Diagnostic et prise en charge de la thrombocytopénie immune primaire

Un Consensus suisse, réalisé par un groupe d'hématologues des centres suisses (voir encadré)

Résumé

La thrombocytopénie immune primaire (ITP) est une affection auto-immune acquise avec diminution de la survie des plaquettes et perturbation de la production plaquettaire. Il n'existe aucun test clinique simple permettant de prouver la nature auto-immune de l'affection. Pour cette raison, il s'agit presque toujours d'un diagnostic par exclusion d'autres causes. Bien que les plaquettes soient souvent inférieures à 10×10^9/l lors de la présentation initiale, la tendance hémorragique est étonnamment modérée chez la majorité des patients. Le traitement initial fait toujours appel aux corticostéroïdes, combinés à des immunoglobulines intraveineuses et à des transfusions de plaquettes dans les formes compliquées avec hémorragies significatives. Chez l'enfant, la maladie est souvent induite par des infections virales et son évolution est bénigne et spontanément régressive dans la majorité des cas. Chez l'adulte, la maladie est plus souvent persistante ou chroniquement récidivante, et le taux de plaquettes se situe souvent à un taux suffisant pour prévenir des hémorragies spontanées. Seule une faible proportion de patients souffre d'une thrombocytopénie sévère prolongée accompagnée de saignements réguliers avec risque d'hémorragies potentiellement fatales. C'est probablement ce groupe de patients restreint qui tirera surtout profit des nouvelles options thérapeutiques telles que les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. A la lumière de ces nouvelles possibilités, un groupe d'hématologues suisses s'est réuni pour élaborer des directives concernant la prise en charge de l'ITP conformément aux besoins et aux habitudes de notre pays.

Introduction

La thrombocytopénie immune primaire (ITP) est défini par comme une thrombocytopénie acquise isolée, d'origine immunologique, avec un nombre de plaquettes inférieur à 100×10^9/l sans association à une autre maladie [2]. L'abréviation ITP provient historiquement du terme «idiopathic thrombocytopenic purpura». De nouvelles avancées des connaissances de la nature auto-immune de la maladie et le fait que de nombreux patients avec un faible nombre de plaquettes ne saignent pas a mené un panel d'experts internationaux à adopter la nouvelle dénomination de thrombocytopénie immune primaire (**P**rimary **I**mmune **T**hrombocytopenia = ITP) [2]. Contrairement à la thrombocytopénie immune primaire, l'ITP secondaire est induit par une autre maladie. Dans l'ITP, des auto-anticorps spécifiquement dirigés contre diverses protéines de surface de plaquettes provoquent une opsonisation et une phagocytose prématurée des plaquettes par le système phagocytaire des monocytes, essentiellement dans la rate [3, 4]. Une cytotoxicité supplémentaire directe médiée par les cellules T pourrait également contribuer à la thrombocytopénie. Contrairement à la séquestration augmentée, la perturbation de la production de plaquettes est restée longtemps sous-estimée. Celle-ci résulte d'une toxicité directe de ces auto-anticorps sur les mégacaryocytes et d'un déficit relatif en thrombopoïétine (TPO), l'hormone de croissance mégacaryopoïétique. Le déficit en TPO est une conséquence du turn-over plaquettaire augmenté, avec dégradation de la thrombopoïétine liée à son récepteur sur les plaquettes en même temps que celles-ci. La preuve ultime du rôle essentiel de la perturbation de la production plaquettaire dans l'ITP a été fournie par l'efficacité des nouveaux agents thrombopoïétiques.
En fonction de la durée, l'ITP est classifié en nouvellement diagnostiqué, persistant (3–12 mois) et chronique (durée >12 mois) [2]. Chez l'enfant, l'ITP est précédé

Peter Keller	Universitätsklinik für Hämatologie, Inselspital Bern
Anne Angelillo-Scherrer	Service and Central Laboratory of Hematology CHUV
Mario Bargetzi	Onkologie/Hämatologie und Transfusionsmedizin Kantonsspital Aarau
Jeroen Goede	Klinik für Hämatologie UniversitätsSpital Zürich
Urs Hess	Fachbereich Onkologie/Hämatologie Kantonsspital St. Gallen
Paul Imbach	Pädiatrische Hämatologie Universitätskinderspital beider Basel
Thomas Kühne	Pädiatrische Hämatologie Universitätskinderspital beider Basel
Sara Mach-Pascual	Clinique des Grangettes Chêne-Bougeries
Ulrich Mey	Onkologie und Hämatologie Kantonsspital Graubünden
Axel Rüfer	Abteilung für Hämatologie Luzerner Kantonsspital Luzern
Adrian Schmidt	Kantonsspital Baden

Cette publication a bénéficié d'une subvention sans engagement de la société Amgen Switzerland AG. La société n'a pas eu d'influence sur le contenu du travail.

Le contenu des textes paraissant dans la rubrique «Recommandations» n'est pas révisé par la rédaction et est sous la responsabilité des auteurs.

chez approximativement deux tiers des patients par une infection virale, le plus souvent des voies respiratoires hautes, et évolue rapidement vers la rémission spontanée. Chez l'adulte, le début est souvent insidieux, sans facteurs déclenchants identifiables, et l'évolution est chronique dans la majorité des cas. Les signes et les symptômes de la maladie peuvent considérablement varier, sans saignements ou hématomes dans la majorité des cas. Seule une minorité de patients présente des symptômes sévères tels que des hémorragies gastro-intestinales, intracrâniennes ou cutanéo-muqueuses étendues. La corrélation entre le degré de thrombocytopénie et la sévérité des hémorragies n'est pas très marquée.
Pendant de nombreuses années, la prise en charge de l'ITP réfractaire faisait essentiellement appel aux médicaments immunosuppresseurs, avec leurs inconvénients bien connus tels qu'une réponse insuffisante et des effets secondaires graves incluant des infections menaçantes pour la vie. L'arrivée des agonistes du récepteur de la TPO marque une nouvelle ère dans la prise en charge des patients. Pour la première fois, ce n'est pas la destruction des plaquettes mais la production qui est ciblée par le traitement. Deux principes actifs, le romiplostim et l'eltrombopag, sont déjà commercialisés aux Etats-Unis. Le romiplostim a été approuvé par Swissmedic en janvier 2010 et l'eltrombopag en juin 2010.
Suite à ces nouvelles options thérapeutiques, un panel d'experts internationaux a revu la littérature et élaboré un consensus sur la prise en charge de la thrombocytopénie immune primaire [5]. Toutefois, les études cliniques de bonne qualité étant rares, de nombreuses recommandations sont davantage fondées sur l'expertise clinique plutôt que sur des preuves issues d'études. En automne 2009, un groupe d'hématologues suisses s'est réuni pour adapter les recommandations internationales aux habitudes et aux besoins de notre pays. Notre travail a eu pour objectif de fournir des recommandations pratiques concernant le diagnostic et le traitement chez l'adulte et chez l'enfant présentant un ITP primaire, y compris la thrombocytopénie de la grossesse et la thrombocytopénie néo-natale auto-immune.

