



Synthèses des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladies Rares Immuno-Hématologiques

À DESTINATION
DU MÉDECIN TRAITANT



Les synthèses résument ce qu'il faut retenir des Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS) à destination du médecin traitant.

Ce document est rédigé en concertation avec des médecins et experts multidisciplinaires, des associations de patients, des médecins généralistes et des comité de relecteurs.

Toutes les synthèses sont élaborées par les **centres de référence maladies rares** selon une méthode proposée par la **Haute Autorité de Santé**.

Toutes les synthèses
et tous les PNDS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

De nouveaux PNDS sont publiés régulièrement,
pensez à vérifier sur le site de la HAS.



SOMMAIRE

Informations utiles	6
Synthèse amylose AL	11
Synthèse anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte	19
Synthèse anémies hémolytiques de l'enfant et l'adolescent	31
Synthèse angioedème héréditaire	43
Synthèse aplasies médullaires acquises et constitutionnelles	53
Synthèse déficits immunitaires héréditaires	61
Synthèse histiocytose langerhansienne (enfant de moins de 18 ans)	65
Synthèse hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques	69
Synthèse maladie de Castleman	77
Synthèse maladie de Shwachman Diamond	83
Synthèse mastocytoses non-avancées	87
Synthèse mastocytoses avancées	97
Synthèse neutropénies chroniques	109
Synthèse purpura thrombopénique immunologique de l'adulte	113
Synthèse purpura thrombopénique immunologique de de l'enfant et de l'adolescent	125
Synthèse purpura thrombotique thrombocytopénique	141
Synthèse syndrome hémolytique et urémique	149

Informations utiles

Centres de référence



Centre de référence de l'amylose AL

& autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales
www.unilim.fr/cr-amylose-al - Coordonné par le Pr Jaccard (Limoges)



CeRAMIC - Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

www.aplasiemedullaire.com - Coordonné par le Pr Peffault De Latour (Paris)



CEREVANCE - Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant

www.cerevance.org - Coordonné par le Dr Aladjidi (Bordeaux)



CNR-MAT - Centre de référence des microangiopathies thrombotiques

www.cnr-mat.fr - Coordonné par le Pr Coppo (Paris)



CREAK - Centre de référence des angioœdèmes à kinines

www.creakfr.org - Coordonné par le Pr Bouillet (Grenoble)



Centre de référence de la maladie de Castleman

www.castleman.fr - Coordonné par le Pr Oksenhendler (Paris)



Centre de référence des histiocytoses

www.histiocytose.org - Coordonné par le Pr Tazi (Paris)



Centre de référence des neutropénies chroniques

www.neutropenie.fr - Coordonné par le Dr Donadieu (Paris)



CeReCAI - Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte

www.cerecai.fr - Coordonné par le Pr Godeau (Créteil)



CEREMAST - Centre de référence des mastocytoses

www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ceremast/
 Coordonné par le Pr Hermine (Paris)



CEREO - Centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques
www.cereo.fr - Coordonné par le Pr Kahn (Suresnes)



CEREDIH - Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
www.ceredih.fr - Coordonné par le Pr Moshous (Paris)

Associations de patients



O'CYTO
 Cytopénies auto-immunes
 Site web : o-cyto.org
 Contact : M. Serge Laborde
 Tel : 06.87.73.82.48
contact@o-cyto.org



ADAMTS 13
 Microangiopathies thrombotiques (PTT)
 Site web : adamts13.org
 Contact : Sandra DA SILVA
assocadamts13@hotmail.com



AFMBD
 Anémie de Blackfan-Diamond
 Site web : afmbd.org
 Contact : M. Marcel Hibert
 Tel : 06.77.04.46.75
asso.afmbd@gmail.com



AMAPTI
 Purpura thrombopénique immunologique
 Site web : amapti.org
 Contact : M. Philippe Ducros
 Tel : 09.77.73.34.42
amapti@orange.fr



APAMC
 Maladie de Castleman
 Site web : assocastleman.fr
 Contact : Mr. Ivann Lamy



apamcastleman@gmail.com

Histiocytose France

Site web : histiocytose.org
 Contact : Mme Debar Lydia
 Tel : 01.60.66.93.77
asso.histiocytose.france@gmail.com



Association française contre l'amylose

Site web : amylose.asso.fr
 Contact : Mme Agnès Farrugia
 Tel : 04.91.81.17.16
contact@amylose.asso.fr



I.R.I.S.

Déficits immunitaires & Neutropénie chronique
 Site web : associationiris.org
 Contact : Mme Virginie Milière
 Tel : 03.83.64.09.80
info@associationiris.org



HPN France - Aplasie Médullaire

HPN et aplasie médullaire
 Site web : hpnfrance.com
 Contact : M. Adel Ayad
contact@hpnfrance.com



ASSOMAST

Mastocytoses
 Site web : assomast.org
 Contact : Pean Clarisse
 Tel : 06.72.15.61.38
assomast.fr@gmail.com



LHF Espoir

Lymphohistiocytose familiale
 Site web : lhfespoir.org
 Contact : Shemine ASMINA
 Tel : 06.11.60.57.62



contact@lhfespoir.org

APIMEO

Syndromes hyperéosinophiliques
 Contact : Mme Irena Clisson-Rusek
apimeo.association@gmail.com



AMSAO

Angioœdèmes à kinines
 Site web : amsao.fr
 Contact : Mme Marie-Agnès Lallouette
 Tel : 03.88.81.89.71
agneslallouette@gmail.com



AFMF

Maladie de Fanconi
 Site web : fanconi.com
 Contact : Mme Isabelle Lesage
contact.afmf@gmail.com

Synthèse amylose AL

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Arnaud Jaccard et le Pr Frank Bridoux du Centre de référence Amylose AL des CHU de Limoges et Poitiers et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	12
1. Amylose AL	13
2. Les signes de la maladie	14
3. Le diagnostic	14
4. Le traitement	15
5. Contacts utiles	16

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

L'amylose AL est une maladie secondaire au dépôt extracellulaire de fibrilles insolubles constituées de chaînes légères d'immunoglobulines. Ces dépôts peuvent intéresser de nombreux organes, mais ce sont les atteintes rénales et cardiaques qui sont les plus fréquentes. Cette variété d'amylose représente environ 70 % de toutes les amyloses en dehors des amyloses à TTR non mutée (= amylose cardiaque à transthyrétine sauvage). Elle touche plus fréquemment les hommes que les femmes et on estime le nombre de nouveaux cas en France à 12,5 cas par million d'habitants, soit environ 700 cas par an.

Il existe peu de signes spécifiques de l'amylose AL, ce qui rend son diagnostic difficile dans le contexte d'une pathologie chronique. L'amylose AL est habituellement une maladie multisystémique, pouvant intéresser tous les organes sauf le cerveau. La fatigue représente le symptôme initial le plus fréquent. Les atteintes rénales et cardiaques étant les plus fréquentes, le tableau clinique initial se caractérise habituellement par un essoufflement, une prise de poids, des œdèmes des membres inférieurs et une fatigue (EPOF), et parfois par des troubles du rythme cardiaque. L'atteinte hépatique se manifeste par une hépato-splénomégalie avec cholestase anictérique. La neuropathie périphérique se traduit par des douleurs, des paresthésies des extrémités des membres inférieurs et supérieurs. L'atteinte du système nerveux végétatif autonome entraîne des modifications du transit (diarrhée) ou de la sudation, des troubles de l'érection chez l'homme et fréquemment une hypotension orthostatique qui peut être très invalidante. L'atteinte digestive est fréquente, mais pas toujours symptomatique. Elle peut entraîner des épisodes de diarrhée, un amaigrissement, une anorexie et des saignements. Les ecchymoses périorbitaires et la macroglossie, bien que très évocatrices, sont plus rares. D'autres manifestations peuvent être associées : syndrome du canal carpien, goitre, infiltration musculaire et tendineuse (signe de l'épaulette), troubles de la coagulation par déficit en facteur X.

Le diagnostic d'amylose AL est histologique, défini par la présence de dépôts amyloïdes colorés par le Rouge Congo avec une biréfringence jaune-verte caractéristique en lumière polarisée. L'étude immunohistochimique avec un anticorps dirigé contre les chaînes légères est indispensable pour confirmer le diagnostic d'amylose AL, en montrant le marquage exclusif des dépôts par un anticorps spécifique d'une chaîne légère (lambda dans plus de deux tiers des cas). Les sites de biopsies privilégiés sont la biopsie des glandes salivaires accessoires, la biopsie de graisse sous-cutanée péri-ombilicale et la biopsie rénale en cas d'atteinte rénale (rendement diagnostique >

90 %). Le bilan complémentaire doit comporter des explorations immunochimiques (électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires, dosage des chaînes légères libres sériques) et hématologiques (myélogramme avec caryotype moléculaire recherchant une t(11;14)), ainsi que l'évaluation fine des différentes atteintes d'organe : cardiaque (ECG, dosages de NT-proBNP [ou BNP] et troponine, échographie cardiaque), rénale (créatininémie, albuminémie et protéinurie), hépatique (échographie, bilan hépatique) et neurologique périphérique.

Le traitement de la pathologie clonale sous-jacente, le plus souvent plasmocytaire et de faible masse (plus rarement lymphoplasmocytaire), permet une amélioration des atteintes d'organes si une réponse hématologique profonde est obtenue, définie par la baisse importante ou, mieux, la normalisation de la concentration sérique de la chaîne légère monoclonale impliquée. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut comporter la dialyse ou la greffe rénale. Il n'y a pas de traitement validé permettant d'accélérer l'élimination des dépôts d'amylose à ce jour, mais des essais sont en cours. La stratégie thérapeutique globale doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

L'amylose AL, également appelée amylose primitive, est une maladie liée à l'accumulation, dans différents organes et tissus, de dépôts de substance amyloïde constituée de chaînes légères monoclonales formant des fibrilles insolubles. Ces dépôts altèrent progressivement le fonctionnement des organes et tissus atteints.

1. Amylose AL

Le terme « AL » vient de A pour amylose et L pour chaîne légère d'immunoglobuline. Le terme « primitive », qui indique que l'amylose n'est pas secondaire à une inflammation comme dans l'amylose AA, ne devrait plus être employé. L'amylose AL est caractérisée par l'agrégation d'une partie d'immunoglobuline (ou anticorps) appelée chaîne légère, sous forme de fibrilles qui se déposent dans les tissus. Les chaînes légères sont produites le plus souvent par des cellules de la moelle osseuse, les plasmocytes. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Il arrive qu'une de ces cellules devienne immortelle et continue à se diviser à l'identique ; on parle alors de clone cellulaire. Toutes les cellules de ce clone produisent la même immunoglobuline, dite monoclonale.

2. Les signes de la maladie

L'amylose AL est une maladie qui évolue lentement et qui, pendant longtemps, ne se traduit par aucun signe particulier. Lorsque les dépôts de substance amyloïde au sein d'un organe deviennent abondants, le fonctionnement de cet organe est de plus en plus altéré. Les symptômes qui surviennent alors dépendent de l'organe touché. La première conséquence de l'atteinte des reins est souvent une fuite de protéines dans les urines, en particulier d'albumine, entraînant l'apparition d'œdèmes, prédominant aux chevilles et aux jambes en fin de journée avec, en l'absence de traitement, une évolution progressive vers l'insuffisance rénale. Lorsque celle-ci devient sévère, il peut être nécessaire de recourir à des séances de dialyse ou à une greffe rénale. L'atteinte du cœur se traduit essentiellement par un essoufflement, une prise de poids, des œdèmes et une fatigue (EPOF) liés à l'impossibilité pour le cœur d'assurer un remplissage optimal, ou par des anomalies du rythme cardiaque. L'atteinte du foie entraîne le plus souvent une augmentation du volume de cet organe sans autres signes. L'atteinte des nerfs peut se manifester par une chute de la pression artérielle en position debout, des fourmillements et un engourdissement au niveau des extrémités, des troubles de l'érection, ou encore des troubles digestifs tels qu'une constipation ou une diarrhée. Plus l'envahissement du ou des organes par la substance amyloïde est important, plus les troubles deviennent sévères, d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

3. Le diagnostic

L'amylose AL est une maladie difficile à diagnostiquer compte tenu de la diversité des présentations cliniques possibles. De plus, au début de la maladie, les symptômes peuvent être relativement discrets. Il s'écoule donc souvent un délai important entre les premiers signes et le diagnostic. La confirmation du diagnostic nécessite de réaliser une ou plusieurs biopsies, c'est-à-dire un ou des prélèvements de tissus. La biopsie peut être réalisée au niveau d'un organe atteint (rein, foie, cœur...), mais du fait du caractère disséminé des dépôts, il est également possible de réaliser une biopsie moins invasive, au niveau du tissu graisseux sous-cutané, de la peau ou des glandes salivaires. Les échantillons de tissus sont ensuite examinés au microscope afin d'identifier les dépôts de substance amyloïde et de déterminer leur composition exacte pour préciser le type d'amylose. Une fois le diagnostic d'amylose AL établi (dépôts amyloïdes constitués de chaînes légères monoclonales), différents examens sont réalisés pour déterminer le degré d'évolution de l'amylose et identifier les organes touchés ; par exemple, une échographie cardiaque pour

évaluer le fonctionnement du cœur. Il est aussi nécessaire de caractériser les cellules produisant les chaînes légères monoclonales en examinant la moelle osseuse par une ponction, le plus souvent faite au niveau du sternum, et de mesurer le taux de la chaîne légère monoclonale dans le sang à l'aide de différents tests, le plus utile étant le dosage des chaînes légères libres sériques. L'amylose AL est une maladie grave dont le pronostic est sévère en l'absence de traitement. Les traitements actuels, qui permettent d'obtenir une réponse hématologique profonde chez la majorité des patients, suivie le plus souvent par une amélioration progressive des symptômes, ont transformé l'espérance de vie dans cette maladie.

4. Le traitement

Le but du traitement est de faire diminuer au maximum le taux sanguin de la protéine monoclonale responsable des dépôts, en éliminant les cellules qui les produisent. On utilise le plus souvent les chimiothérapies dont l'efficacité a été démontrée dans le myélome. Les traitements utilisés en première intention sont l'association Melphalan-Dexaméthasone (MDex), administrée par voie orale 4 jours tous les mois pendant 6 à 9 mois, la même association MDex associée au bortezomib, administré en injection sous-cutanée une fois par semaine, ou le bortezomib associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone (protocole VCD). Le type de traitement est choisi en fonction de la sévérité des atteintes, en particulier cardiaque et rénale. Pour les patients avec une atteinte sévère, le daratumumab (anticorps monoclonal administré par voie sous-cutanée) peut être utilisé en première ligne, souvent combiné au protocole VCD. L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du taux des chaînes légères, mesurée par des prises de sang régulières. En cas de réponse insuffisante, le traitement doit être modifié, et des traitements tels que le daratumumab s'il n'a pas été utilisé en première ligne ou le lenalidomide par voie orale (PO) peuvent être utilisés. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts amyloïdes et leur élimination par l'organisme. Si le taux de la chaîne légère dans le sang est suffisamment réduit, voire normalisé, l'élimination des dépôts devient supérieure à leur formation et les symptômes de la maladie régressent. Cependant, en raison de l'élimination lente des dépôts, l'amélioration clinique est souvent retardée de plusieurs mois par rapport à la réponse hématologique.

Les chimiothérapies exposent à certaines complications (infections, diminution du taux de globules blancs et de plaquettes sanguines, anémie...) qui peuvent justifier des traitements préventifs, notamment des antibiotiques, des antiviraux ou des facteurs de croissance. Après la fin du traitement, il est nécessaire d'effectuer une

surveillance médicale régulière et prolongée, et de contrôler le taux sanguin des chaînes légères, le plus souvent tous les 3 mois. En effet, une rechute de la maladie avec une augmentation des chaînes légères est possible, ce qui peut nécessiter de reprendre un traitement pour éviter la progression de la maladie. Par ailleurs, le traitement des différentes atteintes d'organe (rein, cœur [cf. PNDS Amyloses Cardiaques], système nerveux...) fait appel à des mesures visant à soulager les symptômes, telles que diurétiques en cas d'œdèmes importants, traitement des troubles du rythme cardiaque et de l'hypotension, mise en place d'un stimulateur cardiaque, traitement des troubles digestifs. En cas de défaillance rénale, il est parfois nécessaire de recourir à la dialyse chronique, voire à une transplantation rénale. Chez certains patients avec une atteinte cardiaque sévère, menaçant le pronostic vital, une greffe cardiaque peut également être envisagée.

5. Contacts utiles

Association française contre l'amylose :

<https://amylose.asso.fr/>
contact@amylose.asso.fr

Centre de l'amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales

Coordonnateur : Pr Bertrand Arnulf
Hôpital Saint-Louis, Service d'Immunopathologie Clinique
1 avenue Claude-Vellefaux 75010 Paris
<https://hopital-saintlouis.aphp.fr/amylose-al-autres-maladies-par-depot-dimmunoglobines-monoclonales/>

Centre de Référence des Maladies Autoinflammatoires et des Amyloses :

Pr Sophie Georgin-Lavialle
Service de Médecine interne,
Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris
<https://ceremaia.fr/ceremaia.php>
ceremaia-medecine-int.tenon@aphp.fr

Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales :

Coordonnateur : Pr David Adams,

Hôpital Bicêtre, AP-HP,
Service de neurologie,
david.adams@bct.aphp.fr
crrmr.nnerf@bct.aphp.fr
<http://www.nnerf.org/>

Centre de référence Cardiogen (amyloses cardiaques) :

CHU Henri-Mondor,
Fédération de Cardiologie
8e étage, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil, amylose.
mondor@gmail.com
<https://reseau-amylose.org/>

Synthèse anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Marc MICHEL du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil (coordonnateur Pr B. Godeau) sous l'égide de la filière de santé Maladies Rares MARIH.

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	20
1. Évaluation initiale	20
2. Éléments du diagnostic	21
3. Classification des AHAI	23
4. Prise en charge des AHAI	24
4.1 AHAI à auto-Ac « chauds »	24
4.2 AHAI à auto-Ac « froids »	26
5. Grossesse et AHAI	27
6. Suivi	28
7. Informations utiles	29

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la diminution de la durée de vie et du nombre d'une ou de plusieurs catégories d'éléments figurés du sang (= polynucléaires neutrophiles, hématies et/ou plaquettes) par divers mécanismes impliquant notamment la présence d'auto-anticorps (Ac.) entraînant la diminution de leur durée de vie dans le sang périphérique.

Ce PNDS concerne l'**anémie hémolytique auto-immune (AHAI) de l'adulte**.

L'AHAJ se caractérise par une **diminution de la durée de vie des hématies (définissant l'hémolyse) liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes de la membrane érythrocytaire** entraînant leur destruction accélérée. Il s'agit d'un événement rare **dont l'incidence annuelle est estimée à environ 2/100 000** habitants en France (Maquet J et al., 2021). L'incidence augmente grandement après 65 ans. On observe une discrète prédominance féminine avant l'âge de 65 ans et plutôt une prédominance masculine au-delà de cette tranche d'âge. Chez l'adulte, l'âge médian au diagnostic d'AHAJ est de 58 ans pour les AHAJ à anticorps (Ac.) « chauds » et de 67 ans pour la maladie des agglutinines froides (MAF) (Hansen JL et al., 2020 ; Berentsen S. et al., 2020). **L'AHAJ peut engager le pronostic vital** avec une mortalité globale, toutes causes confondues, pouvant aller jusqu'à 15 % à 20 % à 1 an dans les cohortes populationnelles rapportées dans la littérature. Les patients ont notamment un risque accru notoire **d'infections sévères et de thromboses** veineuses par rapport à la population générale. Une étude récente a également montré que les patients adultes atteints d'AHAJ avaient un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique (Hansen DL et al., 2023).

1. Evaluation initiale

La prise en charge d'une AHAJ relève d'une prise en charge spécialisée hospitalière en lien étroit avec le médecin généraliste référent du patient. Elle implique les acteurs de santé suivants :

- le médecin traitant référent du patient ;
- les spécialistes internistes, immunologistes et/ou hématologues. Dans les cas difficiles, le médecin généraliste comme le spécialiste peuvent avoir recours

au réseau régional de centres de compétence et/ou au centre de référence régional sur les cytopénies auto-immunes de l'adulte (voir carte en annexe) ;

- parfois un(e) psychologue, en fonction de l'impact psychologique de la maladie sur le patient.

Le but de ce chapitre est d'aider le médecin généraliste quant aux aspects suivants :

- **savoir évoquer et diagnostiquer une anémie hémolytique auto-immune** par des tests appropriés ;
- **écarter les principales autres causes d'hémolyse ;**
- connaître les principaux traitements utilisés dans l'AHAI, leurs complications éventuelles et les mesures préventives qu'ils impliquent.

2. Éléments du diagnostic

Il existe sur le plan des **manifestations cliniques deux modes de présentation (non mutuellement exclusifs) de l'AHAI** (Tableau 1) :

En cas d'**hémolyse intra-vasculaire prédominante**, elle peut se révéler par un « syndrome anémique » franc et brutal associant une asthénie intense, des palpitations, une dyspnée d'effort, une pâleur généralisée et des urines foncées de coloration « rouge porto » (du fait d'une hémoglobinurie). À noter que dans ce contexte, la bandelette urinaire détecte la présence de « sang » (en réalité de la globine), mais il s'agit d'un faux positif pouvant faire penser à tort à une hématurie macroscopique et faire errer le diagnostic. Un ECBU doit être systématiquement réalisé, ce qui permet d'infirmier le diagnostic d'hématurie.

Lorsque l'**hémolyse est intra-tissulaire** (souvent qualifiée « d'extra-vasculaire »), l'AHAI se révèle habituellement sur un mode subaigu et moins bruyant, avec un syndrome anémique moins marqué et d'aggravation progressive, un subictère conjonctival ± une splénomégalie modérée (≤ 16 cm) lorsque l'hémolyse est de siège splénique. Dans ce contexte, la coloration des urines, bien que parfois légèrement foncée du fait de l'ictère à bilirubine libre, est proche de la normale. En cas d'AHAI à Ac « froids » (cf. Tableau 1), notamment de maladie des agglutinines froides (MAF), des **troubles microcirculatoires à type d'acrocyanose au froid** peuvent être au premier plan et révéler l'AHAI. Ils se manifestent par une coloration bleutée des extrémités (doigts, orteils, nez, oreilles) et, dans de rares cas, peuvent aller jusqu'à des

phénomènes de nécrose ischémique. Ces troubles microcirculatoires sont la conséquence d'une agglutination des hématies dans la microcirculation distale et leur sévérité n'est pas corrélée à l'intensité de l'hémolyse ni à la profondeur de l'anémie.

Sur le plan biologique, une AHAI doit être évoquée en présence d'une anémie d'intensité variable ayant les caractéristiques suivantes (cf. Tableau 2) :

- **Normo- ou le plus souvent macrocytaire** (VGM > 98 fl) du fait de la réticulocytose (il s'agit d'une « fausse macrocytose ») ;
- **Régénérative**, définie par un taux de réticulocytes > 120 Giga/L ;
- De type **hémolytique**, avec une augmentation de la **bilirubine « libre »** ou non conjuguée (sensibilité de 70-80%) et/ou du taux de **LDH** (~ 80% des cas au diagnostic), associée quasi constamment à une diminution du taux d'haptoglobine, principale protéine de transport de l'**hémoglobine** libre (sensibilité proche de 100% en l'absence d'inflammation) (Genty I et al., 2002) ;
- Absence d'arguments sur le **frottis sanguin** pour une autre cause d'hémolyse constitutionnelle ou acquise.

La nature auto-immune de l'hémolyse est confirmée par la positivité du **test direct à l'anti-globuline** (à faire avant toute transfusion), dont la positivité authentifie la présence d'Ac et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges, confirmant ainsi le diagnostic (**sensibilité = 95%**).

Tableau 1 : Modes de présentations **cliniques** d'une AHAI

	Hémolyse intra-tissulaire (foie*, rate)	Hémolyse intravasculaire
Mode de début	Subaigu	Brutal
Intensité du syndrome anémique	+ à ++	+++
Ictère	+	Retardé
Splénomégalie*	+	-
Douleurs lombaires	-	++
Fièvre +/- frissons	-	+
Urines « rouge porto »	-	++

**Dans la MAF l'hémolyse est essentiellement intratissulaire mais de siège intrahépatique d'où l'absence de splénomégalie en l'absence de lymphome sous-jacent.*

Tableau 2 : Caractéristiques **biologiques** distinctes d'une AHAI en fonction du siège prédominant de l'hémolyse.

	Hémolyse intra-tissulaire	Hémolyse intravasculaire
Bilirubine libre	Elévation précoce	Elévation retardée
LDH élevées	+ à ++	++ à +++
Haptoglobine	Basse ou effondrée	Effondrée
Hémoglobinémie/urie*	Absente	+ à ++
Insuffisance rénale	Absente	+ à ++

*Peut être interprétée à tort comme une hématurie sur la bandelette urinaire (détection de globine)

=> Nécessité de réaliser un ECBU pour éliminer une hématurie macroscopique.

