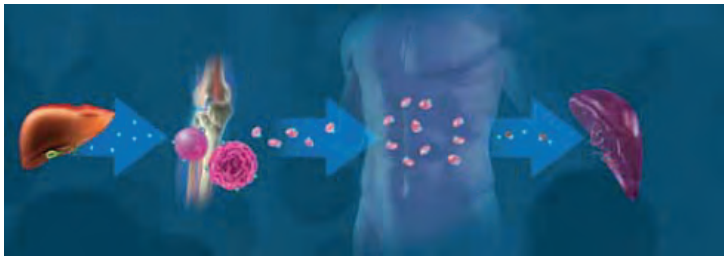


Figure 2c: Homéostasie normale des plaquettes. Les plaquettes vieillissantes sont naturellement éliminées du flux sanguin. Elles font l'objet d'un mécanisme de phagocytose de la part des macrophages (principalement dans la rate, mais aussi dans le foie et la moelle osseuse)

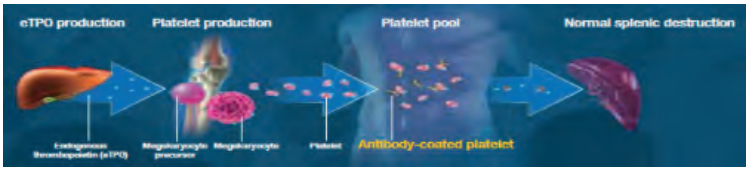


Figure 3a: Augmentation de la destruction périphérique des plaquettes dans les cas de ITP. Lorsqu'un patient souffre de ITP, ses anticorps se lient aux glycoprotéines sur les plaquettes saines en circulation

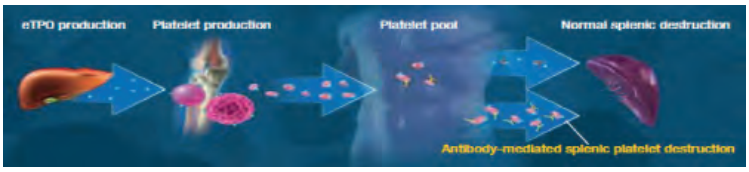


Figure 3b: Augmentation de la destruction périphérique des plaquettes dans les cas de ITP. Les plaquettes enrobées d'anticorps sont reconnues par les macrophages (principalement au niveau de la rate), ce qui entraîne leur destruction

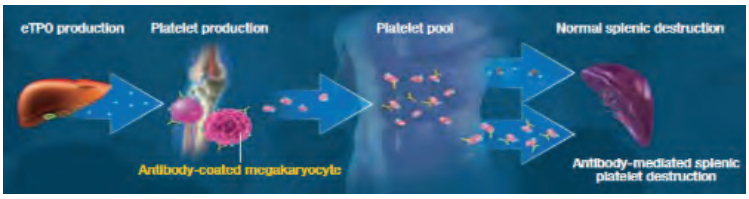


Figure 4a: Production insuffisante de plaquettes dans les cas de ITP. Les anticorps se lient aux mégacaryocytes de la moelle osseuse et les endommagent, ce qui les rend immatures et moins productifs

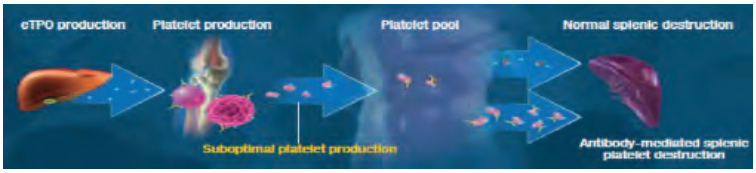


Figure 4b: Production insuffisante de plaquettes dans les cas de ITP. Un nombre moins élevé de mégacaryocytes et à un taux de thrombopoïétine endogène trop faible entraînent une production insuffisante de plaquettes.

Thrombocytopénie immunitaire primaire

Deux mécanismes majeurs contribuent au développement de la ITP primaire:

- Augmentation de la destruction périphérique des plaquettes (cause la plus fréquente)
- Production insuffisante de plaquettes dans la moelle osseuse (Khan 2017)

L'augmentation de la destruction des plaquettes:

- implique la perte de l'autotolérance des antigènes plaquettaires et la formation d'anticorps ciblant la

glycoprotéine IIa/IIIb, aussi bien que IIb/X et V sur les plaquettes, entraînant la destruction des plaquettes par les macrophages ou les cellules T cytotoxiques (Figures 3a et 3b)

- est causée par un dérèglement immunitaire sous-jacent (diminution des populations de lymphocytes T régulateurs, par exemple), par des profils cytokines anormaux et par un équilibre Th1/Th2 modifié.

La diminution de la production de plaquettes est due à une altération de la fonction et de la croissance des mégacaryocytes, et à un niveau insuffisant de thrombopoïétine (Figures 4a et 4b).

80 % des adultes souffrant de ITP sont atteints d'une ITP primaire (Lambert 2017).

Thrombocytopénie immunitaire secondaire

La ITP secondaire représente un ensemble hétérogène de troubles, dont le facteur spécifique responsable de la ITP est connu (Abadi 2015). Les causes connues de la ITP secondaire incluent les affections auto-immunes, les infections, les médicaments et les vaccinations (tableau 1).

Termes couramment utilisés dans le domaine de la thrombocytopénie immunitaire

L'utilisation, par le passé, de paramètres cliniques et de laboratoire limités pour définir et classifier la ITP a entraîné un manque de définitions et de terminologie normalisées en termes de classification de cette affection. Une nouvelle normalisation des termes a permis de bénéficier d'une meilleure comparaison des résultats des études de recherche et d'appliquer les recommandations lors de la prise en charge des patients atteints de ITP (Tableau 2).

Le terme «ITP aiguë» utilisé précédemment a été remplacé par «ITP diagnostiquée récemment», qui fait référence aux trois premiers mois qui suivent la pose du diagnostic. De plus, un consensus a été trouvé sur l'utilisation de termes permettant de décrire les phases ultérieures de la ITP, ainsi que la réponse au traitement (Tableau 2).

Tableau 1: Causes de la thrombocytopénie immunitaire secondaire

Maladies auto-immunes	Déficits immunitaires congénitaux	Infections	Médicaments	Vaccinations
Maladie systémique lupus érythémateux (SLE) Syndrome des antiphospholipides	Déficience immunitaire variable commune Syndrome lymphoprolifératif auto-immune	VIH Virus de l'hépatite C Helicobacter pylori	Héparine Pénicilline Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Rougeole Oreillons Rubéole Varicelle

Adapté à partir de: Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. Pharmacy and Therapeutics 2017;42(12):756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Tableau 2: Terminologie descriptive suggérée pour la ITP

Terme	Description
Récemment diagnostiquée	ITP d'une durée < 3 mois
Persistante	ITP d'une durée de 3 à 12 mois
Chronique	ITP d'une durée > 12 mois
Grave	Saignement cliniquement pertinent d'une ampleur suffisante pour nécessiter un traitement ou des interventions supplémentaires, ou encore une augmentation de la dose du médicament
Réfractaire	Présence d'une ITP grave après splénectomie ou traitement pharmacologique
Réponse	Numération plaquettaire ≥ 30 x 10^9/l et augmentation de plus de deux fois la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales, mesurée à 2 occasions, à plus de 7 jours d'intervalle
Réponse complète	Numération plaquettaire ≥ 100 x 10^9/l mesurée à 2 reprises à plus de 7 jours d'intervalle

Source: Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386-2393

Références

Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. Clin Appl Thromb Hemost 2015; 21:397-404

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood 2009;113:6511-6521

Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(6):1213-1221

Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, et al. Different specificities of platelet associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood 1992;79:1441-1446

Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med 1951;38:1-10

Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1953;38:433-438

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. Pharmacy and Therapeutics 2017;42(12):756-763

Kaushansky K. Thrombopoietin. N Engl J Med 1998; 339:746-754

Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura] Wein Klin Wochenschr 1916;29:1451-1454

Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23:1193-1211

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835

Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 2001;98:3241-3248

Liebman HA. Preface. Hematol Oncol Clin N Am 2009;23:xi

Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, LapeyreMestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 2014;124(22):3308-3315

Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Adv Hematol Oncol 2006;4:136-144

Pluthero FG, Kahr WHA. Platelet production: new players in the field. Blood 2016; 127:797-799

Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. Br J Haematol 2009;145(2):235-244

Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? Haematologica 2011;96:1739-1741

Shulman NR, Marder V, Weinrach R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. Ann N Y Acad Sci 1965;124:499-542

Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. Am J Hematol 2010;85:174-180

Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. J Thromb Haemost 2005;3:74-78

Quelques faits en bref

- La thrombocytopénie immunitaire (ITP) est une maladie hétérogène dont l'évolution est impossible à prévoir.
- Le tableau clinique de la ITP va de la thrombocytopénie asymptomatique à l'hémorragie gastro-intestinale et intracrânienne potentiellement mortelle.
- Une étape importante dans le diagnostic consiste à écarter toute autre affection ou maladie susceptible d'entraîner une thrombocytopénie.
- Au moment du diagnostic, la numération plaquettaire seule est insuffisante pour prédire les résultats cliniques.
- Même en présence d'une numération plaquettaire similaire, les patients peuvent souffrir de manifestations hémorragiques (allant de l'absence de saignement à une hémorragie grave).
- L'hémorragie intracrânienne est une conséquence mortelle de la ITP; heureusement, le risque global et l'incidence sont faibles.
- Un diagnostic de ITP expose le patient à un risque de survenue d'événements thrombotiques veineux et artériels.

Module II: Pose de diagnostic de thrombocytopénie immunitaire

A. Introduction
B. Présentation et résultats physiques
C. Procédures de diagnostic
    1. Évaluation des saignements
D. Diagnostic différentiel
E. Pronostic et survie
F. Conséquences des manifestations cliniques de la ITP
    1. Saignement
    2. Événements thrombotiques
G. Perspectives d'avenir

Introduction

La ITP primaire est une maladie auto-immune caractérisée par une numération plaquettaire < 100 x 10^9/l avec ou sans manifestations hémorragiques, en l'absence d'autres causes ou troubles pouvant être associés à la thrombocytopénie.

Le diagnostic de ITP primaire s'appuie sur l'exclusion d'autres étiologies de thrombocytopénie. Les patients sont généralement en bonne santé par ailleurs, mais leur numération plaquettaire est en diminution. Les patients atteints de thrombocytopénie peuvent être diagnostiqués à tort comme étant atteints d'une ITP, ce qui conduit souvent à une utilisation inappropriée des traitements (Neylon 2003).

Un diagnostic de ITP secondaire comprend toutes les formes de thrombocytopénie à médiation immunitaire (due à une maladie sous-jacente reconnaissable ou à l'exposition à des médicaments). Il est important sur le plan clinique d'établir une distinction entre les formes primaire et secondaire de la ITP: en effet, le but du traitement de la ITP secondaire est d'identifier puis d'éliminer la cause sous-jacente (ou la maladie associée) ayant déclenché la thrombocytopénie.

Il est intéressant de noter que la pratique de la numération globulaire de routine (appelée numération formule sanguine dans certains pays) a permis d'identifier une ITP primaire asymptomatique suite à une découverte fortuite d'une faible numération plaquettaire.

Présentation et résultats physiques

Les signes et symptômes de la ITP sont très variables. Le tableau clinique peut aller d'une thrombocytopénie asymptomatique à une hémorragie intracrânienne (potentiellement mortelle), en passant par des contusions douloureuses. La plupart des adultes souffrant de ITP présentent une numération plaquettaire de 30 à 50 x 10^9/l (souvent associée à une installation insidieuse de thrombocytopénie sans facteur déclencheur évident, avec évolution chronique) (Lo 2014). Cependant, la numération plaquettaire réalisée au moment du diagnostic ne constitue pas une variable prédictive fiable des résultats cliniques (Neunert 2015), car certains patients peuvent ne présenter que des saignements mineurs tout en ayant une faible numération plaquettaire. Bien que les saignements

Tableau 1: Évaluation des saignements: échelle de saignement ITP (propre au site)

	Score de gravité des saignements		
Site	**0**	**1**	**2**
Peau (EP)	Aucun	1 à 5 ecchymoses et/ou pétéchies éparses	>5 ecchymoses >2 cm et/ou pétéchies diffuses
Cavité buccale (EP)	Aucun	1 vésicule de sang* ou >5 pétéchies ou saignements des gencives (saignements gingivaux) qui se nettoie facilement par rinçage	Plusieurs vésicules de sang et/ou saignements des gencives
Peau (antécédents)	Aucun	1à 5 contusions (ecchymoses) et/ou pétéchies éparses	>5 ecchymoses >2 cm et/ou pétéchies diffuses
Épistaxis	Aucun	Sang lors d'un mouchage et/ou d'une épistaxis < 5 min (par épisode)	Saignement > 5 min (par épisode)
Zone gastro-intestinale	Aucun	Sang occulte	Sang visible
Voies urinaires	Aucun	Microscopique (par bandelette réactive)	Macroscopique
Gynécologique	Aucun (règles normales)	Repérage non effectué au moment de règles normales	Saignements > repérage non effectué au moment des règles ou de menstruations très abondantes
Pulmonaire	Aucun	S/O	Oui
Hémorragie intracrânienne	Aucun	S/O	Oui
Hémorragie sous-conjonctivale	Aucun	Oui	S/O

EP, examen physique; *également appelé bulle, vésicule et/ou ampoule
Adapté à partir de: Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematology 2007; 138:245-248

mineurs au moment du diagnostic soient préoccupants, ils ne sont généralement pas associés à une morbidité importante.

En général, les saignements sont susceptibles de survenir plus souvent lorsque la numération plaquettaire est la suivante: < 20 à 30 x 10^9/l (Tableau 1). Le plus souvent, les saignements sont mucocutanés (gencives, vésicules de sang dans la bouche) et on assiste à une ménorragie. Au moment du diagnostic, les autres sites de saignement éventuels chez les patients symptomatiques sont les suivants:

- pétéchies ou purpura (Figure 1)
- contusions inhabituelles ou tendance aux contusions (ecchymoses) (Figure 1)
- saignements de nez fréquents ou abondants (épistaxis)

L'hémorragie intracrânienne (complication hémorragique grave) est relativement rare et survient chez environ 1 à 1,5 % des adultes (Matzdorff 2018).

Au moment du diagnostic, les autres plaintes des patients peuvent inclure:

- plainte d'épuisement et de fatigue
- plainte de troubles dépressifs (Efficace 2016)
- insomnie
- brûlures d'estomac, perte d'appétit
- perte de cheveux
- anxiété liée aux saignements

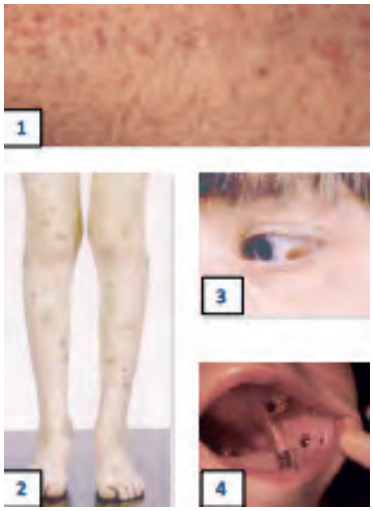


Figure 1: Images de saignements chez les patients atteints de ITP. 1 Pétéchies; 2. Purpura et hématome; 3. Hémorragie conjonctivale; 4. Saignement sous-muqueux. Images 1 et 4: aimablement fournies par Drew Provan; images 2 et 3: aimablement fournies par Douglas Cines et James Bussel

Procédures de diagnostic

Les informations recueillies au cours d'une anamnèse incluant les antécédents médicaux peuvent permettre d'identifier des maladies ou des médicaments qui ont pu réduire la numération plaquettaire ou entraîner des saignements, afin d'établir un diagnostic de ITP secondaire (première étape dans la détermination de la cause de la thrombocytopénie ou du saignement). [Voir la section Ressources pour consulter la liste de médicaments et de plantes médicinales pouvant affecter la fonction plaquettaire]. L'anamnèse et l'examen physique servent à:

- poser un diagnostic de ITP
- faire la distinction entre ITP primaire et secondaire
- déterminer le traitement approprié
- caractériser le type, la gravité et la durée du saignement

Un diagnostic de ITP ne doit être posé que si la numération plaquettaire affiche de façon répétée < 100 x 10^9/l (Matzdorff 2018). La numération sanguine est souvent normale, à l'exception d'une numération plaquettaire faible (tableau 2). Un frottis sanguin périphérique permet d'exclure la pseudo-thrombocytopénie (artefact in vitro causé par l'agglutination de plaquettes dans l'éprouvette pouvant indiquer une numération plaquettaire faussement faible en cas d'utilisation de compteurs cellulaires automatiques). Ce frottis permet également de vérifier la taille des plaquettes et la présence de globules rouges et blancs normaux, excluant ainsi un diagnostic de leucémie ou d'anémie aplasique. Les tests de la fonction plaquettaire (indépendamment de la numération plaquettaire) sont utiles pour déterminer la gravité du saignement.