Diagnostic de l'ITP

Le diagnostic différentiel de la thrombocytopénie est vaste. Le tableau 1 présente une sélection des principales entités nosologiques entrant en considération. Il n'existe aucun test permettant de mettre en évidence de manière fiable le mécanisme auto-immun à l'origine de l'ITP. C'est la raison pour laquelle le diagnostic continue à reposer presque entièrement sur l'exclusion d'autres causes.

Bilan de base en cas de suspicion d'ITP

Une anamnèse minutieuse et un examen physique du patient permettent de rétrécir considérablement le spectre des causes possibles de thrombocytopénie. C'est pour cette raison que, lors de la présentation initiale, seul un nombre limité d'examens complémentaires est nécessaire pour confirmer raisonnablement l'hypothèse d'une ITP. Le tableau 2 présente la liste

Tableau 1. Diagnostics différentiels de la thrombocytopénie chez l'adulte (incomplet).

Pseudo-thrombocytopénie à l'EDTA
Médicaments (dont héparine, quinidine, sulfonamides, abciximab, et d'autres)
Alcool
Quinine (boisson de type tonic)
VIH, hépatite C (VHC), CMV, *Helicobacter pylori*, et d'autres infections
Maladies auto-immunes (par ex. lupus érythémateux systémique)
Immunodéficience héréditaire (en particulier chez l'enfant)
Vaccinations récentes
Maladies hépatiques y compris cirrhose alcoolique du foie
Néoplasies hématologiques: syndromes myélodysplasiques, leucémies, fibrose médullaire primitive, syndromes lymphoprolifératifs
Infiltration de la moelle osseuse par des métastases
Anémie aplasique
Anémie mégaloblastique (carence en vitamine B_{12} ou en acide folique)
Transfusions récentes (purpura post-transfusionnel)
Thrombocytopénies héréditaires
Purpura thrombotique-thrombocytopénique
Maladie de Gaucher
Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)
Séquestration par la rate (hypersplénisme)

Tableau 2. Bilan diagnostique à minima chez les patients adultes avec suspicion d'ITP.

Mesures répétées pour confirmer le faible nombre de plaquettes*
Anamnèse du patient
Anamnèse familiale
Examen clinique
Numération sanguine complète, y compris les réticulocytes
Frottis de sang périphérique
Lactate déshydrogénase (LDH) et autres paramètres d'hémolyse
Test direct à l'antiglobuline (TDA)
Quick, TTPA et fibrinogène
Aspartate aminotransférase (ASAT)
Sérologie VIH et hépatite C
Recherche d'*Helicobacter pylori* (test respiratoire à l'urée ou mise en évidence d'antigène dans les selles)**
Echographie de l'abdomen
Examen de la moelle osseuse – Age >60 ans – Symptômes et résultats cliniques suggérant un trouble médullaire associé – Maladie réfractaire ou récidivante – Avant la splénectomie ou tout autre traitement de seconde ligne

* Numération plaquettaire sur sang citraté si une pseudo-thrombocytopénie à l'EDTA ne peut pas être exclue par l'examen du frottis sanguin.
** Cet examen peut être reporté jusqu'à l'instauration d'un traitement de seconde ligne en cas de maladie récidivante/réfractaire.

minimale des examens indispensables lors de la prise en charge initiale.
La détermination d'un très faible nombre de plaquettes peut s'avérer délicate, surtout avec les analyseurs d'hématologie moins sophistiqués. En outre, une prise de sang difficile peut avoir pour conséquence un nombre faussement abaissé de plaquettes en raison de la coagulation *ex vivo*. Pour cette raison, une vérification du résultat est presque toujours nécessaire sauf en présence de saignements sévères. La pseudo-thrombocytopénie à l'EDTA constitue une autre raison de pseudo-thrombocytopénie. Un examen minutieux du frottis sanguin, et notamment sur les bords de la lame, est nécessaire pour exclure la présence d'amas plaquettaires. Si le doute persiste, il convient d'analyser un nouvel échantillon de sang fraîchement prélevé en utilisant du citrate comme anticoagulant.
Une anamnèse personnelle minutieuse révèle d'emblée de nombreux indices à propos de la nature d'une thrombocytopénie nouvellement diagnostiquée. La présence antérieure de symptômes tels que fièvre, perte de poids, fatigue, ou d'affections touchant les articulations et la peau peuvent suggérer l'existence d'une maladie systémique comme un cancer, une néoplasie hématologique, des troubles auto-immuns tels qu'un lupus érythémateux, ou encore des infections. Il convient de rechercher tous les médicaments pris, qu'ils aient été prescrits ou achetés sans ordonnance. Des symptômes neurologiques peuvent être associés à un purpura thrombocytopénique thrombotique. La notion de transfusions ou de vaccinations récentes peut révéler d'autres causes rares. Enfin, l'anamnèse familiale est importante pour détecter une thrombocytopénie héréditaire. En cas d'ITP primaire typique, l'examen physique est sans particularité à l'exception des signes de saignements. Des adénopathies palpables, une hépatomégalie, une splénomégalie significative ou des affections d'autres organes suggèrent d'autres causes de thrombocytopénie.
Par définition, la thrombocytopénie est isolée en cas d'ITP. Une anémie légère peut s'expliquer par les pertes de sang, mais une hémolyse doit être exclue par la détermination des réticulocytes, de la LDH et d'autres paramètres d'hémolyse. Si le test direct à l'antiglobuline (TDA, Coombs) est positif, il peut s'agir d'une thrombocytopénie auto-immune combinée à une anémie ou syndrome d'Evans. Toutefois, jusqu'à 20% des adultes atteints d'ITP ont un TDA positif et bon nombre d'entre eux ne présentent pas d'hémolyse manifeste. Devant une leucopénie ou une anémie, toutes les autres causes de bi- ou de pancytopénie doivent être exclues en fonction de la probabilité clinique. Au frottis sanguin, la présence de schistocytes peut révéler un purpura thrombocytopénique thrombotique, celle de dacryocytes une fibrose ou une infiltration médullaire, et celle de plaquettes géantes des troubles tels qu'un syndrome de Bernard-Soulier. L'anomalie de May-Hegglin, détectable à l'examen du frottis et en particulier des leucocytes, est aussi associée à la thrombocytopénie. La présence de cellules atypiques doit faire suspecter une affection hématologique maligne. Un bilan de la coagulation avec temps de prothrombine (Quick), temps de thromboplastine partielle activée (TTPA) et fibrinogène est indispensable pour mettre en évidence une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Les infections par le VIH ou l'hépatite C (VHC) doivent être exclues s'agissant de maladies justiciables d'un traitement. Une infection par *Helicobacter pylori* doit aussi être exclue, au plus tard avant qu'un traitement de seconde ligne ne soit instauré. Une échographie abdominale est habituellement effectuée pour exclure une splénomégalie et/ou un lymphome.