Lorsqu'une anémie hémolytique présumée acquise est authentifiée, **un avis spécialisé (hématologue ou interniste) doit être rapidement obtenu** et une hospitalisation envisagée en urgence en cas d'anémie sévère (Hb < 8 g/dl) et/ou mal tolérée. Même lorsque l'hémoglobine est supérieure à ce seuil, une aggravation brutale pouvant mettre en jeu le pronostic vital est possible et une démarche diagnostique spécialisée doit être mise en route sans délai.

3. Classification des AHAI

Selon les caractéristiques immuno-chimiques de l'auto-anticorps (spécificité et « optimum thermique » de l'auto-anticorps), on distingue principalement **2 types d'AHAI** :

a) Les **AHAI à auto-anticorps dits « chauds »**, liées à la présence d'un auto-anticorps dont l'activité hémolytique maximale (ou « optimum thermique ») s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37°C. Elles représentent **environ 70 % de l'ensemble des AHAI** de l'adulte et sont **dans la moitié des cas associées à une maladie sous-jacente** (cf Tableau 4). Il peut s'agir avant tout d'un déficit immunitaire ou d'un lupus systémique chez les adultes jeunes et surtout d'hémopathies lymphoïdes souvent de bas grade chez les sujets plus âgés. Plus rarement, des anémies hémolytiques immunologiques peuvent être induites

par des médicaments (principalement des antibiotiques ; cf. annexe), résolutives après l'arrêt du médicament. Il est donc important, devant la découverte d'une AHAI, de s'assurer de l'absence d'introduction ou de prise récente d'un nouveau médicament potentiellement imputable.

Lorsque l'AHAI s'associe, de façon simultanée ou dissociée dans le temps, à une thrombopénie et/ou une neutropénie auto-immunes, cela définit ce qu'on appelle le **syndrome d'Evans**. Il s'agit d'une affection particulièrement rare, le plus souvent elle-même associée à une maladie sous-jacente (lupus, déficit immunitaire, lymphome...).

b) Les **AHAI à Ac « froids »**, dues à la présence d'Ac appelés « **agglutinines froides** » dont l'activité hémolytique s'exerce à des températures < 30°C avec un optimum thermique à 4°C. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire, notamment lorsqu'elles sont d'origine post-infectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse), soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus, correspondant alors à ce que l'on appelle « **la maladie des agglutinines froides** » (**MAF**). Cette dernière est associée dans la majorité des cas (90 %) à une gammapathie monoclonale de type IgM kappa ayant une activité Ac anti-globule rouge de type « agglutinine froide » (AF) et s'apparente à une hémopathie lymphoïde B clonale indolente/de bas grade.

4. Prise en charge des AHAI

La prise en charge d'un patient atteint d'AHAI est **une urgence sachant que le pronostic vital peut parfois être mis en jeu**, notamment en cas d'installation brutale et d'aggravation rapide et/ou d'anémie profonde (≤ 6 g/dL). Elle nécessite un **contact rapide** entre le médecin traitant et le médecin spécialiste (hématologue ou interniste) référent.

4.1 AHAI à auto-Ac « chauds »

4.1.1 Les mesures symptomatiques

La nécessité de recourir à des transfusions de concentrés érythrocytaires est à discuter en fonction de la tolérance clinique, de l'existence de comorbidités car-

dio-vasculaires, de la rapidité et/ou de la profondeur de l'anémie, et ce même si le rendement transfusionnel attendu est inconstant et de courte durée, les hématies transfusées étant en règle générale également ciblées par les auto-Ac du patient receveur. Les formes sévères d'AHAI requièrent une prise en charge hospitalière urgente en milieu spécialisé et parfois en unité de soins continus.

- Chez l'adulte, une prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse par **héparine de bas poids moléculaire** (HBPM) est vivement recommandée en période d'hémolyse aiguë en particulier chez le patient hospitalisé compte tenu du risque accru de thrombose dans ce contexte (grade C).
- Un traitement substitutif par **acide folique** doit être entrepris afin de prévenir l'apparition à terme d'une carence en folates secondaire à l'activation de l'érythropoïèse.
- En cas de réticulocytose inadaptée, un traitement par érythropoïétine (EPO) recombinante (hors AMM) peut aider à passer un cap difficile.

Le **traitement de 1ère ligne** repose, sur la base de données en grande partie empiriques (grade B/C), sur la **corticothérapie par voie générale**, administrée initialement à forte dose (1 mg/kg/j d'équivalent prednisone chez l'adulte) pendant au moins 3 à 4 semaines, délai souvent nécessaire pour interrompre le processus d'hémolyse et entraîner la correction au moins partielle de l'anémie. Une fois la « rémission » obtenue, la corticothérapie doit être diminuée de façon progressive sur plusieurs semaines jusqu'à la dose minimale efficace, et ce pour une durée totale de traitement de **3 à 6 mois maximum (au moins 3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse)**. Les mesures habituelles associées à la corticothérapie (règles hygiéno-diététiques, prévention de l'ostéoporose...) doivent bien sûr être entreprises et le traitement ne doit pas être arrêté de façon brutale. 14 En cas de « cortico-résistance » (persistance de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins transfusionnels après au moins 2 semaines de traitement) ou de « cortico-dépendance » (définie ci-après), ou d'emblée dans les formes graves mettant en jeu le pronostic vital ou lorsqu'il existe des comorbidités majorant les risques de mauvaise tolérance d'une corticothérapie prolongée d'autres traitements à visée « d'épargne cortisonique » doivent être envisagés parmi lesquels (**par ordre de priorité décroissante**) :

- **le rituximab (hors AMM, grade A)** dont le taux de réponse est de 75% à 1 an lors-

qu'il est utilisé en 2ème ligne (Birgens et al. 2013 ; Michel et al. 2017) ;

- **un immunosuppresseur** (azathioprine (AMM), mycophénolate mofetil, ciclosporine...);
- ou encore et désormais plus rarement **la splénectomie**.

Une **prophylaxie de la pneumocystose** par le cotrimoxazole (en l'absence d'intolérance connue) doit être systématique chez les patients recevant une corticothérapie prolongée associée au rituximab. De même, **les vaccinations anti-pneumococcique, anti-grippale et contre le SARS-COV2 sont vivement recommandées** chez ces patients. En cas de traitement par le rituximab, elles doivent idéalement être faites 2 semaines avant ou à défaut 6 mois après la 1ère administration.

4.2 AHAI à auto-Ac « froids »

Pour les formes aiguës post-infectieuses de l'adulte, le traitement est purement symptomatique (support transfusionnel si besoin) et l'évolution est généralement spontanément favorable en quelques semaines. L'intérêt de recourir à une « courte » corticothérapie pour réduire la durée d'évolution de l'AHAI est possible mais n'est étayé par aucune étude dans la littérature. En cas d'infection à *Mycoplasma pneumoniae*, il est habituel de prescrire un traitement par macrolides sans que son intérêt sur la durée d'évolution de l'AHAI ne soit prouvé (grade C).

La MAF ne relève pas forcément d'un traitement « spécifique », et implique avant tout **d'éviter autant que possible l'exposition au froid** afin de limiter l'intensité des troubles microcirculatoires à type d'acrocyanose qui peuvent avoir un réel impact sur la qualité de vie. Le traitement symptomatique est équivalent à celui des AHAI à Ac chauds en dehors du fait que les concentrés érythrocytaires doivent être transfusés à l'aide d'un « réchauffeur ». En cas **de chirurgie programmée, et en particulier de chirurgie cardiaque sous CEC, l'anesthésiste doit être informé** du contexte compte tenu du risque important d'agglutination et d'hémolyse afin de veiller à ce que la salle d'opération soit bien réchauffée.

Chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl, le recours à un traitement est licite. Le **recours aux corticoïdes doit être évité ou tout au moins limité dans le temps**, sachant que **seuls 15 à 20%** des patients sont susceptibles de répondre à la corticothérapie. En cas d'anémie mal tolérée, le patient peut être transfusé avec des concentrés érythrocytaires réchauffés à 37°C à l'aide d'un « réchauffeur ». Il existe dans la littérature quelques données, pour la plupart rétrospectives, montrant que

le recours ponctuel à un agent stimulant l'érythropoïèse (Epo recombinante par voie sous-cutanée) à forte dose (hors AMM, grade C) peut permettre une épargne transfusionnelle en cas de poussées intermittentes d'anémie en particulier chez les patients ayant une réticulocytose inadaptée. Dans les formes avec une anémie significative (hémoglobine <10 g/dl) et persistante, un traitement par rituximab (hors AMM, grade B/C) à doses classiques (4 injections hebdomadaires à 375 mg/m² pendant 4 semaines) en monothérapie ou, pour les patients non comorbides, en association à une chimiothérapie par **bendamustine** (grade B), est habituellement proposé mais cela relève d'un avis spécialisé hospitalier.

L'inhibition de l'activation de la voie classique du complément directement responsable de l'hémolyse est une **voie thérapeutique en plein essor** et le sutimlimab (inhibiteur du C1) a obtenu une AMM européenne dans cette indication après que des résultats probants aient été montrés dans 2 études prospectives dont l'une randomisée en double aveugle versus placebo (Roth et al. 2021 et 2022). S'agissant d'un traitement suspensif par voie intraveineuse et coûteux ayant reçu une ASMR5 en France, son utilisation devra relever d'un avis spécialisé au cas par cas (centre de référence ou de compétence).

Les patients sous inhibiteurs du complément (sutimlimab ou autre traitement en développement) sont à risque accru d'infection à germes encapsulés (méningocoque notamment). Il est par conséquent primordial de s'assurer d'un **programme vaccinal complet contre le pneumocoque, le méningocoque et l'haemophilus**. Tout épisode fébrile survenant sous ce type de traitement doit être considéré comme une infection à germes encapsulés jusqu'à preuve du contraire et **traité immédiatement** par une antibiothérapie adaptée.

5. Grossesse et AHAI

La prise en charge d'une patiente ayant une AHAI en cours de grossesse relève d'une collaboration étroite entre le gynécologue-obstétricien, le médecin hématalogue ou interniste référent, et le pédiatre en néonatalogie. Dans le cas d'une AHAI à Ac chauds, une grossesse ne peut être envisagée que si l'AHAI est en rémission sans traitement ou à défaut si l'hémolyse est bien contrôlée sous couvert d'une faible corticothérapie (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone). En cours de grossesse, le maintien d'un taux d'hémoglobine ≥ 9 -10g/dl est conseillé. Le risque d'anémie hémolytique transitoire chez le nouveau-né à la naissance est supposé faible mais une hémolyse devra être systématiquement recherchée à la naissance. La grossesse est une période à risque d'aggravation de l'AHAI chez la mère (cf. paragraphe dédié)

6. Suivi

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- **Préciser l'évolutivité de la maladie** (rémission ou à l'inverse aggravation/progression/rechute) et l'apparition éventuelle d'autres anomalies immunologiques (autres cytopénies).
- Ne pas méconnaître la survenue d'une maladie associée à l'AHAI non présente au moment du diagnostic (examen régulier à la recherche d'adénopathies superficielles et/ou d'une splénomégalie de taille disproportionnée par rapport au niveau de l'hémolyse).
- Limiter et prendre en charge précocement les complications liées à la maladie et/ou aux traitements (hypogammaglobulinémie secondaire, infections, thromboses, diabète cortico-induit).
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions personnelles, familiales, sociales et/ou professionnelles. Incidence du régime et/ou de la prise de poids possible sous corticothérapie sur la qualité de vie au quotidien du patient.

Ce **suivi est multidisciplinaire** et coordonné par un médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue), en lien avec le médecin généraliste référent, les centres de compétence régionaux ou le centre de référence national adulte pour les cas les plus difficiles. Le médecin spécialiste remet au patient une carte « maladies rares » avec les coordonnées du centre.

Entre les visites auprès du spécialiste référent, le **médecin généraliste** a un **rôle important**. Il met en place, dans le cadre de la relation médecin-malade, une éducation thérapeutique intégrée aux soins du patient avec pour objectifs : de reconnaître les symptômes de rechute ; **de ne jamais interrompre le traitement brutalement ou encore de s'adonner à des escalades thérapeutiques déraisonnables** ; de respecter les règles hygiéno-diététiques ; de faire en sorte que le patient porte sa carte de groupe sanguin sur lui et qu'il soit bien **à jour de ses vaccinations (notamment contre la grippe saisonnière, le SARS-COV2 et le pneumocoque)** et qu'il puisse bénéficier **de la mise en route en urgence d'une antibiothérapie en cas de syndrome fébrile pour les patients splénectomisés** (cf paragraphe dédié aux mesures associées). Il met en place le cas échéant une prise en charge psychologique, peut orienter vers des associations de patients. Il traite les éventuelles maladies intercurrentes et/ou les effets indésirables des traitements de l'AHAI, s'assure de la

bonne adhérence du patient à son traitement. Le médecin généraliste a également un rôle important de conseil dans le cas où il est proposé au patient de participer un essai thérapeutique testant l'efficacité et la tolérance d'un traitement innovant.

7. Informations utiles

- **Informations utiles destinées aux professionnels de santé**

Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte
www.cerecai.fr

MaRIH - Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques
www.marih.fr

Fai2r - Filière de santé maladies rares auto-immunes et auto-inflammatoires rares
www.fai2r.org

Orphanet
www.orpha.net

- **Informations utiles destinées aux patients**

Association pour la recherche contre les maladies auto-immunes du sang O'Cyto
www.o-cyto.org

Alliance maladies rares
www.alliance-maladies-rares.org

EURORDIS
Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares
www.eurordis.org

Synthèse anémies auto-immune hémolytiques de l'enfant et de l'adolescent

Cette synthèse a été coordonnée par le Dr Aurélie ALIMI et le Pr Sébastien HERITIER du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) sous l'égide de la filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques MaRIH.

Sommaire

Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes	32
1. Physiopathologie et classification des AHAI	32
2. Diagnostic d'une AHAI	33
3. Bilan complémentaire au diagnostic	36
4. Principes de prise en charge	39
4.1 Mesures symptomatiques	39
4.2 AHAI à Ac « chauds »	40
4.3 AHAI à Ac « froids » et à hémolysine biphasique	41
5. Suivi	41

QR code
vers le PNDS



Synthèse à l'attention des pédiatres de ville et médecins généralistes

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est définie comme une diminution de la durée de vie des globules rouges (GR) par des mécanismes auto-immuns, généralement médiés par des auto-anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges (GR). L'incidence annuelle de l'AHAH chez l'enfant est estimée à 8 par million d'enfants de moins de 18 ans (versus environ 20 par million chez l'adulte). Tous les âges sont concernés, notamment les jeunes enfants avec environ un quart des cas survenant chez les enfants de moins de 2 ans. Le sex-ratio est équilibré avec une prédominance masculine chez le jeune enfant, et un rapport qui s'inverse à partir de l'adolescence. A la phase aiguë, certaines situations peuvent engager le pronostic vital : anémie très profonde, insuffisance rénale aiguë, choc, nécessitant dans tous les cas une prise en charge hospitalière. Par la suite, le pronostic dépend surtout de la présence ou non d'une pathologie immunologique sous-jacente (déficit immunitaire héréditaire [DIH], autre maladie auto-immune), avec pour un certain nombre de patients (principalement dans les AHAH à Ac chauds) la nécessité d'un traitement immunosuppresseur prolongé et un risque infectieux associé à ces traitements.

1. Physiopathologie et classification des AHAH

Les AHAH pédiatriques sont subdivisées en deux profils discernables par le résultat de l'**examen direct à l'antiglobuline (EDA, ou test de Coombs direct)** qui guide la prise en charge initiale.

Un EDA de type complément (C3d) isolé, se voit dans environ un quart des AHAH pédiatriques ; il correspond, sauf rares exceptions, soit au « syndrome des agglutinines froides post-infectieux », soit à la présence d'une hémolysine biphasique (Ac de Donath-Landsteiner), réalisant un tableau d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Ces deux conditions, parfois regroupées dans la littérature sous le terme d'AHAH « froides », résultent d'une dysrégulation temporaire de l'immunité déclenchée par une infection aiguë bénigne. Elles évoluent généralement de manière spontanément favorable, sans récurrence après une phase aiguë initiale souvent marquée par une anémie sévère. En laboratoire, la distinction entre ces deux types peut être faite par la recherche d'agglutinines froides et un test de Donath-Landsteiner, mais en pratique clinique, leur prise en charge est similaire. La « maladie des agglutinines

froides » le plus souvent en lien avec la présence d'une IgM monoclonale à activité auto-Ac anti-GR et donc à une hémopathie clonale B indolente, est l'apanage de l'adulte et n'existe pas en pédiatrie.

Les AHAI à Ac chauds qui représentent environ les trois quarts des AHAI de l'enfant, sont en règle associées à un EDA rendu positif de type IgG seul ou IgG + complément (C3d). Les auto-Ac sont dits « chauds » car leur activité hémolytique maximale s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37 °C. L'hémolyse est plutôt extravasculaire (principalement dans la rate). Dans 25-50 % des cas, l'AHAI est dite secondaire et s'associe à une autre pathologie immunitaire (DIH ou maladie(s) auto-immune(s)), diagnostiquée parfois plusieurs années après l'AHAI, justifiant un suivi prolongé et des explorations immunologiques séquentielles systématiques.

Enfin, il faut souligner que, dans de rares cas, l'EDA peut être négatif dans d'authentiques AHAI. Dans ces situations, il convient d'exclure les autres causes d'hémolyse acquise ou une poussée d'hémolyse constitutionnelle. Un EDA élargi avec réactif anti-IgA (et, si disponible, anti-IgM) sera également demandé, réalisable auprès de quelques laboratoires de l'Etablissement français du sang (EFS), afin de ne pas méconnaître d'exceptionnelles AHAI à IgA.

2. Diagnostic d'une AHAI

La prise en charge d'une AHAI relève d'une prise en charge spécialisée hospitalière au moins lors de la phase initiale, afin de permettre un bilan diagnostique et de mettre en œuvre le traitement sous surveillance rapprochée. Le but de ce chapitre est de permettre au médecin généraliste ou pédiatre de savoir évoquer et diagnostiquer une AHAI et d'écartier les principales autres causes d'hémolyse.

Il faudra systématiquement évoquer ce diagnostic devant un syndrome anémique associé à des signes d'hémolyse clinique (**Tableau I**). **Le plus souvent, la présentation au diagnostic est aiguë et brutale avec un syndrome anémique plus ou moins marqué (fatigue, malaise, pâleur franche, essoufflement, palpitations, voire troubles de la conscience), des urines foncées, un ictère d'intensité variable, et, de façon inconstante des douleurs abdominales ou lombaires, de la fièvre, et une splénomégalie.** En cas d'hémoglobinurie, les urines prennent une teinte foncée, évoquant une coloration « rouge porto » ou « coca-cola ». La bandelette urinaire détecte alors la présence de « sang », correspondant en réalité à la présence de

globine (positivité en cas d'hématurie, hémoglobinurie, et de myoglobinurie). Cela peut faussement orienter vers une hématurie ; la réalisation d'un ECBU permettra de l'infirmier. Plus rarement, la présentation est subaiguë avec syndrome anémique compensé (asthénie, pâleur), subictère conjonctival et/ou ictère cutané. En présence d'agglutinines froides, des troubles microcirculatoires peuvent être présents : acrocyanose au froid, livedo, exceptionnellement nécroses cutanées distales.

Sur le plan biologique, le diagnostic d'AHAI repose sur un **triptyque associant anémie, signes biologiques d'hémolyse, et la positivité de l'examen direct à l'EDA.**

L'hémogramme met en évidence une **anémie normochrome, le plus souvent d'emblée régénérative (réticulocytes > 120 G/L)**, discrètement macrocytaire du fait de l'hyper-réticulocytose. Il peut s'y associer la présence d'érythroblastes circulants en cas de régénération médullaire importante, ainsi qu'une polynucléose à neutrophiles. **Un taux de réticulocytes normal voire bas dans les premiers jours est présent dans 1/3 des cas et ne doit pas faire écarter le diagnostic d'AHAI** (taux de réticulocytes <120 G/L le temps que la compensation médullaire se mette en place, et/ou carence martiale ou primo-infection parvovirus B19). **Le frottis sanguin** qui fournit des informations qualitatives non visibles sur l'automate est un examen fondamental à réaliser en urgence devant toute hémolyse quelle qu'en soit la cause présumée et fournit des éléments importants pour le diagnostic positif et différentiel. Au cours des AHAI, il est habituel d'observer une anisocytose et une poïkilocytose sans macrocytose des GR matures, et de façon assez fréquente, des sphérocytes témoignant d'une « re-sphérisation » des GR après arrachage des complexes antigènes-Ac lors du passage splénique, et parfois d'une polychromatophilie en cas de réticulocytose. En présence d'agglutinines froides à titre élevé dans le cadre d'une AHAI à Ac froids, une agglutination dans le tube peut survenir rendant parfois impossible la détermination du nombre de GR et de l'hématocrite (mais n'empêchant normalement pas l'évaluation du taux d'hémoglobine), et le cytologiste identifiera un aspect d'agglutination des GR sur le frottis sanguin.

Il permet également de réorienter le diagnostic vers une autre cause d'hémolyse :

- La mise en évidence de schizocytes $\geq 1\%$, surtout si elle est associée à une thrombopénie, fera évoquer le diagnostic de microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique ou purpura thrombotique thrombocytopénique), qui nécessite une prise en charge urgente selon des modalités thérapeutiques différentes de celles de l'AHAI.
- Accès palustre (observation directe des hématies parasitées).
- Autres causes d'anémie hémolytique constitutionnelle, telles que le déficit en

G6PD (GR «mordus », GR fantômes ou hemi-ghost), les membranopathies ou hémoglobinoopathies (sphérocytes, elliptocytes, stomatocytes, drépanocytes, cellules cibles, microcytose combinée à d'autres anomalies cytologiques associées aux hémoglobinoopathies comme les thalassémies). Ces données permettront, en particulier en cas d'EDA négatif, et au vu du contexte, d'orienter les explorations vers ces autres causes d'hémolyse.

Le bilan biochimique permet de confirmer le mécanisme hémolytique de l'anémie : bilirubine non conjuguée augmentée (marqueur biochimique d'hémolyse le plus spécifique des trois, sauf en cas de maladie de Gilbert), taux d'haptoglobine bas ou effondré, taux de LDH augmenté. La baisse de l'haptoglobine (en l'absence de syndrome inflammatoire concomitant) reste le marqueur d'hémolyse le plus sensible mais aucun de ces trois paramètres ne présente une spécificité absolue pour l'hémolyse (Barcellini & Fattizzo, 2015). La bandelette urinaire visera à identifier une hémoglobinurie.

La nature immunologique de l'hémolyse est confirmée par la positivité de l'EDA : cette positivité authentifie la présence d'Ac et/ou de dépôts de fractions du complément à la surface des globules rouges, et constitue un élément fort en faveur du diagnostic (sensibilité $\geq 95\%$). Dans les AHAI à Ac chauds (activité hémolytique maximale de l'Ac à 37 °C), l'hémolyse est essentiellement extra-vasculaire (=intra-tissulaire, via le système réticulo-endothélial), alors que dans les AHAI à Ac froids (activité hémolytique maximale de l'Ac sous 20 °C) ou à hémolysine biphasique, l'hémolyse est plutôt intravasculaire (**Tableau I**).

Dès lors qu'une anémie hémolytique acquise est suspectée, une hospitalisation est recommandée afin de permettre une évaluation spécialisée rapide et une surveillance adaptée (risque d'aggravation rapide). Elle s'impose en urgence en cas d'anémie avec une hémoglobine $< 7-8$ g/dL et/ou en cas de mauvaise tolérance clinique.

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémolyse

	Hémolyse extra-vasculaire*	Hémolyse intra-vasculaire**
Cliniques		
Ictère	+	Retardé
Splénomégalie	+	-
Douleurs lombaires	-	+
Fièvre ± frissons	-	+
Urines « porto » ou « coca-cola »	-	++
Biologiques		
Réticulocytes élevés	+++ Cependant, dans les premiers jours suivant le diagnostic, le taux de réticulocytes est normal dans un tiers des cas (le temps que la compensation médullaire s'initie)	+++
Bilirubine libre	Élévation précoce	Élévation retardée
LDH élevées	+ à ++	++ à +++
Haptoglobine	Basse ou effondrée	Effondrée
Hémoglobinurie (Bandelette urinaire)	Absente	+ à ++ (avec ECBU sans hématurie)

* plutôt dans les AHAI à Ac chauds ; ** plutôt dans les AHAI à Ac froids pédiatriques et à hémolysine biphasique

3. Bilan complémentaire au diagnostic

Le bilan au diagnostic d'une AHAI est réalisé selon la temporalité suivante, en tenant compte de l'état clinique du patient et de la sévérité de l'anémie :

- **En priorité : bilan diagnostique et pré transfusionnel** : Hémogramme avec réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH, haptoglobine) ; EDA (Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, recherche d'agglutinines irrégulières [RAI]) ; bandelette urinaire. Dans certaines situations la transfusion est une urgence absolue malgré les difficultés éventuelles à définir précisément le groupe sanguin et la spécificité de l'auto-Ac.

En cas de doute diagnostique sur les résultats du premier bilan (en particulier si EDA négatif), un bilan de diagnostics différentiels (à réaliser immédiatement avant de brancher la poche de transfusion en cas d'anémie sévère ou mal tolérée, avec un prélèvement sanguin de quantité raisonnable dans ce contexte) doit être considéré : dosage G6PD (à associer au dosage de pyruvate kinase ou hexokinase), test EMA, électrophorèse de l'hémoglobine. Ce bilan ne doit pas retarder une transfusion si celle-ci est cliniquement urgente.