Une ponction de moelle osseuse doit être effectuée si des cellules inhabituelles sont décelées, et en l'absence d'autres causes plausibles de thrombocytopénie (ou encore chez des patients de plus de 60 ans ne présentant aucun signe atypique).

Il est important de comprendre le risque de saignement et les déterminants sous-jacents de ces derniers, afin d'identifier les patients pouvant avoir besoin d'un traitement pharmacologique (même si leur numération plaquettaire est plus élevée) (Lambert 2017).

Pronostic et survie

Dans l'ensemble, la progression de la ITP est variable et très individualisée; il est extrêmement difficile de prédire l'évolution de la maladie (Tableau 3). La morbidité et la mortalité chez les adultes sont faibles (Provan 2015b).

Tableau 2: Méthodes de diagnostic recommandées pour la prise en charge de la ITP

Tests des bénéfices définis	Tests des bénéfices potentiels	Tests des bénéfices non prouvés
Antécédents du patient ou de la famille	Anticorps spécifique de glycoprotéine	Thrombopoïétine
Examen physique	Anticorps antiphospholipides	Plaquettes réticulées
NFS et numération réticulocytaire Profil de coagulation	Anticorps antithyroïdiens et fonction thyroïdienne	IgG associés aux plaquettes
Frottis sanguin périphérique	Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer	Durée de saignement
Mesure quantitative du taux d'immunoglobuline	Anticorps antinucléaires	Études sur la survie plaquettaire
Groupe sanguin (Rh)	PCR virale pour le parvovirus et le CMV	Dosage du complément sérique
Test d'antiglobuline directe	Prélèvement de moelle osseuse (peut être utile en cas de maladie réfractaire, n'est plus recommandé chez les patients présentant un nombre de plaquettes> 60)	
Dépistage de la bactérie H. Pylori, du VIH, du VHC, du profil des anticorps antihépatite B		

CMV, cytomégalovirus; H. pylori, Helicobacter pylori; PCR, amplification en chaîne par polymérase; Rh, rhésus
Adapté à partir de: Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015a; 32:875–887
Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835
Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

La mortalité chez les adultes est d'environ 0 à 7 % (Matzdorff 2018), ce qui représente une amélioration, probablement imputable à une diminution de l'utilisation des corticostéroïdes et à une augmentation de l'utilisation des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RAs) (Bussel 2009 ; Kuter 2008).

Cependant, la ITP chronique primaire a été associé à une augmentation substantielle du risque à long terme d'infections, d'épisodes hémorragiques nécessitant une hospitalisation, de tumeurs malignes hématologiques et de mortalité (Norgaard 2011).

Les adultes qui souffrent d'une ITP sont pour la plupart atteints d'une forme de la maladie légère et stable, ne nécessitant aucun traitement. Dans une étude prospective, l'administration d'un traitement initial de la ITP a été nécessaire chez plus de 80 % des patients ; 37 % d'entre eux ont pu guérir à l'issue d'un an de suivi, sans avoir besoin de traitement curatif (Grimaldi-Bensouda 2016).

Tableau 3: Pronostic et indicateurs de risque

Indicateurs d'évolution de la maladie spontanément résolutive	Indicateurs de risque d'évolution en maladie chronique	Indicateurs de risque d'hémorragie grave
Enfant, jeune adulte	Adulte, surtout si > 60 ans	Numération plaquettaire <20 à 30 x 10^9/l Hématomes multiples
Infection antérieure	Pas d'infection ou autre trouble antérieur(e)	Hémorragie des muqueuses
Apparition soudaine de la maladie	Apparition insidieuse de la maladie	Antécédents de saignements graves Hématurie
Saignement aigu lors de leur présentation	Saignement mineur lors de leur la présentation (ou thrombocytopénie accessoire, sans saignement)	Pas de réponse au traitement stéroïdien Infection, fièvre Âge: > 60 ans

Adapté à partir de: Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

Conséquences des manifestations cliniques de la ITP: Risque de saignement

Les plaquettes sont essentielles à l'hémostase primaire; les saignements de la ITP surviennent le plus souvent lorsqu'il a été impossible d'empêcher l'écoulement de sang des petits vaisseaux sanguins. Heureusement, les saignements graves ou potentiellement mortels sont rares (ils touchent environ 9,6 % des adultes atteints d'une ITP chronique ou récemment diagnostiquée) (Neunert 2015).

- Même en présence d'une numération plaquettaire similaire, les patients peuvent être exposés à des manifestations hémorragiques (allant de l'absence de saignements à des saignements graves) (Piel-Julian 2017).

La gravité des saignements est corrélée à la gravité de la thrombocytopénie.

- La plupart des cas de saignement potentiellement mortels surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme mineur, lorsque la numération plaquettaire est <10 x 10^9/l.
- Dans une étude portant sur des patients chez qui l'on a récemment diagnostiqué une ITP, les numérations plaquettaires <20 x 10^9/l et <10 x 10^9/l étaient des seuils de risque accru de saignement et de saignement des muqueuses (Piel-Julian 2017).

Les prédicteurs d'hémorragie grave incluent:

- Augmentation de l'âge des patients
- Présence d'une thrombocytopénie grave (numération plaquettaire < 10 à 20 x 10^9/l) (Neunert 2015)
- Patients récemment diagnostiqués (Neunert 2015)
- Saignements mineurs antérieurs (Neunert 2015; Arnold 2015)

Le risque global d'hémorragie intracrânienne se situe entre 1,4 % et 1,9 % (Piel-Julian 2017) et tend à être plus fréquent chez les patients atteints d'une ITP chronique (Neunert 2015). Des études indiquent que l'hémorragie intracrânienne est plus susceptible de se produire chez les patients qui:

- présentent un nombre plus élevé de symptômes hémorragiques (et notamment plus d'hématuries et plus d'hémorragies internes) que les autres patients atteints de ITP;
- ont reçu un traitement antérieur pour leur ITP.

[La gestion des saignements est présentée dans le Module 4]

Tableau 4: Niveaux de saignement établis selon les critères terminologiques communs (OMS et NCI) pour les événements indésirables (CTCAE v4.0)

Grade d'hémorragie	Définition
0	Aucun signe de saignement
1	Pétéchies; petits hématomes, ecchymoses (<10 cm); épistaxis (durée < 1 heure); hémorragies sous-conjonctivales; saignements vaginaux (<2 serviettes/jour)
2 (aucune transfusion requise)	Hématomes, ecchymoses (> 10cm); épistaxis (durée > 1h); saignements rétiniens sans déficience visuelle; saignements vaginaux (> 2 serviettes/jour); méléna, hématémèse, hémoptysie, hématurie, hématochezie; saignement aux points de ponction; saignement des muscles et articulations
3 (transfusion requise)	Épistaxis ; saignements des muqueuses ; saignements vaginaux; méléna, hématémèse, hémoptysie, hématurie, hématochezie; saignements aux points de ponction ; saignements des muscles et articulations
4 (risque vital, incapacité fonctionnelle permanente potentielle)	Hémorragie rétinienne avec déficience visuelle; hémorragie du système nerveux central; hémorragie des organes avec déficience fonctionnelle; hémorragie mortelle

Source: National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Conséquences des manifestations cliniques de la ITP: Événements thrombotiques

La pose d'un diagnostic de ITP expose le patient à un risque de survenue d'événements thrombotiques veineux et artériels. Les causes et les facteurs de risque de survenue de ces événements sont notamment les suivants:

- Agrégats de plaquettes et de leucocytes-monocytes en circulation
- Anticorps activant l'endothélium
- Plus grande proportion de jeunes plaquettes activées
- Augmentation de la libération de microparticules plaquettaires
- Co-morbidités
- Interventions thérapeutiques [anticorps antiphospholipides, splénectomie (Ruggeri 2014), immunoglobuline intraveineuse[IVIg] (Guo 2018), stéroïdes (Ruggeri 2014)
- Vieillissement (Ruggeri 2014)
- Antécédents de facteurs de risques vasculaires (Ruggeri 2014)

Perspectives d'avenir

Il est nécessaire de mener des recherches fondamentales pour identifier les marqueurs prédictifs des patients les plus susceptibles de retirer des bénéfices d'un traitement spécifique. De plus, des études cliniques plus vastes et contrôlées doivent être menées pour permettre de définir une relation possible entre la fonction plaquettaire et le risque de saignement.

Références

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015:237-242

Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:641-648

Efficace F, Mandelli F, Fazi P. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol 2016; 91:995-1001

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. Haematologica 2016; 101(9):1039-1045

Guo Y, Tian X, Wang X et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy. Front Immunol 2018;9:1299

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. Lancet 2008;371:395-403

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835

Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2014;13:577-83

Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. Health Qual Life Outcomes 2008;6:13

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost. 2015;13(3):457-464

Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. Br J Haematol 2003;122:966–974

Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Blood. 2011;117:3514-20

Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematology 2007; 138:245-248

Piel-Julian M, Mahevas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, inducing platelet count threshold, in newly diagnosed ITP patients. Blood 2017;130:1041

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015a; 32:875–887

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015b;32:875-887

Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. J Thromb Haemost 2014; 12:1266-1273

Quelques faits en bref

- La splénectomie est l'approche curative traditionnelle de la ITP; 2/3 des patients obtiennent une rémission pendant plus de 10 ans grâce à ce traitement
- En raison des risques associés à la splénectomie (dont un risque accru de thrombose), ce traitement ne fait pas l'objet d'une large acceptation par les patients
- Il est généralement admis que la numération plaquettaire est un facteur moins important que l'ensemble des symptômes de saignement en matière d'identification du moment optimal pour commencer le traitement
- Les corticostéroïdes, avec ou sans immunoglobulines intraveineuses (IVIg), constituent le traitement de première intention standard pour les adultes; les rechutes sont fréquentes une fois que l'administration de corticostéroïdes a été réduite peu à peu.
- Les patients présentant une ITP réfractaire ont un risque élevé de morbidité et de mortalité
- Les patients âgés atteints de ITP ont tendance à présenter plus de co-morbidités, ainsi qu'un taux de mortalité global plus élevé que les patients plus jeunes
- La thrombocytopénie se développe chez 5 à 10 % des femmes pendant la grossesse ou dans la période qui suit immédiatement l'accouchement
- Les saignements maternels ou néonatals graves sont rares lorsque les femmes enceintes sont prises en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée

Module III: Traitement de la thrombocytopénie immunitaire

A. Introduction

1 Objectifs et buts du traitement

B. Stratégies de traitement

1 Traitement de première intention

2 Traitement de deuxième intention

3 Traitement des patients atteints de ITP chronique

4 Traitement des patients atteints de ITP réfractaire

5 Prise en charge des saignements aigus

C. La ITP au sein de groupes de populations spécifiques

1 Prise en charge des patients âgés

2 Prise en charge pendant la grossesse

D. Répercussions sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans le traitement de la ITP

E. Perspectives d'avenir

Introduction: Stratégies Thérapeutiques

La plupart des adultes atteints de ITP ont tendance à ne présenter aucun événement, mais ceux qui souffrent d'une thrombocytopénie plus grave ont habituellement besoin d'un traitement (Lo 2014). Les choix de traitement de la ITP procèdent d'une approche très individualisée et sont influencés par des facteurs tels que:

- Tolérance au traitement
- Style de vie
- Affections co-morbides, en particulier celles qui prédisposent aux saignements
- Âge du patient
- Symptômes de saignement
- Besoin de traitements à venir
- Effets secondaires connus du traitement (Neunert 2013)

Bien qu'il existe diverses possibilités de traitement pour la prise en charge de la ITP, les recommandations de traitement s'appuient principalement sur l'expertise et les observations cliniques (plutôt que sur les résultats des essais cliniques) (Rodeghiero 2009).

Les deux considérations les plus importantes à prendre en compte lors de la planification du traitement sont les suivantes:

- Gravité de la maladie
- Risque de saignement

Le traitement doit être déclenché chez les patients dont la numération plaquettaire se situe entre 10 et 30 x 10^9/l, en présence:

- De vésicules de sang dans la bouche
- De saignements dans un/des organe(s)
- Hématurie, ménorragie
- Anémie et microcytose causées par des saignements
- Conséquences négatives de la ITP sur le mode de vie (Cooper 2017)

Les rémissions spontanées chez les adultes qui n'ont jamais été traités pour une ITP sont rares. Plus fréquemment, la ITP devient persistante (durée de 3 à 12 mois), voire chronique (durée > 12 mois), et un traitement de deuxième intention peut s'avérer nécessaire (Neunert 2011).

En règle générale, les patients ayant une numération plaquettaire persistante > 30 x 10^9/l ne présentent pas de risque de saignement grave et peuvent être pris en charge uniquement par l'observation (Rodeghiero 2009), bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves venant étayer cette affirmation de seuil.

Tableau 1: Principes applicables au traitement de la ITP

Principe	Considérations pratiques
Décider quand le traitement est nécessaire et quand il peut être interrompu en toute sécurité.	L'observation seule est sans danger avec une numération plaquettaire >30 x 10^9/l et sans saignement.
Utiliser le traitement le moins toxique à la dose la plus faible pour le traitement des patients atteints de ITP chronique	Éviter le traitement à long terme avec des corticostéroïdes
Un traitement combiné est nécessaire pour le traitement d'urgence de la ITP.	Les traitements à action rapide et à courte durée d'action (transfusion de plaquettes, par exemple) doivent être combinés à des traitements à action plus lente et à effet prolongé (IVIg, corticostéroïdes à dose élevée, TPO-RA).
Une réponse durable à la numération plaquettaire peut être obtenue grâce à une thérapie précoce et agressive.	Le Rituximab ou les agents TPO-RA* administrés à un stade précoce de la maladie peuvent améliorer les résultats à long terme; des essais cliniques sont nécessaires pour démontrer leur efficacité.

IVIg, immunoglobuline intraveineuse; TPO-RA, agonistes des récepteurs de thrombopoïétine; *non approuvé actuellement en Europe pour le traitement de première intention de la ITP.
Adapté à partir de: Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-242

Tableau 2: Objectifs du traitement de la ITP selon la phase de la maladie

Phase de la maladie	Objectif du traitement
Traitement initial	Obtenir une numération plaquettaire sûre pour réduire rapidement les manifestations hémorragiques ou le risque de saignement, jusqu'à ce que la maladie soit en rémission ou que la réponse soit durable; améliorer la qualité de vie.
Maladie persistante	Reporter/éviter l'immunosuppression ou la splénectomie toxique
Maladie chronique	Traitement à des fins thérapeutiques
Maladie réfractaire grave et ne répondant pas au traitement (après splénectomie ou après plusieurs traitements)	Minimiser le risque de saignement et la toxicité liée au traitement; augmenter la numération plaquettaire n'est pas l'objectif principal.