Ponction de moelle osseuse
Une anamnèse minutieuse et l'examen physique du patient combinés avec certains examens de laboratoire permettent de déceler la plupart des autres causes de thrombocytopénie isolée. Mais ce n'est pas toujours le cas lors de syndromes myélodysplasiques débutants. Une ponction de moelle osseuse devrait être pratiquée chez les patients de plus de 60 ans en raison de l'augmentation de cette probabilité avec l'âge. Chez les patients plus jeunes, elle n'est recommandée qu'en présence de signes et de symptômes de néoplasies ou d'autres maladies systémiques. La ponction de moelle osseuse est obligatoire chez tout patient avec maladie réfractaire, en cas de rechute dans les 6 mois et avant splénectomie.

Tests supplémentaires pour certaines situations particulières

Les tests de mise en évidence d'anticorps, tant solubles que liés aux plaquettes, dirigés contre des glycoprotéines spécifiques des plaquettes ne sont pas recommandés pour le bilan de routine. Le nombre de résultats faussement positifs ou faussement négatifs est trop élevé pour exclure ou confirmer de manière fiable la présence d'un ITP. La quantification des immunoglobulines M, G et A est justifiée chez les enfants, en particulier en cas d'infections fréquentes. Des anticorps anti-phospholipides (c'est-à-dire anticorps anti-cardiolipine et anticoagulant lupique) sont décelables chez un nombre important de patients présentant un ITP primaire par ailleurs typique, leur signification clinique restant encore mal expliquée [6]. C'est la raison pour laquelle ils ne doivent être recherchés que lorsque des thromboses récidivantes ou des complications obstétricales suggèrent un syndrome des antiphospholipides. De même, la recherche d'anticorps anti-nucléaires (ANA) n'est justifiée qu'en cas de suspicion de troubles rhumatologiques [7]. Une hypothyroïdie peut apparaître au cours d'un ITP ou provoquer elle-même une thrombocytopénie légère. Pour cette raison, les contrôles des hormones thyroïdiennes et des anticorps anti-thyroïde devraient être pratiqués *larga manu*. Les tests pour les parvovirus, le cytomégalovirus ou le virus d'Ebstein-Barr sont à effectuer en fonction de la probabilité clinique.

Réévaluation régulière en cas d'affection chronique
Si une batterie restreinte d'examens complémentaires suffit lors de la première présentation, il est important de réévaluer régulièrement le diagnostic d'ITP primaire si la maladie ne répond pas au traitement initial ou évolue vers la chronicité. Dans une telle situation, une re-

cherche élargie des causes alternatives est indiquée et un second avis par un hématologue expérimenté peut être utile. Dans tous les cas, une réévaluation est obligatoire avant d'entreprendre une splénectomie ou d'instaurer un traitement par des médicaments cytoréducteurs ou immunosuppresseurs ou par des agonistes du récepteur de la TPO.

Traitement de première ligne d'un ITP primaire nouvellement diagnostiqué

Indications au traitement

Lors d'un ITP nouvellement diagnostiqué, la découverte d'un nombre très abaissé de plaquettes est inquiétante pour les patients comme pour leurs médecins. Toutefois, les décès par hémorragies sont très rares, avec un seul événement pour 25 à 60 années-patients à risque. Etant donné que la probabilité de saigner varie considérablement d'un patient à l'autre et n'est pas connue lors de la présentation initiale, une approche prudente avec un seuil de traitement bas est judicieuse à ce stade de la maladie. L'hospitalisation du patient pour observation est indispensable si la clinique suggère une susceptibilité augmentée aux événements hémorragiques (c'est-à-dire présence d'hématomes cutanés et musculaires étendus, ou de signes évoquant une hémorragie interne). Un traitement oral par des corticostéroïdes est habituellement instauré lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 30×10^9/l, même en l'absence de signes de saignement. En cas de saignement visible ou lorsqu'une hémorragie interne ne peut être exclue, un traitement d'urgence par l'adjonction d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou le passage à un corticostéroïde plus puissant est parfois nécessaire (tab. 3). Des plaquettes devront être transfusées en cas d'hémorragie sévère.

Tableau 3. Traitement initial.

Présentation avec signes mineurs de saignement
Prednisone 1–2 mg/kg/jour par voie orale
Acide tranexamique 3 × 1000 mg par voie orale (3 × 500 mg i.v.)
Observation en milieu hospitalier si nécessaire en fonction du tableau clinique
Mesures générales – Arrêt de tout médicament bloquant la fonction plaquettaire – Contrôle de la pression sanguine
Traitement d'urgence chez les patients avec saignements significatifs
Corticostéroïdes – Prednisone 1–2 mg/kg/jour par voie orale *ou* – Méthylprednisone 125–1000 mg par voie i.v. pour 1 à 5 jours (suivi par prednisone 1 mg/kg/jour par voie orale)
Immunoglobulines intraveineuses (IVIG)* – 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours *ou* 1,0 g/kg/jour pendant 1 à 2 jours
Transfusions de plaquettes
Traitement en milieu hospitalier
Acide tranexamique et mesures générales comme ci-dessus

* Habituellement en combinaison avec des corticostéroïdes.