- Une fois le patient stabilisé (bon état hémodynamique, correction d'une anémie sévère mal tolérée par transfusion) : **Bilan étiologique (Tableau II)**, à réaliser si possible de manière précoce dans la prise en charge, car certains examens immunologiques peuvent être rapidement faussés par les traitements de l'AHAI, notamment les corticoïdes. Ce bilan vise à identifier une cause secondaire d'AHAI, en particulier une maladie auto-immune associée et un DIH. Il est systématiquement indiqué en cas d'AHAI à Ac chauds, et pour toute AHAI avec manifestations immunopathologiques (auto-immunes ou auto-inflammatoires – cf. notes du Tableau II, Pincez *et al*, 2022b), ou en cas d'évolution atypique de l'AHAI (évolution prolongée ou récidivante), ou en cas de contexte évocateur de DIH. En effet, une cytopénie auto-immune à l'âge pédiatrique peut révéler un DIH, y compris plus tardivement dans la vie, impliquant des stratégies thérapeutiques différentes et spécifiques.

Tableau II : Bilan diagnostique et à visée étiologique au diagnostic d'AHAI de l'enfant/adolescent

➤ Toutes AHAI (systématiquement)	
Bilan diagnostique : Hémogramme + compte des réticulocytes, frottis sanguin ; biochimie (bilirubine libre et conjuguée, urée, créatininémie, ionogramme, LDH et haptoglobine) ; EDA (=Coombs direct) ; bilan pré-transfusionnel (groupage sanguin avec phénotypage étendu, RAI) ; bandelette urinaire. Faire préciser à l'interrogatoire / examen clinique : Consanguinité / origine familiale commune (arbre généalogique) Antécédents familiaux et personnels de maladie auto-immune / déficit immunitaire Antécédents infectieux atypiques : infections sévères et/ou récurrentes Recherches de manifestations immunopathologiques cliniques Prises médicamenteuses, tension artérielle Infection récente/ en cours, virale ou bactérienne	
➤ AHAI à Ac chauds (EDA IgG, ou IgG + complément)	
➤ Toutes AHAI avec manifestation immunopathologique clinique et critère évocateur d'un déficit immunitaire*	
Maladie recherchée	Examens recommandés
Déficit immunitaire	Dosage IgG, A, M et sérologies post vaccinales ; phénotypage lymphocytaire T, B, NK, et % Tαβ doubles négatifs, dosage vitamine B12 ± discuter la réalisation des sous-populations T naïves et mémoires, et phénotypage B étendu, et panel génétique ciblant les gènes impliqués dans les déficits immunitaires ± Radiographie du thorax si symptômes respiratoires
Infection	Sérologies VHB, VHC, VIH ± bilan infectieux orienté selon la clinique (trigger viral), en particulier PCR parvovirus B19 si réticulocytopenie

	Lupus systémique, autre maladie auto-immune associée	Protéinurie/créatinine urinaire sur une miction Ac antinucléaires (AAN) Bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubinémie TSH et Ac anti-thyroperoxydase Si éléments cliniques évocateurs de lupus, ou AAN positifs ($\geq 1/160^{**}$) ou protéinurie, compléter le bilan auto-immun : Ac anti-antigènes nucléaires solubles (ENA), Ac anti-ADN natif, Ac antiphospholipides (ACC, anti-B2GP1, anticardiopines), dosage C3, C4. \pm autres auto-Ac ou imageries, en fonction des anomalies cliniques/biologiques constatées (EFR, DLCO, échographie cardiaque, etc.)
➤ AHAI à Ac froids et hémolyse biphasique (EDA complément seul)		
	Infection aiguë	Orientés selon la clinique et/ou le contexte épidémique : par exemple sérologie IgM et IgG ou PCR sanguines pour CMV, EBV, Parvovirus B19 (y penser si réticulocytopenie), HHV6 ; PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> dans les sécrétions nasopharyngées et/ou virologie respiratoire sur point d'appel

*Manifestations immunopathologiques cliniques (i) Splénomégalie clinique dans les antécédents ou persistante après rémission de l'hémolyse, ou disproportionnée en taille et/ou adénomégalie(s) persistante(s) ; (ii) Manifestations extra-hématologiques évocatrices de maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (rénales, cutanées, articulaires ...). En particulier, dans le lupus, protéinurie, photosensibilité, érythème malaire, arthralgies, douleurs abdominales ou thoraciques, dyspnée, troubles neuropsychiatriques dont troubles cognitifs/mnésiques et ralentissement psychomoteur, céphalées inhabituelles, etc.

Contexte de déficit immunitaire héréditaire (i) Antécédents familiaux de DIH, de décès infectieux en bas âge ou de consanguinité ; (ii) Antécédent d'infections répétées : plus de 6-8 otites par an chez les moins de 4 ans, ou plus de 2-4 otites par an chez les plus de 4 ans, ou persistance des otites après l'âge de 5 ans ; ou plus de 2 sinusites ou une pneumonie par an, ou antibiothérapie répétée plus de 5 fois par an ; (iii) Antécédent d'infection sévère ou atypique : un seul épisode d'infection bactérienne invasive, ou plus d'un mois de traitement antibiotique/an ou un traitement antibiotique intraveineux, ou mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente, ou infections virales répétées ou chroniques ; (iv) Diarrhée chronique avec perte de poids, ou ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale ; (v) Allergies sévères, ou eczéma sévère ; (vi) Antécédent de pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge.

D'après (Pincez et al, 2022b), et les PNDS lupus systémique 2024, PNDS déficit immunitaire 2023.

** Si les AAN sont $\geq 1/160$ avec un DFS70 isolé, cela n'est pas considéré comme un marqueur pathologique.

4. Principes de prise en charge

L'hospitalisation initiale est systématiquement indiquée en cas de suspicion d'AHAI chez l'enfant et l'adolescent pour confirmer le diagnostic, réaliser le bilan complémentaire initial, initier un traitement, et effectuer une surveillance initiale car une aggravation brutale pouvant mettre en jeu le pronostic vital est possible. L'enfant sera orienté vers une unité de soins continus en cas de signes de gravité clinique (troubles de la conscience, troubles hémodynamiques, oligoanurie), et cela doit être discuté systématiquement en cas d'anémie profonde < 5 g/dL.

4.1 Mesures symptomatiques

- Transfusion sanguine : L'indication de transfuser est posée par le clinicien en charge du patient, en tenant compte de la tolérance clinique de l'anémie, du taux d'hémoglobine, tout en prenant en compte la cinétique de déglobulisation et les comorbidités éventuelles du patient. En cas de symptômes d'hypoxie significative en particulier de troubles de la conscience, d'instabilité hémodynamique, ou de signes d'ischémie myocardique, la transfusion doit être réalisée en urgence et ce, quels que soient les résultats des tests de compatibilité.
- Il n'y a pas de seuil d'hémoglobine établi pour indiquer une transfusion mais un taux d'hémoglobine $< 6-7$ g/dL avec une cinétique de déglobulisation rapide doit alerter et faire anticiper une décision de transfusion. Le CEREVANCE recommande par ailleurs une transfusion systématique si l'Hb est < 5 g/dL. Il ne faut pas hésiter à faire plusieurs évaluations par jour du taux d'Hb, éventuellement par HemoCue, car il peut varier rapidement (hémolyse, hémodilution).
- Prévention des complications aiguës de l'hémolyse : pose d'un abord veineux de bonne qualité, oxygénation éventuelle et maintien d'une bonne hydratation, adaptée à l'état cardiovasculaire du patient, afin de prévenir les conséquences rénales de l'hémolyse.
- Supplémentation systématique en acide folique ou folinique à bonne dose (≥ 5 mg/j), poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse.
- En cas d'AHAI à Ac froids et AHAI à Ac biphasiques : Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants, chaussettes épaisses, culots réchauffés si transfusion, etc.)
- Traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne (ou virale si celle-ci est accessible à un traitement) suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse.

4.2 AHAI à Ac « chauds »

Les corticoïdes constituent le traitement de 1re ligne des AHAI à Ac chauds. La posologie initiale est de 2 mg/kg/jour (maximum 100 mg/jour) de prednisone ou équivalent chez l'enfant, à maintenir pendant au moins 14 jours. La voie intraveineuse (méthylprednisolone), au moins pour la phase initiale de traitement, est recommandée. Lorsqu'une réponse à la corticothérapie est obtenue, une décroissance est initiée au bout de 2 à 4 semaines. La corticothérapie doit ensuite être poursuivie pour une durée totale d'environ 6 mois avec une décroissance qui doit être progressive, plus rapide jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis plus lente ensuite. Si la corticothérapie s'avère totalement inefficace avec nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de corticothérapie bien conduite, ou de persistance d'une anémie < 10 g/dL (< 9 g/dL chez le nourrisson de moins de 6 mois) à J30 de corticothérapie, une 2e ligne de traitement est indiquée.

Le recours à un traitement de 2e ligne est également indiqué à visée « d'épargne cortisonique », en cas de corticodépendance (définie dans le **Tableau 6** de la synthèse à l'intention des médecins spécialistes de ce PNDS) ou en cas de rechute de l'AHAI après l'arrêt de la corticothérapie (surtout si elle est précoce dans les 6 mois après l'arrêt du traitement par corticoïdes). En cas de mise en évidence d'une pathologie immunologique associée ou suspectée (DIH), le traitement par corticoïde pourra être adapté ou associé à un autre traitement selon le contexte.

Au total, environ un tiers des patients nécessiteront un traitement de deuxième ligne et le choix recommandé est le rituximab. Toutefois, un autre traitement doit être envisagé dans certaines situations comme par exemple l'*autoimmune lymphoproliferative syndrome* (ALPS), où le rituximab est à éviter. D'une façon générale, en cas de DIH caractérisé, le traitement de 2e ligne à choisir est à discuter avec l'immunologiste spécialiste des DIH. D'autres lignes thérapeutiques sont ensuite envisageables dont les immunosuppresseurs, et des traitements ciblant les plasmocytes, la splénectomie étant réservée aux situations réfractaires aux lignes thérapeutiques antérieures. Le contexte propre à chaque patient pourra faire prioriser certains par rapport à d'autres, et il est fortement recommandé de valider l'indication de ces traitements de 3e ligne et au-delà en RCP nationale des cytopénies auto-immunes de l'enfant. Également, bien que l'enregistrement de tous les patients atteints d'AHAI soit recommandé dans la cohorte nationale OBS'CEREVANCE, celui des patients recevant un traitement de 3e ligne ou au-delà est d'autant plus important, afin de permettre une évaluation rigoureuse du profil bénéfique/risque de ces thérapeutiques.

Lorsque la corticothérapie est associée au rituximab ou à un traitement immunosuppresseur, une prophylaxie de la pneumocystose est systématiquement envisagée. Également, une prophylaxie des infections pneumococciques par exemple par pénicilline V sera à considérer, en particulier chez le jeune enfant surtout s'il n'a pas réalisé les trois injections du vaccin pneumococcique conjugué, ou en cas de suspicion de DIH sous-jacent. Enfin, le programme vaccinal obligatoire et recommandé doit autant que possible être maintenu, à l'exception des vaccins vivants atténués qui sont contre-indiqués en cas de traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, ou selon la présence d'un DIH associé. En pratique, ces vaccinations sont réalisées après contrôle de la phase aiguë de l'hémolyse.

4.3 AHAI à Ac « froids » et à hémolysine biphasique

Les AHAI à Ac froids et à hémolysine biphasique ont un EDA positif de type complément (C3d+) isolé et sont des situations en règle transitoires avec un pronostic favorable après la phase aiguë, marquée par une hémolyse nécessitant souvent une transfusion. Bien que la corticothérapie soit souvent initiée en urgence de façon empirique, son efficacité n'est pas prouvée et son arrêt rapide est recommandé une fois le diagnostic posé (pas plus de 7 jours à dose maximale, et pas plus de 3 semaines de traitement si un schéma de décroissance progressive est préféré à un arrêt plus rapide). De rares présentations d'AHAI de type complément isolé sont associées à des DIH (ALPS par exemple), et donc toute situation ayant une évolution prolongée ou récidivante ou associée à des manifestations immunopathologiques cliniques doit faire l'objet d'un bilan étiologique spécifié dans le tableau II. Dans ces contextes, le recours à des traitements de deuxième ligne pourra être discuté. Comme un facteur infectieux est souvent déclenchant, il sera recherché en fonction de la clinique et du contexte épidémique, puis traité lorsqu'un traitement spécifique est disponible (*Mycoplasma pneumoniae* en particulier).

5. Suivi

Après obtention d'une rémission, la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant est mise en place. La prise d'acide folique est poursuivie jusqu'à disparition de l'hémolyse.

Dans le contexte des AHAI post-infectieuses avec EDA de type complément isolé d'évolution rapidement favorable et sans manifestations immunopathologiques associées, le suivi spécialisé après rémission complète ne sera pas systématiquement prolongé.

En revanche, dans les AHAI à Ac chauds, passée la prise en charge initiale hospitalière, le suivi sera très rapproché au début avec des évaluations une à deux fois par semaine initialement, puis progressivement espacées. En phase d'activité de l'AHAI, l'enfant/adolescent sera évalué 3 à 4 fois par an au minimum par le médecin spécialiste référent et en étroite collaboration avec le médecin/pédiatre traitant, puis 1 à 2 fois par an en phase de rémission. Durant le suivi, chaque poussée d'hémolyse ou épisode infectieux justifie à chaque fois une consultation urgente. En cas de complication ou d'apparition d'un autre fait clinique, un nouveau bilan étiologique est nécessaire pour identifier une maladie immunitaire (auto-immunité systémique ou spécifique d'organe, DIH).

Dans le cadre de la corticothérapie souvent prescrite au long cours, en plus de la prévention adaptée du risque infectieux, il est essentiel de rappeler certaines précautions : ne jamais interrompre brutalement le traitement, surveiller la courbe staturo-pondérale, les effets métaboliques de la corticothérapie (hypertension, diabète), assurer des apports calciques adaptés et une supplémentation en vitamine D selon les recommandations. Enfin, le médecin traitant doit avoir en tête le risque d'insuffisance surrénalienne après l'arrêt de la corticothérapie, avec une connaissance des symptômes évocateurs (anorexie, nausées, vomissements, malaise, asthénie, douleurs abdominales, myalgies/arthralgies), nécessitant l'instauration d'un traitement substitutif par hydrocortisone si symptômes évocateurs, ou d'une situation de stress (infection, chirurgie, traumatisme) et la prise d'un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue.

La surveillance d'une AHAI doit être poursuivie sur le long terme (= pendant plusieurs années) en cas d'AHAI à Ac chauds et pour les rares formes d'AHAI à Ac froids avec manifestations immunopathologiques ou récidivantes. En effet, une autre maladie auto-immune ou des manifestations d'un DIH, parfois diagnostiqué plusieurs années après le diagnostic d'AHAI, peuvent survenir aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

La transition vers le suivi adulte doit être anticipée dès l'adolescence: support d'information discuté avec le patient, visant à vérifier ses connaissances de la maladie et du traitement sur plusieurs visites ; transmissions selon les habitudes des équipes ; période de transition avec consultations conjointes ou alternées.

Synthèse angioedème héréditaire chez l'adulte et chez l'enfant

Cette synthèse a été coordonnée par le Dr Isabelle Boccon-Gibod, responsable du Centre de référence des Angioedèmes à kinines (CREAK) au CHU de Grenoble Alpes, site coordonnateur (Pr Bouillet), sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	44
1. Définition de la maladie	44
2. Cause(s)	44
3. Prévalence	44
4. Symptômes	45
5. Facteurs déclenchants / aggravants :	45
6. Mortalité	46
7. Programme thérapeutique – prise en charge	46
8. Traitement(s)	46
9. Informations utiles	48

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

1. Définition de la maladie

L'angioedème est un oedème localisé d'installation brutale au niveau dermo-hypodermique ou en sous-muqueux. Il est toujours transitoire mais peut durer plusieurs jours, disparaissant sans séquelle.

La majorité des angioedèmes sont d'origine mastocytaire, spontanés, non allergiques et associés ou non à des plaques d'urticaire. Ils nécessitent uniquement un traitement antihistaminique. Dans de rares cas (< 1%), il s'agit d'angioedèmes bradykiniques justifiant alors d'une prise en charge dans un Centre de Référence Maladie Rare (CRM) du réseau du Centre de Référence des Angioedèmes à Kinines (CREAK).

Autrefois appelé « oedème angioneurotique », « angioedème à kinines », « angioedème ou angio-oedème bradykinique, non histaminique », le terme d'AOH recouvre toutes les formes d'angioedème résultant d'un excès de bradykinine lié à une mutation génétique.

Ce PNDS ne concerne que les angioedèmes héréditaires (AOH).

2. Cause(s)

Ces angioedèmes résultent d'un excès de bradykinine lié à un déficit en inhibiteur de la C1 esterase (C1-INH) pondéral ou fonctionnel ou à une activation de la voie du facteur XII de la coagulation.

3. Prévalence

La prévalence actuellement admise des angioedèmes héréditaires par déficit en C1-inhibiteur (AOH- C1-INH) est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants. Le nombre de patients en France est estimé à 1500 cas environ.

4. Symptômes

La maladie peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant ou l'adolescent. Il s'agit d'oedèmes sous-cutanés, de la couleur de la peau, ou sousmuqueux responsables d'une sensation de tiraillement et de tension douloureuse. Toutes les zones du tégument peuvent être atteintes : le visage (lèvres, paupières), les extrémités et les organes génitaux sont des localisations fréquentes. Parfois, ils peuvent s'accompagner ou être précédés d'une éruption cutanée asymptomatique réticulée non prurigineuse (erythema marginatum ou rash réticulé ressemblant à un érythème ajouré comme une broderie). Lorsqu'il se localise au niveau de la muqueuse digestive, l'angioedème provoque des douleurs abdominales intenses souvent associées à un syndrome sub-occlusif (nausées, vomissements). Ces épisodes récurrents, sans fièvre ni syndrome inflammatoire biologique, régressent spontanément en 48 à 72 heures. Lorsque l'oedème atteint les voies aériennes supérieures (région pharyngo-laryngée, langue), il peut mettre en jeu le pronostic vital par asphyxie, en l'absence de traitement approprié. La topographie, l'intensité et la fréquence des crises sont très variables au cours de la vie d'un patient, d'un patient à l'autre et au sein d'une même famille.

5. Facteurs déclenchants / aggravants

Les crises sont souvent spontanées mais peuvent être déclenchées par un traumatisme physique, incluant les gestes médicaux même minimes (exemple : soins dentaires type détartrage).

D'autres facteurs déclenchants sont possibles :

- Des émotions positives ou négatives,
- Des infections,
- Des médicaments :
 - Les oestrogènes.
 - Les inhibiteurs de la voie de dégradation de la bradykinine : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).
 - Les thrombolytiques surtout lorsqu'ils sont associés aux IEC.
 - Les inhibiteurs de mTOR, les gliptines, l'association sacubitril-valsartan ou le racécadotril si associés aux IEC

Le rôle des sartans (ARAI) est actuellement controversé. Ils peuvent donc être utilisés s'il existe une indication majeure de blocage du système rénine-angiotensine, après information éclairée du patient, avec un suivi clinique rapproché.

6. Mortalité

Les crises des voies aériennes supérieures sont fatales dans 25% des cas en l'absence de traitement spécifique.

7. Programme thérapeutique – prise en charge

Les crises de la face, de la langue, des voies aériennes supérieures ainsi que les crises abdominales sont considérées sévères. Elles doivent être rapidement identifiées pour être traitées le plus précocement possible par icatibant ou concentré de C1-Inhibiteur. Les patients doivent disposer impérativement d'un traitement de crise à domicile et être formés à l'auto-administration selon le protocole mis en place avec leur médecin référent. La formation à l'administration par les parents/les proches doit également être proposée.

Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement.

En cas de récurrence des crises et de retentissement sur la qualité de vie, un traitement de fond peut être instauré par le médecin référent afin de prévenir l'apparition des crises.

Une prophylaxie à court terme est recommandée avant :

- Tout geste dentaire comprenant des soins traumatisants (extraction dentaire, dévitalisation...)
- Toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale avec ou sans intubation
- Tout geste endoscopique

Du fait du caractère héréditaire autosomique dominant de la pathologie, il est indispensable de dépister tous les membres de la famille du cas index, même les apparentés asymptomatiques.

Cette maladie fait partie de la liste des affections de longue durée (ALD 7 : Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé : modèle de formulaire pré-complété en Annexe II).

Il n'y a aucune contre-indication aux vaccins vivants ou inactivés.

8. Traitement(s)

Les traitements de la crise sévère sont l'icatibant par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 2 ans ou quel que soit l'âge, et en cas de grossesse ou d'intolérance à l'icatibant : le concentré de C1-inhibiteur par voie intraveineuse. Le patient doit

toujours avoir à domicile l'équivalent du traitement de 2 crises (c'est-à-dire 2 doses d'icatibant ou 2 doses de concentré de C1 INH) Les traitements prophylactiques au long cours sont l'acide tranexamique, le berotralstat, le danatrol par voie orale, le lanadelumab par voie sous-cutanée et les concentrés de C1-inhibiteur par voie intra-veineuse. De nouveaux traitements sont susceptibles d'être mis sur le marché ultérieurement. Les traitements utilisables en prophylaxie court terme sont les concentrés de C1-inhibiteur par voie intra-veineuse. De plus, le patient doit avoir à disposition un traitement de crise avec lui.

Messages importants

/!\ La prise en charge des AOH nécessite un suivi régulier par un médecin référent du CREAK. Les patients doivent avoir sur eux une carte de soins et d'urgence pour la maladie rare et disposer à domicile du traitement d'urgence du fait de la gravité potentielle de la maladie.

Pour les patients isolés, éloignés des centres hospitaliers, il est possible de s'identifier auprès du SAMU de son département pour une aide potentielle d'intervention à domicile.

/!\ Les traitements habituellement utilisés dans les angioedèmes mastocytaires/allergiques atteignant les voies aériennes supérieures (antihistaminiques et adrénaline) sont inefficaces dans l'AOH : et leur administration dans le cadre de l'AOH peut retarder la prise en charge spécifique, augmentant le risque de décès.

/!\ Le tableau clinique digestif d'AOH peut être parfois pris à tort pour une urgence chirurgicale voire conduire à une laparotomie qui sera « blanche ».

INFORMATIONS UTILES

Astreinte téléphonique CREAK 24h/24, 7 jours/7 :

06 74 97 36 88

Hotline réservée uniquement aux professionnels de santé pour avis et prise en charge de patients présentant une symptomatologie d'angioedème et support téléphonique d'urgence pour les patients AOH diagnostiqués et suivis sur un centre du CREAK.

Site internet du CREAK :

- www.creak-france.org

Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques **MaRIH** :

- Email : contact@marih.fr
- Site internet : www.marih.fr
- Facebook : @Filiere.MaRIH
- Bluesky : @filiere.marih.bsky.social
- Instagram : @Filiere_Sante_Marih

Association française de patients :

AMSAO (*Association des Malades Souffrant d'AngioOedème*)

- Site internet : www.amsao.fr

Site **Orphanet** des maladies rares :

Focus Handicap / Encyclopédie Orphanet du Handicap

Fiche orphanet urgences

- Site internet : www.orpha.net

Laboratoires de Biologie Médicale de Référence

des **Angioedèmes bradykiniques** : Laboratoire d'Immunologie et Laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU Grenoble Alpes.

(Conditions de prélèvement disponibles sur le catalogue des examens accessible en ligne : biologie.chu-grenoble.fr/catalogue-des-examens)

- Emails : fdefendi@chu-grenoble.fr (*laboratoire d'Immunologie*), ghardy@chu-grenoble.fr (*laboratoire de Génétique Moléculaire*).