Adapté à partir de: Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Traitement de première intention de la ITP

Le traitement de première intention standard de la ITP comprend généralement un traitement unique (ou combiné avec des corticostéroïdes tels que prednisone, dexaméthasone) et/ou des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) (Provan 2015). Les corticostéroïdes préviennent la destruction des plaquettes par les macrophages dans la rate et le foie, augmentant ainsi les taux de plaquettes.

La prednisone (à raison de 1 à 2 mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines) est le traitement de première intention standard de la ITP chez les patients récemment diagnostiqués. La réponse au traitement est habituellement observée dans les jours ou les semaines qui suivent.

- Bien que la plupart des patients répondent au traitement, les rechutes sont fréquentes une fois que l'administration de corticostéroïdes a été réduite peu à peu.
- De 40 % à 60 % des patients répondent encore au traitement 6 mois après le début du traitement initial (administration de la dose standard de prednis(ol)one) (Cuker 2015)
- 20 % à 30 % répondent encore au traitement au-delà de 1 à 2 ans (Cuker 2018) Malheureusement, le suivi après 5 ans montre un taux de réponse de 20%.

Traitement de deuxième intention de la ITP

Le traitement de deuxième intention est utilisé si un patient ne répond pas au traitement de première intention (ou en cas de rechute après une réponse à un traitement). Le traitement de deuxième intention doit être réservé aux patients atteints d'une maladie symptomatique persistante. Le but du traitement de deuxième intention est d'établir une réponse plaquettaire durable et de minimiser les saignements, grâce à un traitement sans danger, tolérable et pratique à long terme (Cuker 2018). Il existe toutefois des controverses quant aux agents optimaux à utiliser dans le traitement de deuxième intention (Lakshmanan 2012).

Avant de déclencher un traitement de deuxième intention, il convient de réévaluer le diagnostic afin d'éliminer les causes non immunitaires potentielles, ainsi que les causes secondaires de la ITP.

La splénectomie a été jusqu'à présent le traitement de deuxième intention le plus souvent utilisé. Malgré des taux de réponse précoce compris entre 80 % et 85 % (Cuker 2018; Provan 2015) et des taux de réponse sur 5 ans de 60% à 70% (Provan 2015), les complications observées à la suite d'une splénectomie ont entraîné une diminution de ce traitement. Les patients faisant l'objet d'une splénectomie ont besoin d'une prise en charge à vie pour prévenir la septicémie (administration de vaccins et d'antibiotiques prophylactiques, par exemple) ainsi que d'une surveillance des rechutes [voir tableaux 4 et 5].

Des combinaisons de traitements peuvent être bénéfiques en tant que traitement de deuxième intention.

Parmi les autres traitements utilisés chez les patients qui ne répondent pas au traitement de première intention, nous pouvons citer:

- Le Rituximab (un anticorps monoclonal anti-CD20) induit un taux de réponse complète de 40% à 60% après un seul traitement (taux de réponse global de 55% à 75%) (Cuker 2015).

Tableau 3: Doses suggérées et calendriers d'administration du traitement de première intention de la ITP

Agent	Dose et horaire suggérés	Délai de réponse
Dexaméthasone	40 mg par jour, par voie orale pendant 4 jours, 4-6 cycles tous les 14-28 jours	Plusieurs jours à plusieurs semaines
Méthylprednisolone	125 mg -1000 mg par voie i.v. pendant 1 à 5 jours, puis 1 mg/kg/jour de prednisone et ajustement posologique	2 à 7 jours
Predniso(lo)ne	1-2 mg/kg/jour (par voie orale ou i.v.) pendant 1 à 2 semaines. Une fois que le patient répond au traitement, ajustement posologique hebdomadaire par paliers de 10 mg	Plusieurs jours à plusieurs semaines
Immunoglobulines (IVIg)	0,4-1 g/kg/jour par voie i.v. pendant 1 à 2 jours ; observer la réponse, répéter une fois après le jour 3 si le patient ne répond pas au traitement.	1 à 4 jours
Immunoglobuline anti-D*	50-75 mcg/kg pendant 1 à 3 jours	1 à 5 jours

i.v., intraveineuse
*Son utilisation dans le traitement de la ITP n'est pas largement approuvée; l'utilisation et les doses dépendent des pratiques des centres de traitement individuels
Adapté à partir de: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015; 41:395-404; Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30; Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017;42:756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

- TPO-RA (stimule la prolifération des mégacaryocytes et la production de plaquettes); l'alternance entre deux TPO-RA peut être utile pour traiter les réponses faibles, les fluctuations importantes des réponses plaquettaires ou les problèmes liés à la voie d'administration. L'administration d'un agent TPO-RA peut être reprise sans perte d'efficacité après l'arrêt de celui-ci. Bien que l'efficacité soit élevée (avec des taux de réponse de > 80%) et que les effets secondaires soient peu nombreux, seuls 25 à 30% des patients obtiennent une rémission durable avec un traitement sûr ou normal par numération plaquettaire (Provan 2015).
- Il a été démontré dans une méta-analyse que l'Eltrombopag permettait d'améliorer significativement la numération plaquettaire et de diminuer l'incidence des saignements. La TPO-RA doit être considérée comme un traitement chronique. (Elgebaly 2016)
- Selon les résultats d'une méta-analyse, il a été démontré que le Romiplostim fournissait une réponse plaquettaire chez les patients faisant l'objet d'une splénectomie et chez ceux n'en bénéficiant pas, et qu'il permettait de maintenir les numérations au sein d'une plage cible, pour ces deux populations (Cines 2017)

Il n'y a pas de consensus sur la question de savoir si des agents tels que le Rituximab et les TPO-RA doivent être réservés aux patients ne répondant pas au traitement de première intention ou présentant une contre-indication à la splénectomie (Rodeghiero 2014).

Le mycophénolate mofétil (MMF), un immunosupresseur antiprolifératif, a également été utilisé comme traitement de deuxième intention. Des taux de réponse de 50% ont été rapportés dans des études rétrospectives (Taylor 2015).

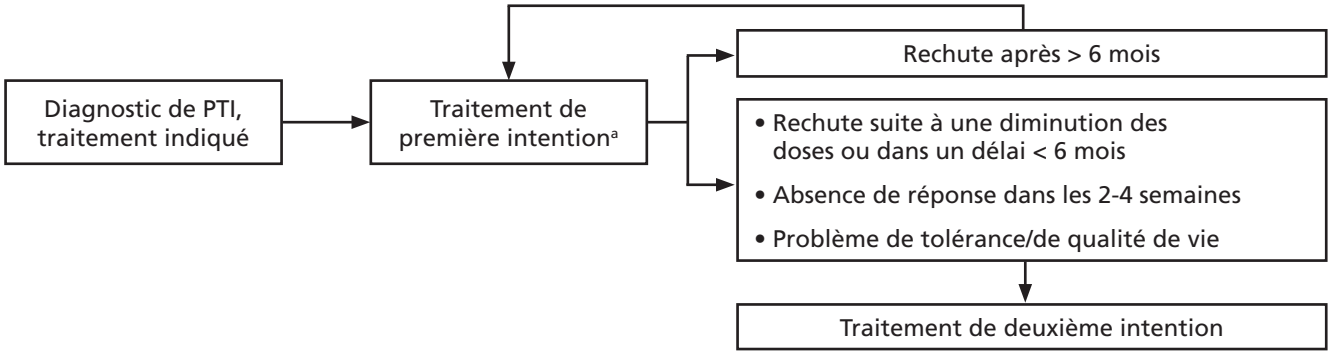


Figure 1: Sélection des patients en vue d'un traitement de deuxième intention. Qual, de vie, qualité de vie. Les acorticostéroïdes sont des traitements de première intention standard; ils peuvent être associés à des IVIg si une réponse plaquettaire plus rapide est nécessaire. Des IVIg ou des anti-D peuvent être utilisés comme traitement de première intention si les corticostéroïdes sont contre-indiqués. Envisager l'administration d'anti-D chez les patients Rh+ faisant l'objet d'une spénectomie et dont le test d'antiglobuline directe est négatif.

Adapté à partir de: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tableau 4: Doses suggérées et calendrier d'administration du traitement de première intention de la ITP

Agent	Dose et calendrier	Délai de réponse
TPO-RA • Eltrombopag • Romiplostim	Eltrombopag 25 - 75 mg/jour Romiplostim 1 mcg/kg/semaine La dose minimale nécessaire pour maintenir une numération plaquettaire cible/ prévenir les saignements doit être utilisée	1 à 4 semaines
Anticorps Anti-CD20 • Rituximab	100 à 375 mg/m^2/semaine en 4 perfusions hebdomadaires consécutives L'efficacité peut être affectée par l'âge, le sexe et la durée de la ITP	1 à 8 semaines
Mycophénolate mofétil (MMF)*	500 mg deux fois par jour, en augmentant jusqu'à 1 g deux fois par jour si toléré	Environ 4 à 6 semaines

*Son utilisation dans le traitement de la ITP n'est pas largement approuvée; l'utilisation et les doses dépendent des pratiques des centres de traitement individuels

Adapté à partir de: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Tableau 5: Avantages et inconvénients des différents traitements de deuxième intention

Traitement	Avantages	Inconvénients
Splénectomie	Meilleur traitement pour une rémission à long terme Rentable; données disponibles sur l'innocuité à long terme	Risques au niveau de la chirurgie/l'anesthésie; difficile de prédire la réponse Risque accru d'infection et de thromboembolie veineuse; Nécessite une surveillance à long terme; Risque éventuel accru de malignité
Mycophénolate mofétil (MMF)*	Bonne tolérabilité à court terme; bon rapport coût-efficacité; retour au fonctionnement du système immunitaire après la fin du traitement	Toxicité à long terme incertaine; risque accru d'infection; ne peut être utilisé pendant la grossesse, les patientes en âge de procréer doivent être conseillées quant à son utilisation; taux de réponse retardé (4 à 8 semaines)
Anticorps Anti-CD20 Rituximab	Durée du traitement 4 semaines; généralement bien toléré	Réponse à long terme limitée; délai de réponse moyen plus long; risque d'infection grave; faible risque de réaction à la perfusion
TPO-RA Eltrombopag, Romiplostim	Taux de réponse élevés; généralement bien toléré; pas immunodépresseur	Nécessité d'un traitement et d'une surveillance à long terme; risque de fibrose de la moelle osseuse, de thrombose; coût plus élevé; le Romiplostim nécessite des injections hebdomadaires SC; l'Eltrombopag ne doit pas être pris avec des aliments contenant du calcium, interagit avec certains médicaments, vitamines ou plantes; effets indésirables sur le foie

*Son utilisation dans le traitement de la ITP n'est pas largement approuvée; l'utilisation et les doses dépendent des pratiques des centres de traitement individuels SC, sous-cutané; TPO-RA, agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine
Adapté à partir de: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015; 41:395-404; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54

Tableau 6: Complications potentielles de la splénectomie et prise en charge associée

Risque	Prise en charge
Le risque d'infection augmente d'environ 5 à 30 fois au cours des 90 jours suivant la splénectomie, et le risque d'infection bactérienne invasive et de septicémie augmente de 1 à 3 fois au cours de la vie	Utilisation continue de la prophylaxie à la pénicilline; vaccination régulière contre les organismes encapsulés
Risque de thrombose (> 30 fois plus élevé que dans la population générale)	Surveillance des facteurs de risque vasculaire
Risque accru de maladie cardiovasculaire	Surveiller les facteurs de risque cardiovasculaire; possibilité d'utilisation de statines
Risque accru d'hypertension pulmonaire et de complications postopératoires immédiates	Surveillance postopératoire étroite

Source: Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. Blood 2014; 124:232

Traitement de la ITP chronique

La ITP chronique désigne une ITP qui dure depuis plus de 12 mois (Cooper 2017). Des traitements à plus long terme peuvent être envisagés chez les patients qui n'obtiennent pas de rémission dans les 12 mois suivant le traitement initial (Rodeghiero 2014). Bien que la splénectomie ne soit pas le traitement préféré des patients, c'est une possibilité si le risque d'infection est jugé faible.

- L'utilisation à long terme de l'Eltrombopag s'est avérée efficace et sûre pour maintenir la numération plaquettaire à ≥ 50 x 10^9/l chez 86 % des patients et pour réduire les saignements chez la plupart des patients atteints de ITP chronique (Wong 2017)
- L'utilisation à long terme du Romiplostim s'est avérée un moyen efficace et sûr d'augmenter la numération plaquettaire chez 87 % des patients atteints de ITP chronique (Bussel 2009)

Différents traitement possibles de la ITP chronique
Le traitement sur demande est une possibilité pour les patients à risque élevé de saignement
Azothioprine
Corticostéroïdes (en utilisant la dose efficace la plus faible)
Dapsone, danazole
Hydroxychloroquine*
MMF*
Rituximab, doses répétées (avec ou sans stéroïdes)
Agent TPO-RA (Eltrombopag, Romiplostim)
Splénectomie

*Son utilisation dans le traitement de la ITP n'est pas largement approuvée; l'utilisation et les doses dépendent des pratiques des centres de traitement individuels
Sources: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Le Presse Medicale 2014; 43:e61-e67; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Traitement de la ITP réfractaire

La ITP réfractaire peut survenir chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement pharmacologique (ou qui ont fait une rechute après le traitement), ou encore chez les patients ayant fait une rechute après une splénectomie: le traitement vise à réduire le risque de saignement cliniquement significatif (Rodeghiero 2014) et à améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) (Cuker 2016). La morbidité et la mortalité sont importantes chez les patients atteints d'une ITP réfractaire au traitement (Mahevas 2016).

Il est important de réévaluer/reconfirmer le diagnostic de ITP, d'exclure les causes non auto-immunes de thrombocytopénie et de ITP secondaire avant de déclencher le traitement chez les patients atteints de maladie réfractaire (Cuker 2016). Chez la plupart des patients asymptomatiques après splénectomie et dont la numération plaquettaire est de ≥20 à 30 x 10^9/l, une observation sans traitement peut être appropriée, en fonction de la situation personnelle du patient (y compris de son mode de vie).