Options thérapeutiques

La prednisone par voie orale à raison de 1–2 mg/kg/jour est le traitement initial standard de l'ITP. De cette manière, le délai de réponse est de quelques jours à quatre semaines. Lorsque les plaquettes sont supérieures à $60–100 \times 10^9$/l, une réduction de la dose par étapes mais relativement rapide devra être entreprise. En dessous de 20 à 40 mg/jour, la réduction devra être ralentie afin de prévenir les rechutes précoces. Généralement, une dose inférieure au niveau de toxicité surrénale (<10–15 mg/j) devrait être atteinte en l'espace de deux à trois mois après le début du traitement. Lorsque aucune réponse n'est mise en évidence après 4 semaines, la prednisone devrait être arrêtée. Certains centres préfèrent la méthylprednisone à des doses allant de 125 à 1000 mg/jour i.v. pendant un à cinq jours afin d'induire des réponses plus rapides dans les cas avec saignements sévères [8], mais il n'existe pas d'études comparatives à ce sujet. Deux études récentes sur la dexaméthasone à 40 mg/jour pendant 4 jours, soit en un cycle, soit en quatre cycles, à un mois d'intervalle ont permis d'obtenir des réponses durables chez 50–75% des patients [9, 10]. Suite à ces résultats impressionnants, la dexaméthasone est considérée comme une alternative de traitement de première ligne par de nombreux hématologues. Toutefois, ces données devront être confirmées par des essais contrôlés avant que la dexaméthasone ne puisse être recommandée comme le corticostéroïde de choix pour le traitement de première ligne.

La réponse aux immunoglobulines à fortes doses par voie intraveineuse (IVIG) est comparable à celle observée avec les corticostéroïdes mais elle apparaît plus rapidement, ce qui explique leur rôle essentiel en situation d'urgence [11]. Etant donné que les réponses ne persistent pas plus de deux à quatre semaines, les IVIG jouent un rôle mineur dans le traitement de longue durée. On a surtout recours, actuellement, à deux régimes posologiques. Le régime traditionnel de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours serait mieux toléré, alors que la dose de 1 g/kg/jour au jour 1, répétée une seule fois après quelques jours si l'augmentation du nombre de plaquettes est insuffisante, entraînerait des réponses plus rapides. Aucun consensus entre les hématologues suisses n'a permis d'établir quel est le régime de choix. Les anticorps dirigés contre le facteur Rhésus D (anti-D) agissent d'une manière similaire aux IVIG, avec des taux de réponses comparables. Alors qu'ils sont toujours utilisés aux Etats-Unis chez les patients Rhésus D positifs, ils ont été abandonnés en Europe, y compris en Suisse. Il convient d'avoir recours à des transfusions plaquettaires en cas d'hémorragie sévère ne répondant pas aux autres mesures. Bien que les réponses mesurables aux transfusions de plaquettes soient en général modérées et de courte durée, leur utilité clinique ne fait aucun doute et, surtout, il n'existe pas de signes d'impact négatif sur l'activité de la maladie. Une étude suggère que les réponses plaquettaires seraient meilleures après administration d'IVIG. A l'heure actuelle, les agonistes du récepteur de la TPO n'ont pas leur place dans le traitement initial de l'ITP.

Mesures générales

L'administration d'acide tranexamique, un inhibiteur de la fibrinolyse, peut contribuer à atténuer les saignements, surtout en cas de lésions des muqueuses. Avant de le prescrire, une érythrocyturie glomérulaire devra être exclue. Une diminution de la dose est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Les médicaments inhibant l'agrégation plaquettaire doivent être immédiatement arrêtés. Il convient aussi de corriger d'autres facteurs favorisant la survenue d'événements hémorragiques tels que l'hypertension.

Traitement en cas de maladie persistante ou chronique

Epidémiologie et indication du traitement

Bien qu'une réponse initiale adéquate au traitement de première ligne soit habituellement observée chez les patients adultes avec ITP primaire, les rechutes pendant la phase de réduction des doses de corticostéroïdes sont fréquentes. C'est la raison pour laquelle l'évolution persistante avec durée de la maladie >3 mois n'est pas rare chez l'adulte. Heureusement, dans la majorité des cas on parvient finalement à un équilibre entre un nombre de plaquettes supérieur à 30×10^9/l et l'absence de saignements. Dans deux grandes études de suivi à long terme portant sur des patients avec ITP primaire nouvellement diagnostiqué [12, 13], 66–67% des patients finalement atteignent un nombre de plaquettes $>100 \times 10^9$/l, et 24–27% des patients un nombre de plaquettes compris entre 30 et 100×10^9/l sans traitement supplémentaire. Seuls 7–9% des patients continuent à présenter une thrombocytopénie sévère avec des plaquettes $<30 \times 10^9$/l. Fait remarquable, les taux de décès par infections étaient égaux voire supérieurs à ceux par hémorragies dans les deux études.

Lors de la présentation initiale, des plaquettes <20–30×10^9/l constituent l'un des plus importants facteurs principaux dans la décision d'instaurer un traitement. Mais plus la durée de la maladie s'allonge et moins la numération plaquettaire va influencer la décision. Finalement, en cas de maladie chronique, la décision de traiter ou non se fonde presque exclusivement sur la présence de saignements symptomatiques dans la vie quotidienne et sur les besoins et habitudes individuels de chaque patient en ce qui concerne son style de vie et sa qualité de vie. De nos jours, nous avons la possibilité de choisir parmi une grande variété d'options thérapeutiques en cas de maladie récidivante, persistante ou chronique, chacune d'entre elles présentant ses propres caractéristiques de réponse individuelle et son propre profil d'effets secondaires (tab. 4). Malheureusement, notre savoir à ce sujet est souvent insuffisant et est, dans la plupart des cas, davantage fondé sur l'expérience d'experts que sur des études contrôlées. Dans ces situations complexes, la prise en charge à long terme d'un patient devrait être dirigée par un hématologue ayant l'expérience du traitement de l'ITP chronique. Il est aussi important de réévaluer régulièrement le diagnostic à la recherche d'autres causes de thrombocytopénie.