1	Site coordonnateur : CHU Grenoble Alpes Service Médecine Interne CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 09	Pr Laurence Bouillet lbouillet@chu-grenoble.fr 04.76.76.76.40
		Dr Isabelle Boccon-Gibod iboccon-gibod@chu-grenoble.fr 04.76.76.76.40
		Dr Anne Pagnier (Pédiatre) apagnier@chu-grenoble.fr 04.76.76.82.18
2	Site constitutif : Hôpital Saint Antoine - APHP, Service Médecine Interne 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 PARIS	Pr Olivier Fain olivier.fain@aphp.fr 01.49.28.21.04
		Dr Delphine Gobert delphine.gobert@aphp.fr 01.49.28.21.04
		Dr Mélisande Bourgoïn-Heck (Pédiatre) melisande.bourgoïn-heck@aphp.fr 01.71.73.87.46
3	Site constitutif : Hôpital Claude-Huriez - CHRU Lille, Service Médecine Interne, Rue Michel Polonowski, 59000 LILLE	Pr David Launay david.launay@chru-lille.fr 03.20.44.42.96
		Dr Sébastien Sanges sebastien.sanges@chru-lille.fr 03.20.44.42.96
4	Site de compétence Hôpital Edouard Herriot - HCL Service Anesthésie-Réanimation, 5 Place d'Arsonval, 69003 LYON	Dr Sophie Debord-Peguet sophie.debord-peguet@chu-lyon.fr 04.72.11.28.89
		Dr Magali Aubineau magali.aubineau@chu-lyon.fr 04.72.11.75.65
5	Site de compétence : Hôpital Purpan - CHU de Toulouse, Service Médecine Interne, Place du Dr Baylac, 31059 TOULOUSE	Pr Laurent Sailler sailler.l@chu-toulouse.fr 05.61.77.22.78
6	Site de compétence : Hôpital St Eloi - CHU Montpellier, Service Dermatologie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34090 MONTPELLIER	Dr Aurélie Du Thanh a-du_thanh@chu-montpellier.fr 04.67.33.75.80
7	Site de compétence : Hôpital Jean Minjot - CHRU de Besançon, Département de Dermatologie, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030 BESANCON	Dr Fabien Pelletier fabien.pelletier@chu-besancon.fr 03.81.21.87.13
8	Site de compétence : Hôpital de l'Archet 1 - CHU de Nice, Service Médecine Interne, 151 route de Saint-Antoine de Ginestière CS 23079 06200 NICE	Dr Pierre Yves Jeandel jeandel.py@chu-nice.fr 04.92.03.58.23

9	<p>Site de compétence : Hôpital de la Timone - CHU de Marseille, Service Médecine Interne, 264 Rue Saint Pierre, 13005 MARSEILLE</p>	<p>Dr Stéphane Gayet</p>	<p>stephane.gayet@ap-hm.fr 04.91.38.60.33</p>
10	<p>Site de compétence : Hôpital Pellegrin - CHU de Bordeaux, Service Médecine Interne post-urgences et Maladies allergiques, Place Amélie Raba Léon, 33000 BORDEAUX</p>	<p>Dr Stephane Guez</p>	<p>stephane.guez@chu-bordeaux.fr 05.56.79.55.41</p>
11	<p>Site de compétence : CH de Niort, Service Médecine Interne ; 40 Avenue Charles de Gaulle, 79000 NIORT</p>	<p>Dr Amandine Perier</p>	<p>amandine.perier@ch-niort.fr 05.49.78.35.60</p>
12	<p>Site de compétence : Hôpital de la Cavale Blanche - CHU de Brest Service Médecine Interne, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 BREST</p>	<p>Dr Claire De Moreuil</p>	<p>claire.demoreuil@chu-brest.fr 02.98.34.73.72</p>
		<p>Dr Xavier Savary</p>	<p>xavier.savary@chu-brest.fr 02.98.34.73.72</p>
13	<p>Site de compétence : Hôpital de la Côte de Nacre - CHU de Caen, Service Médecine Interne, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN</p>	<p>Dr Yann Ollivier</p>	<p>ollivier-y@chu-caen.fr 02.31.27.25.10</p>
14	<p>Site de compétence : Hôpital Charles Nicolle - CHU de Rouen, Service Médecine Interne, 37 boulevard Gambetta 76000 ROUEN</p>	<p>Dr Sébastien Miranda</p>	<p>nicolas.ozanne@chu-rouen.fr 02.32.88.90.01</p>
		<p>Dr Nicolas Ozanne</p>	
15	<p>Site de compétence : CHU de Nancy, Service Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital de Brabois, 5 rue Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex</p>	<p>Pr Rolland Jaussaud</p>	<p>r.jaussaud@chru-nancy.fr 03.83.15.41.43</p>
16	<p>Site de compétence : CHU Sud Réunion - Saint-Louis Service Médecine polyvalente, BP 350, 97448 SAINT-LOUIS</p>	<p>Dr Nicolas Marmion</p>	<p>nicolas.marmion@chu-reunion.fr 02.62.71.78.42</p>
17	<p>Site de compétence CHRU de Tours Hôpital Bretonneau (adulte) et hôpital Gatien de Clocheville (enfant) Service transversal d'allergologie et immunologie clinique Boulevard Tonnelé 37000 TOURS</p>	<p>Dr Cyrille Hoarau</p>	<p>hoarau@univ-tours.fr 02.47.47.98.41</p>

18	Site de compétence CHRU Strasbourg Service médecine interne 1 avenue de Molière 67200 STRASBOURG	Dr Marie Caroline Taquet mariecaroline.taquet@chru-strasbourg.fr 03.88.12.76.00
		Dr Marie Caroline Dalmas mariecaroline.dalmas@chru-strasbourg.fr 03.88.12.76.00
19	Site de compétence Centre Hospitalier Le Mans Service dermatologie 194 avenue Rubillard 72037 LE MANS	Dr Hervé Maillard hmaillard@ch-lemans.fr 02.43.43.43.58
20	Site de compétence CHU de Clermont-Ferrand Hôpital Gabriel-Montpied Service médecine interne 58 rue Montalembert 63000 CLERMONT-FERRAND	Dr Marc André mandre@chu-clermontferrand.fr 04.73.75.14.35
21	Site de compétence CHR Metz-Thionville Hôpital de Mercy Service d'Allergologie 1 allée du château 57000 METZ	Dr Sébastien Lefevre Sebastien.lefevre@univ-lorraine.fr 03.87.55.33.83
22	Site de compétence CHU de Dijon Bourgogne Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique 14 rue Paul Gaffarel BP 77908 21079 DIJON cedex	Dr Bernard Bonnotte bernard.bonnotte@chu-dijon.fr 03.80.29.34.32
23	Site de compétence CHU de Poitiers Service de Médecine Interne rue de la Milettrie 86021 POITIERS	Dr Luminita Elena LUCA luminita.luca@chu-poitiers.fr 05.49.44.40.04
24	Site de compétence CHU Martinique Hôpital Pierre Zobda Quitman Service de Médecine Interne BP 632 97261 FORT-DE-FRANCE Cedex	Dr Florence Moinet florence.moinet@chu-martinique.fr 05.96.55.23.31

Synthèse aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

Cette synthèse a été élaborée par le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, sous l'égide de la filière filière de santé maladies rares MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Sommaire

Synthèse à l'intention des médecins traitants et pédiatres

1. Généralités	54
2. Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire	55
3. Fiches Urgence	58
4. Cartes d'urgence	58
5. Informations utiles	58

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

1. Généralités

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale (l'aplasie médullaire n'est pas un cancer).

L'arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques (CSH) entraîne une défaillance globale de l'hématopoïèse responsable de cytopénies constatées à la NFS.

Il existe différents mécanismes contribuant à la survenue d'une aplasie médullaire : la plupart des aplasies sont dites idiopathiques (à priori auto-immunes), 15 à 20% sont constitutionnelles (génétiques), à rechercher en particulier chez l'enfant, et certaines sont favorisées par l'exposition à des agents toxiques ou médicamenteux (1 à 2%).

L'AM est une maladie rare dont l'incidence est de 2-3 cas par million d'habitants par an en Europe et aux États-Unis. Sa prévalence est de 1 personne sur 250 000 habitants.

Les symptômes et la sévérité de l'AM diffèrent d'un malade à l'autre. On suspecte le plus souvent une aplasie médullaire devant une pancytopénie (anémie, neutropénie et thrombopénie) avec anémie arégénérative : la lignée plaquettaire est presque constamment atteinte. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois épargnés. L'installation de ces cytopénies peut se faire en quelques jours ou plus lentement en quelques mois ou années (notamment pour les aplasies constitutionnelles). De façon générale, une bicytopénie ou une pancytopénie nécessite toujours un avis hématologique spécialisé.

Sur le plan thérapeutique, seules les formes sévères et très sévères nécessitent un traitement alors que les aplasies modérées nécessitent seulement une simple surveillance.

Le risque de décès existe, bien qu'en nette diminution, et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. Le décès survient généralement suite à une hémorragie sévère ou à une

infection grave. Cette maladie expose aussi au risque d'évolution secondaire vers une myélodysplasie ou une leucémie aiguë (hémopathies myéloïdes essentielle-ment). Le programme thérapeutique d'un patient atteint d'AM débute dès la première transfusion, en coordination avec le centre de transfusion sanguine et un hématologue ou un pédiatre hématologue. Il est donc fondamental de l'adresser rapidement vers un centre expert (centre de référence ou de compétence).

Dans les AM idiopathiques sévères, la prise en charge thérapeutique est une urgence car le délai de traitement a un impact pronostique. L'allogreffe de moelle osseuse constitue le traitement de référence en cas de donneur HLA identique intrafamilial chez les patients de moins de 40 ans. La guérison est obtenue dans plus de 80 % des cas d'AM acquises sévères dans cette situation. En l'absence de donneur intrafamilial ou si le patient est âgé de plus de 40 ans, l'association sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval, ciclosporine et eltrombopag représente le traitement de choix. Dans les formes sévères et très sévères, chez l'adulte le traitement de référence est désormais une trithérapie associant SAL de cheval, ciclosporine et eltrombopag (Peffault de Latour et al. 2022) ; chez l'enfant, il n'y a pas d'indication à l'utilisation de l'eltrombopag en première ligne. Ce traitement immunosuppresseur est efficace chez 80 % des malades avec une qualité de réponse variable. La réponse à ce traitement est d'environ 3 mois en médiane. La greffe de CSH à partir d'un donneur non apparenté (à partir de donneurs volontaires anonymes) peut être nécessaire pour les sujets jeunes réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur. Les résultats sont moins bons qu'en cas de greffe à partir d'un donneur familial compatible, compte tenu du risque de réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease - GVH), principale complication des greffes et potentiellement mortelle. La greffe de CSH est le seul traitement curatif de l'atteinte hématologique dans les formes constitutionnelles (génétiques).

2. Conduite à tenir en cas de suspicion d'aplasie médullaire et lors du suivi en ambulatoire

Evaluer les signes cliniques de gravité imposant une hospitalisation en urgence :

-> En cas de fièvre chez un patient neutropénique (< 500 PNN/mm³ ou 0,5 G/L) :
D'une manière générale, toute fièvre survenant chez un patient neutropénique ($< 0,5$ G/L) nécessite un avis hospitalier.

- Fièvre mal tolérée avec frissons et état de choc
- Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Fièvre résistante aux antibiotiques à 48 h d'évolution
- Fièvre supérieure à 38,5 °C chez un patient avec une voie veineuse centrale

-> En cas de mauvaise tolérance de l'anémie :

- Signes fonctionnels d'intolérance : dyspnée au moindre effort, vertiges, céphalées, malaise, tachycardie mal tolérée, angor, confusion, asthénie, anorexie chez le petit enfant
- Une transfusion de concentré globulaire s'impose en cas d'intolérance clinique ou à titre systématique si le taux d'hémoglobine est < 7 g/dL (seuil plus élevé en cas de comorbidités)

-> En cas de risque hémorragique :

Il n'y a habituellement pas de risque hémorragique spontané si les plaquettes sont supérieures à 20 G/L chez l'adulte ou 10 à 20 G/L chez l'enfant, sauf en cas de thrombopathie associée, de traitement anticoagulant ou antiagrégant associé, ou de processus favorisant un saignement (lésion digestive, HTA mal contrôlée).

Une transfusion plaquettaire doit être envisagée :

- en cas de saignement patent (purpura extensif, hémorragie cutanéomuqueuse, épistaxis, hématurie...)
- à titre prophylactique en cas de thrombopénie inférieure à 20 G/L chez l'adulte, 10 à 20 G/L chez l'enfant (il est possible, chez des patients transfusés régulièrement et peu symptomatiques, d'abaisser ce seuil à 10 G/L)

-> **En cas d'urgence**, joindre le service hospitalier de proximité du réseau national disponible sur le site internet « [Liste des centres](#) ».

En cas de difficulté, joindre un médecin du centre de référence (CR) ou d'un centre de compétence « Aplasies médullaires ». Le centre de référence peut être appelé au 01 42 49 96 39 entre 8 h et 17 h.

En dehors de ces horaires :

- le médecin de garde d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis peut être contacté via le standard au 01 42 49 49 49

- le pédiatre de garde d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré peut être contacté au 01 40 03 53 88 ou par le standard au 01 40 03 20 00

Confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie :

Cette étape du diagnostic impose de référer le patient dans un centre d'hématologie adulte ou pédiatrique figurant dans la liste des centres du réseau national élaboré par le centre de référence (ci-après). L'évaluation de la sévérité, des comorbidités et la recherche de potentielles maladies génétiques sous-jacentes orienteront la conduite thérapeutique à tenir et la surveillance ultérieure. Le médecin traitant peut apporter des informations essentielles pour la prise en charge thérapeutique : **antécédents familiaux ou personnels, traitements récemment instaurés ou hémogrammes anciens disponibles** (normaux ou anormaux).

Prise en charge thérapeutique initiale

La prise en charge thérapeutique initiale dépend de la sévérité de l'aplasie médullaire et de l'âge du patient. Elle impose une hospitalisation prolongée dans la majorité des cas. Seules les aplasies médullaires modérées ou les patients âgés seront suivis en ville par des contrôles réguliers de numération (alternance médecins généraliste et hospitalier).

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Les dossiers peuvent être discutés à l'occasion des RCP organisées par le centre de référence (CR) aplasies médullaires. Elles se tiennent le plus souvent les premiers et troisièmes mercredis de chaque mois (dates disponibles sur le site www.aplasie-medullaire.com). Le dossier doit être présenté par un médecin en utilisant la fiche RCP de présentation du cas (disponible sur l'espace professionnel de ce même site), qui devra être adressée au plus tard 48 h avant la RCP par e-mail à : valerie.quinet@aphp.fr ou par fax au 01 42 49 96 36.

Observatoire national des insuffisances médullaires (RIME)

Un observatoire national des insuffisances médullaires acquises et constitutionnelles, RIME, coordonné par le centre de référence (Pr Régis Peffault de Latour, Dr Flore Sicre de Fontbrune, Pr Thierry Leblanc, Mme Isabelle Brindel), a été mis en place début 2017 et permet l'enregistrement anonymisé des données clinico-bio-

logiques concernant les patients atteints d'aplasies médullaires acquises, constitutionnelles et d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). L'objectif est d'améliorer la connaissance globale de ces pathologies. Pour ce faire, une biobanque a été mise en place (Pr Jean Soulier, Laboratoire d'hématologie, Saint-Louis) avec conservation d'échantillons biologiques (sang et moelle) prélevés à chaque étape de la prise en charge de ces patients, ainsi que des fibroblastes pour les formes constitutionnelles.

3. Fiches Urgence

Elles sont disponibles via les liens suivants sur le site Orphanet « Orphanet Urgence ».

- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / HPN](#)
- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / Anémie de Fanconi](#)
- [Bonnes pratiques en cas d'urgence / Anémie de Blackfan-Diamond](#)

4. Cartes d'urgence

Des cartes d'urgence (aplasie médullaire et HPN) élaborées par le centre de référence, sous l'égide de la filière de santé MaRIH (maladies rares immuno-hématologiques) conformément au Plan National des Maladies Rares, ont été diffusées au sein de son réseau national et sont à remettre à tout patient atteint d'une aplasie médullaire.

5. Informations utiles

Le PNDS est disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé avec une recherche avancée « PNDS aplasies médullaires » et également sur les sites internet du centre de référence et de la filière de santé MaRIH.

-> Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

- Email : cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr
- Site internet : www.aplasiemedullaire.com
- Tél : 01 42 49 96 39 / 01 71 20 75 27
- Organigramme disponible sur le site internet
- Orphanet : www.orpha.net

- Codes Orphanet

Aplasies médullaires acquises	ORPHA 164823 ORPHA 88 ORPHA 182040
Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	ORPHA 447
Aplasia médullaire constitutionnelle	ORPHA:68383
Maladie de Fanconi	ORPHA 84
Anémie de Blackfan-Diamond	ORPHA 124
Téломéropathies	ORPHA 1775
Syndrome GATA2	ORPHA 228423 ORPHA3226 ORPHA 319465
Syndrome de Shwachman Diamond	ORPHA 811
Amégacaryocytose congénitale	ORPHA 3319
<i>SAMD9/SAMD9L</i>	Code en attente de création Code 494 433 (MIRAGE)
<i>THPO</i>	Code en attente de création
<i>MPL</i>	Code en attente de création
<i>ERCC6L2</i>	ORPHA 401764
<i>MECOM</i>	ORPHA 71289

Associations de patients

- Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF) : fanconi.com
- Association Francophone de la maladie de Backfan-Diamond : afmbd.org
- Association HPN France - Aplasia médullaire : hpnfrance.com
- Association TELOMERO ASSO pour les téломéropathies : telomero-asso.fr

Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :

Email : contact@marih.fr

Site internet : www.marih.fr

Facebook : @Filiere.MaRIH

Bluesky : @filiere.marih.bsky.social

Synthèse déficits immunitaires héréditaires

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Pellier du centre de référence constitutif des déficits immunitaires héréditaires du CHU d'Angers en collaboration avec le centre de référence coordinateur des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH, Pr Fischer, Dr Mahlaoui, Pr Moshous, Pr Suarez, Pr Picard, Pr Lecuit, Pr Blanche, Pr Lortholary, Pr Jais, Pr Neven) et les centres de référence constitutifs des déficits immunitaires héréditaires de l'hôpital Saint-Louis (Pr Fieschi) et du CHU de Marseille (Pr Barlogis), sous l'égide de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH).

Sommaire

Synthèse à l'intention des médecins traitants	62
Informations utiles	64

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

Ce PNDS concerne les déficits immunitaires héréditaires de l'adulte et de l'enfant. Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) ou Primitifs (DIP) constituent un groupe de pathologies immunologiques très variées (au moins 600 différentes dont plus de 480 génétiquement identifiées ce jour) dont le point commun est une dysfonction du système immunitaire.

Il s'agit de pathologies rares dont l'incidence est approximativement de 400 nouveaux cas par an en France (1/2000 naissances), avec une prévalence en France estimée à 9,44/100.000 habitants (données issues du registre national du Centre de Référence National pour les DIH, CEREDIH, 14/12/2021). Si le diagnostic peut être posé à tout âge, il est majoritairement fait dans l'enfance (80% des malades actuellement suivis en France ont entre 6 et 25 ans), avec une prédominance masculine (déficits liés à l'X). Du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques, un retard au diagnostic est fréquent. On observe une nette amélioration de l'espérance de vie des patients pédiatriques grâce à l'optimisation des soins.

Pour certaines maladies, particulièrement celles diagnostiquées à l'âge pédiatrique, le déficit immunitaire est d'origine génétique ; cependant, un nombre important de patients n'a pas d'anomalie génétique identifiée (48 % sur la cohorte Française enregistrée dans la base du CEREDIH). Ces maladies sont de présentations variables, avec des formes extrêmement graves comme les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), qui représentent la forme la plus sévère des DIP ou des formes plus atténuées voire transitoires (déficits en sous classes d'IgG). Les formes sévères peuvent engager le pronostic vital avec une mortalité globale (adultes et enfants) de 19 % selon les données du registre national du CEREDIH (décembre 2021).

Le Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV), que nous aborderons par la suite, est une pathologie de l'adolescent et de l'adulte pour laquelle les premiers signes d'apparition sont plus tardifs.

Ainsi, ces pathologies touchent tous les âges, avec des spécificités liées à chaque tranche d'âge sur le plan de l'abord diagnostique et de la prise en charge thérapeutique. Le diagnostic et l'évaluation initiale peuvent relever du médecin traitant (généraliste ou pédiatre libéral) ou spécialiste, mais le patient doit ensuite être pris en charge dans une unité spécialisée dans ces pathologies (Centres de compétences ou référence : cf lien CEREDIH :

<https://www.ceredih.fr/locations/centers>), en collaboration étroite avec le méde-

cin traitant/spécialiste. Les signes d'alerte décrits dans ce document (cf Chapitre Circonstances diagnostiques) doivent aller demander un avis à un centre spécialisé dans la prise en charge des déficits immunitaires.

Le signe d'appel le plus fréquent est la survenue d'infections, mais de plus en plus de déficits immunitaires sont diagnostiqués chez des patients qui présentent initialement d'autres types de manifestations (auto-immunité, inflammation, allergie, cancers, etc...) avec des répercussions sur plusieurs organes.

Elles impliquent donc différents acteurs de santé :

- Le médecin traitant (généraliste ou pédiatre libéral).
- Les spécialistes : internistes, hématologues d'adultes ou hématologues pédiatres, pédiatres hospitaliers, infectiologues, pneumologues, dermatologues, rhumatologues.

Dans tous les cas, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours aux centres de compétence et/ou aux centres de référence des déficits immunitaires de l'enfant ou de l'adulte.

Des RCP (Réunions de Concertation pluridisciplinaires) sont organisées sur tout le territoire national (RCP Nord et Sud) pour discuter des difficultés de diagnostic ou de prise en charge.

Les objectifs du PNDS sont les suivants :

- Connaître les signes d'alerte des DIP et prescrire les examens complémentaires adaptés (cf Tableau)
- Écarter les diagnostics différentiels
- Adresser le malade à un centre de compétence ou de référence (i) si les tests montrent un DIP (ii) si les tests simples en laboratoire de ville sont normaux afin de compléter le bilan dans un centre hospitalier par des examens plus spécifiques et (iii) en cas de doute sur le diagnostic
- Guider les indications thérapeutiques par le centre de compétence ou référence
- Orienter les examens complémentaires pour évaluer les atteintes d'organe liées au déficit immunitaire et éventuellement présenter le dossier à une RCP nationale
- Valider les examens génétiques à réaliser
- Évaluer le pronostic qui en découle
- Communiquer les coordonnées de l'association nationale de patients et familles, IRIS.

Faire le diagnostic d'un déficit immunitaire héréditaire justifie, en particulier chez l'adulte, d'évoquer un déficit immunitaire secondaire (infection par le VIH, médicaments immunosuppresseurs ou iatrogènes, diabète, alcoolisme chronique, dénutrition, syndrome néphrotique ou entéropathie exsudative, et pour l'hypogammaglobulinémie de l'adulte certaines hémopathies chroniques)

Informations utiles

Informations générales :

www.orpha.net (rubrique déficiences immunitaires > 120 résultats [terme générique])

PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :

www.has-sante.fr

CEREDIH : Centre de référence déficiences immunitaires héréditaires CEREDIH

www.ceredih.fr

Filière de santé maladies rares immuno-hématologique :

www.marh.fr

SHIP : Société d'Immuno-Hématologie Pédiatrique

www.sitedelaship.fr

Associations de patients IRIS : <https://associationiris.org/>

DIP et COVID : <https://associationiris.org/evenements/dip-covid-faq-10-2022/>

Société nationale Française de médecine Interne :

<https://www.snfmi.org/>

<https://www.infectiologie.com/>

Synthèse histiocytose langerhansienne (enfant de moins de 18 ans)

Cette synthèse a été coordonnée par le Dr Jean DONADIEU du centre de référence des histiocytoses de l'hôpital Trousseau APHP, sous l'égide de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH).

Sommaire

Synthèse à l'intention des médecins traitants	66
1. Définition de la maladie	66
2. Cause(s)	66
3. Prévalence	66
4. Symptômes	66
5. Mortalité	66
6. Programme thérapeutique – prise en charge	67
7. Traitement(s)	67
8. Informations utiles	67

QR code
vers le PNDS



1. Définition de la maladie

L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare multisystémique liée à l'accumulation au sein de tissus de macrophages présentant les caractéristiques immunologiques de cellule de Langerhans (macrophage de la peau) en particulier le CD1a et le CD207.

2. Cause(s)

L'histiocytose est une maladie clonale acquise, sans cause identifiée mais survenant parfois après une stimulation antigénique comme une infection virale ou un vaccin ou, en cas d'atteinte pulmonaire, en lien avec un tabagisme actif. Cependant, dans la majorité des cas, aucun facteur déclencheur n'est retrouvé.

3. Prévalence

Avant l'âge de 15 ans, l'incidence annuelle est d'environ 6 cas par million d'enfants (soit environ 70 cas par an pour la France en 2021) et diminue au-delà (environ 2 cas / million pour les adolescents et adultes). Les cas prévalents sont environ de 600 cas en France, pour la population pédiatrique de 11 000 000 d'enfants.

4. Symptômes

Maladie multi systémique, le spectre des symptômes est très large : éruption cutanée, atteinte osseuse (pratiquement tous les os peuvent être atteints) responsable de tuméfaction et/ou de douleurs et/ou de conséquences fonctionnelles de voisinage, mais aussi de fièvre, d'anémie, de syndrome hémorragique, de syndrome polyuro-polydipsique, d'ictère, d'adénopathie, de troubles neurologiques cognitifs et moteurs ou une détresse respiratoire

5. Mortalité

Depuis les années 2000, la mortalité de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant est très faible, inférieure à 1% pour les présentations les plus agressives. Des

séquelles tardives peuvent néanmoins être responsables de décès : cholangite sclérosante responsable de défaillance hépatique, atteinte pulmonaire sévère, atteinte neuro dégénérative.

6. Programme thérapeutique – prise en charge

La prise en charge dépend de la présence ou non de symptômes liés à la maladie. Certaines présentations sont spontanément curables, d'autres nécessitent une chimiothérapie, voire une thérapie ciblée.

7. Traitement(s)

Les traitements locaux que cela soit pour une atteinte orthopédique ou, une atteinte cutanée, sont toujours indiqués. Un traitement par voie générale comporte en première ligne une association d'un traitement par de la vinblastine et un corticoïde. Les indications de ce traitement sont la présence d'un organe à risque (OR) (atteinte hématologique définie par une ou plusieurs cytopénies/ atteinte hépatique ou splénique) ou toute autre atteinte entraînant une menace fonctionnelle (douleurs/ menaces de fracture/ compression d'un organe de voisinage...). En cas d'échec au traitement de première ligne, il peut être proposé soit du 2 Cda (absence d'OR) ou une thérapie ciblée qui sera déterminée selon le statut moléculaire.