Un traitement combiné peut être bénéfique:

- Le traitement immunodépresseur + TPO-RA s'est montré très prometteur (Mahevas 2016)
- Parmi les autres possibilités de traitement, citons les autres agents immunodépresseurs: cyclophosphamide, rapamycine et agents anti-TNF
- utilisation intermittente d'IVIg et de stéroïdes pour les épisodes aigus
- utilisation de nouveaux agents (fostamatinib, toralizumab, ruplizumab et ruplizumab, par exemple) et de nouveaux TPO-AR (faisant l'objet d'essais cliniques) (Cooper 2017

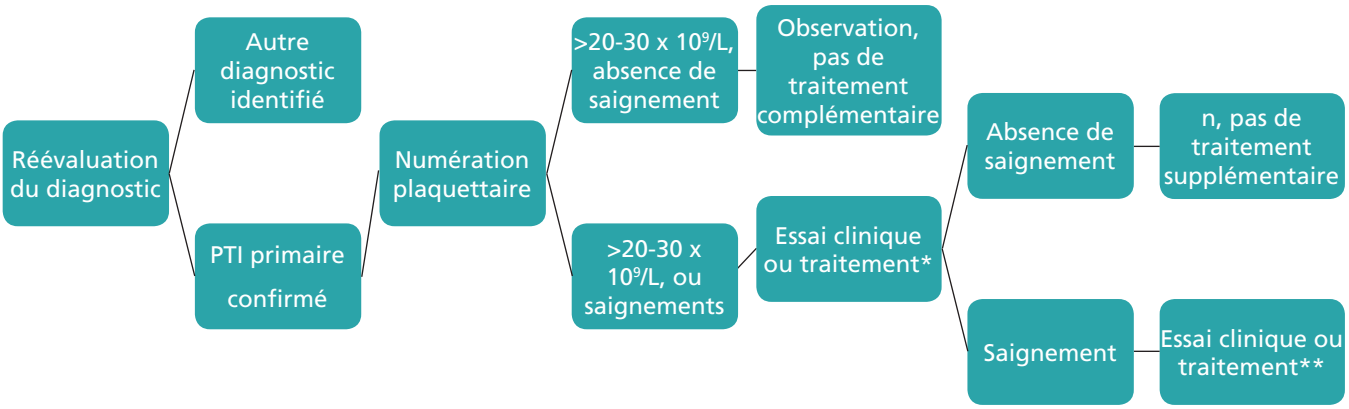


Figure 2: Prise en charge proposée de la ITP réfractaire. *Prednisone à faible dose, rituximab, romiplostim, eltrombopag; **6-mercaptopurine, azathioprine, cyclosporine A, cyclophosphamide, danazol, dapsone, MMF, alcaloides vinca.

Adapté à partir de: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Tableau 7: Possibilités de traitement initial de la ITP réfractaire		
Agent	**Dose**	**Time to response (weeks)**
Prednisone à faible dose	≤ 5 mg par voie orale, une fois par jour	S/O[a]
Rituximab	375 mg/m^2 par voie i.v., une fois par semaine x 4 (une dose plus faible peut être efficace)	1 à 8
Romiplostim	1-10 µg/kg SC, une fois par semaine	1 à 4
Eltrombopag	25-75 mg par voie orale, une fois par jour	1 à 2

i.v., par voie intraveineuse; SC, par voie sous-cutanée
aLes patients prennent déjà des doses intermédiaires ou plus élevées de prednisone
Adapté à partir de: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Prise en charge de la ITP au sein de populations particulières - Considérations à prendre en compte chez les patients âgés

Points à prendre en compte chez les patients âgés présentant une thrombocytopénie:

- La ITP d'origine médicamenteuse peut être à l'origine d'une thrombocytopénie due à la polychimiothérapie
- Exclure le syndrome myélodysplasique (SMD) comme cause de thrombocytopénie
- L'examen de la moelle osseuse peut être approprié comme test de diagnostic, surtout pour différencier le SMD de la ITP (Mahevas 2016)

Les manifestations hémorragiques se sont révélées plus fréquentes et plus graves chez les patients de plus de 70 ans, malgré une numération plaquettaire comparable à celle des patients plus jeunes (Provan, 2015). Cela inclut l' hémorragie intracrânienne, que l'on observe le plus souvent chez les patients âgés présentant des co-morbidités supplémentaires (Provan 2015).

Selon les résultats d'une étude, les patients âgés (âge moyen de 79 ans):

- sont plus difficiles à prendre en charge en consultation externe
- ont tendance à avoir de plus longues périodes d'hospitalisation
- ont plus de co-morbidités et un taux de mortalité global plus élevé que les patients plus jeunes (âge moyen: 40 ans) (Michel 2011)

L'âge est un facteur de risque important en termes d'infection; ou, l'infection affecte négativement le taux de mortalité à un an chez les patients de plus de 65 ans (Hu 2014).

La stratégie de traitement des patients âgés (et en particulier ceux de plus de 75 ans) doit prendre en compte:

- le risque accru de saignement et de thrombose
- la présence de co-morbidités
- la tolérance éventuellement plus faible, et la survenue plus élevée d'événements indésirables plus graves avec les médicaments ITP conventionnels
- l'altération possible de la fonction cognitive ou une faible espérance de vie
- l'utilisation de médicaments concomitants (Mahevas 2016)

Pour les prises de décisions relatives au traitement, le maintien d'une numération plaquettaire >30 x 10^9/l chez les patients de plus de 60 ans sans co-morbidité peut être un facteur approprié. Par contre, le maintien d'une numération plaquettaire plus élevée doit être envisagé en présence de facteurs de risques de saignement supplémentaires (antécédents de saignement, présence de certaines co-morbidités telles qu'une hypertension grave, une insuffisance rénale, une gastrite grave ou un ulcère gastroduodénal) (Figure 3) (Mahevas 2016).

- Les taux de réponse plaquettaire et le nombre de semaines avec réponse plaquettaire étaient légèrement plus élevés chez les patients ≥ 65 ans par rapport aux patients < 65 ans traités par administration de romiplostim (Michel 2011)
- Dans une étude rétrospective menée en Corée, il n'y avait pas de différence en termes de taux de réponse des patients âgés (≥ 60 ans) par rapport aux patients plus jeunes (< 60 ans) après splénectomie; cependant, les taux de rechute (45,2% contre 22,6%, respectivement) et les complications étaient sensiblement plus élevés chez les patients âgés (Park 2016)

Recommandations pour le traitement des patients âgés

Les décisions relatives au traitement doivent être prises en consultation avec d'autres professionnels de santé (cardiologues et gériatres, par exemple). L'âge avancé expose les patients à un risque plus élevé d'infections associées à l'utilisation de stéroïdes; en outre, certains effets secondaires de traitements (MMF notamment) peuvent être plus prononcés chez les patients âgés (Cooper 2017).

Les recommandations de traitement de première intention comprennent:

- Un traitement de courte durée (4 semaines) aux corticostéroïdes afin de limiter les risques d'effets indésirables graves associés à un traitement prolongé aux corticostéroïdes (Mahevas 2016 ; Cooper 2017; Provan 2010)
- L'administration de corticostéroïdes associés à des IgIV de 0,4 à 0,5 g/kg de poids corporel, pendant 4 à 5 jours
- Les possibilités de traitement de deuxième intention doivent tenir compte des préférences du patient, des co-morbidités, de la fonction cognitive, de l'espérance de vie, de l'état de santé et des antécédents médicaux, du nouveau diagnostic posé et de la ITP persistante. Les différents traitements possibles sont les suivants:
- Rituximab
- TPO-RA
- Dapsone, danazole
- Splénectomie (Mahevas <?>2016

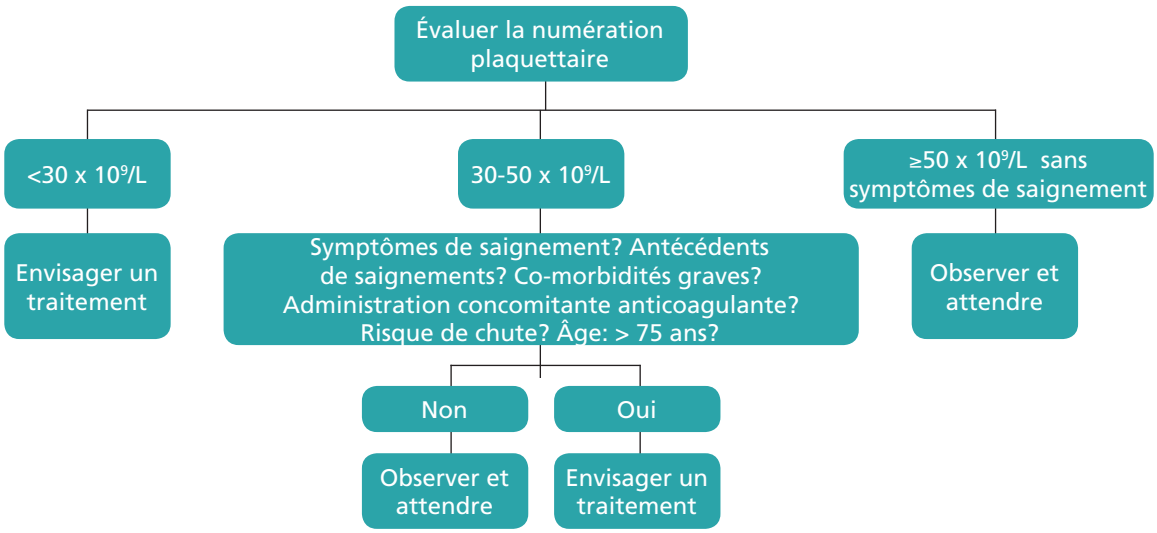


Figure 3: Considérations relatives au traitement des patients âgés. Adapté à partir de: Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematology 2016; 173:844-856

Traitement des saignements chez les patients âgés

Les hémorragies potentiellement mortelles (telles que les hémorragiesviscérales ou intracrâniennes) doivent être traitées avec des IVIg et des stéroïdes combinés à des transfusions de plaquettes (Mahevas 2016).

- Il est possible d'ajouter de la vinblastine (pas plus de 8 mg) en cas de saignement important.
- Utilisation (non indiquée sur l'étiquette) de fortes doses de TPO-RA comme traitement d'entretien (Mahevas 2016)

Prise en charge de la ITP au sein de populations particulières - Considérations relatives à la grossesse

La thrombocytopénie se développe chez 5% à 10% des femmes pendant la grossesse ou immédiatement après l'accouchement; la ITP survient dans 1/1000-10000 grossesses ou 3% des cas de thrombocytopénie pendant la grossesse (Cines 2017a). La ITP peut survenir au cours du premier ou du début du deuxième trimestre; c'est l'une des causes les plus courantes de thrombocytopénie au début de la grossesse. La plupart des femmes atteintes de ITP pendant la grossesse n'ont pas de symptômes

de saignement: des saignements légers (ecchymoses et purpurafaciles) se produisent dans 10% des cas, et des saignements modérés (épistaxis, saignements après traumatisme et saignement des muqueuses) peuvent se produire dans 20% des cas (Yan 2016).

Les femmes présentant une ITP symptomatique devront faire l'objet d'une surveillance étroite; le traitement administré dépendra de la numération plaquettaire et du risque d'hémorragie maternelle.

- 10% des femmes connaissent une exacerbation des symptômes de la ITP pendant le post-partum (Yan 2016).

Il n'y a pas de contre-indication médicale à tomber enceintes pour les femmes souffrant de ITP.

- Le risque de thrombocytopénie maternelle et néonatale grave pendant la grossesse est relativement faible chez les femmes atteintes de ITP; cependant, les femmes qui ont subi une splénectomie doivent faire l'objet d'une attention particulière et d'une étroite surveillance pendant la grossesse (Loustau 2014)
- Les saignements maternels ou néonatals graves sont rares lorsque les cas sont pris en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée (Lambert 2017).

Un diagnostic de ITP pendant la grossesse s'appuie sur les éléments suivants:

- Antécédents personnels de saignement ou de faible numération plaquettaire avant la grossesse
- Antécédents familiaux qui excluent une thrombocytopénie héréditaire
- Exclusion d'autres troubles
- Diagnostic rétroactif avec la réponse au traitement de la ITP

Recommandations pour le traitement de la ITP pendant la grossesse

Les recommandations actuelles sur le traitement des femmes enceintes atteintes de ITP stipulent de maintenir une numération plaquettaire >20 x 10^9/l pendant les deux premiers trimestres avec un taux supérieur à 50 x 10^9/l à court terme (ou si une césarienne est nécessaire) (Lambert 2017).

La numération plaquettaire doit être mesurée à partir de 3-4 semaines avant la date d'accouchement prévue (ou chaque semaine à partir de 34 semaines chez les patientes instables, afin de laisser suffisamment de temps pour un changement de traitement visant à augmenter la numération plaquettaire, en cas de besoin) (Cines 2017). Les femmes enceintes qui n'ont pas de saignement et dont la numération plaquettaire est >30 x 10^9 n'ont généralement pas besoin de traitement avant la date d'accouchement imminent (Gernsheimer 2013).

Le risque qu'un nouveau-né développe une ITP est relativement faible: De 1% à 5% des nouveaux-nés naissent avec une numération plaquettaire <20 x 10^9/l et de 5% à 15% nécessitent un traitement. Le risque d' hémorragie intracrânienne est très faible (<1%) (Cines 2017a).

Le traitement est déclenché en cas de saignement lorsque la numération plaquettaire est < 20 à 30 x 10^9/l (pour un accouchement par voies basses) ou < 50 x 10^9/l (pour une césarienne).

- L'administration quotidienne de prednisone par voie orale est recommandée, car elle ne traverse pas le placenta de façon active.
- Il est possible d'utiliser périodiquement des IVIg si le traitement aux corticostéroïdes échoue ou si leur utilisation est limitée.
- Une étude rétrospective portant sur 235 grossesses chez 195 femmes n'a révélé aucune différence dans la numération plaquettaire maternelle à l'accouchement entre les corticostéroïdes et les IVIg: la réponse au traitement était ~ 40% (Sun 2016)

Le traitement MMF doit être évité pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, en raison de sa tératogénicité connue (Gernsheimer 2013; Cooper 2017).

Parmi les autres traitements susceptibles d'être bénéfiques dans le traitement de la ITP pendant la grossesse, mentionnons les suivants:

- Acide E-aminocaproïque: un complément sûr et efficace avant et après l'accouchement chez les femmes présentant une ITP grave (Gernsheimer 2013)

Tableau 8: Traitements recommandés pour la ITP pendant la grossesse		
Traitement de première intention	**Traitement de deuxième intention**	**Traitements à éviter**
Corticostéroïdes oraux, IVIg	Traitement combiné avec des corticostéroïdes et des IVIg; splénectomie (deuxième trimestre); résultats favorables avec l'immunoglobuline anti-RhD, la cyclosporine et le rituximab, mais ces agents ne peuvent être systématiquement recommandés.	MMF; azathioprine, cyclosporine A, dapsone; TPO-RA, campath-1H; alcaloïdes vinca; danazol
Sources: Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38-47; Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-2835		

Répercussions sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans le traitement de la ITP

La détection précoce des effets secondaires du traitement peut aider à en diminuer la gravité. Il existe de nombreux médicaments permettant de traiter la ITP selon différents mécanismes d'action; l'intolérance aux médicaments peut nécessiter une modification des médicaments. Le titrage et/ou l'ajustement des doses de médicament peuvent également permettre de réduire les effets secondaires.