Options thérapeutiques

Splénectomie

L'ablation de la rate est de loin la méthode la plus efficace pour induire des réponses persistantes chez les patients atteints d'ITP. Une vaste méta-analyse des résultats après splénectomie a mis en évidence un taux de réponse global de 80%, avec des réponses prolongées (aucun traitement nécessaire >5 ans) chez 66% des patients [14]. Néanmoins, cette procédure n'est plus aussi populaire depuis quelques années, en partie en raison d'une plus grande prise de conscience des effets secondaires, et en partie aussi en raison d'une réticence générale envers la résection élective d'organes chez de nombreux patients et médecins. Les complications les plus fréquentes sont les hémorragies, les infections et la thrombose de la veine porte. Le taux total de complications s'élevait à 12,9% après chirurgie à ciel ouvert et à 9,6% après chirurgie laparoscopique, avec des taux de mortalité de 1,0% et de 0,2%, respectivement. Les patients splénectomisés présentent un risque persistant toute leur vie d'infections par *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. La vaccination contre ces bactéries est par conséquent obligatoire avant la splénectomie. Une prophylaxie à vie par des antibiotiques n'est pas recommandée chez les adultes, mais les patients doivent immédiatement consulter un médecin en cas d'apparition d'une fièvre >38,5 °C. Une antibiothérapie en auto-médication doit être entreprise si aucun médecin ne peut être vu dans l'heure qui suit et les patients devraient se voir remettre un certificat d'urgence.

Rituximab

Le rituximab, un anticorps monoclonal recombinant anti-CD20 des cellules B humaines, a été développé, à l'origine, pour le traitement de lymphomes malins. En cas d'ITP, le rituximab est administré à la dose de 375 mg/m² une fois par semaine à raison de quatre

Tableau 4. Traitement de l'ITP réfractaire.

Options communes en cas de maladie persistante ou chronique
Poursuivre la cure par les corticostéroïdes (si le caractère réfractaire n'est pas démontré)
Splénectomie
Rituximab 375 mg/m² i.v. tous les 7 jours à raison de 4 doses
Agonistes du récepteur de la TPO – Romiplostim (Nplate®) 1–10 µg/kg s.c. par semaine – Eltrombopag (Revolade®) 25–75 mg/jour par voie orale
Azathioprine
Mycophénolate mofétil
Danazol
Ciclosporine A
Autres options en cas de maladie réfractaire sévère
Cyclophosphamide
Alemtuzumab
Chimiothérapie combinée
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

doses [15]. Plusieurs publications font état de taux de réponse globaux de 60% et de taux de réponse complète d'environ 40%. Les réponses apparaissent après 6–8 semaines, moins souvent dès 1–2 semaines après le traitement, et persistent pendant ≥5 ans chez 15 à 20% des patients. En cas de rechute survenant après une rémission complète durable >1 an, la plupart des patients répondra à une deuxième cure par ce médicament. Le rituximab est habituellement bien toléré mais il faut garder présent à l'esprit le risque, extrêmement rare mais invariablement fatal, de survenue d'une leucoencéphalopathie progressive associée au rituximab. Le recours au rituximab devrait être évité chez les patients présentant une hépatite B active. Le statut d'indication orpheline en cas d'ITP a été attribué par Swissmedic en 2008.

Agonistes du récepteur de la TPO

Le romiplostim (Nplate®) est un peptide de synthèse, sans aucune homologie de séquence avec la thrombopoïétine, qui stimule le récepteur de la thrombopoïétine en se fixant sur le site de liaison du ligand, comme le fait l'hormone naturelle. Le romiplostim est administré par voie sous-cutanée à une dose comprise entre 1 et 10 µg/kg une fois par semaine. L'eltrombopag (Revolade®) est un petit composé non peptidique qui stimule le récepteur de la thrombopoïétine en se fixant sur un site transmembranaire et qui est administré par voie orale à des doses comprises entre 25 et 75 mg (dose initiale 50 mg) une fois par jour. Au cours des études de phase I–III, les deux médicaments se sont avérés très efficaces chez des patients avec un ITP chronique multirésistant et multitraité. Sous romiplostim, un taux global de réponse plaquettaire (plaquettes >50 × 10^9/l à >4 semaines d'étude sur 24) a été observé chez 79% des patients splénectomisés et chez 88% des non splénectomisés [16]. 87% des patients traités ont pu réduire, voire arrêter, un traitement concomitant de l'ITP, y compris les corticostéroïdes. Les réponses se maintiennent aussi longtemps que le traitement est poursuivi. Des résultats similaires ont été rapportés pour l'eltrombopag [17]. Malheureusement, une comparaison directe de l'efficacité des deux médicaments n'est pas possible car les critères d'évaluation n'étaient pas les mêmes dans les deux études.

Azathioprine, mycophénolate mofétil, danazol et ciclosporine A

L'azathioprine entraîne des réponses chez 45% des patients [18]. En général, un traitement continu est nécessaire. Le mycophénolate mofétil entraîne des réponses plaquettaires chez 39 à 78% des patients, réponses qui elles aussi ne persistent pas à l'arrêt du traitement [19]. Le danazol, un dérivé androgénique atténué, a un taux de réponse de 60 à 67%. Ses effets virilisants ne sont guère acceptables chez la femme. La ciclosporine A permet d'augmenter le taux plaquettaire dans >80% des patients et entraîne des réponses complètes chez 42% des patients. Ses effets secondaires tels qu'hypertension, insuffisance rénale, fatigue ou neuropathie peuvent restreindre son utilisation au long cours.

Autres options en cas de maladie sévère et réfractaire

Le cyclophosphamide donne de bons résultats chez 24 à 85% des patients. Son principal inconvénient est le risque augmenté, à long terme, de leucémie aiguë. C'est la raison pour laquelle il doit être utilisé avec une grande prudence. L'alemtuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD52 des lymphocytes humains, constitue une alternative au rituximab, mais son utilisation en cas d'ITP s'accompagne d'un risque d'immunosuppression sévère pouvant parfois menacer le pronostic vital. Des réponses ont été rapportées sous chimiothérapie combinée ainsi qu'après transplantation de cellules souches autologues ou allogéniques, mais le taux extrêmement élevé de complications limite leur utilisation à quelques cas sélectionnés et très sévères.