8. Informations utiles

La prise en charge d'une histiocytose langerhansienne repose d'abord sur des soins courants, dans le cadre d'une pratique hémato oncologique pédiatrique, ou de spécialités. La mise en œuvre de ces mesures peut être parfois difficile selon l'expérience de chaque praticien. Il est d'ailleurs probable, vu la rareté de la maladie et la dispersion des cas, que le médecin en charge découvrira la maladie lors de la prise en charge du patient. Des compétences locales sont indispensables mais toutes les situations qui soulèvent un problème de décision thérapeutique ou d'interprétation de ces recommandations peuvent faire aussi appel à la ressource de la réunion de concertation pluri disciplinaire nationale.

Centre de référence des histiocytoses :

www.histiocytose.org

mail : trs-registre-histiocytose@aphp.fr

Association de patients : Histiocytose France www.histiocytose.org

Contact avec la RCP : rmp.marh.sls@aphp.fr

Synthèse hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques

Cette synthèse a été coordonnée par le Dr Matthieu GROH, le Pr Guillaume Lefevre et le Pr Jean-Emmanuel Kahn, sous l'égide du Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO) et de la Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	70
1. Evaluation initiale	72
2. Prise en charge thérapeutique	72
3. Grossesse	73
4. Enfants	73
5. Suivi	74
6. Informations utiles	75

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

– Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques disponible sur les sites www.has-sante.fr et www.cereo.fr.

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) sont définis par une hyperéosinophilie (HE) sanguine $\geq 1500/\text{mm}^3$ et/ou tissulaire d'évolution prolongée (>1 mois) associée à des dommages tissulaires (quels qu'ils soient) en rapport avec la toxicité des éosinophiles.

Il s'agit d'une entité hétérogène qui comprend notamment :

- Les **SHE clonaux** (ou néoplasiques), dont la leucémie chronique à éosinophiles liée à la délétion 4q12 responsable de la fusion *FIP1L1-PDGFR*A.

- **Les SHE réactionnels** (secondaires) causés par une infection parasitaire, une prise médicamenteuse, une maladie inflammatoire ou néoplasique. Parmi les SHE réactionnels, on distingue également les **SHE lymphoïdes**, secondaires à la présence d'une lympho-prolifération T de bas grade et de phénotype aberrant (généralement CD3-CD4+).

- **Les SHE idiopathiques**. En effet, malgré un bilan étiologique exhaustif large, près de 3/4 des SHE restent d'origine indéterminée.

Les situations concernées par ce PNDS sont les SHE, tous types confondus, incluant les maladies à éosinophiles localisées à un organe (à l'exception de l'œsophagite à éosinophiles et de l'asthme hyperéosinophilique).

1. Évaluation initiale

Le spectre des SHE regroupe des pathologies hétérogènes dont la prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient. En fonction de la complexité du cas, celle-ci est réalisée par :

- le médecin généraliste ou le pédiatre ;
- les médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des différentes manifestations cliniques ;

- les centres de référence et/ou les centres de compétences et/ou les centres partenaires impliqués dans le Centre de Référence des SHE (CEREO) (**Annexe 1**).

Les objectifs du bilan d'évaluation initial sont de :

- chercher les principales causes « classiques » (parasitoses, médicaments...) pouvant engendrer une HE/SHE, à l'aide d'une démarche diagnostique individuelle circonstanciée, puis réaliser les explorations spécialisées en cas d'HE inexpliquée (consultation spécialisée) ;
- dépister les principales atteintes d'organes pouvant compliquer une HE et en préciser, le cas échéant, la gravité ;
- écarter les diagnostics différentiels (toute dysfonction d'organe associée à une HE n'est pas forcément la conséquence de l'HE elle-même) ;
- poser les indications thérapeutiques, en tenant compte des comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic ou la tolérance des traitements et du consentement éclairé du patient.

De manière générale :

- le diagnostic de SHE doit être évoqué devant toute HE sanguine $\geq 1500/\text{mm}^3$ et/ou tissulaire associée à une dysfonction d'organe. Les manifestations cliniques sont diverses, mais les atteintes dermatologiques, respiratoires et digestives sont les plus fréquentes ; les atteintes cardiaques et thrombotiques sont plus rares mais plus graves ;
- tout patient présentant une HE $> 1500/\text{mm}^3$ doit bénéficier d'un bilan étiologique et du retentissement de l'HE minimal tel que détaillé dans l'**Encadré 4**. Les autres investigations (synthétisées dans l'**Encadré 9**) sont guidées par les données de l'examen clinique ainsi que par le type de SHE (telles que détaillées dans le paragraphe 4.5.2) ;
- bien qu'il existe quelques symptômes préférentiels (exemples : atteinte cardiaque au cours des SHE clonaux, angioedèmes et manifestations articulaires au cours des SHE lymphoïdes), toutes les manifestations cliniques d'un SHE sont possibles, quel que soit le mécanisme physiopathologique sous-jacent à l'HE ;
- l'infiltrat tissulaire à éosinophiles faisant partie intégrante de la définition d'un SHE, une preuve histologique ou cytologique (lavage broncho-alvéolaire par exemple) est toujours souhaitable. Néanmoins, si un infiltrat tissulaire à éosinophiles n'est pas objectivable (biopsie trop invasive, corticothérapie déjà instaurée...), le diagnostic de SHE peut également être retenu par défaut lorsque tous les critères suivants sont présents : HE sanguine, atteinte d'organe compatible avec un SHE (avec notamment l'absence de diagnostic différentiel) et parallélisme d'évolution entre l'atteinte d'organe et l'HE sanguine.

2. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est généralement multidisciplinaire, éventuellement en lien avec un centre de référence et/ou de compétence du CEREO (**Annexe 1**).

Les types de traitements, leurs modalités (traitements courts versus prolongés) et leurs objectifs (normalisation de la NFS versus contrôle des symptômes tout en tolérant un certain niveau d'éosinophilie persistante) sont fonction du type de SHE, de la sévérité de la maladie, du risque de rechute ainsi que du terrain (âge, comorbidités éventuelles). Un algorithme général de prise en charge des SHE est proposé en **Figure 1**.

Le traitement des SHE repose essentiellement :

- pour les SHE clonaux : le plus souvent sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (notamment l'imatinib) et l'hydroxycarbamide ;
- pour les SHE réactionnels et idiopathiques : sur la corticothérapie (topique et/ou systémique), l'interféron alfa-2a et l'hydroxycarbamide.

À la suite de deux essais thérapeutiques ayant démontré la supériorité du mépolizumab (anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa ciblant l'IL-5) par rapport au placebo, à la fois en termes de réduction du nombre de rechutes cliniques et d'épargne cortisonique, cette molécule dispose d'une AMM européenne depuis novembre 2021. Une demande d'étude des conditions de remboursement auprès de la HAS est en cours.

En cas d'échec des traitements habituels et/ou en cas de recours à une biothérapie, l'avis de la RCP nationale du CEREO peut être pris pour orienter la prise en charge et la prescription de traitements de 2^e ligne.

D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution. Il peut s'agir :

- d'une anticoagulation curative en cas de manifestation thrombotique consécutive à l'HE ou de cardiopathie à risque emboligène, ou préventive en cas d'HE massive par exemple ;
- de traitements préventifs de certaines complications iatrogènes, notamment les infections, l'ostéoporose cortico-induite et les maladies cardiovasculaires ;
- d'interventions chirurgicales, par exemple en cas de fibrose endomyocardique évoluée.

Certaines manifestations cliniques graves, notamment cardiaques (myocardite, thromboses intracavitaires avec manifestations emboliques périphériques ou cérébrales, spasme coronarien), respiratoires aiguës (asthme aigu grave, pneumopathie hypoxémiante) ou thrombotiques (veineuses ou artérielles), requièrent la mise en place d'un traitement urgent combinant différentes classes de traitements à visée anti-éosinophilique utilisées de manière séquentielle (détaillé dans la Figure 3), sans attendre les résultats du bilan étiologique de l'HE.

En outre, l'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge. Enfin, tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

3. Grossesse

Des HE et SHE sont parfois diagnostiqués au cours de la grossesse et du post-partum, voire se répètent d'une grossesse à l'autre sans que les mécanismes ne soient compris à ce jour. La démarche diagnostique initiale doit être celle de toute HE ou de tout SHE et doit être associée à la recherche de complications d'organes, notamment cardiaques. De manière générale, un avis doit être pris au moindre doute auprès d'un centre expert en cas d'HE inexplicquée ou de complication d'organe survenant au cours de la grossesse.

Par ailleurs, une attention particulière sera portée aux médicaments du SHE potentiellement fœtotoxiques ou tératogènes, comme l'hydroxycarbamide et l'imatinib. Chez l'homme ayant un projet de paternité, une exposition paternelle à certains médicaments peut également contre-indiquer provisoirement le projet de grossesse.

4. Enfants

Des HE et SHE sont parfois diagnostiqués chez l'enfant. La démarche diagnostique initiale doit être celle de toute HE ou tout SHE et être associée à la recherche de complications d'organes (notamment cardiaque). Devant une HE inexplicquée, une hémopathie maligne (leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, lymphome de Hodgkin) devra être écartée en cas de grande HE (ex : > 10 000/mm³) et/ou en

cas d'anomalie(s) associée(s) de l'hémogramme, de splénomégalie, de cortico-résistance initiale. De manière exceptionnelle, certaines causes génétiques peuvent être responsables d'HE ou SHE de l'enfant en bas âge, en particulier certains déficits immunitaires congénitaux. Un arbre généalogique doit être réalisé à ce dessein. Enfin, compte tenu du terrain et du caractère chronique des SHE, une attention particulière devra être portée sur les conséquences potentielles de la maladie ou des traitements sur le développement, la nutrition et la croissance/puberté de l'enfant.

5. Suivi

Les objectifs du suivi sont multiples :

- Surveiller l'efficacité des traitements du SHE, dont l'appréciation est guidée par l'évolution des symptômes et le taux d'éosinophiles circulants.
- Dépister les autres atteintes d'organe potentielles en lien avec une HE persistante.
- Dépister et traiter précocement les rechutes, qu'elles touchent un organe préalablement atteint ou un nouveau.
- Evaluer les facteurs éventuels de mauvaise observance thérapeutique et tenter de les corriger.
- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les complications potentielles liées au traitement et en particulier le retentissement staturo-pondéral chez l'enfant.
- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie.
- Evaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socioprofessionnel de la maladie et en limiter les conséquences.

Le rythme de surveillance est adapté à l'ancienneté du diagnostic et à la gravité de la maladie. Un rythme de 2 consultations spécialisées par an est généralement suffisant lorsque la maladie est bien contrôlée.

Le socle du suivi consiste en un examen clinique complet, associé au suivi trimestriel de la NFS (voire plus, si indiqué). Le cas échéant, cette surveillance clinique et biologique pourra être complétée par la réalisation d'autres examens complémentaires (radiologiques, endoscopiques...) ciblés en fonction des manifestations cliniques en lien avec le SHE ou du type de SHE (avec notamment une surveillance régulière moléculaire et/ou cytogénétique selon l'existence et le type de réarrangement en cas de SHE clonal).

Le taux d'éosinophiles sanguins étant un marqueur relativement fiable de l'évolution de la maladie, il n'est pas recommandé de renouveler les examens invasifs ou de majorer le traitement de fond en l'absence d'HE sanguine.

En cas de persistance d'une HE sanguine > 1500/mm³ (contexte d'abstention thérapeutique ou rémission partielle sous traitement), des explorations cardiaques (dosage de troponine, BNP et réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique) annuelles sont recommandées, même en l'absence de tout symptôme, en raison du risque d'atteinte pauci-symptomatique. La réalisation d'une IRM cardiaque n'est pas systématique mais sera discutée au cas par cas sur point d'appel (clinique, biologiques et/ou échocardiographique) ainsi que chez les patients présentant une HE/SHE clonale (en raison du risque plus élevé de fibrose endomyocardique).

6. Informations utiles

Informations destinées aux professionnels de santé

CEREO – Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques :
www.cereo.fr

MARIH – Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques :
www.marh.fr

Orphanet : www.orpha.net

IES – International Eosinophil Society : www.eosinophil-society.org

CEREMAST – Centre de référence des mastocytoses :
<http://www.maladiesrares-neckar.aphp.fr/ceremast/>

CRAT – Centre de Référence sur les agents Tératogènes : www.lecrat.fr

Centre de Référence des maladies pulmonaires rares :
www.maladies-pulmonaires-rares.fr

FIM – France Intergroupe Syndromes Myéloprolifératifs : www.fim-asso.fr

GBMHM – Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes :
www.gbmhm.fr

GFCH – Groupe Français de Cytogénétique Hématologique :
http://atlasgeneticsoncology.org/Associations/GFCH_fr

GFEV – Groupe Français d’Etude des Vascularites : <https://www.vascularites.org/>

GFGHNP – Groupe Francophone d’Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques : <https://www.gfhgnp.org/>

SHIP – Société d’Hématologie et d’Immunologie Pédiatrique :
www.sitedelaship.fr/

Informations destinées aux patients

CEREO – Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques :
www.cereo.fr

APIMEO – Association Pour Information sur les Maladies à Eosinophiles :
www.apimeo.org

MARIH – Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques :
www.marih.fr

Alliance maladies rares : www.alliance-maladies-rares.org

EURORDIS – Fédération d’associations de malades et d’individus actifs dans le domaine des maladies rares

Maladies Rares Info Services : www.maladiesraresinfo.org

Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) : <https://etpmaladiesrares.com>

Synthèse

Maladie de Castleman

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Eric OKSENHENDLER du centre de référence de la maladie de Castleman (CRMdC), sous l'égide de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	78
1. Maladie de Castleman unicentrique asymptomatique	78
2. Maladie de Castleman multicentrique idiopathique	78
3. Maladie de Castleman associée à HHV-8	79
4. Maladie de Castleman HHV-8+ associée a une infection hiv	79
5. Maladie de Castleman a révélation pédiatrique	80
6. En pratique	80
6.1 Evoquer le diagnostic devant	80
6.2 Si le diagnostic est suspecté	80
6.3 Devant un aspect de maladie de Castleman sur une biopsie	80
6.4 Rechercher une complication ou maladie associée	81
6.5 Premiers examens	81
6.6 Orienter vers un Centre de Référence	81
6.7 Surveillance per et post-thérapeutique	81
7. Informations utiles	81

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

La Maladie de Castleman est une **pathologie ganglionnaire non maligne** définie par une image histologique ganglionnaire particulière associée à des éléments cliniques et biologiques.

Il existe **plusieurs formes distinctes** dans la présentation et la prise en charge.

Certaines pathologies (hémopathies, maladies auto-immunes, infections) peuvent s'accompagner d'adénopathies présentant des lésions ressemblant à celles observées dans la maladie Castleman. Elles doivent être considérées comme des **diagnostics différentiels**.

Le diagnostic de Maladie de Castleman impose un **avis spécialisé**, au mieux dans un centre de référence et à défaut en Hématologie ou Médecine Interne.

1. Maladie de Castleman unicentrique asymptomatique

La plus fréquente. Elle touche plutôt les enfants et les adultes jeunes.

- Adénopathie localisée :
 - Découverte par auto-palpation ou fortuitement sur un examen radiologique.
 - Adénopathie non inflammatoire et non douloureuse, rarement compressive.
- Diagnostic sur l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie :
 - Exérèse totale si le diagnostic est suspecté et si le geste est simple.
 - Examens biologiques habituels (hémogramme, bilan hépatique, CRP, dosage des immunoglobulines) normaux.
 - Le traitement de référence reste la chirurgie.
 - Guérison définitive quasi-constante si l'exérèse a été totale.
 - Si la chirurgie est jugée trop invasive, l'embolisation ou la radiothérapie sont des options à discuter.
 - Devant une lésion stable, la surveillance simple peut aussi s'envisager.

Pronostic : excellent, sans impact apparent sur l'espérance de vie.

2. Maladie de Castleman multicentrique idiopathique

Se voit à tout âge mais touche plutôt des adultes de plus de 40 ans.

- Altération de l'état général fébrile ou présentation évoquant un lymphome.
Biologie : anémie, thrombopénie ou thrombocytose, élévation de la CRP, hypergammaglobulinémie polyclonale.
 - L'imagerie, TDM ou TEP-TDM, retrouve une polyadénopathie et souvent une splénomégalie.
 - Biopsie ou exérèse chirurgicale d'un ganglion permet le diagnostic.
- Le traitement de référence cible la voie de l'IL-6. Les anticorps monoclonaux ayant l'AMM pour cette indication sont l'anti-IL6 (siltuximab) aux USA, en France et en Europe) et l'anti récepteur à l'IL6 (tocilizumab) au Japon. Ces traitements sont rapidement efficaces sur les signes généraux et le syndrome inflammatoire chez la majorité des patients.
- Traitement ciblant les lymphocytes B : rituximab pour les formes pauci-symptomatiques et peu inflammatoires.
 - Pronostic : dépend des complications et de la sensibilité aux traitements.

3. Maladie de Castleman associée à HHV-8

Entité distincte. Adultes infectés par HHV-8.

- Présentation clinique similaire aux formes sévères de la MC multicentrique idiopathique avec quelques particularités :
 - Fréquence et importance des signes généraux, œdèmes et épanchements séreux, atteintes d'organes, syndrome d'hémophagocytose, AHAI.
 - Sévérité de l'atteinte hématologique et du syndrome inflammatoire.
 - Fréquence des lésions de Kaposi.
- Biopsie ganglionnaire : lésions de maladie de Castleman avec cellules infectées par HHV-8.

Traitement : anticorps monoclonal anti-B (rituximab). En urgence, étoposide pour résolution rapide des symptômes.

Risque : développement d'un lymphome malin non-Hodgkinien.

4. Maladie de Castleman HHV-8+ associée à une infection hiv

Dans un contexte d'infection HIV, la présentation est similaire mais :

- Syndrome d'hémophagocytose fréquent et cytopénies plus marquées.
- Le contrôle de la réplication HIV par un traitement antirétroviral adapté est un élément fondamental de la prise en charge thérapeutique.
- Le traitement repose sur l'étoposide à la phase aigüe et sur le rituximab comme

traitement de fond avec un effet rapide sur les symptômes.

- La mortalité reste importante bien qu'en régression ces dernières années.

5. Maladies de Castleman a révélation pédiatrique

Chez l'enfant les caractéristiques de la MC sont superposables à celles observées chez l'adulte. Certaines présentations peuvent poser des problèmes diagnostiques.

- Adénopathie cervicale isolée : diagnostic histologique parfois hésitant avec d'autres proliférations lymphoïdes bénignes, une infection (toxoplasmose, tuberculose, MNI) ou un lymphome de Hodgkin.
- Fièvre prolongée ou intermittente, retard staturo-pondéral, adénopathies, syndrome inflammatoire avec hypogammaglobulinémie, anémie. La lésion de Castleman peut être de petite taille et très localisée. La TEP-TDM peut permettre une détection plus facile de la lésion.

6. En pratique

6.1 Evoquer le diagnostic devant

- Masse ganglionnaire unique hypervascularisée (TDM) / UCD
- Polyadénopathie et syndrome inflammatoire / iMCD ou MCD HHV8+ (surtout dans un contexte d'infection HIV)
- Polyadénopathie et syndrome inflammatoire c/o HIV+ / MCD HHV8+
- Syndrome inflammatoire inexpliqué et retard de croissance / UCD ou iMCD pédiatrique

6.2 Si le diagnostic est suspecté

- Biopsie non invasive radioguidée
- Exérèse chirurgicale si geste simple

6.3 Devant un aspect de maladie de Castleman sur une biopsie

- Eliminer les diagnostics différentiels

- Discuter les examens complémentaires ou une seconde biopsie si suspicion d'hé-mopathie maligne

6.4 Rechercher une complication ou maladie associée

- Pemphigus paranéoplasique / UCD
- Cytopénie auto-immune, neuropathie, néphropathie / iMCD
- Infection HIV et/ou maladie de Kaposi / MCD HHV8+

6.5 Premiers examens

- Hémogramme
- Bilan hépatique, électrophorèse des protides, CRP, LDH
- Créatinine, créatinémie, protéinurie
- Sérologie HIV

6.6 Orienter vers un Centre de Référence

- Pour discussion et prise en charge thérapeutique : www.castleman.fr
- A défaut : Service d'Hématologie ou de Médecine Interne / Immunologie Clinique

6.7 Surveillance per et post-thérapeutique

- Surveillance du syndrome inflammatoire et de l'hémogramme
- Imagerie (TDM ou TEP-TDM)
- Fréquence à définir par le Centre de Référence

7. Informations utiles

PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Centre de Référence de la Maladie de Castleman : www.castleman.fr

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques : www.marih.fr

Portail des Maladies Rares : www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR

Synthèse maladie de Shwachman Diamond

Cette synthèse a été coordonnée par les Dr Aurélie ALIMI et Dr Jean DONADIEU du centre de référence maladies rares des neutropénies chroniques, sous l'égide de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	84
1. Manifestations cliniques	85
2. Diagnostic	85
3. Prise en charge	85
4. Informations utiles	85

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) (OMIM 260400*) est une maladie multi-systémique génétique. Cette maladie comporte des atteintes de plusieurs organes, dont les plus fréquents sont l'atteinte du système sanguin avec une neutropénie et l'atteinte du pancréas avec une insuffisance du pancréas externe. La très grande majorité (95 %) des patients présentent des variants pathogènes du gène SBDS, mais parfois d'autres gènes peuvent être impliqués (SRP54, EFL1, DNAJC21...).

1. Manifestations cliniques

On distingue les **manifestations chroniques à l'état « stable »**, qui accompagnent le patient toute sa vie, et les **complications « aiguës »**. À l'état stable, sur le plan clinique, les manifestations sont essentiellement gastro-entérologiques et hématologiques. L'insuffisance pancréatique externe est responsable d'une diarrhée chronique et grasseuse, usuellement améliorée par un apport d'extraits pancréatiques adapté à l'alimentation. Sur le plan biologique, il peut exister des carences en vitamines liposolubles A, D, E et K. Une cytolyse hépatique (marquée par des enzymes hépatiques parfois > 10 fois les normes) ou une cholestase peuvent être présentes, usuellement non symptomatiques. L'atteinte hématologique à l'état stable se limite à une neutropénie « asymptotique », n'entraînant aucune infection et ne nécessitant le plus souvent ni l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique, ni d'antibiothérapie prophylactique, excepté en cas d'infections récurrentes.

Les **complications hématologiques** concernent près de 40 % des patients et sont responsables de la majorité des décès précoces. Elles se manifestent par une majoration de la neutropénie et surtout une atteinte des autres lignées sanguines (thrombopénie ou anémie). Une telle situation correspond soit à une transformation maligne clonale (leucémie aiguë ou myélodysplasie), soit à une cytopénie réfractaire sans anomalie cytogénétique clonale.

Les difficultés des apprentissages et un retard intellectuel sont très fréquents. Il est rapporté des difficultés psycho-affectives précoces avec des traits autistiques chez certains patients. Les complications osseuses intéressent la cage thoracique, l'atteinte des membres et du rachis et peuvent entraîner des complications après l'âge de la marche. Ces atteintes expliquent en partie la petite taille à l'âge adulte. Des anomalies concernant la peau (eczéma, peau sèche, ichtyose), des anomalies cardiaques (avec différentes malformations) et des anomalies morphologiques comme des fentes labio-palatines sont également rapportées.

2. Diagnostic

Évoqué devant l'association d'atteinte de plusieurs organes, la confirmation du diagnostic de SDS repose sur une analyse génétique constitutionnelle.

3. Prise en charge

Le traitement du Shwachman est d'abord un traitement quotidien pluridisciplinaire, visant à accompagner le patient et sa famille, à prévenir des complications et à favoriser l'insertion sociale du patient. Les cliniciens qui prennent en charge les patients SDS peuvent avoir recours à la RCP du centre de référence des neutropénies chroniques pour demander des avis adaptés. Cette prise en charge vise à :

- 1) compenser l'insuffisance pancréatique externe. Ceci repose sur l'administration d'extraits pancréatiques, et d'un support vitaminique, en particulier en vitamine A, E, et D.
- 2) Prendre en charge rapidement les épisodes infectieux aigus, du fait de la neutropénie et risque d'infection bactérienne sévère.
- 3) Prévenir les infections, par des antibiotiques au long cours, ou par du G-CSF. Les vaccins sont recommandés, y compris le vaccin anti grippal et les vaccins vivants.
- 4) Insérer les patients en milieu scolaire et professionnel : les dispositifs existants doivent être activés, par exemple le dispositif GEVA Sco. La vie en collectivité est autorisée sans restriction.
- 5) Détecter et prévenir les complications hématologiques en organisant un suivi hématologique au long cours qui doit comporter, outre l'hémogramme, la détection des anomalies moléculaires potentiellement délétères par des techniques de biologie moléculaire (NGS). La présence d'une majoration de la cytopénie, même modérée, justifie la réalisation d'un myélogramme avec étude cytogénétique et moléculaire.
- 6) Prendre à charge les complications hématologiques qui sont des indications d'une transplantation médullaire. La prise en charge de ces situations nécessite un avis collégial en RCP.