[Voir le module 4 pour plus d'informations sur la prise en charge complète des patients recevant un traitement]

Tableau 9: Effets secondaires associés à l'administration de corticostéroïdes*	
Effet secondaire	**Signes et symptômes**
Système cardiovasculaire	Œdème, hypertension, fibrillation auriculaire
Dermatologie	Éruption acnéiforme; amincissement de la peau
Système endocrinien	Hyperglycémie induite par les stéroïdes; insuffisance surrénale; hypogonadisme
Système gastro-intestinal	Ulcère gastrique ou duodénal; dyspepsie; flatulence; altération du goût; hoquet
Système immunitaire	Leucocytose; infection
Système musculo-squelettique	Faiblesse/atrophie des muscles proximaux; ostéonécrose; ostéopénie ou ostéoporose; crampes musculaires
Ophtalmologie	Vision trouble; cataractes
Psychiatrie	Changements de personnalité, altérations de l'humeur, hyperactivité, troubles de la mémoire
Changements au niveau du bien-être général	Bouffées de chaleur ou transpiration; insomnie; effet d'«affaiblissement» (fatigue, abattement) après l'arrêt du traitement
Changements au niveau de l'image corporelle	Prise de poids; augmentation de l'appétit; apparence cushingoïde; hirsutisme ou alopécie
Inhibition de la fonction surrénale	Abattement, fatigue, malaise; nausées, vomissements, diarrhée, anorexie/perte de poids; douleurs abdominales; maux de tête (habituellement le matin); fièvre; myalgie, arthralgie; symptômes psychiatriques
Hyperglycémie, diabète	Taux de glucose élevés, postprandial (plus qu'à jeun)
*Y compris dexaméthasone, prednisone et prednisolone Adapté à partir de: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63	

Tableau 10: Répercussions sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans le traitement de la ITP

Médicaments	Conséquences
Rituximab (Anti-CD20)	Il n'a pas été établi de corrélation directe entre les effets indésirables à long terme et l'utilisation du Rituximab seul; la dose optimale pour traiter la ITP n'a pas été définie; en raison du risque de réactivation virale, les patients doivent subir un dépistage de l'hépatite B avant son administration; la réponse aux vaccins peut être atténuée pendant 6 mois; les indicateurs positifs sont les suivants: sexe féminin, âge <40 ans, période courte entre le diagnostic et l'administration de Rituximab
Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)	Les doses peuvent être ajustées à la hausse ou à la baisse en fonction de la numération plaquettaire et de l'état général du patient; une chute excessive des plaquettes après l'arrêt du traitement est possible.
Eltrombopag	Réduire la dose chez les Asiatiques; possibilité d'interaction avec les médicaments abaissant le taux de cholestérol (statines).
Immunoglobulines (IVIg)	Peuvent causer une réaction allergique, des maux de tête, de la fièvre, des éruptions cutanées; les vaccins peuvent être moins efficaces après une exposition aux IVIg
Azathioprine	Souvent combiné avec des corticostéroïdes au début (puis en diminuant ensuite progressivement les corticostéroïdes).
Anti-D* (Immunoglobuline Rh [RhID])	Efficace uniquement chez les patients Rh positif, avec un test d'antiglobuline directe (DAT) négatif et ne faisant pas l'objet d'une splénectomie; non autorisé dans certains pays européens
Mycophénolate mofétil (MMF)	Ne doit pas être pris par les femmes enceintes ou en âge de procréer; ne doit pas être pris avec certains antiacides; risque de lymphome secondaire; les vaccins peuvent être moins efficaces

*Son utilisation dans le traitement de la ITP n'est pas largement approuvée

Sources: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017;42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol 2017;98:371–377; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Perspectives d'avenir

Plusieurs nouvelles thérapies sont à l'étude pour la prise en charge de la ITP, et notamment:

- Anticorps ciblant l'interaction CD40-CD154 entre les cellules B et T
- Traitements ciblant le récepteur Fc et le récepteur néonatal Fc
- Traitements ciblant la signalisation en aval après réticulation des récepteurs provoquée par la liaison d'anticorps (Syk kinase)
- Nouveaux agents permettant d'augmenter la production de plaquettes (nouveaux agents TRO-R et amifostine)

Des études cliniques doivent être menées afin de déterminer quels patients atteints de thrombocytopénie grave peuvent être pris en charge en toute sécurité sans traitement pharmacologique (Arnold 2015)

Les essais futurs sur le traitement de la ITP devraient peut-être porter davantage sur les manifestations hémorragiques et la morbidité associée que sur la correction de la numération plaquettaire: la numération plaquettaire est un paramètre comportant des limites, et ne permet pas nécessairement de prédire ou de définir le résultat clinique (Rodeghiero 2014)

En raison du vieillissement de la population et d'un risque accru de ITP avec l'avancée en âge, des essais cliniques sont nécessaires afin de disposer de données probantes relatives aux stratégies de traitement des patients âgés.

Un suivi adéquat des patients est nécessaire à long terme pour déterminer si une rechute a réellement été évitée ou si elle est simplement retardée (Neunert 2017)

Il faudra à l'avenir mettre au point des thérapies sur mesure qui pourront être appliquées aux patients à risque élevé de rechute (Neunert 2017)

L'efficacité du Rituximab semble être liée aux anticorps présents au niveau des plaquettes; la réalisation de dosages d'anticorps avant le traitement peut aider à individualiser le traitement, en indiquant les patients qui présentent des anticorps liés aux plaquettes (et donc potentiellement une meilleure réponse au Rituximab) (Porcelijn 2017)

Il existe actuellement une controverse quant au meilleur traitement de deuxième intention de la ITP. De nouvelles études sont nécessaires pour comparer l'efficacité, l'innocuité, l'impact sur la qualité de vie et le rapport coût-efficacité des différents traitements de deuxième intention (Lakshmanan 2012).

Références

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015:237-242

Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217

Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519

Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2017a; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971

Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F et al. Safety and efficacy of romiplostim in Splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. Haematologica 2017; 102:1342-1351

Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017b; 177:39-54

Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015; 41:395-404

Elgebaly As, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Appl Thromb Hemost 2016; 23(8):928-937

Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63

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

Hu MH, Yu YB, Huang YC, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia. Ann Hematol 2014; 93(6):1023-1029

Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763

Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-2835

Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. British Journal of Haematology 2014; 166(6):929-935

Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematology 2016; 173:844-856

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. Am J Hematol 2011; 86:980-984

Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? Blood Advances 2017; 1(24):2295-2301

Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:1547-1554

Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study. Acta Haematol 2016; 135:162-171

Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M et al. Lack of detecTableau platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. Blood 2017; 129:3389-3391

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015; 32:875-887

Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168-186

Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Le Presse Medicale 2014a; 43:e61-e67

Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014b; 52:16-24

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386-2393

Sun D, Shehata N, Ye XY et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2016; 128:1329-1335

Taylor A, Neave L, Solanki S et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol 2015; 171:625-630

Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. Blood 2014; 124:232

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. Obstetric Medicine 2016; 9(1):15-20

Quelques faits en bref

- Un traitement combiné à la méthylprednisolone et à l' immunoglobuline intraveineuse (IVIg) peut être efficace dans le traitement des saignements
- La toxicité associée aux corticostéroïdes semble être liée à la fois à la dose moyenne et à la durée cumulée d'utilisation
- Les réactions à la perfusion de Rituximab peuvent être minimisées par l'administration d'une prémédication
- Les patients recevant l'agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA) Eltrombopag doivent faire l'objet d'une évaluation des risques associés aux modifications de la fonction hépatique. Les patients recevant l'Eltrombopag ou le Romiplostim doivent être régulièrement évalués en termes d'événements thromboemboliques. Pour minimiser les effets secondaires transitoires qui surviennent avec l'administration d'IVIg, il est possible de ralentir la vitesse de perfusion, en particulier pendant les deux premières administrations.
- Aider les patients à mieux faire face à un diagnostic de ITP, s'assurer qu'ils comprennent bien la maladie, dissiper les mythes et corriger les idées fausses, offrir du soutien et diriger le patient vers les ressources d'aide.
- Une numération plaquettaire faible a été associée à une baisse de la qualité de vie liée à la santé (QVLS)

Module IV: Prise en charge globale du patient atteint de ITP

A. Traitement des hémorragies aiguës ou potentiellement mortelles

B. Gestion des effets secondaires du traitement

- a. Corticostéroïdes
- b. Rituximab
- c. Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)
- d. Autres agents

C. Sensibilisation des patients et des familles

D. Recommandations pour aider les patients à vivre avec la ITP: Considérations relatives à la qualité de vie

Introduction: prise en charge complète du patient atteint de ITP

La ITP est associée au stress physique et psychosocial chez les personnes touchées. Les infirmières et les autres professionnels de santé jouent deux rôles clés dans la prise en charge des patients atteints de ITP:

- un rôle pédagogique sur la ITP, sur les modalités de traitement et sur la prise en charge des effets secondaires; et
- un rôle de soutien pour aider les patients et les familles à faire face aux effets physiologiques et psychologiques de la ITP

Traitement des hémorragies aiguës ou potentiellement mortelles

Il peut être conseillé d'hospitaliser les patients dans les cas suivants:

1. hémorragie interne ou hémorragie mucocutanée profonde
2. numération plaquettaire inférieure à 10 x 10^9/l, avec antécédents de saignements ou de non-conformité importants
3. numération plaquettaire de 10 à 20 x 10^9/l et absence de réponse au traitement (Cuker 2010)

Le traitement des saignements dépend souvent de l'état du patient (les précautions les plus importantes étant prises chez les patients récemment diagnostiqués): une stratégie d'observation et d'attente peut être appliquée chez les patients qui ont souffert de ITP pendant une période prolongée.

Certaines données indiquent que la fonction plaquettaire observée chez les patients qui présentent des symptômes de saignements importants est susceptible d'être différente de celle des patients dont la numération plaquettaire est également faible, mais sans saignements (Middelburg 2016).

Les sites de saignements potentiellement mortels affichant une numération plaquettaire < 30 x 10^9/l sont notamment les suivants:

- zone intracrânienne
- zone gastro-intestinale
- zone génito-urinaire
- zone gynécologique
- épistaxis (Boral 2016)

Recommandations pour le traitement et la prise en charge des saignements:
Traitement combiné (tel que méthylprednisolone (500 mg à 1g/jour x 3) + IVIg 1 g/kg les jours 1 ± 2) (Arnold 2015)
Transfusions de plaquettes en présence de saignements potentiellement mortels, avec ou sans IVIg (Boral 2016)
Acide tranexamique comme traitement adjuvant; utile pour les hémorragies des muqueuses buccales, la ménorragie, avant les interventions dentaires (Cooper 2017 ; Matzdorff 2018)
Hormonothérapie en présence d'une hémorragie vaginale importante (Cooper 2017)

Gestion des effets secondaires des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes, seuls ou en association avec des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), constituent le traitement de première intention le plus souvent utilisé (Lakshmanan 2012). Étant donné que l'utilisation de corticostéroïdes à long terme entraîne des effets secondaires importants qui peuvent être plus importants que les bénéfices retirés, ces agents sont habituellement prescrits comme traitement à court terme (3 à 4 semaines). Les toxicités des corticostéroïdes semblent être liées à la fois à la dose moyenne et à la durée cumulée d'utilisation (Liu 2013). La dose de corticostéroïdes doit être diminuée progressivement plutôt qu'interrompue. Voir le Module 3, Tableau 9, pour plus d'informations sur les effets secondaires des corticostéroïdes]

Tableau 1: Gestion des effets secondaires précoces et tardifs des corticostéroïdes

Effet secondaire	Remarques	Prise en charge
Risque d'infection	Sensibilité accrue aux infections fongiques et virales invasives	Fournir des informations sur les signes/symptômes d'infection, et sur les personnes à contacter en cas d'infection
Bouffées de chaleur/ transpiration		Utilisation de vêtements froids, de sacs de glace, de vêtements à plusieurs couches, maintien d'une bonne hydratation
Fatigue		Conseiller au patient d'adapter ses activités en conséquence, pour faire face à la fatigue
Changements de personnalité Sautes d'humeur Troubles du sommeil	Survenue précoce	Fournir au patient ou à sa famille des conseils et des informations sur les changements d'humeur, qui peuvent être graves; administration des corticostéroïdes le matin plutôt que le soir, diminution de la dose
Ostéoporose, fractures		Scintigraphie osseuse de base si le patient est à risque ou si un traitement à long terme (>6 mois) est prescrit; suppléments de calcium; exercice physique, exposition quotidienne au soleil (augmenter l'absorption de vitamine D)
Prise de poids		Évaluation de l'apport alimentaire; encourager l'activité physique
Myopathie	Plus fréquente aux doses ≥10 mg/ jour	Arrêt/réduction du traitement
Edème		Léger: Limitation de l'apport en sel, surélévation des membres, bas élastiques de compression, augmentation de l'activité physique Modéré/grave: Traitement diurétique
Cheveux clairsemés, alopécie; hirsutisme		Fournir des informations sur les changements possibles au niveau des cheveux, conseiller d'éviter les traitements capillaires et le coiffage excessifs
Ulcère gastrique, dyspepsie	Le risque augmente avec l'utilisation concomitante d'AINS	Conseiller au patient de prendre des stéroïdes en mangeant le matin, d'éviter les aliments gras, frits et très acides; surélever la tête du lit en cas de dyspepsie nocturne; prophylaxie avec antiacides, inhibiteurs des récepteurs H2, inhibiteurs de la pompe à protons
Dermatoses acnéiformes		Légères: Conseiller de se laver le visage deux fois par jour avec un exfoliant, de maintenir les zones affectées propres Modérées/graves (papules kystiques ou infectées): Traitement topique pharmacologique
Cataractes, glaucome	La cataracte est une complication tardive; les lésions nerveuses dues à une pression intraoculaire accrue sont souvent permanentes	Dépistage des patients à risque (antécédents personnels ou familiaux de glaucome, diabète, myopie, maladie du tissu conjonctif)
Taux élevé de sucre dans le sang		Conseiller au patient de se soumettre à une surveillance régulière de la glycémie; fournir des informations sur les symptômes de l'hyperglycémie
Hyperglycémie	Se produit dans les heures suivant l'exposition au médicament; s'améliore généralement avec la réduction de la dose et s'inverse avec l'arrêt du traitement.	Légère: Conseils nutritionnels pour éviter les glucides/sucres simples; perte de poids; augmentation de l'exercice physique Modérée: Surveillance étroite du glucose, commencer à prendre des hypoglycémiants oraux si nécessaire Grave: Évaluer l'utilisation des corticostéroïdes, commencer l'insuline si nécessaire
Amincissement de la peau Détérioration de la cicatrisation des plaies		Protéger la peau contre les ecchymoses et les blessures en portant des manches longues, faire attention lors des activités; nettoyer les déchirures cutanées avec de l'eau stérile
Inhibition de la fonction surrénale	Les symptômes peuvent être détectés pour la première fois à la suite d'un stress physiologique	Veiller à être attentif à l'apparition de symptômes à la suite d'une maladie, d'une chirurgie ou d'une blessure
Maladies cardiovasculaires Dyslipidémie	Risque accru avec les doses ≥7,5 mg/jour	Évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire; surveiller régulièrement les taux de lipides

AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens
Adapté à partir de: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63; Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30; Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Tableau 2: Gestion des effets secondaires courants du Rituximab

Effet secondaire	Prise en charge
Hypogammaglobinémie	Sur plusieurs traitements; surveiller les taux sériques d'immunoglobulines avant et périodiquement après l'administration du Rituximab
Réactions à la perfusion (éruITPon cutanée, urticaire, fièvre, myalgie, maux de tête, vomissements, hypertension transitoire)	Prémédication avec antihistaminiques et antipyrétiques 30 minutes avant l'administration; hydratation adéquate; surveiller les électrolytes et la fonction rénale
Infection	Contre-indiqué chez les patients atteints d'hépatite B connue; vaccin contre la grippe saisonnière, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza avant le début du traitement.
Malignités secondaires	Fournir des informations sur la survenue possible de tumeurs malignes secondaires; encourager des évaluations de suivi régulières
Embolie pulmonaire	Avertir le patient des signes et symptômes (essoufflement inexpliqué, difficulté à respirer, douleur thoracique, toux, toux avec sang); fournir les coordonnées des services d'urgence
Pneumonie	Avertir le patient des signes et symptômes (essoufflement, toux)
Hémorragie du système nerveux central	Les symptômes varient selon l'endroit et l'importance des saignements; ils peuvent comprendre des maux de tête, un abattement, de la confusion; avertir le patient afin qu'il signale tout symptôme

Adapté à partir de: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tableau 3: Gestion des effets secondaires courants des agonistes de la thrombopoïétine