Prise de décision thérapeutique dans diverses situations cliniques

Rechute précoce et maladie ne répondant pas au traitement

En cas de rechute après une réponse satisfaisante aux corticostéroïdes, l'option de choix est une deuxième cure de prednisone. Une diminution très lente de la posologie des corticostéroïdes peut réduire le risque de nouvelle rechute. Les données disponibles ne plaident pas en faveur du recours à des doses plus élevées ou à des composés plus puissants tels que la dexaméthasone pour induire davantage de réponses à long terme. Lorsque l'expérience précédante ne suggère pas qu'une nouvelle réponse aux corticostéroïdes soit possible, ou alors seulement avec des doses trop élevées pour une utilisation au long cours, les options alternatives doivent être prises en considération. Avec un taux de réponse d'environ 80%, les agonistes du récepteur de la TPO sont les médicaments les plus fiables pour obtenir un arrêt durable des saignements. Etant donné qu'ils doivent être pris indéfiniment, il existe une réticence à les administrer lorsque les saignements sont peu intenses. La splénectomie permet de résoudre rapidement le problème des hémorragies et peut potentiellement constituer un traitement curatif définitif, mais les patients ne sont susceptibles de l'accepter que si les chances d'une guérison spontanée sont à considérer comme négligeables. Sous rituximab, la probabilité d'une guérison de longue durée est de 20%. Etant donné que la plupart des réponses surviennent après plusieurs semaines, cette option ne convient guère dans les situations avec hémorragies significatives. Il a été démontré que l'éradication de *Helicobacter pylori* peut améliorer l'évolution de l'ITP [20]. Bien que les taux de réponse publiés de 20 à 40% soient peut-être trop optimistes pour notre région géographique, il vaut la peine d'effectuer cette éradication avant de prendre d'autres mesures agressives.

Traitement de la maladie persistante et chronique

Les agonistes du récepteur de la TPO présentent le potentiel de contrôle durable de la thrombocytopénie le plus élevé. Toutefois, ils sont coûteux et on ne dispose pas de données quant à leur sécurité d'emploi au long cours allant au-delà de 5 ans. En outre, bien que leurs effets secondaires soient légers, de nombreux patients

pourraient refuser la prise continue d'un médicament pour une maladie généralement considérée comme plutôt bénigne. Les préférences spécifiques de chaque patient doivent aussi être prises en compte lors du choix de la stratégie. On donnera la préférence à la splénectomie ou au rituximab si la priorité la plus élevée est l'absence de traitement de longue durée et l'absence de maladie au long cours. Le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, la ciclosporine A ou le danazol représentent de bonnes options alternatives pour le contrôle à long terme de la thrombocytopénie, surtout lorsque la splénectomie, le rituximab ou les agonistes du récepteur de la TPO ont échoué. Mais il faut garder à l'esprit le fait que les réponses ainsi induites ne persistent en général que tant que le patient continue à prendre le médicament.

Traitement d'urgence de la maladie chronique-résistante

De même que lors de la présentation initiale, le traitement d'urgence en cas de maladie réfractaire fait essentiellement appel aux corticostéroïdes, soit de la prednisone 1–2 mg/kg/j par voie orale, soit de la méthylprednisone 125–1000 mg/j par voie intraveineuse. En fonction de l'importance des saignements, on complètera le traitement par des IVIG et des transfusions de plaquettes. L'acide tranexamique peut contribuer à atténuer les saignements. Les médicaments affectant l'hémostase tels que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou les anticoagulants doivent être immédiatement arrêtés. La prise en charge n'est pas facile lorsque l'anamnèse suggère une résistance aux corticostéroïdes. Bien souvent, seules de nombreuses transfusions plaquettaires parviennent à stabiliser les saignements. L'instauration précoce d'agonistes du récepteur de la TPO pourrait aussi s'avérer bénéfique, mais elle n'a pas été étudiée par des essais cliniques à ce jour.

Préparation avant chirurgie

Traditionnellement, on augmente les plaquettes avant une chirurgie programmée chez les patients avec thrombocytopénie asymptomatique non traitée par l'administration de corticostéroïdes, en combinaison avec des IVIG chaque fois qu'une réponse plus rapide est nécessaire. Si la numération cible n'est pas atteinte, des plaquettes devront être transfusées au cours de l'intervention. En cas de chirurgie lourde toutefois, les transfusions de plaquettes peuvent ne pas suffire. A l'avenir, de brèves cures d'agonistes du récepteur de la TPO pourraient être utilisées en préparation avant chirurgie, mais cette approche n'a pour l'instant pas encore été étudiée lors d'essais cliniques. Il convient de prendre en considération le fait que le nombre de plaquettes ne commence à augmenter que 7 à 10 jours après le début du traitement.

ITP primaire chez l'enfant

L'ITP de l'enfant est souvent précédé d'une infection virale (tab. 5). Contrairement à l'évolution chez l'adulte, la maladie est bénigne chez l'enfant avec une rémission spontanée dans 70–80% des cas [21]. La forme chronique est rare et s'observe surtout chez les enfants plus âgés. De même que chez les adultes, le diagnostic d'ITP primaire est un diagnostic d'exclusion, les autres étiologies pouvant être à l'origine d'une thrombocytopénie sont semblables (tab 1). Certaines entités nosologiques telles que l'immunodéficience chronique variable, le lupus érythémateux systémique, les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns, le syndrome de Wiskott-Aldrich ou l'infection par le VIH méritent une considération particulière. Il en va de même de la thrombocytopénie familiale, notamment en début de vie. Un examen minutieux de la numération et du frottis sanguin est impératif pour la détection précoce des affections malignes telles que la leucémie lymphoblastique aiguë mais, comme chez l'adulte, l'examen de la moelle osseuse n'est indiqué qu'en présence de signes supplémentaires de malignité ou de maladie systémique. En règle générale, tout cas présentant une réponse peu satisfaisante au traitement de première ligne nécessite une réévaluation et doit être adressé à un hématologue pédiatrique ayant l'expérience de l'ITP chronique.

Des symptômes significatifs tels qu'une épistaxis ou une hémorragie gastro-intestinale ne s'observent que chez environ 3% des enfants avec ITP [22]. Leur survenue est plus probable lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 10×10^9/l. Les hémorragies intracrâniennes constituent les complications les plus redoutées mais ne s'observent que dans 0,1 à 0,5% des cas [23]. La décision d'initier un traitement est habituellement multifactorielle et devrait se fonder sur la numération plaquettaire, la sévérité des saignements, le style de vie ainsi que sur des facteurs psychosociaux et individuels. En général, les saignements cutanéo-muqueux ne sont pas corrélés à des événements mettant en jeu le pronostic vital et ne constituent pas en eux-mêmes une indication à instaurer un traitement. Une attitude d'expectative – «watch and wait» – associée à des mesures de soutien telles que des antifibrinolytiques ou une protection contre les traumatismes physiques, mais sans traitement visant spécifi-

Tableau 5. L'ITP de l'enfant.