4. Informations utiles

La prise en charge d'un syndrome de Shwachman Diamond repose d'abord sur des

soins courants. Ces soins peuvent être mis en œuvre près du domicile de chaque patient. Mais une réelle difficulté tient au caractère multi-systémique de la maladie rendant nécessaire des soins de plusieurs spécialistes alors que la maladie reste très rare. La mise en œuvre de ces mesures peut être parfois difficile selon l'expérience de chaque praticien. Il est d'ailleurs probable, vu la rareté de la maladie et la dispersion des cas, que le médecin en charge découvre la maladie lors de la prise en charge du patient. Des compétences locales sont indispensables mais toutes les situations qui soulèvent un problème de décision thérapeutique ou d'interprétation de ces recommandations doivent aussi faire appel à la ressource de la réunion de concertation pluri-disciplinaire nationale.

- Centre de référence des neutropénies :
www.neutropenie.fr
mail : trs-registre-neutropenies@aphp.fr
- Association de patients : IRIS
- Contact avec la RCP : rqp.marih.sls@aphp.fr

Synthèse mastocytoses non-avancées

Cette synthèse a été coordonnée par le Dr Cristina LIVIDEANU sous l'égide du centre de référence des mastocytoses (CEREMAST) et de la filière de santé maladies rares MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	88
1. Les mastocytoses : données générales	88
2. Prise en charge de la mastocytose	90
2.1 Précautions générales	91
2.2 Traitements symptomatiques	92
3. Informations utiles	93
3.1 Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses	93
3.2 Coordonnées des associations de patients	95

QR code
vers le PNDS



1. Les mastocytoses : données générales

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies liées à l'accumulation/prolifération et à l'activation de mastocytes pathologiques et clonaux (plus de 90% des cas) dans un ou plusieurs organes (peau, moelle osseuse, tube digestif, os, ganglions, ...). Ce sont des maladies rares, initialement intégrées parmi les syndromes myéloprolifératifs. Plus récemment les mastocytoses ont été individualisées de ces derniers. La clonalité des mastocytoses est en lien avec une mutation acquise « gain de fonction » sur le gène *KIT* codant pour le récepteur *KIT* transmembranaire à activité tyrosine-kinase. Cependant les mastocytoses dites non avancées ou indolentes ont davantage l'évolution d'une maladie inflammatoire chronique que celle d'un syndrome myéloprolifératif.

Les mastocytoses sont de présentations très diverses et de pronostic variable, parfois sévère. On distingue les mastocytoses indolentes (87%) et les mastocytoses avancées (13%) dont les pronostics sont opposés avec, pour les formes indolentes, une survie quasi-normale mais un handicap parfois important et, pour les formes avancées, une survie diminuée. Les mastocytoses concernent l'enfant et l'adulte, chez qui les évolutions respectives sont différentes. Chez l'enfant la mastocytose est le plus souvent cutanée pure et très rarement systémique. Elle peut débuter très tôt dans la vie et régresser dans au moins 60% des cas à l'adolescence.

Chez l'adulte, la maladie est le plus souvent systémique, bien que des formes cutanées pures puissent être observées. La mastocytose peut se présenter avec des lésions cutanées typiques (81% des cas), ou sans lésion cutanée (mastocytose systémique uniquement médullaire) (19% des cas) (données CEREMAST non-publiées). Certaines formes peuvent être extracutanées, par exemple à présentation uniquement digestive. La mastocytose cutanée chez l'adulte peut être isolée (15% des cas), ou le plus souvent associée à une mastocytose systémique (MS) (70% des cas) ou plus rarement associée à une « pré-mastocytose systémique » (15% des cas) lorsque les critères sont en nombre insuffisant pour établir de façon stricte le diagnostic de mastocytose systémique. La pré-MS est une entité décrite en 2016. Elle se définit chez un patient ayant eu un bilan complet de MS, par l'absence de tous les critères diagnostiques réunis de MS, à savoir la présence de un ou deux critères mineurs de MS, dont un critère de clonalité sans le critère majeur. Cette entité n'est pas encore reconnue par l'OMS.

Les présentations cliniques sont en rapport avec l'activation mastocytaire ou avec l'accumulation de mastocytes dans les organes ou avec les deux processus concomitants et peuvent correspondre aux tableaux suivants :

- (1) Patient avec symptômes d'activation mastocytaire hétérogènes, récurrents et de gravité variable, pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme lors d'un choc anaphylactique
- (2) Patients avec ostéoporose avec ou sans fracture osseuse pathologique
- (3) Patients avec signes spécifiques liés à l'accumulation des mastocytes pathologiques dans au moins un organe : signes cutanés, hépatosplénomégalie/adénomégalies, cytopénies etc.
- (4) Patient présentant l'association des tableaux 1+2+3, 1+2, 1+3 ou 2+3

Tableau 1 : Les principaux éléments du diagnostic des différents types de mastocytoses

Le médecin généraliste doit évoquer une mastocytose chez l'adulte et orienter le patient vers un spécialiste* de la mastocytose devant les signes cliniques suivants :

- Lésions cutanées pigmentées fixes maculo-papuleuses plus ou moins étendues avec un signe de Darier positif correspondant à un tableau d'urticaire dite pigmentaire;
- Lésions cutanées télangiectasiques du tronc et des membres supérieurs avec ou sans signe de Darier correspondant à une forme télangiectasique appelée *Telangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP);
- Lésions cutanées érythémato-violacées plus ou moins diffuses avec la présence du signe de Darier ;
- Présence de symptômes d'activation mastocytaire intéressant au moins deux organes (Annexe 1) sans autre cause identifiée et évoluant par poussées souvent d'apparition spontanée et de façon récurrente et/ou chronique ;
- Présence de réactions anaphylactiques répétées survenant après piqûres d'hyménoptères;
- Présence de réaction anaphylactique sans étiologie retrouvée (enquête allergologique négative) ;
- Présence de réaction anaphylactique avec allergie connue et avec un taux de tryptase sérique basale élevé par rapport à la normale, à distance de la réaction ;
- Présence de réactions anaphylactiques sévères aux piqûres d'hyménoptères avec des paramètres de sensibilisation très faibles (taux d'IgE spécifiques très bas, parfois inférieurs à 1 kU/L, et/ou tests cutanés négatifs) ;
- Présence d'ostéoporose précoce inexpliquée par le bilan de première intention et/ou de fractures vertébrales répétées à basse énergie (faible traumatisme);
- Présence de plusieurs items notés ci-dessus chez le même patient.

Quelle conduite à tenir ?

- Adresser le patient à un dermatologue en cas de lésion cutanée suspecte pour la réalisation d'une biopsie cutanée (analyse complète microscopique, immunohistochimique et par biologie moléculaire) et bilan systémique si présence d'un handicap (à évaluer).
- Proposer un traitement symptomatique de première ligne.
- Adresser le patient à un centre de compétence/référence des mastocytose pour proposition d'un traitement de fond.

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient

- Surveillance de la tolérance des traitements et de l'amélioration des symptômes et des handicaps
- Surveillance de l'amélioration de la Qualité de Vie (QdV)

2. Prise en charge de la mastocytose

Le traitement dépend du type de mastocytose et de l'importance des symptômes d'activation mastocytaire. Aucun traitement ne dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les mastocytoses systémiques non-avancées/indolentes.

Le traitement des mastocytoses vise à limiter les symptômes en rapport avec la libération des médiateurs mastocytaires et l'infiltration tissulaire des mastocytes pathologiques. En effet, certains inhibiteurs de tyrosine-kinase bloquant la mutation KIT D816V sont en cours de développement. Ils ont pour objectif de réduire l'infiltration spécifique du ou des organes atteints. Le traitement varie selon le caractère cutané isolé ou systémique de la maladie et selon le handicap ressenti par le patient.

Ce traitement symptomatique pourra être associé à un traitement systémique de fond que nous détaillerons dans la version longue du PNDS.

2.1. Précautions générales

Certaines précautions sont conseillées aux patients afin d'éviter les poussées de dégranulation mastocytaire ou, plus grave encore, les anaphylaxies. Ces précautions ne sont ni strictes, ni exhaustives et doivent s'adapter au cas par cas. Une attention particulière doit être portée aux facteurs déclenchants. Ainsi, il est utile d'éviter l'association de plusieurs facteurs pouvant favoriser la dégranulation des mastocytes comme certains aliments et médicaments, les exercices physiques intenses et les variations thermiques brutales lorsque ceux-ci ont été, dans le passé, à l'origine d'un épisode de dégranulation mastocytaire chez le patient. En cas de choc anaphylactique antérieur confirmé, l'utilisation d'un stylo d'adrénaline (épinéphrine) auto-injectable intra-musculaire que le patient doit avoir à portée de main en double exemplaire et qui se conserve à température ambiante, peut être justifiée. La dose sera de 0,3 mg si le poids est < 60 kg ou 0,5 mg si celui-ci est > 60 kg, 1 injection à renouveler après 15 minutes si nécessaire.

Tous les types de médicaments peuvent être source de réaction anaphylactique, mais une contre-indication stricte n'est posée qu'en présence de réaction antérieure pour un patient donné.

Les interventions chirurgicales programmées chez l'adulte nécessitent des précautions qui sont à fournir à l'anesthésiste. Elles sont actuellement bien codifiées : prémédication adéquate, choix des drogues en évitant certains curares, monitoring soigneux visant à traiter précocement toute hypotension. Des recommandations anesthésiques ont été publiées par Dewachter P, *et al*, et par Inger Femke Astra Bocca-Tjeertes et Annick A. J. M. Van de Ven.

Le port d'une carte spécifique mentionnant le diagnostic de mastocytose ainsi que le médecin référent et la personne de confiance est utile en cas de chirurgie urgente, afin de limiter les risques anesthésiques. A ce titre une carte CEREMAST de la filière maladies rares en immunohématologie (MARIH) est disponible pour les patients confirmés avec mastocytose.

Une information du patient devra être réalisée pendant la consultation et renforcée par l'accès au guide numérique « 100 questions-100 réponses sur les mastocytoses » disponible sur le site MARIH (https://marih.fr/documentation/informations_utiles_aux_patients/documentation_utile_mastocytoses/).

Enfin, en cas d'urgence médicale, un guide sur Orphanet est disponible pour les médecins non-spécialisés (https://www.orphanet/data/patho/Emg/Int/fr/Mastocytoses_FR_fr_EMG_ORPHA98292.pdf).

2.2. Traitement symptomatique

En l'absence de traitement curatif, la thérapeutique est essentiellement symptomatique et adaptée à chaque cas, même si un certain consensus se dégage.

Les anti-histaminiques anti-H1 (pas d'AMM) de 2^{ème} génération (*levocétirizine, desloratadine...*) parfois associés aux anti-H2 (pas d'AMM) selon disponibilité (*famotidine...*) sont les traitements clés utilisés en première intention pour bloquer les récepteurs cellulaires variés (endothéliaux, bronchiques, neurologiques, digestifs...) et activés par l'histamine. Les anti-H1 de préférence de 2^{ème} génération (non sédatifs) agissent essentiellement sur les flushs et le prurit, l'effet des anti-H2 est plus marqué sur les manifestations gastro-duodénales (type ulcère, gastrite) que sur la diarrhée. Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets notamment sur les flushs et les troubles digestifs.

L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons (pas d'AMM) peut être proposée, lorsqu'il existe une efficacité partielle des anti-H2. Les inhibiteurs des leucotriènes (*montélukast*) (pas d'AMM) peuvent agir sur le prurit et les poussées vasomotrices mais aussi en cas de cystite interstitielle ou d'atteinte digestive.

Le stabilisateur de membrane mastocytaire (*cromoglycate disodique*) est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. A une dose de 100 ou 200 mg 4 fois par jour cela permet, après 2 à 3 semaines d'utilisation, une diminution des symptômes digestifs et, parfois, une atténuation du prurit et d'autres symptômes systémiques.

L'utilisation d'un stylo d'adrénaline (*épinéphrine* auto-injectable que le patient doit avoir à portée de main) est proposée au patient ayant un antécédent de réaction anaphylactique sévère ou très sévère avec choc.

La corticothérapie générale n'a qu'un effet suspensif avec parfois un risque de rebond à l'arrêt et un risque osseux potentiel délétère sur ce terrain. Elle est à proscrire à moyen ou long terme. Néanmoins, la corticothérapie à délitement intestinal type *budésonide* (pas d'AMM) peut être proposée dans l'atteinte digestive symp-

tomatique avec une bonne efficacité, tout en limitant les effets indésirables d'une corticothérapie générale.

3. Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses

3.1 Réseau national des mastocytoses

Ce réseau est constitué d'un centre coordinateur, de 2 centres constitutifs et de 17 centres de compétence :

1) Centre coordinateur : AP-HP, Hôpital Necker, Paris

Adresse 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr. Olivier Hermine - Chef de Service Hématologie adultes (mail : olivier.hermine@aphp.fr)

Secrétariat : Tel 01 44 49 53 32, Fax 01 44 49 53 40

Assistante de coordination/Gestionnaire CEREMAST: Mme Anne-Florence Collange : Tel 01 42 75 43 50 (25700)

Dr. Julien Rossignol, hématologiste (mail : julien.rossignol@aphp.fr)

Dr. Laurent Frenzel, hématologiste (mail : laurent.frenzel@aphp.fr)

Ce centre collabore avec tous les centres du réseau. Il collabore aussi avec le réseau européen des mastocytoses ECNM.

2) Deux centres constitutifs : Paris Pitié-Salpêtrière et Toulouse

2.1.) Unité fonctionnelle de dermatologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

DMU3ID, 47-83 bd de l'Hôpital 75013, Paris

Dr Stéphane Barete, médecin coordinateur du centre de référence (mail : stephane.barete@aphp.fr)

Dr Naëda Haddad, Assistante spécialiste

Référent biologique : Pr Michel Arock, Biologiste médical du centre de référence (michel.arock@aphp.fr) et membre constitutif du réseau européen des mastocytoses ECNM

Attaché de recherche clinique coordinateur : Mme Tinhinane SID

Secrétariat CRMR: Mme Ducelier Michèle au 0142161051

Ce centre collabore avec les centres CRMR de Necker, CRMR Toulouse et centres de compétences tels les CHU de Marseille, CHU de Nîmes, CHU de Montpellier, CHU de Lille, CHU de Caen. Il collabore aussi avec le réseau européen des mastocytoses ECNM.

2.2) Service de Dermatologie, CHU de Toulouse

24 Chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse

Dr C Livideanu, médecin coordinateur du centre de référence (livideanu.c@chu-toulouse.fr)

Dr M Severino-Freire, médecin du centre de référence (severino-freiere.m@chu-toulouse.fr)

Dr I Dreyfus, pharmacienne clinicienne du centre de référence (dreyfus.i@chu-toulouse.fr)

Psychologue : S Cauet (cauet.s@chu-toulouse.fr)

Diététicienne : C Abeilhe (abeilhe.c@chu-toulouse.fr)

Infirmière spécialisée en hypnose : AM Tranier (tranier.am@chu-toulouse.fr)

Attaché de recherche clinique coordinateur : M Negretto (negretto.m@chu-toulouse.fr)

Attaché de recherche clinique : H Yachia Cherif (yachia-cherif.h@chu-toulouse.fr)

Secrétariat : 05 67 77 81 35

Ce centre collabore avec les centres de compétence du Sud de la France : CHU de Marseille, CHU de Nîmes, CHU de Montpellier, CHU de Limoges, les centres CRMR de Necker et CRMR de Pitié-Salpêtrière mais également avec des autres centres de compétences. Il collabore aussi avec le réseau européen des mastocytoses ECNM.

3) Centres de compétence

3.1.) CHU d'Amiens, Service d'Hématologie, Dr Clément Gourguechon (gourguechon.clement@chu-amiens.fr)

3.2.) CHU d'Angers, Service de Médecine interne, Dr Christian Lavigne (ChLavigne@chu-angers.fr)

3.3.) CHU de Besançon, Service de Dermatologie, Dr Fabien Pelletier (fabien.pelletier@univ-fcomte.fr)

3.4.) CHU de Caen, Service d'hématologie, Pr Ghandi Damaj (damaj-gl@chu-caen.fr) et Service de Médecine Interne, Dr Yann Olivier (ollivier-y@chu-caen.fr)

3.5.) CHU de Clermont Ferrand, Service d'Hématologie, Pr Olivier Tournilhac (otournilhac@chu-clermontferrand.fr)

3.6.) CHU de Grenoble, Service de Médecine interne, Pr Laurence Bouillet (LBouillet

let@chu-grenoble.fr)

3.7.) CHU de Lille, Service de Médecine interne, Pr David Launay (David.Launay@chru-Lille.fr)

3.8.) CHU de Limoges, Service d'Hématologie, Dr Marie-Pierre Gourin (Marie-Pierre.Gourin@chu-limoges.fr)

3.9.) CHU de Lyon, Service de Médecine Interne, Dr Stéphane Durupt (stephane.durupt@chu-lyon.fr)

3.10.) CHU Timone, Marseille, Service de Dermatologie, Pr Caroline Gaudy-Marqueste (Caroline.Gaudy@ap-hm.fr) et Service de Médecine Interne, Pr Jean-Marc Durand (Jean-Marc.Durand@ap-hm.fr)

3.11.) CHU de Nantes, Service de Médecine Interne, Pr Mohamed Hamidou (mohamed.hamidou@chu-nantes.fr) et Dr Antoine Neel (antoine.neel@chu-nantes.fr)

3.12.) CHU de Nîmes, Service de Médecine Interne, Pr Denis Vincent (denis.Vincent@chu-nimes.fr)

3.13.) CHU de Poitiers, Service de Dermatologie, Dr Ewa Wierzbicka-Hainaut, (ewa.hainaut@chu-poitiers.fr)

3.14.) CHU de Rennes, Service de Médecine Interne, Dr Edwige Le Mouel (Edwige.Le.Mouel@chu-rennes.fr)

3.15.) CHU de Réunion Sud - Saint Pierre, Service d'Hématologie, Dr Quentin Cabrera (quentin.cabrera@chu-reunion.fr)

3.16.) CHU de Strasbourg, Service de Rhumatologie, Dr Rose-Marie Javier (rose-marie.javier@chru-strasbourg.fr)

3.17.) CHU de Tours, UT Immunologie & Allergologie, Dr Cyrille Hoarau (hoarau_c@med.univ-tours.fr)

3.2 Coordonnées des associations de patients

ASSOMAST : Association Française des patients atteints de mastocytoses et du syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

53 avenue des Ternes – 75017 PARIS

Assomast.fr@gmail.com

Synthèse mastocytoses avancées

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Olivier Hermine et Dr Julien Rossignol sous l'égide du Centre de Référence des Mastocytoses (CEREMAST) et de la filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Les mastocytoses avancées : données générales	98
2. Prise en charge de la mastocytose	102
2.1 Précautions générales	102
2.2 Traitement symptomatique	103
2.3 Traitement étiologique	104
3. Informations utiles	105
3.1 Coordonnées des centres de référence et de compétence des mastocytoses	105
3.2 Coordonnées de l'association de patients	108

QR code
vers le PNDS



1. Les mastocytoses avancées : Données générales

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies hématologiques caractérisées par la prolifération et l'accumulation de mastocytes pathologiques dans un ou plusieurs organes (peau, moelle osseuse, tube digestif, os, ganglions...) ainsi que par leur activation (dégranulation) non contrôlée responsable d'une libération anarchique de médiateurs mastocytaires dans le sang et les tissus. Ce sont des maladies qui étaient auparavant considérées comme très rares, mais dont la prévalence actuelle est finalement estimée à 1/3500 personnes. Initialement intégrées parmi les syndromes myéloprolifératifs, les mastocytoses sont à présent individualisées de ces derniers dans les classifications internationales.

La clonalité des mastocytes est en lien avec une mutation acquise « gain de fonction » sur le gène *KIT* codant pour le récepteur *KIT* transmembranaire à activité tyrosine-kinase. Cette mutation est présente chez plus de 90% des patients et est de type D816V dans la plupart des cas.

Chez l'enfant la mastocytose est le plus souvent de forme cutanée isolée et très rarement systémique. Elle peut débuter très tôt dans la vie (parfois dès la naissance) et régresse dans au moins 60% des cas à l'adolescence. Chez l'adulte, les formes systémiques sont de loin les plus fréquentes. Parmi celles-ci, environ 90% des cas sont de type non avancé c'est-à-dire avec une évolution en général indolente (ne menaçant pas le pronostic vital) mais pouvant être à l'origine de symptômes chroniques handicapants. Dans environ 10% des cas, les mastocytoses systémiques (MS) sont de type avancé (MS-Avancée) et sont associées à un moins bon pronostic vital.

Les MS-Avancées incluent:

- Les leucémies à mastocytes (LM): 5% des cas.
- Les MS agressives (MSA): 25% des cas.
- Les MS associées à une autre hémopathie maligne (MS-AHM): 70% des cas.

Ces sous-types de mastocytoses sont hétérogènes avec des profils évolutifs différents en fonction du patient, de l'agressivité de la mastocytose et du risque lié à l'éventuelle hémopathie maligne associée.

Le diagnostic de MS-Avancée est basé sur les critères diagnostics de MS (Tableau 1) et la présence :

(I) Des critères de gravités appelés C-Findings (tableau 2) et qui incluent: une ou des cytopénies, la présence d'ostéolyse(s) de grande(s) taille(s) et/ou de fracture(s) osseuse(s) non liée(s) à de l'ostéoporose, l'hépatopathie avec hypertension portale associée ou non à de l'ascite et une altération de l'état général avec perte de poids importante et malabsorption.

(II) et /ou les critères de la leucémie à mastocyte: infiltration par >20% de l'ensemble des cellules médullaires par des mastocytes anormaux au myélogramme.

(III) et/ou le diagnostic d'une hémopathie maligne associée.

Tableau 1 :

Le diagnostic de la mastocytose systémique inclut les critères suivants :

- Une biopsie ostéomédullaire à la recherche du critère diagnostique majeur (infiltrat dense multifocal de plus de 15 mastocytes agrégés) et du critère mineur cytologique (25% de mastocyte fusiformes, dégranulés).

- L'aspiration de la moelle osseuse pour :

- o Examen cytologique (myélogramme) à la recherche d'au moins 25% de mastocyte de cytoglogie anormale - fusiformes, dégranulés - parmi l'ensemble des mastocytes identifiables ;

- o Examen immuno-phénotypique (en cytométrie de flux) à la recherche de mastocytes exprimant le CD2 et/ou le CD25 et/ou le CD30

- o La recherche d'une mutation activatrice du gène *KIT*. La mutation D816V est la plus fréquente et est retrouvée dans plus de 90% des cas de MS. Cette recherche doit se faire par ASO-qPCR ou par droplet digital PCR à partir d'ADN extrait de la moelle osseuse (technique consensuelle en Europe, quantitative avec un seuil de détection de 0,01%). La recherche de la mutation *KIT* D816V peut être effectuée sur d'autres organes comme le foie, le tube digestif ou tout autre organe interne infiltré. L'analyse de la séquence codante entière du gène *KIT* peut se faire à partir de l'ARN extrait de la moelle osseuse par technique de séquençage (CNR de Marseille). La recherche de la mutation *KIT* D816V par technique de next generation sequencing (NGS) n'est pas recommandée en pratique en raison de sa faible sensibilité. Néanmoins, le NGS peut être intéressant dans les rares cas de mastocytose systémique avec mutation de *KIT* dans une autre position que 816, à condition que la charge allélique de la mutation soit au moins égale ou supérieure à 1-2%.

- Dosage de la tryptase sérique basale en dehors d'une réaction anaphylactique. Un taux > 20 ng/mL est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique. Ce critère n'est pas applicable en cas d'association avec une autre hémopathie maligne myéloïde. Le taux est à mettre en perspective en fonction de la présence d'une duplication ou amplification de l'allèle alpha du gène *TPSAB1**.

Le diagnostic de MS requiert le critère majeur (histologie) et au moins 1 critère mineur ou bien 3 critères mineurs.

* Ces anomalies du gène *TPSAB1* définissent l'alpha-tryptasémie héréditaire (HαT) présente chez 5-6% de la population générale et qui entraîne une augmentation constitutionnelle de la tryptase sérique.

Tableau 2 : Les principaux éléments du diagnostic des mastocytoses retrouvés uniquement dans les formes avancées de mastocytose

Le médecin généraliste doit évoquer une mastocytose avancée et orienter le patient rapidement vers un spécialiste de la mastocytose devant les signes cliniques suivants qui correspondent aux « C-findings » :

- Une ou plusieurs cytopénie(s) : PNN <1G/L, Hb <10 g/dL, ou plaquettes <100 G/L.
- Hépatopathie : enzymes hépatiques élevées, hépatomégalie, ascite, hypertension portale....
- Rate : splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- Signes digestifs : diarrhées chroniques, malabsorption avec hypoalbuminémie, perte de poids >10Kg
- Os : ostéolyse de grande taille (≥2 cm) avec fracture pathologique non liée à de l'ostéoporose

De plus, la MS-Avancée peut également se présenter avec des symptômes communs aux formes non avancées (cf PNDS mastocytose non avancée, Tableau 3).