Effet secondaire	Prise en charge
Eltrombopag (administration orale)	
Augmentation de l'ALT	Test de base des enzymes hépatiques, surveillance tout au long du traitement, surveillance plus étroite chez les patients présentant des facteurs de risque connus; examen oculaire avec suivi régulier; évaluation et révision régulières de la dose et du mode d'administration
Céphalées, nasopharyngites, infections des voies respiratoires supérieures	Évaluer et gérer les symptômes individuellement; fournir des informations pour alerter le patient sur les symptômes possibles et indiquer des stratégies de prise en charge adaptées au patient
Formation de cataracte (potentiellement)	Conseiller au patient d'effectuer régulièrement un examen oculaire
Les deux agents	
Formation de réticuline de la moelle osseuse, risque de fibrose de la moelle osseuse	Surveiller la NFS avec différentiel; frottis sanguins périodiques; Interrompre le traitement en cas de changements importants de morphologie cellulaire ou si les taux de plaquettes augmentent de façon excessive.
Risque accru de thromboembolie	Évaluer les risques associés aux événements thromboemboliques; donner des conseils sur les risques et les symptômes d'embolie et inviter à consulter immédiatement un médecin si des symptômes surviennent; faire preuve de prudence lors de l'administration du produit à des patients ayant des antécédents cardiaques ou des stents, surveiller plus étroitement les patients présentant ≥1 facteur de risque.
Romiplostim (injection sous-cutanée)	
Maux de tête, fatigue, épistaxis, arthralgie, étourdissements	Administrer du paracétamol en cas de besoin, éviter l'aspirine et les AINS, car ils peuvent interférer avec la fonction plaquettaire.
Réactions d'hypersensibilité	Avertir le patient de la possibilité d'un tel événement; lui administrer une prémédication, en cas de besoin
Infections des voies respiratoires supérieures	Avertir le patient de la possibilité de cet effet secondaire; lui conseiller d'éviter les personnes ayant une infection connue, et de veiller à ne pas transmettre l'infection à d'autres personnes

ALT, alanine aminotransférase; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens
Sources: Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707; Eltrombopag Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc; Romiplostim Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc

Tableau 4: Gestion des effets secondaires courants d'autres agents utilisés pour traiter la ITP

Agent	Effets secondaires	Prise en charge
Anti-D (Immunoglobuline Rh [RHIg])*	Maux de tête, fièvre, frissons, nausées, vomissements; coagulation intravasculaire disséminée (rare); hémolyse intravasculaire (rare); insuffisance rénale (rare)	Administrer du paracétamol au besoin
Azathioprine	Abattement, transpiration, augmentation des transaminases (incidence généralement faible ou légère); neutropénie, pancréatite	Surveiller les signes/symptômes d'infection; demander au patient d'être vigilant pour prévenir et reconnaître l'infection; surveiller la numération leucocytaire; surveiller les taux d'enzymes hépatiques
Cyclosporine A	Augmentation de la créatinine sérique, hypertension, fatigue, paresthésies, hyperplasie gingivale, myalgie, dyspepsie, hypertrichose, tremblements (modérés mais passagers); insuffisance rénale; hypertension	Ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale connue; faire preuve de prudence lors de l'administration à des patients âgés
Cyclophosphamide*	Insuffisance médullaire osseuse; cancer de la vessie et leucémie secondaire (rare)	Surveiller les signes/symptômes d'infection; demander au patient d'être vigilant pour prévenir et reconnaître l'infection; surveiller la numération globulaire
Danazol*	Anomalies de la fonction hépatique; prise de poids, myalgie, perte de cheveux, acné, hypercholestérolémie, transaminite	Surveiller la fonction hépatique en cas d'administration à long terme
Dapsone	Distension abdominale, anorexie, nausées, méthémoglobinurie, anémie hémolytique chez les patients déficients en glucose-6-phosphate-déhydrogénase (rare et soignable/réversible); éruption cutanée (grave)	Prudence lors de l'administration aux patients des pays méditerranéens (Africains)
Hydroxychloroquine*	Effets multiples sur le système immunitaire	Surveiller les signes/symptômes d'infection; demander au patient d'être vigilant pour prévenir et reconnaître l'infection
Immunoglobulines (IVIg)	Maux de tête (légers); bouffées de chaleur, fièvre, frissons, fatigue, nausées, diarrhée, variations de la tension artérielle, neutropénie (tous transitoires), tachycardie, insuffisance rénale, méningite aseptique, thrombose, réactions anaphylactiques chez les patients présentant une déficience en IgA (rare)	Effets secondaires transitoires: lenteur de la perfusion, en particulier lors des deux premières administrations d'IVIg; informer le patient des réactions anaphylactiques possibles et lui demander d'alerter le personnel soignant si elles surviennent.
Mycophénolate mofétil* (MMF)	Troubles gastro-intestinaux (nausées, perte d'appétit, diarrhée, vomissements); risque d'infection (infections bactériennes, fongiques, protozoaires et virales nouvelles ou réactivées, y compris les infections opportunistes); céphalées (peuvent entraîner une limitation de la dose); cancers secondaires	Surveiller les signes/symptômes d'infection; demander au patient d'être vigilant pour prévenir et reconnaître l'infection

*Son utilisation dans le traitement de la ITP n'est pas largement approuvée; l'utilisation et les doses dépendent des pratiques des centres de traitement individuels

Sources: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol 2017;98:371–377; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Sensibilisation des patients et des familles

Les infirmières et les autres professionnels de santé jouent un rôle clé dans la sensibilisation des patients et de leur famille à la prise en charge de la ITP (incidence sur le mode de vie et les relations, possibilités de traitement et bénéfices associés, effets secondaires, posologie, voies d'administration et durée, façon dont les patients peuvent gérer le traitement et ses effets secondaires).

Tableau 5: Mesures pédagogiques permettant d'aider les patients à mieux vivre avec la ITP

Thème	Points clés de la sensibilisation
Diagnostic	Fournir un aperçu général de la ITP (physiopathologie, évolution de la maladie) Vérifier la compréhension de la ITP par le patient, dissiper les mythes et corriger les idées fausses Fournir des informations sur la raison d'être et l'interprétation des tests de diagnostic Discuter des changements possibles de mode de vie, de la nécessité de vivre dans un environnement sécurisé et de pratiquer ses activités en toute sécurité, afin d'éviter/prévenir les blessures Présenter les ressources disponibles et en discuter afin d'aider les patients/familles en matière de soutien psychosocial et de méthodes de réduction des risques [voir Ressources]
Traitement	Discuter des médicaments: dose, horaire, mécanisme d'action, effets secondaires, précautions, interactions médicamenteuses S'assurer que le patient/aidant comprend bien les informations fournies sur les médicaments Transmettre des informations sur les personnes à contacter en cas d'événement indésirable
Fatigue	Expliquer les causes possibles (administration de corticostéroïdes, par exemple) Encourager la pratique d'une activité physique régulière (yoga, par exemple) Conseiller au patient de planifier et de prioriser ses activités quotidiennes Conseiller au patient de dormir et de se reposer suffisamment Possibilité de recommandation à un kinésithérapeute
Saignement	Réduire le risque de saignement pendant les activités [voir le tableau 6] Montrer des façons d'appliquer une pression sur les sites de saignement ou de ralentir/arrêter le saignement en appliquant de la glace sur la zone concernée Conseiller au patient de transporter de l'acide aminocaproïque ou de l'acide tranexamique pour permettre de prévenir et de réduire les saignements Garder à portée de la main les traitements pour saignements de nez en vente libre Sensibiliser le patient à la nécessité de prélèvements sanguins et d'analyses de laboratoire fréquents pour surveiller la numération plaquettaire Fournir des informations sur les appareils fonctionnels permettant de minimiser les traumatismes et les risques de contusions si les patients présentent un risque de chute

Adapté à partir de: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Recommandations pour aider les patients à mieux vivre avec la ITP: Considérations relatives à la qualité de vie

La ITP a un effet non seulement sur l'état physique du patient, mais aussi sur son bien-être général. En plus des manifestations cliniques liées aux saignements, certains patients éprouvent une fatigue invalidante, ont peur de saigner, limitent leurs activités de la vie quotidienne, se mettent en retrait de leurs activités (professionnelles tout comme récréatives) et subissent une baisse de leur qualité de vie (McMillan 2008). En fait, la qualité de vie chez les patients atteints de ITP est pire que la qualité de vie de la population générale. Pour certains, elle peut être pire que la qualité de vie déclarée chez les patients atteints de maladies chroniques (telles que l'hypertension, l'arthrite ou certains cancers) (McMillan 2008).

Une numération plaquettaire plus faible a été associée à une baisse de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) (Mathias 2007). L'un des nouveaux traitements de la ITP (le Romiplostim) a été associé à une amélioration de la qualité de vie par rapport au traitement standard (Kuter 2010).

Les infirmières et les autres professionnels de santé peuvent aider les patients et leur famille à faire face aux effets physiologiques et psychologiques de la ITP en offrant un soutien en termes d'écoute active et de questions, en fournissant des informations et en les orientant vers les ressources appropriées [voir la section Ressources].

Tableau 6: Recommandations pour aider les patients à mieux vivre avec la ITP	
Thème	**Recommandation**
Prise de médicaments (hors traitement de la ITP)	Éviter les médicaments qui peuvent potentiellement affecter la numération plaquettaire (anticoagulants, anti-inflammatoires, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire); surveiller étroitement les patients qui ont besoin d'anticoagulants pour gérer d'autres pathologies. Utiliser des médicaments contenant de l'acétaminophène pour soulager la douleur et la fièvre
Relations sexuelles	Sans restriction, il convient toutefois de faire preuve de prudence si la numération plaquettaire est faible et/ou si le patient présente un saignement actif
Activités physiques	Éviter toute activité comportant un risque élevé de blessure (sports de combat et de contact) ; porter des gants pour travailler avec des couteaux ou d'autres outils et pour jardiner; porter des vêtements de protection (casque, genou, coude ou poignet).
Hygiène personnelle	Utiliser une brosse à dents souple; éviter de passer le fil dentaire en cas de saignements de la bouche; faire pratiquer régulièrement des bilans dentaires; utiliser un rasoir électrique; combattre la constipation, ne pas utiliser de suppositoires ou de lavements.
Voyages	Voyages en avion: faire les exercices recommandés en vol pour prévenir la thrombose veineuse profonde, porter des bas de contention, éviter l'alcool et boire beaucoup d'eau.
Autres précautions	Porter un bracelet d'alerte médicale ou d'identification; prendre avec soi une fiche d'informations médicales fournissant des renseignements sur la prise en charge de la ITP.
Adapté à partir de: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666	

Tableau 7: Numération plaquettaire suggérée pour les pratiques médicales*	
Procedure	**Platelet Count**
Pratiques minimalement invasives*	En général, la numération plaquettaire n'est pas un bon prédicteur de saignement; la transfusion prophylactique de plaquettes n'est pas recommandée avec une numération plaquettaire >30 x 10^9/L
Nettoyage dentaire	>20-30 x 10^9/L
Extraction de dent (simple)	>30 x 10^9/L
Chirurgie mineure	>50 x 10^9/L
Chirurgie lourde	>80 x 10^9/L
*Comprend: biopsies du foie et des reins, ponction lombaire, pose d'un cathéter central, bronchoscopie, endoscopie GI, thoracentèse et paracentèse Sources: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30	

Tableau 8: Facteurs liés à la maladie susceptibles d'avoir un effet sur la qualité de vie
Symptômes non hémorragiques associés à la ITP: troubles cognitifs, fatigue, abattement, dépression
Risque accru d'infection
Caractère long et chronique du traitement
Effets secondaires du traitement (en particulier ceux liés aux corticostéroïdes)
Stigmatisation sociale liée aux hématomes visibles
Risque accru de survenue de co-morbidités au cours du traitement (risque accru de saignement dû au traitement anticoagulant)
Temps consacré aux visites chez le médecin, aux traitements, aux hospitalisations
Diminution possible de la productivité
Coûts des traitements
Changements/limitations lié(e)s à la maladie au niveau du mode de vie, des activités de loisirs, des voyages
Source: Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Références

Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217

Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519

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

Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. ASH Education Book 2010; 2010:377-384

Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63

Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763

Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol 2017; 98:371–377

Mathias SD, Bussel JB, George JN et al. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. Clin Ther 2007; 29:950-962

Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2008; 83: 150–154.

Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H et al. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. Hematology 2016; 21:549-551

Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Healthrelated quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. Curr Med Res Opin 2008; 24: 2767– 76

Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Quelques faits en bref

- En général, les enfants n'ont pas besoin de traitement pour la thrombocytopénie immunitaire ITP, à moins d'avoir des saignements actifs; dans la majorité des cas, la ITP disparaît spontanément.
- L'incidence de la ITP chez les enfants est faible, avec un risque peu élevé de saignement intracrânien et un risque de saignement grave d'environ 20%.
- Plusieurs directives cliniques destinées aux professionnels des soins de santé recommandent un traitement pharmacologique fondé sur les saignements et l'observation (sans administration de médicaments) chez les enfants récemment diagnostiqués et ne présentant pas de saignements graves.
- Le dilemme rencontré lors du traitement des enfants est la variation de la tendance aux saignements chez les patients, malgré une numération plaquettaire aussi faible chez les uns que chez les autres.
- Les corticostéroïdes sont souvent recommandés comme traitement de première intention chez les enfants.
- Un traitement prolongé par administration de corticostéroïdes peut avoir des effets secondaires à plus long terme, par exemple inhibition de la croissance et ostéoporose.
- Les IVIg sont fréquemment utilisés pour traiter les saignements chez les enfants.
- Le diagnostic de ITP peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des enfants et de leur famille.

Module V: Thrombocytopénie immunitaire chez l'enfant

A. Introduction: La ITP chez l'enfant

B. Physiopathologie et incidence

C. Présentation clinique

D. Diagnostic et diagnostic différentiel

E. Conséquences des manifestations cliniques de la ITP: risque de saignement

F. Traitement

1. Traitement de première intention
2. Traitement de deuxième intention
3. Traitement de la maladie chronique
4. Traitement des saignements

G. Gestion des effets secondaires du traitement

1. Gestion des effets secondaires courants des corticostéroïdes
2. Gestion des effets secondaires courants des agonistes des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine

H. Prédicteurs de la rémission

I. Qualité de vie liée à la santé

J. Perspectives d'avenir

Introduction: La thrombocytopénie immunitaire chez l'enfant

La thrombocytopénie immunitaire ITP est habituellement une maladie aiguë qui se résout spontanément chez l'enfant; seuls 20% à 25% des enfants développeront une maladie chronique (numération plaquettaire <100 x 10^9/l pendant plus de 12 mois) (Rodeghiero 2009). Malgré le caractère relativement bénin et transitoire de la ITP chez la plupart des enfants, on constate que le diagnostic, les ecchymoses importantes, les saignements et les limitations appliquées aux activités scolaires et sportives peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) du patient et de sa famille (Cooper, 2017; Yacobovitch 2013).

Physiopathologie et incidence

Chez les enfants, la ITP est généralement précédée d'une maladie fébrile, et on présume qu'elle est déclenchée par une infection virale aiguë ou après une vaccination. L'incidence de la ITP chez les enfants et les adolescents est de 0,2 à 0,7 nouveau cas pour 10000/an (Provan 2015).

- Des études menées en Allemagne, au Royaume-Uni et en Scandinavie font ressortir que l'incidence de la ITP chez les enfants se situe entre 2,2 et 5,3 pour 10000 dans ces pays (Mathias 2016).
- Environ 5000 nouveaux cas de ITP pédiatrique sont diagnostiqués chaque année aux États-Unis (Segal 2006).

La ITP étant souvent un trouble chronique chez l'adulte, de 70% à 80% des cas pédiatriques disparaissent spontanément dans un délai de 6 mois.

- La ITP persiste sous forme chronique dans les 20% restants environ (définition: numération plaquettaire <100000 x 10^9/l pendant plus de 12 mois) (Rodeghiero 2009).

[Voir le module 1 pour plus d'informations sur la physiopathologie de la ITP]

Présentation clinique

La ITP chez les jeunes enfants présente habituellement des symptômes hémorragiques aigus, qui surviennent souvent après une infection (Matzdorff 2018).