Une infection virale précède souvent l'ITP
La rémission est habituellement spontanée
Evolution chronique dans 20 à 30% des cas
Hémorragies significatives chez 3% des patients
Hémorragies intracrâniennes dans 0,1 à 0,5% des cas
Diagnostic d'exclusion comme chez l'adulte (voir tab. 1) A envisager: – Immunodéficience chronique variable – Lupus érythémateux systémique – Syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns – Troubles infectieux, tels que EBV, VIH et d'autres – Thrombocytopénies familiales
Traitement – Approche «watch and wait» chez les enfants ne saignant pas ou que peu – Hémorragies modérées à sévères: – IVIG 0,8–1,0 g/kg, une ou deux doses – Prednisone 1–2 mg/kg/j par voie orale – Absence d'études contrôlées sur les agonistes du récepteur de la TPO chez l'enfant

Tableau 6. L'ITP pendant la grossesse et chez le nouveau-né.

Causes de thrombocytopénie spécifiques à la grossesse: – Thrombocytopénie gravidique – Prééclampsie – Syndrome HELLP – Stéatose hépatique aiguë gravidique – Hémorragie obstétricale – Coagulation intra-vasculaire disséminée – Carence en acide folique
Prise en charge: – Prévention des hémorragies maternelles – Prednisone à faibles doses, 10 à 20 mg/j par voie orale ou IVIG – Un nombre de plaquettes >50 × 10^9/l suffit pour accoucher (voie vaginale ou chirurgicale) – Nombre de plaquettes cible au moins >75 × 10^9/l pour une anesthésie péridurale
Thrombocytopénie auto-immune fœtale: – Complication rare mais sévère – La césarienne systématique n'est plus recommandée – La cordocentèse et le prélèvement de sang à partir du scalp fœtal ne sont pas recommandés – Le nombre de plaquettes est au plus bas, avec pic de saignement, 2 à 5 jours après la naissance

quement à augmenter le nombre des plaquettes, suffit dans la plupart des cas [24, 25]. Il est important de ne pas restreindre excessivement le style de vie habituel d'un enfant. La scolarité ne devrait pas être perturbée et les consultations médicales ne devraient pas excéder une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Rares sont les raisons justifiant une hospitalisation pour traitement. Chez l'enfant, un traitement médical visant à augmenter le nombre des plaquettes n'est indiqué qu'en cas d'hémorragies modérées à sévères. Comme chez les adultes, les options de première ligne sont les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) et les corticostéroïdes. Les IVIG sont administrées en une seule dose de 0,8 à 1,0 g/kg, une seconde dose n'étant donnée que si l'augmentation du nombre des plaquettes est insuffisante après quelques jours [26]. Une réponse sera observée chez plus de 80% des patients. Les effets secondaires sont de la fièvre, des céphalées et des nausées. La dose de prednisone habituelle est de 1 à 2 mg/kg/j. A des doses plus élevées, jusqu'à 4 mg/kg/j pendant 4 jours au maximum, des numérations plaquettaires >50 × 10^9/l et persistantes ont été observées chez 72 à 88% des patients. L'utilisation au long cours devrait être évitée afin de prévenir la toxicité à long terme.

L'ITP réfractaire chronique est rare chez l'enfant. Les objectifs du traitement sont d'assurer le maintien d'une hémostase suffisante et de réduire autant que faire se peut le recours aux corticostéroïdes. On y parvient habituellement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 20–30 × 10^9/l. L'administration pulsée de doses élevées de dexaméthasone a permis d'obtenir des numérations plaquettaires >50 × 10^9/l et persistantes chez 67% des patients, mais au prix de sévères effets secondaires tels qu'insomnie, comportement agressif ou troubles de la concentration. Le rituximab s'est également avéré efficace et est généralement bien toléré. La splénectomie est aussi efficace chez l'enfant que chez l'adulte mais n'est que rarement pratiquée en raison de la faible mortalité globale par ITP chez l'enfant et du potentiel de rémissions spontanées. Des études testant l'efficacité des agonistes du récepteur de la TPO chez l'enfant sont actuellement en cours, mais les données disponibles à ce jour sont encore clairsemées. Ils constitueront sans aucun doute une option en cas de maladie chronique dans un futur proche. Les médicaments cytotoxiques sont à utiliser avec la plus extrême prudence et uniquement par des hématologues pédiatriques expérimentés.

ITP pendant la grossesse

Pendant la grossesse, un ITP primaire préexistant peut s'exacerber ou, plus fréquemment, apparaître de novo, mais, dans l'ensemble, les autres causes de thrombocytopénie prédominent (tab. 6). C'est surtout lorsque la thrombocytopénie est légère (plaquettes >70 × 10^9/l) que la distinction avec ce que l'on appelle thrombocytopénie gravidique qui disparaîtra après l'accouchement n'est pas toujours possible. Le bilan diagnostique d'un ITP primaire au cours de la grossesse est le même qu'en dehors d'un contexte de grossesse et se fonde sur l'exclusion d'autres causes, parmi lesquelles il convient en particulier de tenir compte d'états spécifiques à la gestation tels que prééclampsie, syndrome HELLP, stéatose hépatique aiguë gravidique, hémorragie obstétricale, coagulation intra-vasculaire disséminée ou carence en acide folique. Il n'est en général pas nécessaire de procéder à un examen de la moelle osseuse. Les anticorps anti-plaquettaires maternels ne présentent aucun intérêt pour le bilan de routine d'un ITP au cours d'une grossesse.

Prise en charge pendant la grossesse et préparation pour l'accouchement

En cas d'affection sévère, une collaboration étroite entre un obstétricien ayant l'expérience de la prise en charge de l'ITP primaire et l'hématologue est essentielle. L'objectif principal est de prévenir la survenue d'une hémorragie maternelle [27]. Un traitement est habituellement instauré lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 20–30 × 10^9/l ou en cas d'hémorragie. Comme en l'absence de grossesse, les corticostéroïdes et les IVIG sont les options de première ligne [27]. Malheureusement, le traitement par la prednisone au cours d'une grossesse est souvent grevé de complications telles que l'hypertension, l'hyperglycémie, une prise de poids excessive ou une psychose. Pour cette raison, la prednisone devrait être initiée à de très faibles doses de 10 à 20 mg/j, avec une augmentation par paliers si la réponse est insuffisante. Bien qu'elle soit métabolisée dans le placenta, de très fortes doses de prednisone peuvent affecter le fœtus. Le rituximab, le danazol, les agonistes du récepteur de la TPO et la plupart des immunosuppresseurs sont contre-indiqués au cours de la grossesse en raison de leur possible tératogénicité. Une splénectomie n'est habituellement pas envisagée mais peut être pratiquée au cours du second trimestre. En cas de maladie réfractaire, des doses élevées de méthylprednisone ou d'azathioprine peuvent être administrées en toute sécurité.