Tableau 3 : Les principaux éléments du diagnostic des mastocytoses pouvant être retrouvés dans les formes avancées et non avancées

- Lésions cutanées pigmentées fixes maculo-papuleuses plus ou moins étendues avec un signe de Darier positif correspondant à un tableau d'urticaire dite pigmentaire.
- Lésions cutanées télangiectasiques du tronc et des membres supérieurs avec ou sans signe de Darier correspondant à une forme télangiectasique appelée *Telangiectasia macularis eruptiva perstans*
- Réactions anaphylactiques survenant entre autres après piqûres d'hyménoptères
- Réactions anaphylactiques sans étiologie retrouvée (enquête allergologique négative)
- Ostéoporose précoce inexpliquée par le bilan de première intention et/ou de fractures vertébrales répétées à basse énergie (faible traumatisme) ;

Nota Bene :

- La mastocytose n'est pas une maladie allergique IgE-médiée. Certains facteurs (ex. médicament, venin, toxique, chirurgie...) peuvent entraîner une réaction pseudo anaphylactique sévère. Il s'agit de phénomènes liés à une activation mastocytaire non spécifique (et non IgE médiée) mais qui peut se produire dans des situations préférentielles comme effort ou stress/angoisse intense.
- Un patient ayant une mastocytose peut aussi être allergique. Dans ce cas, le contact avec l'allergène entraînera une réaction anaphylactique dont la sévérité pourra être accentuée par la mastocytose. C'est le cas de patients ayant une mastocytose et une allergie aux hyménoptères. En cas de suspicion d'allergie, il faut faire confirmer le diagnostic par un allergologue.
- Le risque relatif d'avoir une mastocytose lorsque l'on a présenté une anaphylaxie aux hyménoptères est multiplié par 14. Mais, il n'est pas nécessaire d'avoir une mastocytose pour faire une réaction allergique aux hyménoptères

Quelle conduite à tenir ?

- Adresser le patient à un spécialiste de la mastocytose d'un centre de référence ou de compétence de proximité (Cf partie 3): interniste, dermatologue, hématologue...
- En fonction des organes touchés, adresser aussi le patient à un spécialiste : allergologue (en cas de suspicion d'allergie), hépatologue (en cas de signe d'hépatopathie), rhumatologue (en cas d'ostéoporose), gastroentérologue (en cas de signe digestif)....
- En présence de signes de gravité, prendre un avis spécialisé en urgence - éventuellement encadré par une hospitalisation
- Prendre en charge les signes d'activation mastocytaire en attendant la prise en charge spécialisée

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient pour alerter le médecin spécialiste référent si besoin.

- Dépistage des signes de gravité
- Surveillance des signes de rechute
- Surveillance de la tolérance des traitements
- Participer au partenariat entre ville-hôpital

2. Prise en charge des mastocytoses avancées

La prise en charge des mastocytoses avancées dépend du sous-type de mastocytose, des facteurs pronostiques de celle-ci et de l'éventuelle hémopathie maligne associée.

Cette prise en charge comprend :

- Des mesures de précaution générales liées à la mastocytose
- Le traitement symptomatique des éventuels signes d'activation mastocytaire
- Le traitement étiologique de la mastocytose qui aura pour objectif d'augmenter l'espérance de vie, voire de guérir le patient en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).

Les seuls traitements ayant une autorisation de mise sur le marché dans la MS-Avancée sont les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) midostaurine et avapritinib.

2.1. Précautions générales

Il faut éduquer le patient à reconnaître les situations favorisant les poussées de dégranulation mastocytaire ou, plus grave encore, les anaphylaxies.

La conduite à tenir face à ces situations à risque n'est pas systématiquement leur éviction.

Les traitements prophylactiques et doivent être adaptés au cas par cas.

Il est utile d'éviter l'association de plusieurs facteurs de risque pouvant favoriser la dégranulation des mastocytes comme l'alcool, l'exercice physique intense et les variations thermiques brutales lorsque ceux-ci ont été, dans le passé, à l'origine d'un épisode de dégranulation mastocytaire chez le patient.

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus fréquentes chez le patient avec mastocytose avancée; Tous les types de médicaments peuvent être source de réaction anaphylactique mais une contre-indication stricte n'est posée qu'en présence de réaction antérieure sévère pour un patient donné. Certains curares doivent cependant être évités : atracurium et mivacurium. Certains médicaments doivent faire l'objet d'une attention plus particulière sans être contre-indiqués : AINS et morphiniques notamment.

Les interventions chirurgicales programmées sous anesthésie générale nécessitent des précautions particulières. Elles sont actuellement bien codifiées : prémédica-

tion adéquate, éviction au maximum des facteurs physiques pouvant stimuler une dégranulation mastocytaire (par exemple. : différence de température, friction...), choix des anesthésiques les moins histamino-libérateurs, monitoring soigneux visant à traiter précocement toute hypotension. Des recommandations anesthésiques de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ont été publiées par Dewachter P, *et al*, et par Inger Femke Astra Bocca-Tjeertes et Annick A. J. M. Van de Ven.

Il faut que le patient ait sur lui une carte spécifique de la maladie mentionnant le type de mastocytose, le médecin référent, et les conduites à tenir en cas d'urgence (notamment pour les chirurgies urgentes). A ce titre une carte CEREMAST de la filière Maladies Rares en Immuno-Hématologie (MARIH) est disponible pour les patients atteints de mastocytose.

Une information du patient devra être réalisée pendant la consultation. L'éducation thérapeutique devra être encouragée. Le guide numérique « 100 questions-100 réponses sur les mastocytoses » est disponible sur le site MARIH :

https://marih.fr/documentation/informations_utiles_aux_patients/documentation_utile_mastocytoses/

Enfin, en cas d'urgence médicale, un guide sur Orphanet est disponible pour les médecins: https://marih.fr/actualites/mise_en_ligne_fiche_orphanet_urgences_mastocytoses/

2.2. Traitement symptomatique

Les mastocytoses, qu'elles soient avancées ou non avancées peuvent être à l'origine de symptômes chroniques et/ou récidivants liés à l'activation mastocytaire inadaptée. La prise en charge de ces signes potentiellement handicapants nécessite le plus souvent un traitement symptomatique en association avec le traitement étiologique.

- Les anti-histaminiques anti-H1 (pas d'AMM dans cette indication) de 2^{ème} génération parfois associés aux anti-H2 (pas d'AMM dans cette indication) selon disponibilité (*famotidine*, *cimétidine*...) sont les traitements clés utilisés en première intention pour bloquer les récepteurs cellulaires variés et activés par l'histamine. Les anti-H1 agissent essentiellement sur les flushs et le prurit.
- Les anti-H2 sont efficaces sur les manifestations gastro-duodénales (type reflux gastro-oesophagien, gastrite). Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets.

- L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons (pas d'AMM dans cette indication) peut être proposée de manière ponctuelle, notamment lorsqu'il existe une efficacité partielle des anti-H2.
- Les inhibiteurs des leucotriènes (*montelukast*) (pas d'AMM dans cette indication) peuvent être efficaces sur , les signes ORL et respiratoires, mais aussi en cas de polakiurie liée à une cystite interstitielle.
- Le *cromoglycate disodique* (stabilisateur de membrane mastocytaire) est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. A une dose de 100- 200 mg x3/j avant le repas, il permet une diminution des symptômes digestifs et des signes déclenchés par l'alimentation.
- Tout patient avec mastocytose systémique doit avoir une trousse d'urgence contenant deux stylos d'adrénaline (épinéphrine) auto-injectables, d'administration en intra- musculaire, du fait du risque élevé d'anaphylaxie doit être prescrite au patient. Le patient doit être éduqué à son utilisation et doit l'avoir toujours à portée de main, y compris dans des environnements perçus comme même en milieu qui lui paraît médicalisés, comme chez son médecin traitant ou lors d'un examen radiologique. La prescription doit être renouvelable. Le stylo se conserve à température ambiante (<25°C). La dose est de 0,15 mg entre 8 et 25 kg, de 0,3 mg entre 25 et si le poids est < 60 kg et de ou 0,5 mg si celui-ci est > 60 kg. En cas d'état de choc, le patient et/ou son entourage doit/doivent être en mesure d'administrer une injection le plus rapidement possible, et la renouveler 5-10 minutes plus tard, si nécessaire.

2.3. Traitement étiologique

Le traitement étiologique des MS-Avancées a pour objectif de diminuer l'infiltration mastocytaire pathologique afin d'augmenter la survie des patients, voire d'obtenir une guérison en cas d'ACSH.

La prise en charge d'une éventuelle hémopathie maligne associée doit être prise en considération dans la décision thérapeutique. Elle nécessite une prise en charge spécifique en hématologie qui ne sera pas détaillée dans ce PNDS.

- La midostaurine: 1^{er} médicament ayant obtenu une AMM dans la MS-Avancée. Ce médicament est un ITK qui cible le récepteur KIT avec la mutation la plus fréquente

(D816V).

Tous les sous-types de MS-Avancée peuvent répondre à ce traitement mais la MSA est la forme qui répond le mieux au long cours. Le traitement peut poser des problèmes de tolérance particulièrement au niveau digestif avec des nausées et vomissements fréquents. Un traitement antiémétique prophylactique est donc souvent nécessaire en association.

- L'avapritinib: 2^{ème} ITK ayant obtenu récemment une AMM. Comparativement à la midostaurine, cet ITK est plus spécifique de la mutation KIT D816V que la midostaurine.

Les études ont montré des réponses prolongées dans les différents sous-types de MS-Avancée, bien que les patients avec MS-AHM semblent plus rechuter que les autres. La tolérance digestive du médicament est bien meilleure ; cependant le traitement peut être à l'origine de thrombopénie et d'hémorragie. Une surveillance rigoureuse clinique et biologique est donc nécessaire, tout particulièrement lors des premiers mois de traitement.

- L'ACSH reste le seul traitement potentiellement curatif de la MS-Avancée. Elle doit être proposée aux patients en fonction du type de maladie, de la ligne thérapeutique, du niveau de réponse aux traitements médicamenteux, et du terrain, incluant l'âge et les comorbidités.

Dans la LM, l'ACSH doit être envisagée dès la 1^{ère} ligne thérapeutique après obtention au moins d'une réponse partielle.

Dans les MSA, elle n'est envisagée qu'en cas de mauvaise réponse aux 2 ITK.

Dans les MS-AHM, elle sera recommandée en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne thérapeutique en fonction du pronostic de la mastocytose et de l'hémopathie maligne associée.

Dans tous les cas, une discussion en RCP mastocytose doit être effectuée pour optimiser la prise en charge du patient.

3. Coordonnées des centres de référence et compétence des mastocytoses

3.1 Réseau national des mastocytoses

Ce réseau est constitué d'un centre coordinateur, de 2 centres constitutifs et de 17 centres de compétence.

1) Centre coordinateur : AP-HP, Hôpital Necker, Paris

Adresse : 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr. Olivier Hermine - Chef de Service Hématologie adultes

(mail : olivier.hermine@aphp.fr)

Secrétariat : Tel 01 44 49 53 32, Fax 01 44 49 53 40

Assistante de coordination/Gestionnaire CEREMAST : Mme Anne-Florence Colange, Tel 01 42 75 43 50 (25700)

Dr. Julien Rossignol, hématologue (mail : julien.rossignol@aphp.fr)

Dr. Laura Polivka, pédiatre (mail : laura.polivka@aphp.fr)

Prise en charge des enfants et des adultes, collaboration avec tous les centres du réseau, membre du réseau européen ECNM.

2) Deux centres constitutifs : Paris Pitié-Salpêtrière et Toulouse**2.1) Unité fonctionnelle de dermatologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris**

DMU3ID, 47-83 bd de l'Hôpital 75013, Paris

Dr Stéphane Barete, médecin coordinateur

(mail : stephane.barete@aphp.fr)

Dr Naëda Haddad, Assistante spécialiste

Référent biologique : Pr Michel Arock (michel.arock@aphp.fr),

membre constitutif ECNM

Attaché de recherche clinique coordinateur : Mme Tinhinane SID

Secrétariat CRMR : Mme Ducelier Michèle, 0142161051

2.2) Service de Dermatologie, CHU de Toulouse,

24 Chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse

Dr C Livideanu, médecin coordinateur (livideanu.c@chu-toulouse.fr)

Dr Serge Boulinguez, médecin du centre (boulinguez.s@chu-toulouse.fr)

Dr M Severino-Freire, médecin du centre (severino-freiere.m@chu-toulouse.fr)

Dr I Dreyfus, pharmacienne clinicienne (dreyfus.i@chu-toulouse.fr)

Psychologue : J Palombi (palombi.j@chu-toulouse.fr)

Diététicienne : A Talmala (talmala.a@chu-toulouse.fr)

Infirmière spécialisée en hypnose : AM Tranier (tranier.am@chu-toulouse.fr)

Attachés de recherche clinique : J Francis (coordinateur) et H Boisset

Secrétariat : 05 67 77 81 35

3) Centres de compétence

3.1) CHU d'Amiens, Service d'Hématologie :

Dr Clément Gourguechon (gourguechon.clement@chu-amiens.fr)

3.2) CHU d'Angers, Service de Médecine interne :

Dr Christian Lavigne (ChLavigne@chuangers.fr)

3.3) CHU de Besançon, Service de Dermatologie :

Dr Florence Castelain (fcastelain@chu-besancon.fr),

Dr Fabien Pelletier (fabien.pelletier@univfcomte.fr)

3.4) CHU de Caen, Service d'Hématologie :

Pr Ghandi Damaj (damaj-gl@chu-caen.fr),

Service de Médecine Interne :

Dr Yann Olivier (ollivier-y@chu-caen.fr)

3.5) CHU de Clermont Ferrand,

Service d'Hématologie :

Pr Olivier Tournilhac (otournilhac@chu-clermontferrand.fr)

3.6) CHU de Grenoble,

Service de Médecine interne :

Pr Laurence Bouillet (LBouillet@chugrenoble.fr)

3.7) CHU de Lille,

Service de Médecine interne :

Pr David Launay (David.Launay@chru-Lille.fr)

3.8) CHU de Limoges,

Service d'Hématologie :

Dr Marie-Pierre Gourin (Marie-Pierre.Gourin@chu-limoges.fr)

3.9) CHU de Lyon,

Service d'Hématologie : Dr Mael Heiblig (mael.heiblig@chu-lyon.fr)

3.10) CHU Timone, Marseille,

Service de Dermatologie :

Pr Caroline Gaudy-Marqueste (Caroline.Gaudy@ap-hm.fr)

3.11) CHU Nancy,
Service de Médecine Interne :
Pr Roland Jaussaud (r.jaussaud@chru-nancy.fr),
Service d'Hématologie : Dr Dana Ranta (d.ranta@chru-nancy.fr)

3.12) CHU de Nantes,
Service de Médecine Interne :
Pr Antoine Neel (antoine.neel@chu-nantes.fr)

3.13) CHU de Poitiers,
Service de Dermatologie : Dr Ewa Wierzbicka-Hainaut
(ewa.hainaut@chu-poitiers.fr)

3.14) CHU de Rennes,
Service de Médecine Interne : Dr Edwige Le Mouel
(Edwige.Le.Mouel@chu-rennes.fr)

3.15) CHU de la Réunion-Saint Pierre,
Service d'Hématologie : Dr Quentin Cabrera
(quentin.cabrera@chu-reunion.fr)

3.16) CHU de Strasbourg,
Service de Rhumatologie :
Dr Rose-Marie Javier (rosemarie.javier@chru-strasbourg.fr)

3.17) CHU de Tours,
UT Immunologie & Allergologie :
Dr Cyrille Hoarau (hoarau_c@med.univ-tours.fr)

3.2 Coordonnées de l'association de patients

ASSOMAST : Association Française des patients atteints de mastocytoses et du syndrome d'activation mastocytaire
Adresse : 53 avenue des Ternes – 75017 PARIS
Email : Assomast.fr@gmail.com

Synthèse neutropénies chroniques

Cette synthèse a été coordonnée par Dr Jean DONADIEU
du centre de référence des neutropénies chroniques,
sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH
(Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	110
Informations utiles	112

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

La découverte d'une neutropénie est une situation relativement fréquente en médecine, rendue aisée par un accès très simple à la réalisation d'un hémogramme. On considère qu'il y a neutropénie si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1,5 G/L. Cette neutropénie est profonde si le chiffre des neutrophiles est inférieur à 0,5 G/L. On considère que la neutropénie est sévère si elle est responsable de manifestations cliniques infectieuses ou orales (aphtes/parodontopathie). Elle est bénigne en l'absence de manifestations infectieuses ou orales.

Environ 1 à 2 % de la population française présente une neutropénie (et plus dans la tranche d'âge des nourrissons et plus encore chez les personnes d'origine africaine). La prévalence élevée de la découverte d'une neutropénie, le plus souvent bénigne, rend nécessaire de définir d'abord des critères d'urgence devant une telle observation et, dans un deuxième temps, une démarche diagnostique.

L'urgence devant une neutropénie ne tient pas à la profondeur de la neutropénie (< 0.5G/L) mais à son association avec une infection bactérienne et/ou avec une anémie et/ou une thrombopénie pouvant évoquer soit une hémopathie maligne, soit une aplasie médullaire, soit une autre altération massive de l'hématopoïèse.

Une fois la situation urgente identifiée et prise en charge, la première étape de la démarche diagnostique consiste à rechercher une origine médicamenteuse ou infectieuse, notamment virale, habituellement temporaire, puis à confirmer la chronicité de la neutropénie, caractérisée par sa persistance pendant plus de trois mois. Il convient d'identifier alors la neutropénie chronique bénigne, parfois nommée 'ethnique', présentée par les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et de certaines régions du Moyen-Orient, associée au groupe érythrocytaire « Duffy-Null ». Elle est présente tout le long de la vie et n'est pas responsable de la moindre symptomatologie. Elle ne justifie pas de poursuivre une enquête diagnostique approfondie. Elle n'est pas une entité pathologique. Elle n'appartient pas à la famille de maladies désignées ici sous le terme neutropénies chroniques qui sont des entités 'morbides'. Elle ne justifie pas de suivi médical prolongé, ni de précautions particulières.

Parmi les neutropénies chroniques, on distingue les **neutropénies acquises** et les **neutropénies congénitales** liées à une pathologie monogénique. Parmi les **neutropénies chroniques acquises**, la neutropénie immunologique, dite aussi **neutropénie auto-immune primitive**, constitue la cause la plus fréquente chez l'enfant. En

revanche, chez l'adulte, si une **neutropénie idiopathique** peut être observée, les neutropénies isolées et chroniques sont dans leurs majorités secondaires. Certaines reconnaissent une cause immunologique et d'autres sont associées à un syndrome lymphoprolifératif rare appelé **leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL*)**. Dans la neutropénie auto-immune de l'enfant, l'évolution est habituellement favorable dans un délai de 12 à 36 mois. La neutropénie idiopathique est souvent prolongée sur plusieurs années, et est parfois très profonde, mais elle n'est généralement pas associée à des infections sévères, et n'est pas associée à un risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie. Enfin la neutropénie LGL peut parfois évoluer vers une hémopathie maligne.

De nombreuses maladies génétiques sont associées à une neutropénie, parmi lesquelles plusieurs déficits immunitaires, rendant nécessaire leur diagnostic avant de considérer les neutropénies congénitales.

Les neutropénies congénitales sont des neutropénies chroniques pouvant être profondes (< 0.5 G/L) ou modérées (> 0.5 G/L), permanentes ou fluctuantes, présentes dès la période néonatale ou plus rarement de révélation plus tardive, et dont l'origine tient à une anomalie moléculaire germinale. Ces différentes entités sont associées à 3 types de symptomatologie :

- a) Des manifestations directement liées à la neutropénie : infections bactériennes et atteintes bucco-dentaires, ces dernières pouvant à la fois altérer la qualité de vie et avoir des conséquences définitives (édentation) et précoces dans la vie.
- b) Des atteintes d'organes extra hématopoïétiques liées à l'anomalie génétique mais non liées à la neutropénie elle-même comme par exemple : l'insuffisance pancréatique externe, l'atteinte neurologique, l'atteinte cardiaque.
- c) Un risque leucémique plus ou moins important selon l'anomalie génétique.

Chaque entité, définie par son génotype, possède un profil clinique spécifique pour ces 3 types de symptomatologies avec des présentations au sein d'une même entité génétique parfois variable. La diversité de ces entités et leurs spécificités, détaillées sommairement dans ce PNDS, justifient des avis auprès de la réunion de concertation pluri disciplinaire du centre de référence. Le diagnostic moléculaire permet d'adapter la prise en charge. Début 2024, environ 40 sous types génétiques distincts de neutropénies ont été décrits, mais dans un quart des patients, l'anomalie moléculaire n'est pas encore connue. La rareté et les conséquences cliniques de ces maladies justifient un suivi de ces patients au sein d'un registre / cohorte qui permet de surveiller leur état de santé et de proposer des mesures correctives en validant les informations avec l'expérience la plus large possible. La prise en charge

de ces patients est en règle générale pluridisciplinaire. La prévention des infections bactériennes repose sur la prescription d'une antibiothérapie prophylactique, par le sulfaméthoxazole-triméthoprime (à une dose quotidienne de 10 à 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole chez l'enfant) et l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique, principalement le Granulocyte-Colony Stimulating factor (G-CSF). La tolérance du G-CSF est habituellement bonne, mais des effets secondaires sont possibles (céphalées, douleurs osseuses, thrombopénie, nausées et plus rarement glomérulonéphrite, vascularite). L'exposition à des doses importantes de G-CSF (> 10 µg/kg/j) au long cours, rendu nécessaire par l'état du patient, augmente le risque leucémique et rend nécessaire d'envisager une transplantation médullaire. Outre la prévention des infections aiguës, la prise en charge médicale de ces maladies inclut impérativement la prévention des infections bucco-dentaires ainsi que leur traitement.

Informations utiles

La prise en charge d'une neutropénie chronique repose d'abord sur des soins courants. Ces soins peuvent être mis en oeuvre près du domicile de chaque patient. Mais il doit nécessairement y avoir une coordination avec des centres experts, avec une difficulté supplémentaire qui tient au caractère multi-systémique de plusieurs de ces pathologies rendant nécessaire des soins de plusieurs spécialistes alors que la maladie reste très rare. La mise en oeuvre de ces mesures peut être parfois difficile selon l'expérience de chaque praticien. Il est d'ailleurs probable, vu la rareté de la maladie et la dispersion des cas, que le médecin en charge découvre la maladie lors de la prise en charge du patient. Des compétences locales sont indispensables, mais toutes les situations qui soulèvent un problème de décision thérapeutique ou d'interprétation de ces recommandations doivent aussi faire appel à la ressource de la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale.

Centre de référence des neutropénies : www.neutropenie.fr

Email : trs-registre-neutropenies@aphp.fr

Association de patients : IRIS

Contact avec la RCP* : rcp@marih.fr

Synthèse purpura thrombopénique immunologique de l'adulte

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Bertrand GODEAU du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil, APHP, UPEC, et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno- Hématologiques). Ce document est soutenu par la Société Française d'Hématologie (SFH) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	114
1. Évaluation initiale	115
2. Prise en charge thérapeutique	117
2.1 Traitements de première ligne du PTI	118
2.2 Traitements de seconde ligne	119
3. Grossesse et PTI	120
4. Suivi du PTI par le médecin généraliste	121
5. Informations utiles	122

QR code
vers le PNDS



Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse est une actualisation du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) purpura thrombopénique immunologique publié en 2017. Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la destruction d'une ou de plusieurs catégories des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes) par l'intermédiaire d'auto-anticorps.

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

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

Le PTI de l'enfant fait l'objet d'un PNDS dédié et ne sera pas abordé ici. Chez le sujet âgé, la démarche diagnostique reste similaire avec toutefois de plus nombreux diagnostics différentiels.

La fréquence des comorbidités et de la polymédication explique un pronostic souvent plus sévère et notamment un risque hémorragique plus important en cas d'anticoagulation curative.

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

1. Évaluation initiale

Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

Elle implique les acteurs de santé suivants :

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

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

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

Une thrombopénie est à rechercher :

- Devant tout syndrome hémorragique notamment cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques endobuccales, ménorragies sévères) qui traduit habituellement un nombre de plaquettes inférieur à 20 G/L.
- Plus rarement dans un contexte d'urgence hospitalier en présence d'une hémorragie digestive, d'une hémorragie cérébro-méningée, d'une hématurie macroscopique sans cause évidente, hémorragies généralement observées pour un nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L et/ou chez un patient sous anticoagulants. **Il faut souligner que tout saignement digestif, urinaire ou gynécologique devra toujours faire rechercher une pathologie organique sous-jacente avant de l'attribuer uniquement à la thrombopénie.**
- Elle est parfois découverte fortuitement à l'occasion d'un prélèvement sanguin réalisé pour une autre raison. **La découverte d'une thrombopénie en l'absence de manifestations hémorragiques doit en priorité faire éliminer une fausse thrombopénie par agglutinat de plaquettes** (généralement liée à des anticorps EDTA dépendants) par un contrôle sur tube citrate (ou autre tube spécifique) ou sur micro-prélèvement capillaire.