- L'épistaxis est le symptôme le plus courant, suivi des saignements cutanés et mineurs des muqueuses.
- L'incidence des saignements intracrâniens chez les enfants est très faible: < 1% (Cooper 2017).

[Voir le Module 2 pour plus d'informations sur la présentation clinique]

Diagnostic et diagnostic différentiel

D'autres formes de thrombocytopénie peuvent imiter la ITP et la ITP secondaire (en particulier lorsque la diminution de la numération plaquettaire est le seul résultat de laboratoire disponible). Il est important d'écarter la leucémie lymphocytaire aiguë et l'insuffisance médullaire primaire comme causes de saignement, d'ecchymoses et de purpura.

L'examen physique du patient comprend l'évaluation des sites potentiels de saignement (cutanés et muqueux) et l'identification des signes suggérant une ITP secondaire ou d'autres pathologies.

Les études de laboratoire comprennent:

- hémogramme (appelé Numération Formule Sanguine (NFS) dans certains pays), volume plaquettaire moyen, frottis sanguin périphérique, numération plaquettaire réticulée (détermine la cause de la ITP: insuffisance médullaire osseuse ou destruction des plaquettes).

[Voir le Module 2 pour plus d'informations sur le diagnostic et les procédures de diagnostic]

Conséquences des manifestations cliniques de la ITP: Risque de saignement

Le risque de saignement intracrânien ou d'hémorragie chez les enfants présentant une ITP chronique ou récemment diagnostiquée, tel que rapporté dans le cadre d'examens systématiques, était de 0,4% et le risque de saignement grave de 20% (Neunert 2015).

Les prédicteurs d'hémorragie grave incluent:

- Thrombocytopénie grave (numération plaquettaire < 10 à 20 x 10^9/l)
- ITP diagnostiquée récemment
- Saignements mineurs antérieurs (Neunert 2015)

Traitement de la ITP chez l'enfant: Présentation

Il existe une grande disparité quant à savoir quel est le moment optimal de traitement de la ITP chez les enfants, et quant aux agents à utiliser. Cependant, à la lumière de la rareté des saignements graves, de l'absence de preuves que le traitement permet d'éviter les saignements graves (et en tenant compte des coûts et des toxicités connus du traitement), l'observation seule est souvent recommandée chez les enfants asymptomatiques ou présentant des symptômes minimaux de ITP diagnostiquée récemment, indépendamment de la numération plaquettaire (Cuker 2016).

Les situations individuelles (âge, prédisposition aux blessures, anxiété des parents, proximité du centre médical ou environnement psychosocial), doivent être prises en considération au moment de déterminer le moment opportun pour déclencher le traitement.

Le but du traitement, en cas de besoin, est d'augmenter rapidement la numération plaquettaire, tout en réduisant au minimum le risque d'effets indésirables.

Les directives britanniques (Granger 2012), de l'American Society of Hematology (ASH) (Neunert 2011) et d'un groupe de travail international (Rodeghiero 2013) recommandent un traitement pharmacologique en fonction des saignements et de l'observation, et de ne pas prescrire de traitement médicamenteux aux patients récemment diagnostiqués, ne présentant pas de saignements graves.

- Malgré ces recommandations, de nombreux centres traitent régulièrement les enfants dont la numération plaquettaire est < 20 x10^9/l.
- Par contre, une étude a fait état d'un recours à l'observation seule dans 71% des cas de ITP pédiatrique récemment diagnostiqués; la présence d'une thrombocytopénie et d'ecchymoses était la principale raison du déclenchement d'un traitement (Schultz 2014).
- Dans cette étude, l'observation seule n'a pas entraîné d'augmentation lors du traitement suivant ou d'augmentation des symptômes de saignement tardif (Schultz 2014).

Le dilemme rencontré lors du traitement des enfants est la grande variation de la tendance aux saignements chez les patients, malgré une numération plaquettaire aussi faible chez les uns que chez les autres (2015).

[Voir le module 3 pour plus d'informations sur les types de traitement, et le module 4 pour plus d'informations sur la prise en charge des patients atteints de ITP]

Traitement de première intention

Les recommandations en matière de traitement de première intention chez les patients pédiatriques incluent:

- Corticostéroïdes, immunoglobulines intraveineuses (IVIg) ou anti-D, agents immunodépresseurs (rituximab) ou agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (AR-TPO).
- A faibles doses, le MMF peut être bénéfique (Cooper 2017).
- Le ritixumab peut être bénéfique pour les enfants qui ne répondent pas aux stéroïdes ou qui ont besoin de doses élevées de stéroïdes (Grace 2018).

Traitement de deuxième intention

Les indications, le moment et le choix du traitement de deuxième intention, en cas de besoin, sont complexes et très variables (Neunert 2008).

Les facteurs identifiés par les médecins comme étant importants lors du choix d'un traitement de deuxième intention sont les suivants:

- Âge particulier du patient/des parents
- Effets secondaires liés au traitement
- Toxicité à long terme
- Facilité d'administration
- Possibilité de rémission
- Efficacité perçue (Grace 2018)

Les différents choix de traitement de deuxième intention chez les enfants comprennent:

Rituximab

Thérapie immunosuppressive orale

Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)

Agents immunomodulateurs

Traitements de première intention intermittents (IVIg ou corticostéroïdes, par exemple)

Splénectomie (Grace 2018 ; Kim 2017)

Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques appuyant la sélection du «meilleur» traitement de deuxième intention chez les patients pédiatriques atteints de ITP.

Une étude de cohorte prospective (observationnelle, longitudinale) menée auprès de médecins traitants a permis d'identifier leurs préférences pour les traitements individuels de deuxième intention et les raisons pour lesquelles ils préfèrent ces traitements.

Traitement	Raison de la préférence*
Rituximab	Possibilité de rémission à long terme; préférence patient/parentale; confort du médecin; toxicité minimale à long terme; profil des effets secondaires
Thérapie immuno-suppressive orale	Facilité d'administration; toxicité minimale à long terme; confort du médecin; profil des effets secondaires; observance prévue; préférence du patient/parent
Romiplostim	Profil des effets secondaires; efficacité perçue; préférence du patient/parent; confort du médecin; toxicité minimale à long terme; conformité prévue
Eltrombopag	Facilité d'administration; profil des effets secondaires, toxicité minimale à long terme; préférence du patient/des parents; conformité prévue

*Préférences affichant > 40% des réponses
Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematology 2018; 93:882-888

Traitement de la maladie chronique

La ITP chronique a été définie comme une maladie persistant plus de 12 mois après le diagnostic (Rodeghiero 2009). En raison du faible risque de saignement chez les enfants (même dans les cas de thrombocytopénie persistante ou chronique grave), l'observation peut s'avérer préférable au traitement dans les cas asymptomatiques ou peu symptomatiques (Cuker 2016).

Toutefois, parmi les enfants qui développent une ITP chronique, un pourcentage d'entre eux présentera des symptômes de saignement importants ou un risque de saignement nécessitant la poursuite du traitement.

Il n'y a pas de consensus sur le traitement de la ITP chronique chez l'enfant. Les possibilités de traitement sont les suivantes:

- Le rituximab, les agents immunodépresseurs oraux, les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA) et la splénectomie

Une étude clinique a fait ressortir que l'eltrombopag était parvenu à améliorer la numération plaquettaire (≥50 x 10^9/l), à réduire la gravité des saignements et à permettre la diminution (voire l'arrêt) des traitements concomitants de la ITP (Kim 2017).

Dose initiale suggérée d'eltrombopag:

- 25 mg/jour chez les enfants de 1 à < 6 ans
- 50 mg/jour chez les enfants de plus de 6 ans
- Diminution de 50% de la dose initiale chez les patients originaires d'Asie de l'Est (Kim 2017).

Dans une étude de phase 3 en double aveugle, le romiplostim a induit un taux élevé de réponse plaquettaire, et aucun nouveau signal d'innocuité chez les enfants atteints de ITP chronique (Tarantino 2016).

- Dans cette étude, la dose hebdomadaire de romiplostim a été ajustée, passant de 1 µg/kg à 10 µg/kg, pour obtenir une numération plaquettaire cible de 50 à 200 × 10^9/l (Tarantino 2016).
- Sur 6 ans, plus de 90% des enfants de l'étude ont obtenu une réponse plaquettaire (la plupart ayant répondu à ≥ 75% du temps avec une dose hebdomadaire moyenne de 4,8 µg/kg) (Tarantino 2016).

Traitement des saignements

La plupart des enfants ne présentent que des saignements légers sous forme d'ecchymoses et de pétéchies; le risque d'hémorragie grave est lié à la durée de la thrombocytopénie caractérisée, et est très variable (Neunert 2015).

Une étude descriptive (un peu plus ancienne) sur les saignements chez les enfants a montré que les transfusions de plaquettes étaient relativement rares. La prise en charge des saignements impliquait le plus souvent l'administration de stéroïdes et d'IVIG (Neunert 2013). Dans les cas de saignements très abondants, des concentrés plaquettaires peuvent être transfusés (Matzdorff 2018).

Il est possible d'utiliser l'eltrombopag pour traiter les saignements réfractaires sévères au moment de la consultation (Kim 2017).

Gestion des effets secondaires du traitement

Tableau 1: Management of Common Side Effects of Corticosteroids

Effets secondaires	Remarques	Prise en charge
Retard de croissance	La dexaméthasone et la bétaméthasone sont associées à un retard de croissance et de puberté (la prednisolone présente un risque moindre).	Surveiller la croissance tous les 6 mois et tracer la courbe de croissance
Inhibition de la fonction surrénale	Cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne chez les enfants; symptômes non spécifiques, l'exposition au stress physiologique peut entraîner une crise surrénalienne.	Les symptômes d'une crise surrénalienne comprennent l'hypotension, le choc, la perte de conscience, la léthargie, l'hypoglycémie inexpliquée, les crises convulsives (voire la mort), arrêter les corticostéroïdes.
Hyperglycémie, diabète		Surveiller étroitement la glycémie à jeun; informer le patient ou ses parents des signes et symptômes de l'hyperglycémie.
Syndrome de Cushing	Les caractéristiques distinctives comprennent un retard ou un ralentissement de la croissance, associé à une prise de poids, à une pléthore faciale, à une augmentation de la pilosité fine duveteuse, à un visage plus arrondi, à un diabète	Diminution graduelle de la dose de corticostéroïdes
Ostéoporose	Peut entraîner une augmentation du risque de fractures osseuses	Effectuer une série de tests de densité minérale osseuse pour évaluer les risques; évaluer l'apport en calcium et en vitamine D, les maux de dos, l'activité physique à long terme; encourager une alimentation adéquate, le maintien d'un poids de santé et la pratique d'une activité physique régulière.

Sources: Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Tableau 2: Gestion des effets secondaires courants des agonistes de la thrombopoïétine

Effets secondaires	Remarques	Prise en charge
Eltrombopag (administration orale)		
Céphalées, infection des voies respiratoires supérieures, nasopharyngite, diarrhée, transaminite	Manifestations très courantes	Évaluer et gérer les symptômes individuellement; fournir des informations pour alerter le patient/ses parents sur les symptômes possibles et indiquer des stratégies de prise en charge adaptées
Risque de toxicité hépatique grave et potentiellement mortelle	Légère toxicité hépatique signalée dans des essais pédiatriques; correction après l'arrêt du traitement Avertissement «boîte noire» en cas de risque de toxicité hépatique grave/menaçant le pronostic vital	Réalisation de tests de la fonction hépatique et du taux de bilirubine avant le début du traitement, répéter les tests une fois par mois
Formation de cataracte (potentiellement)	Données cliniques peu concluantes à l'appui d'un risque accru de développement ou de progression de la cataracte chez l'enfant	Dépistage et examens de suivi oculaire chez les enfants exposés de façon importante aux corticostéroïdes
Thrombose (potentiellement)	Les adolescents présentant d'autres facteurs de risque peuvent être exposés à un risque plus élevé	Évaluer le risque de thrombose avant le début du traitement
Carence en fer (potentiellement)		Administrer une supplémentation en fer si une carence en fer se développe et qu'aucune autre cause n'est identifiable (espacer la posologie si deux médicaments sont prescrits)
Romiplostim (injection sous-cutanée)		
Maux de tête, fatigue, épistaxis, arthralgie, étourdissements		Administrer du paracétamol en cas de besoin, éviter l'aspirine et les AINS, car ils peuvent interférer avec la fonction plaquettaire.

Réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée, urticaire, angio-œdème)		Fournir aux soignants des informations sur les signes et les symptômes; fournir une prémédication
Infection des voies respiratoires supérieures, rhinite	Manifestations très courantes Plus fréquentes chez les enfants	Éviter les personnes dont l'infection est connue; gérer les symptômes; prévenir le risque de propagation de l'infection
Douleurs abdominales supérieures, douleurs oropharyngées	Plus fréquentes chez les enfants	Fournir aux soignants des informations sur les signes et les symptômes, ainsi que des conseils sur les mesures à prendre pour soulager la douleur
Sources: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Advances 2017; 2:454-461; https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc; https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc		

[Voir le Module 3 pour plus d'informations sur les traitements et les effets secondaires de ces derniers]

Prédicteurs de rémission

L'analyse des données de registre du Groupe Intercontinental Cooperative ITP Study Group a permis d'identifier les facteurs suivants comme prédictifs de la rémission d'une maladie à 12 et 24 mois chez les enfants atteints de ITP (Bennett 2016):

- Le sexe et la numération plaquettaire au moment du diagnostic n'étaient pas significativement corrélés à la rémission
- Association significative entre la rémission à 12 mois et un âge plus jeune, entre un taux de saignement plus élevé au moment du diagnostic et un traitement (administré au moment du diagnostic) composé d'une combinaison d' IgIV et de corticostéroïdes
- La rémission à 24 mois a été associée à un âge plus jeune et au traitement par les IVIg et les corticostéroïdes au moment du diagnostic
- Les patients d'un âge < 1 an étaient les plus susceptibles d'obtenir une rémission à 12 et à 24 mois

Une étude de cohorte prospective réalisée en France (à l'échelle nationale) a également permis d'identifier qu'un âge précoce, une numération plaquettaire faible et, dans une moindre mesure, le sexe masculin, étaient des prédicteurs de résultats plus favorables (Grimaldi-Bensouda 2017).

Qualité de vie liée à la santé chez les enfants atteints de ITP

Une ITP récemment diagnostiquée peut avoir un impact significatif sur la QVLS chez les enfants et leur famille

- Les enfants peuvent se sentir limités dans leurs activités
- La surveillance étroite, la restriction d'activité et l'apparition de saignements graves peuvent contribuer à l'anxiété des parents et donc à une diminution de la QVLS chez l'enfant
- Les saignements importants au niveau de la peau peuvent être source de gêne (Heitink-Polle 2014)

La QVLS chez l'enfant semble être liée à l'évolution clinique de la ITP (rétablissement dans les 3 à 6 mois par rapport à une évolution chronique) plutôt qu'à la gravité des saignements ou au mode de traitement (Heitink-Polle 2014)

- Aucune différence de QVLS n'a été constatée entre les enfants recevant un traitement aux IVIg et ceux traités par observation uniquement (Heitink-Polle 2014)

Les résultats d'une étude exploratoire suggèrent une amélioration de la QVLS chez les enfants et une réduction de la charge de travail de leurs parents à la suite d'un traitement par romiplostim (Mathias 2016)

[Voir le Module 4 pour obtenir des informations détaillées sur la prise en charge du patient atteint de ITP]

Perspectives d'avenir

Comme les médecins se réfèrent souvent aux préférences personnelles et aux caractéristiques thérapeutiques individuelles, il est nécessaire de fournir des choix thérapeutiques s'appuyant sur des données probantes pour le traitement des maladies à un stade précoce, par le biais d'essais cliniques randomisés.