Il est généralement admis que le nombre de plaquettes doit être supérieur à 50 × 10^9/l pour un accouchement par voie vaginale ou par césarienne. Le nombre de pla-

quettes adéquat pour pouvoir réaliser une anesthésie rachidienne ou péridurale fait encore l'objet de controverses. De nombreux anesthésiologistes obstétricaux demandent une numération supérieure à 75 × 10^9/l, mais les habitudes locales peuvent différer. Le traitement de premier choix pour corriger le nombre de plaquettes en vue de l'accouchement est la prednisone à faible dose si le temps disponible le permet. Si l'accouchement est attendu dans un délai inférieur à 7–10 jours, préférence est habituellement donnée aux IVIG. Un faible nombre de plaquettes ne protégeant pas contre les thromboses, une prophylaxie du péripartum par une héparine de bas poids moléculaire ou un médicament similaire devrait être envisagée en cas de plaquettes supérieures à 20–30 × 10^9/l.

Accouchement et prise en charge du nouveau-né

Chez les femmes présentant un ITP, des auto-anticorps peuvent passer par le placenta et induire une thrombocytopénie chez le fœtus. Si ce risque a été surestimé par le passé, de récentes données ont révélé que l'incidence de la thrombocytopénie néonatale sévère (<50 × 10^9/l) était de l'ordre de 10% avec une mortalité néonatale <1% et des hémorragies intracérébrales chez 0–1,5% des nouveaux-nés. Aucune preuve ne suggère que la césarienne serait en mesure de prévenir les hémorragies intracérébrales ou serait généralement plus sûre pour le fœtus que l'accouchement par voie basse. C'est la raison pour laquelle la césarienne systématique n'est plus recommandée et que le mode d'accouchement ne devrait être déterminé que par les seules indications obstétricales [28].

La thrombocytopénie fœtale ne peut être prédite ni par la numération plaquettaire de la mère ni par la présence d'anticorps anti-plaquettes maternels. L'un des seuls facteurs de risque démontré de thrombocytopénie fœtale est un antécédent de thrombocytopénie néonatale auto-immune chez un enfant plus âgé de la fratrie. Le prélèvement de sang fœtal par cordocentèse n'est pas recommandé car le risque de perte du fœtus est plus important que le risque d'hémorragie intracérébrale. Le prélèvement de sang à partir du scalp au début du travail n'est pas non plus recommandé en raison du risque élevé de saignement et de résultats souvent erronés. Il devrait toutefois être possible d'obtenir une numération plaquettaire à partir du sang du cordon après l'accouchement. Les nouveau-nés dont le nombre de plaquettes est légèrement inférieur à la normale doivent être surveillés car les plaquettes ont une tendance à présenter un nadir entre les jours 2 à 5 après la naissance. Un traitement est rarement nécessaire chez le nouveau-né. Une seule dose d'immunoglobulines intraveineuses suffit habituellement.

Conclusions

Comme c'était déjà le cas il y a des décennies, le diagnostic d'ITP primaire repose toujours sur l'exclusion d'autres affections. De manière générale, le traitement initial d'un ITP nouvellement diagnostiqué n'a pas changé et fait appel aux corticostéroïdes et aux immunoglobulines intraveineuses. Heureusement, des innovations majeures concernent la prise en charge en cas de maladie récidivante ou réfractaire. Le rituximab est un médicament permettant d'induire des rémissions persistantes chez 15 à 20% des patients réfractaires. Le traitement prolongé par les agonistes du récepteur de la TPO permet de contrôler des thrombocytopénies sévères avec saignements chroniques chez jusqu'à près de 80% des patients réfractaires et lourdement prétraités. Mais de nombreuses questions subsistent: Quel est le meilleur traitement de seconde et de troisième ligne, combien de temps un traitement par les agonistes du récepteur de la TPO doit-il être poursuivi, dans quelles conditions une interruption de ce traitement peut être recommandée et quels sont les effets secondaires à long terme de ces nouveaux médicaments? Il reste à espérer que davantage d'études contrôlées nous livreront, dans un avenir proche, les informations nécessaires pour de meilleures décisions dans la pratique quotidienne.

Correspondance:
Dr Peter Keller
Oberarzt
Universitätsklinik für Hämatologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
peter.keller@insel.ch

Références recommandées

– Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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;113:2386–93.
– Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2):168–86.
– Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:395–403.
– Cheng G, Mansoor NS, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for the management of chronic immune thrombocytopenia: a 6-month, randomised, phase III study (RAISE). Lancet. 2010;376: in press.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Diagnose und Behandlung der primären Immun-Thrombozytopenie / Diagnostic et prise en charge de la Thrombocytopénie Immune Primaire

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346:995-1008.

2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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.

3. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99:4-13.

4. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2007;44:S3-S11.

5. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2009.

6. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994;84:4203-4208.

7. Altintas A, Ozel A, Okur N, Cil T, Pasa S, Ayyildiz O. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24:163-168.

8. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1998;103:1061-1063.

9. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 2003;349:831-836.

10. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109:1401-1407.

11. Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, Waters AH. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1983;1:84-87.

12. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549-2554.

13. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. 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.

14. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104:2623-2634.

15. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146:25-33.

16. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395-403.

17. Cheng G, Mansoor NS, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for the management of chronic immune thrombocytopenia: a 6-month, randomised, phase III study (RAISE). *Lancet*. 2010;376: in press.

18. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol*. 1990;74:223-228.

19. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006;81:19-25.

20. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113:1231-1240.

21. Kalpatthi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:8-16.

22. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112:4003-4008.

23. Imbach P, Kuhne T, Muller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:351-356.

24. Buchanan GR, de Alarcon PA, Feig SA, Gilchrist GS, Lukens JN, Moertel CL, et al. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura--management in childhood. *Blood*. 1997;89:1464-1465; author reply 1466.

25. Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ. The nontreatment of childhood ITP (or "the art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease"). *Semin Thromb Hemost*. 2001;27:269-275.

26. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1985;2:464-468.

27. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 1996;95:21-26.

28. Bussel J, Kaplan C, McFarland J. Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune and alloimmune thrombocytopenia. The Working Party on Neonatal Immune Thrombocytopenia of the Neonatal Hemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1991;65:631-634.