Des essais cliniques sont également nécessaires pour identifier les populations pédiatriques qui seront les plus à même de bénéficier de l'utilisation de la TPO-RA (ainsi que des nouvelles stratégies posologiques de ces agents et des essais comparatifs des résultats liés aux patients avec ces options thérapeutiques comparées aux autres).

Les TPO-RA ont des effets potentiellement curatifs, et peuvent s'avérer bénéfiques comme traitement de première intention; des essais cliniques sont nécessaires pour fournir des preuves à l'appui de cette hypothèse.

Références

Bennett CM, Neunert C, Grace RF. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. Pediatr Blood Cancer 2018; 65:e26736

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

Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol 2016; 23:479-485

Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Eltrombopag Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc

Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. Blood 2015; DOI 10.1182/blood-2015-02-628461

Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematology 2018; 93:882-888

Granger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. Archives of Disease in Childhood 2012; 97:8-112

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T et al. Childhood immune thrombocytopenia: a nationwide cohort study on condition management and outcomes. Pediatr Blood Cancer 2017; 64:7:doi: 10.1002/pbc.26389

Heitink-Polle KMJ, Haverman L, Annink KV et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. Haematologica 2014;99:1525-1531

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763

Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Advances 2017; 2:454-461

Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Mathias SD, Li X, Eisen M et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:1232-1237

Matzdorff A, Meyeeeer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost 2015; 13(3):457-464

Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:4190-4207

Neunert CE, Bright BC, Buchanan Gr. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. Pediatr Blood Cancer. 2008; 51:513-516

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015;32:875-887

Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. Blood 2013; 12:2596-2606

Romiplostim Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc

Schultz CL, Mitra N, Schapira MM et al. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. JAMA Pediatr 2014; 168:1-7

Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. J Thromb Haemost. 2006;4:2377-2383

Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2016;388:45-54

Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhoood immune thrombocytopenia – who will spontaneously recover? Semin Hematol 2013; 50(Suppl 1):S71-74

Glossaire*

Terme	Définition
Agents anti-TNF	Anticorps qui bloquent une hormone inflammatoire appelée TNF (Tumor Necrosis Factor-facteur de nécrose tumorale). L'hormone TNF est produite par les globules blancs et provoque une inflammation.
Agents immunodépresseurs	Classe de médicaments supprimant ou réduisant la force du système immunitaire de l'organisme.
Agents immunomodulateurs	Agent chimique (méthotrexate ou azathioprine, par exemple) qui modifie la réponse immunitaire ou le fonctionnement du système immunitaire (stimulation de la formation d'anticorps ou inhibition de l'activité des globules blancs, par exemple).
Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)	Médicaments imitant l'action de la thrombopoïétine endogène pour stimuler la production de plaquettes.
Alopécie	Perte de cheveux et poils, en particulier au niveau du cuir chevelu ou du visage
Anémie aplastique	Insuffisance de tous les types de cellules sanguines, causée par une insuffisance du développement de la moelle osseuse
Anticorps	Protéines produites par le système immunitaire, qui attaquent les antigènes étrangers (les bactéries ou les virus, par exemple)
Anticorps Anti-CD20	Anticorps monoclonal agissant contre la protéine CD20, et qui se trouve principalement à la surface des cellules B du système immunitaire. Le rituximab est un exemple d'anticorps anti-CD20
Anticorps monoclonaux	Type de protéine fabriqué en laboratoire, capable de se lier à des substances de l'organisme (y compris à des cellules cancéreuses).
Anti-D* (Immunoglobuline Rh) (RhID)	Une immunoglobuline anti-D est un anticorps agissant contre un antigène humain commun, présent sur les globules rouges; seules certaines personnes possèdent cet antigène, appelé antigène D ou antigène Rhésus.
Antigènes	Toute substance capable d'induire une réponse immunitaire spécifique et de réagir avec les produits de cette réponse (c'est-à-dire avec des anticorps spécifiques ou des lymphocytes T spécifiquement sensibilisés, ou encore les deux). Les antigènes peuvent être des substances solubles (c'est le cas des toxines et des protéines étrangères) ou des particules (bactéries et cellules tissulaires, par exemple).
Bulle, vésicule et ampoule	Lésion visible, surélevée, à paroi mince, circonscrite, contenant du sang. Chaque bulle (> 5 mm) est plus grande qu'une vésicule.
Cellules T	Cytotoxiques: lymphocytes T qui tuent les cellules cancéreuses, les cellules infectées ou les cellules endommagées. Régulateurs (cellules appelées lymphocytes T suppresseurs): sous-population de lymphocytes T qui modulent le système immunitaire, maintiennent la tolérance aux auto-antigènes et suppriment les maladies auto-immunes.
Corticostéroïdes	Hormones stéroïdes qui sont soit produites par l'organisme, soit fabriquées par l'homme.
Cytokine	Puissantes substances chimiques sécrétées par les cellules et permettant la communication entre elles. Les cytokines comprennent les lymphokines (produites par les lymphocytes) et les monokines (produites par les monocytes et les macrophages).
Ecchymose (macule purpurique, ecchymoses ou contusions)	Tache plate, arrondie ou irrégulière (rouge, bleue, violacée ou vert jaunâtre) plus grande qu'une pétéchiae. Si elle est surélevée, cela indique la propagation d'un hématome sous-jacent dans les couches superficielles de la peau.
Épistaxis	Saignement par le nez; peut être antérieur ou postérieur, unilatéral ou bilatéral.
Éruptions acnéiformes	Dermatoses ressemblant à l'acné simple; les lésions peuvent être papulopustulaires, nodulaires ou kystiques; elles se développent à la suite d'infections, d'anomalies hormonales ou métaboliques, de troubles génétiques et de réactions aux médicaments

Terme	Définition
Fibrose de la réticuline	Pathologie dans laquelle certains globules rouges immatures ne parviennent pas à maturité de façon appropriée.
Frottis sanguin périphérique	Goutte de sang sur une lame de verre utilisée pour examiner les cellules sanguines au microscope.
Hématochézie	Passage du sang dans les selles
Hématome	Peau: Accumulation de sang localisée, souvent accompagnée d'une décoloration de la peau sous-jacente. Tissus mous et muscles: Un prélèvement localisé de sang visible, palpable ou révélé par l'imagerie peut être disséqué en plans de tissu des fascias.
Hématurie	Sang dans les urines; l'hématurie macroscopique signifie que le sang est visible à l'œil nu
Hémorragie intracérébrale/ intracrânienne	Saignements qui se produisent dans le cerveau à la suite d'une rupture ou d'une fuite d'un vaisseau sanguin.
Hémorragie sous-conjonctivale	Décoloration rouge vif sous la conjonctive; peut prendre l'apparence d'une ecchymose avec le temps.
Hirsutisme	Croissance anormale des poils sur le visage et le corps d'une personne, en particulier sur une femme.
Hypogammaglobinémie	Concentration anormalement faible de gammaglobuline dans le sang, accompagnée d'un risque accru d'immunodéficience infectieuse - trouble immunologique dans lequel une partie du système immunitaire de l'organisme est affaibli, entraînant une résistance aux maladies infectieuses réduite.
Idiopathique	Maladie de cause inconnue.
Immunoglobuline	Famille de grosses molécules protéiques (ou d'anticorps) produites par les lymphocytes B matures (plasmocytes).
Immunoglobuline intraveineuse (IVIg)	Solution stérile d'anticorps concentrés prélevés sur des personnes saines, administrée directement dans une veine.
Inhibition de la fonction surrénale	Déclin de la fonction des glandes surrénales entraînant une diminution des niveaux d'hormones surrénales (telles que l'aldostérone et le cortisol) dans le corps. Un déficit en hormones de ce type peut entraîner différents symptômes et constituer une urgence médicale en cas de chute soudaine des niveaux correspondants
Leucémie lymphoïde	Leucémie caractérisée par une augmentation anormale du nombre de lymphocytes (qui s'accumulent surtout dans la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes et la circulation sanguine).
Leucocytose	Augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, survenant en particulier au cours d'une infection.
Maladies (troubles) auto-immunes	Situation dans laquelle le système immunitaire du corps réagit contre ses propres tissus pour produire des anticorps qui s'attaquent eux-mêmes.
Mégacaryocyte	Cellule de la moelle osseuse qui produit les plaquettes.
Mégakaryopoïèse	Production de mégakaryocytes.
Ménorragie	Règles menstruelles avec saignements anormalement abondants ou prolongés.
Microcytose	Trouble sanguin caractérisé par la présence de microcytes (globules rouges anormalement petits) dans le sang; souvent associé à une anémie.
Moelle osseuse	Substance grasse molle située dans les cavités des os, dans laquelle sont produites les cellules sanguines
Mucocutanée	Concernant ou affectant les muqueuses et la peau.
Myalgie	Douleur dans un muscle ou dans un groupe de muscles.
Myopathie	Maladie du tissu musculaire;

Terme	Définition
Nombre de réticulocytes	Mesure du nombre de nouveaux globules rouges/de globules rouges immatures.
Numération Formule Sanguine (NFS)	Mesure du nombre de cellules sanguines (globules rouges et blancs, plaquettes) présentes dans le sérum
Ostéonécrose	Destruction des tissus osseux.
Ostéopénie	Masse osseuse réduite, moins grave que l'ostéoporose.
Ostéoporose	Affection dans laquelle les os deviennent fragiles et cassants à la suite d'une perte de tissu, généralement à la suite de changements hormonaux ou d'une carence en calcium ou en vitamine D.
Pétéchies	Décoloration de la peau, rouge (récente) ou violacée (remontant à quelques jours), d'un diamètre de 0,5 à 3 mm, qui ne blanchit pas à la pression et qui n'est pas palpable.
Phagocytose	Ingestion de bactéries ou d'autres matières par les phagocytes et les protozoaires amiboïdes.
Plaquette réticulée	Plaquette moins bien développée que l'on rencontre dans le sang périphérique et qui contient des brins d'ARNm ou d'ARNr. Un nombre limité de plaquettes réticulées circulantes (généralement < 5 %) se retrouve dans le sang à la suite de la maturation normale des mégacaryocytes dans la moelle osseuse.
Purpura	Type d'hématome. Ecchymoses violettes d'environ 1 cm de diamètre, généralement de forme ronde et causées par des saignements sous la peau.
Qualité de vie liée à la santé (QVLS)	Concept multidimensionnel qui comprend les domaines liés au fonctionnement physique, mental, émotionnel et social
Rechute	Retour d'une maladie (ou des signes et symptômes d'une maladie) après une période d'amélioration.
Réfractaire	Se dit d'une maladie ou d'une affection qui ne répond pas au traitement.
Rémission	Période pendant laquelle les symptômes s'améliorent ou disparaissent; peut être temporaire ou permanente.
Saignements gingivaux	Tout saignement des gencives.
Syndrome de Cushing	Trouble métabolique ayant pour origine une surproduction d'hormones corticostéroïdes par le cortex surrénalien; il entraîne souvent une obésité, une hypertension artérielle et une perte osseuse
Syndromes myélodysplasiques (MDS)	Pathologie pouvant survenir lorsque les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse deviennent anormales, ce qui entraîne une diminution du nombre d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines; elle est considérée comme un type de cancer.
Tératogène	Agent ou facteur qui cause la malformation d'un embryon.
Test d'antiglobuline directe	Utilisé pour détecter les anticorps fixés aux globules rouges et pour permettre de diagnostiquer la cause de l'anémie hémolytique. Aussi appelé test de Coombs.
Thrombocytopénie	Faible numération plaquettaire (<100 x 10^9/L)
Thrombopoïèse	Processus de génération de thrombocytes.
Thrombopoïétine	Protéine produite à taux fixe dans le foie, qui constitue le principal régulateur de la production de plaquettes.

*Les termes présents dans ce glossaire ne sont pas nécessairement propres à la thrombocytopénie immunitaire. Certains termes font référence à des concepts généraux impliqués dans le diagnostic, dans le traitement et la prise en charge de cancers et d'autres maladies ou affections.

Ressources

Associations professionnelles	
American Society of Hematology (ASH)	www.hematology.org/
European Hematology Association (EHA)	www.ehaweb.org
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	www.esid.org
Haematology Nurses & Healthcare Professionals (HNHCP)	http://www.hemcare.org/home.html (programmes de formation en ligne disponibles sur ce site)
Organisations de patients/sources d'informations	
International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)	www.ipopi.org
ITP Support Association	www.itpsupport.org.uk [Organisme caritatif britannique soutenant les personnes atteintes de ITP]
ITP Foundation	www.itpfoundation.org [Ressource destinée aux parents d'enfants souffrant de ITP]
Platelet Disorder Support Association	www.pdsa.org [Ressources éducatives, de soutien et de défense des droits des patients, d'aide au personnel soignant et aux professionnels de santé]
ITPANDME.COM	www.itpandme.com [Ressource destinée aux patients souffrant de ITP et à leurs familles]
Foundation for Women and Girls with Blood Disorders	http://www.fwgbd.org/ [Ressource visant à sensibiliser et à informer sur les troubles sanguins chez les femmes]
ITP International Alliance	http://www.globalitp.org/ [Partenariat établi à l'échelle mondiale entre des organismes de soutien aux patients atteints de ITP dans le but de mener des actions pédagogiques et de sensibilisation et pour renforcer le poids de leur voix au niveau international]
Plaquettes disponibles sur le Web	www.ouhsc.edu/platelets [Fournit des informations actualisées sur les troubles plaquettaires]
ITP-Selbsthilfegruppe Giessen	www.itp-information.de [Site Web en allemand]
ITP Patiëntenvereniging Nederland	www.itp-pv.nl [Site Web en néerlandais]

Médicaments et plantes médicinales susceptibles d'avoir une incidence sur la fonction plaquettaire

Médicaments	
Anti-inflammatoire non stéroïdien	Aspirine, ibuprofène, acide méfanamique, inhibiteurs de la COX-2
Antimicrobiens	Pénicilline, céphalosporine, nitrofurantoïne, hydroxychloroquine
Anticoagulants	Héparine, coumarine, lépirudine, argatroban, bivalirudine
Traitements cardiovasculaires	Bêta-bloquants adrénergiques (propranolol, par exemple), vasodilatateurs (furosémide, par exemple), inhibiteurs calciques
Agents thrombolytiques	Streptokinase, urokinase, activateur tissulaire du plasminogène
Agents psychotropes et anesthésiques	Antidépresseurs tricycliques (imipramine, par exemple), phénothiazines (chlorpromazine, par exemple), anesthésiques locaux et généraux (halothane, par exemple)
Chimiothérapie	Mithramycine, daunorubicine, carmustine
Antiplaquettaires	Inhibiteurs de la phosphodiestérase, dipyridamole, cilostazole
Antagonistes des récepteurs de l'adénosine diphosphate	Ticlopidine, clopidogrel
Antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa	Abcixamab, eptifibatide, tirofiban
Agents divers	Dextrans, contraste radiographique, quinidine, éthanol
Plantes médicinales	Ginkgo, gingembre, dong quai, ginseng, reine-des-prés, camomille, marron d'inde, trèfle rouge, ail, myrtille, grande camomille, curcuma, saule, agripaume, fenugrec, tamarin
Aliments	Caféine, ail, cumin, curcuma

Références: George JN, Shattil SJ. N Engl J Med 1991; 324:27-39
Abebe W. J Clin Pharm Therapeutics 2002; 27:391-401
Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S. J Am Med Assoc 2001; 286:208-216

Notes

Notes

Le programme de formation ITP a obtenu le soutien d'Amgen®, Novartis Pharma Schweiz AG et Octapharma AG

Date de préparation: janvier 2019

Copyright® 2019, Groupe HNHCP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals).
Tous droits réservés