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

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

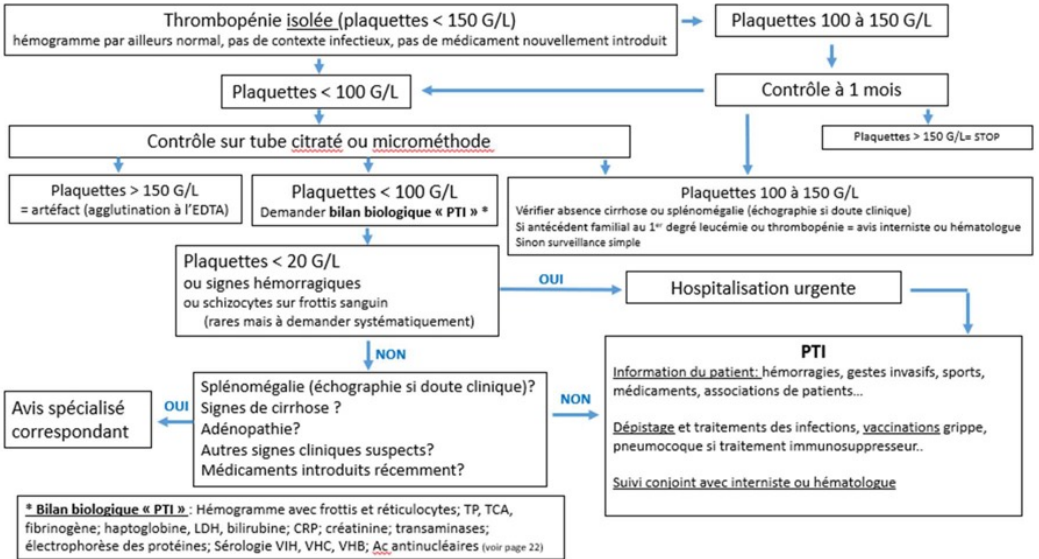
Le diagnostic de PTI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et éventuellement radiologiques. Le recours au myélogramme, qui permet d'éliminer une thrombopénie avec insuffisance médullaire (syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire, leucémie) n'est plus systématique. L'hypersplénisme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

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

En résumé, le diagnostic de PTI sera donc évoqué devant un patient présentant une thrombopénie **isolée et vérifiée**, avec un **examen clinique normal** en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques, et un bilan biologique minimal (voir figure1 page 9) négatif.

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

Figure 1 : Démarche diagnostique devant une thrombopénie en médecine générale



2. Prise en charge thérapeutique

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

Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour protéger le patient du risque de saignement ;

- Limiter les effets indésirables et les risques et séquelles liés aux traitements ;
- Maintenir la meilleure qualité de vie possible ;
- Maintenir le cas échéant l'insertion familiale, scolaire/socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle ;
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive.

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

2.1 Traitements de première ligne du PTI

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

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

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

- Traitement anticoagulant concomitant ne pouvant être interrompu. En cas de traitement antiagrégant, il est souhaitable de maintenir le nombre de plaquettes à plus de 30 G/L. Dans tous les cas, la prescription de médicaments modifiant l'hémostase (antiagrégants, anticoagulants) doit être réévaluée de manière collégiale avec les autres spécialistes éventuellement impliqués dans cette prescription (cardiologue, neurologue, etc...), en particulier si le PTI est réfractaire.
- Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, surtout lorsqu'il existe une ou plusieurs co-morbidités majorant les risques de complications hémorragiques telle qu'une HTA mal équilibrée ou une insuffisance rénale.
- S'il existe une lésion susceptible de saigner.
- En cas de manifestations hémorragiques.
- Avant une intervention chirurgicale ou un geste invasif.

Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 20 G/L ou dès lors qu'il existe des signes hémorragiques quel que soit le nombre de plaquettes, **l'hospitalisation en urgence est la règle** si la thrombopénie est de découverte récente. Si le patient prend des anticoagulants, le seuil d'intervention est augmenté à 50 G/L, a fortiori chez le patient âgé ou comorbide.

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

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

2.2 Traitements de seconde ligne

En cas de rechute à l'arrêt du traitement ou d'absence de réponse après un traitement de première ligne, le PTI va avoir une évolution chronique (définie par une durée d'évolution supérieure à 1 an) dans 60 à 70% des cas, **la mise en route d'un traitement de seconde ligne** pourra être indiquée par le médecin interniste ou l'hématologue. Un traitement est habituellement indiqué quand le nombre de plaquettes est inférieur à 20 G/L ou systématiquement dès lors que le patient présente des signes hémorragiques. Certaines situations telles que la prise d'anticoagulants, un âge avancé, la présence de comorbidité ou la pratique d'une activité sportive ou professionnelle à risque de traumatisme peuvent nécessiter une intervention thérapeutique pour un seuil de plaquettes plus élevé. Dans tous les cas, il est important de souligner que **le traitement du PTI doit être personnalisé et relève d'une décision partagée avec le patient**.

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

En cas d'échec, de **nombreuses molécules de troisième ligne** sont disponibles ou en cours de développement. **La splénectomie** garde une place dans la stratégie

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

Dans les rares cas de **PTI multi-réfractaire** résistant à tous les traitements de deuxième et troisième ligne incluant la splénectomie, la prise en charge thérapeutique repose alors sur des **associations thérapeutiques** qui relèvent d'un avis spécialisé du centre de référence ou des centres de compétence et qui permettra aux patients d'avoir éventuellement accès à des molécules innovantes dans le cadre d'essais thérapeutiques.

3. Grossesse et PTI

La prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de PTI doit se faire par une équipe obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation en lien étroit avec le médecin traitant, l'hématologue ou le médecin interniste. Même si une aggravation du PTI est observée chez 30% des patientes au cours des deux derniers trimestres, il faut souligner que les accidents hémorragiques graves sont rares et **une grossesse est donc possible chez la plupart des patientes atteintes de PTI**. La grossesse devra cependant être planifiée avec le spécialiste en charge de la patiente afin d'en faciliter le bon déroulement et la bonne prise en charge.

Pendant la grossesse, en dehors de la période périnatale, le risque d'hémorragie foetale est exceptionnel et le risque d'hémorragie maternelle grave n'est pas augmenté. Il faut donc proscrire une escalade thérapeutique injustifiée et une thrombopénie marquée peut être respectée sans risque pour le fœtus dès lors que la patiente ne présente pas de signes hémorragiques.

Au moment de l'accouchement qui aura lieu par voie basse sauf en cas de problème obstétrical indépendant du PTI, le seuil de plaquettes souhaité est de 50 G/L pour limiter le risque d'hémorragie de la délivrance et le seuil minimal de 70 G/L est exigé pour réaliser une rachianesthésie en toute sécurité. Un traitement du PTI est

donc souvent nécessaire au cours des dernières semaines de la grossesse. Il existe un risque de thrombopénie néonatale (TNN) sévère dans 10 % des cas par transfert passif de l'anticorps de la mère à l'enfant. Les TNN sont toujours transitoire. Leur traitement est parfaitement codifié et le pronostic du nouveau-né est excellent.

4. Suivi du PTI par le médecin généraliste

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

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

Les objectifs de cette surveillance clinico-biologiques sont de :

- Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression puis maintien de la rémission).
- Dépister et prendre en charge précocement les infections si le patient est splénectomisé ou traité par immunosuppresseurs.
- Éviter la prescription de médicaments modifiant l'hémostase sauf en cas d'indication impérative et alors après discussion collégiale. La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également vivement déconseillée.
- Diagnostiquer, limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements (infections, éventuelles pathologies associées notamment auto-immunes, déficits immunitaires, thromboses...).
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles.
- En cas d'antécédent de splénectomie, prévention des accidents infectieux et thrombotiques (voir annexe 2 page 61) et notamment s'assurer que la vaccination contre les infections à pneumocoque est à jour. La vaccination antigrippale annuelle est très vivement conseillée.
- Une surveillance au long cours est nécessaire même en cas de rémission car une rechute tardive est toujours possible. La vaccination contre le SARS-COV2 n'est pas contre indiquée.

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

Anamnèse :

Epistaxis uni ou bilatérale
Saignement digestif, urinaire ou gynécologique
Céphalée ou douleur abdominale inhabituelle

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

Survenue de signes extra-hématologiques pouvant orienter vers une autre maladie auto-immune (arthralgies, syndrome de Raynaud, photosensibilité, etc...)
Fatigue anormale (très souvent rapportée par les patients)
Retentissement du PTI sur la qualité de vie : anxiété, limitation des activités sportives ou professionnelles, etc...

Examen clinique de la peau et de la cavité buccale

Purpura pétéchial limité aux membres ou généralisé ?
Ecchymoses limitées ou généralisées ?
Gingivorragies spontanées ou provoquées ?
Bulles hémorragiques intrabuccales ?

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

Hépatosplénomégalie
Adénopathies

5. Informations utiles

Informations générales : www.orphanet.net (rubrique Cytopénies auto-immunes [terme générique])

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

Associations de patients :

- Association O'CYTO : www.o-cyto.org
- Association AMAPTI : www.amapti.org
- Association anglaise de patients atteints de PTI : <http://www.itpsupport.org.uk/>
- Association américaine de patients atteints de PTI : <http://www.pdsa.org/>

Synthèse purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent

Cette synthèse a été coordonnée par le Dr. Mony FAHD et le Pr. Thierry LEBLANC du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE) sous l'égide de la filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).

Sommaire

1. Introduction	126
2. Evaluation clinique initiale	127
3. Bilan initial	131
4. Prise en charge thérapeutique du PTI	132
4.1. Traitements de 1ère ligne	132
4.2. Traitements de 2nde ligne	135
5. Suivi du PTI par le pédiatre de ville ou le médecin généraliste	136
6. Sites et informations utiles	138

QR code
vers le PNDS



Cette synthèse est extraite de l'actualisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) de l'enfant et de l'adulte publié en 2017 et disponible sur le site www.has-sante.fr. Ce PNDS ci est consacré exclusivement au PTI de l'enfant et de l'adolescent.

1. Introduction

Les cytopénies auto-immunes constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la destruction d'une ou de plusieurs catégories d'éléments figurés du sang (plaquettes, globules rouges et polynucléaires) par l'intermédiaire d'un auto-anticorps.

Ce PNDS concerne le PTI, anciennement appelé « purpura thrombopénique auto-immun » ou « purpura thrombopénique idiopathique ». Ce document traite de tous les aspects de la prise en charge d'un PTI chez l'enfant.

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) liée d'une part à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, qui se fixent sur les plaquettes et les sensibilisent à leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate, et d'autre part à un défaut relatif de production médullaire. Un nombre de plaquettes compris entre 100 et 150 G/L ne permet pas d'exclure un PTI et il est indispensable de contrôler à 1 mois la numération pour vérifier qu'elle s'est corrigée.

En pratique doit être investiguée en particulier :

- Une thrombopénie persistante à 1 mois et à 3 mois
- Une thrombopénie qui s'aggrave : expression hémorragique, baisse des comptes plaquettaires
- Une thrombopénie qui s'associe à d'autres symptômes (dont une splénomégalie) ou à une atteinte des autres lignées sanguines (neutropénie, anémie ou macrocytose)

Une consultation spécialisée sera alors indiquée afin d'éliminer une pathologie hématologique par insuffisance ou envahissement médullaire, ou une pathologie hépatique (hypersplénisme, hypertension portale).

Une stabilité de la thrombopénie, même si elle est modérée, doit aussi faire discuter une thrombopénie constitutionnelle.

Le PTI concerne toutes les tranches d'âge pédiatriques avec des spécificités liées à l'âge, tant pour l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique.

On identifie **3 périodes dans l'histoire naturelle** de la maladie (*Rodeghiero & al, 2009*) :

- le **PTI nouvellement diagnostiqué (PTI-ND)**, terme préféré à celui de PTI aigu (PTIA), évoluant depuis moins de 3 mois qui chez l'enfant guérit spontanément dans environ 50% des cas
- le **PTI persistant (PTIP)** qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic ; une rémission spontanée peut encore survenir
- le **PTI chronique (PTIC)** ayant plus de 12 mois d'évolution ; il représente 15 à 20% des cas chez l'enfant. La rémission ou guérison spontanée est toujours possible mais la maladie peut évoluer pendant plusieurs années.

2. Évaluation clinique initiale

Le PTI nécessite, souvent en urgence, une prise en charge spécialisée en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Cette prise en charge implique les acteurs de santé suivants :

- Le pédiatre ou le médecin traitant généraliste
- Des spécialistes hospitaliers: hématopédiatres, pédiatres immunologistes, pédiatres internistes, urgentistes et médecins biologistes
- Dans les cas difficiles, les médecins impliqués peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes. Les dossiers peuvent aussi être présentés à la RCP nationale du Centre de référence (CEREVANCE) qui a lieu une fois par mois.

Une thrombopénie est à rechercher :

- Devant un syndrome hémorragique cutané (purpura pétéchial, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, pétéchies ou bulles hémorragiques endobuccales, ménorragies ou métrorragies) qui traduit habituellement un nombre de plaquettes inférieur à 30 G/L ;

- En présence d'une hémorragie plus sévère sans cause évidente: hémorragie digestive, cérébro-méningée ou hématurie macroscopique; ces hémorragies sévères sont généralement observées pour un nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L;

La thrombopénie est parfois découverte fortuitement à l'occasion d'un prélèvement sanguin réalisé pour une autre raison et alors que le patient n'a aucune manifestation hémorragique. Ceci est possible même en cas de thrombopénie profonde car il n'existe pas de stricte corrélation entre la profondeur de la thrombopénie et l'importance des signes hémorragiques.

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

- D'évaluer la sévérité du syndrome hémorragique
- D'écarter les diagnostics différentiels et de conforter le diagnostic de PTI;
- De guider les indications thérapeutiques.

Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen pour préciser l'expression et la gravité du tableau hémorragique d'une thrombopénie :

Anamnèse : rechercher la notion :

- De saignements muqueux : gingivorragies, épistaxis uni ou bilatérale ; préciser sa durée (> 5 min, > 30 min) et les moyens mis en œuvre pour l'arrêter
- D'hématurie macroscopique
- De saignement digestif ou gynécologique (ménorragies, métrorragies inhabituelles)
- De signes en faveur d'une hémorragie interne : douleurs abdominales, signes neurologiques (dont céphalées) ou ophtalmologiques,...
- D'une lésion susceptible de saigner, d'un trouble constitutionnel de l'hémostase, d'un traitement impactant l'hémostase (AINS)

Examen de la peau et de la cavité buccale :

- Purpura : préciser si limité ou généralisé et nombre de pétéchies (> 100)
- Ecchymoses : préciser nombre (> 5) et taille (> 3 cm)
- Hématomes
- Gingivorragies : préciser si spontanées ou provoquées, si saignement actif
- Bulles hémorragiques intra-buccales

Recherche d'hématurie microscopique à la bandelette

Recherche de signes en faveur d'une hémorragie profonde : examen clinique (syndrome méningé, examen abdominal), constantes, examens d'imagerie si indiqué

L'intensité du syndrome hémorragique peut être gradé ; en pédiatrie on utilise le score de Buchanan-Adix (Annexe 2) et ce PNDS propose d'en utiliser sa version modifiée qui permet de grader de façon plus précise les signes hémorragiques muqueux ce qui a un impact sur les décisions thérapeutiques (Table 1).

Table 1 : Score de Buchanan-Adix modifié

Score	Sévérité du syndrome hémorragique	Description clinique
0	Absent	Asymptomatique, aucun signe hémorragique
1	Mineur	Nombre de pétéchies limité (< 100) Au maximum 5 ecchymoses de petite taille (taille ≤ 3 cm) Pas de saignement muqueux "notable" (voir infra : 3a et 3b)
2	Bénin	Purpura étendu : > 100 pétéchies Ou ecchymoses nombreuses (> 5) et de grande taille (> 3 cm) Pas de saignement muqueux "notable" (voir infra : 3a et 3b)
3a	Modéré bas-risque	Présence de sang séché (croutes) dans les narines ou pétéchies de la bouche ou de la voute du palais, ou épistaxis de durée ≤ 5 min.
3b	Modéré haut-risque	Épistaxis de durée > 5 min, ou purpura buccal symptomatique, (gênant l'alimentation ou la mastication), ou présence de bulles hémorragiques, hématurie (même microscopique), ou rectorragie, ou ménorragies significativement prolongées par rapport à la période où la patiente n'était pas thrombopénique ¹
4	Sévère	Saignement muqueux ou suspicion de saignement profond (SNC, poumon, muscle, articulation, ...) nécessitant une prise en charge médicale ou un geste interventionnel urgent
5	Menaçant le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne avérée ou autre hémorragie (quel que soit le site) menaçant le pronostic vital

Adapté de Buchanan & al, J Pediatr 2002 et Schoettler & al 2017

1 : l'abondance des règles peut être quantifiée par le score de Higham (Annexe 2 du PNDS).

NB1 : Dans la version originelle, il existe des scores plus précis adaptés pour chaque site anatomique (Annexe 2 du PNDS)

NB2 : Cette modification du score a nécessité une traduction en Français et a été adaptée par les rédacteurs de ce PNDS ; elle n'a pas fait l'objet d'une validation par une étude clinique en France

Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'élimination : aucun test ne permet d'affirmer le diagnostic et celui-ci repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques et sur l'exclusion des autres causes de thrombopénie.

Poser le diagnostic de PTI nécessite d'avoir éliminé :

- **Une fausse thrombopénie par agglutinat de plaquettes.** Il s'agit d'un artefact de laboratoire lié à l'agglutination des plaquettes en présence d'EDTA qui est l'anticoagulant présent dans le tube de prélèvement.

- **Une thrombopénie en rapport avec une insuffisance médullaire** due à une aplasie médullaire (qui peut débiter par une thrombopénie isolée) ou à un envahissement de la moelle par une hémopathie maligne (leucémie, syndrome myélodysplasique) ou une tumeur solide;

- **Une séquestration splénique** en rapport avec une splénomégalie, quelle qu'en soit la cause (hypertension portale, maladie de surcharge, etc...) ; la thrombopénie est alors modérée et rarement inférieure à 50 G/L. Une fibrose hépatique évoluée avec hypertension portale peut également être responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie, même en l'absence de splénomégalie ;

- **Une consommation** en rapport soit :

- avec un contexte clinique aigu : coagulation intravasculaire disséminée, syndrome d'activation macrophagique, microangiopathie thrombotique
- avec une pathologie de type angiomateuse : angiomes, angiomatoses, cavernomes

- Une **thrombopénie constitutionnelle** (TC) devra être éliminée en priorité chez le jeune enfant mais elle peut être aussi diagnostiquée à l'adolescence, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique. L'élément clé du diagnostic biologique pour une TC est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et morphologie des plaquettes) en sachant qu'un frottis normal n'élimine pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle.

Enfin on recherchera un contexte permettant de parler de PTI secondaire : infection virale (VIH, VHC), autre maladie auto-immune (en particulier un lupus), origine médicamenteuse (rechercher un médicament récemment prescrit), ou déficit immunitaire congénital ou acquis (cf. paragraphe 2.3 du PNDS).

3. Bilan initial

En dehors d'éventuels examens d'imagerie (si suspicion d'hémorragie profonde), le bilan d'un enfant suspect de PTI peut en 1ère intention être limité :

- NFS-plaquettes avec réticulocytes et analyse du frottis dont recherche de schizocytes ; dans le PTI la thrombopénie est isolée et les plaquettes de taille et de morphologie normale au frottis (en dehors de la présence possible de macroplaquettes comme dans toute situation où la mégacaryopoïèse est augmentée),
- Hémostase standard (TCA, TP, fibrinogène)
- Créatinine et recherche de protéinurie et d'hématurie à la bandelette
- ASAT, ALAT, GGT, bilirubine
- Dosage pondéral des Ig G, A, M (dont les valeurs usuelles dépendent de l'âge de l'enfant)
- Recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) chez les enfants de plus de 8 ans ou en cas de contexte familial de lupus
- La détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, surtout dans les formes sévères où une transfusion de culot globulaire ou, exceptionnellement de plaquettes (pronostic vital engagé) peut être nécessaire en urgence.

D'autres examens peuvent être prescrits en 2ème intention ou selon le contexte.

En résumé, le diagnostic de PTI sera évoqué le plus souvent devant un enfant âgé de 2 à 5 ans, présentant une thrombopénie, le plus souvent de début aigu, profonde (< 20 G/L), isolée (pas de macrocytose ou d'anémie, pas de neutropénie), et ayant un examen clinique normal en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques. Il n'y a pas de syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie). Toute atypie doit faire remettre en question le diagnostic de PTI en sachant néanmoins que des présentations moins sévères sont possibles.

Au plan biologique, la thrombopénie est isolée, les plaquettes sont de taille et de morphologie normale au frottis, en dehors de la présence possible d'un contingent de macroplaquettes (comme dans toute situation où la mégacaryopoïèse est augmentée), et il n'y a aucune anomalie de l'hémostase secondaire.

4. Prise en charge thérapeutique du PTI

La prise en charge d'un enfant atteint de PTI nécessite une collaboration étroite entre le pédiatre ou le médecin généraliste de l'enfant et les médecins hospitaliers : urgentistes, pédiatres et hématopédiatres. Dans les cas difficiles, les médecins pourront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes (CEREVANCE).

Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :

- Obtenir une numération plaquettaire suffisante pour protéger l'enfant du risque de de saignement
- Limiter les effets indésirables liés aux traitements;
- Maintenir la meilleure qualité de vie possible dont l'insertion familiale, scolaire et socio-professionnelle
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive.

L'information et l'éducation thérapeutique de l'enfant et de ses parents font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique. Cette information sera aussi à diffuser à tous les médecins intervenant auprès de l'enfant dont le médecin scolaire (voir documents utiles sur le site du CEREVANCE).

4.1. Traitements de première ligne

Les indications thérapeutiques prennent essentiellement en compte l'intensité du syndrome hémorragique plus que la numération plaquettaire mais aussi le stade du PTI.

Il faut aussi tenir compte d'éventuels facteurs de risque hémorragiques :

- L'âge et le comportement de l'enfant qui peuvent influencer sur le risque hémorragique : petit enfant ne maîtrisant pas la marche ou conduites à risque d'un adolescent
- Notion de traumatisme crânien ou abdominal récent
- Pathologie associée ou traitement augmentant le risque hémorragique,
- Lésion ou malformation susceptible de saigner
- Contexte social : difficultés de compréhension des parents rendant difficile de délivrer une information éclairée (langue, culture), domicile à distance des structures de soins d'urgence

Les indications thérapeutiques sont précisées dans la Table 2 et résumées dans la Figure 1.

Table 2. Indications thérapeutiques : recommandations du PNDS (hors Syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital)

PTI nouvellement diagnostiqué	
<i>Prise en charge hospitalière² recommandée au minimum lors de la poussée initiale si plaquettes < 20 G/L ou score > 2. Avis sénior référent pour l'hématologie, local ou régional, dans les 24h et analyse du frottis sanguin systématique. Organisation de la suite de la prise en charge par un médecin référent. Tenir compte pour les indications de traitement de l'existence ou non de facteurs de risque hémorragique (Table 3) et du contexte familial et social dont un accès aux soins rapide si urgences.</i>	
Score hémorragique 0-1-2 sans hématurie, même microscopique	- Plaquettes ≤ 10 G/L : un traitement par corticoïdes ou IgIV est recommandé quel que soit le score - Plaquettes > 10 G/L : abstention initiale en l'absence de facteurs de risque hémorragique (Table 3) après validation par un médecin senior. Les principaux critères à prendre en compte pour décider secondairement d'un traitement sont cliniques : majoration du syndrome hémorragique, survenue de céphalées,...
Score hémorragique 3a, 3b	Mise en place d'un traitement systématique par IgIV ou corticoïdes quelle que soit la numération plaquettaire.
<i>NB1 : pour certains enfants avec une symptomatologie hémorragique limitée (scores 1, 2 et 3a) une abstention thérapeutique, quelle que soit la numération plaquettaire, pourra être discutée dans un 2^{ème} temps (sans forcément attendre le stade de PTIP). NB2 : En cas de syndrome hémorragique sévère, menaçant le pronostic vital, le traitement associe IgIV, corticoïdes, ARTPO et transfusions fractionnées de plaquettes éventuellement associées aux transfusions de globules rouges (cf. paragraphe 4.2.5)</i>	
PTI persistants et PTI chroniques	
<i>Prendre en compte : (i) l'efficacité clinique des traitements de 1^{ère} ligne, (ii) l'avis du pédiatre référent local</i>	
Score hémorragique 0-1-2-3a sans hématurie, même microscopique	Prise en charge en milieu hospitalier non systématique. Indication thérapeutique selon la numération plaquettaire : - Plaquettes ≤ 10 G/L : <ul style="list-style-type: none"> o Abstention possible si le profil hémorragique depuis le diagnostic du PTI est établi comme rassurant o Sinon, traitement par corticoïdes ou IgIV ; tenir compte de l'efficacité et de la tolérance du traitement reçu. L'évaluation des 2 médicaments a un intérêt dans le suivi - Plaquettes > 10 G/L : abstention thérapeutique en 1 ^{ère} intention
Score hémorragique 3b	Prise en charge hospitalière systématique sauf si score 3b+absence de facteurs de risque hémorragique (Table 3) et que le choix thérapeutique retenu est une corticothérapie Indication à la mise en place d'un traitement systématique par IgIV ou corticoïdes Discuter un traitement de seconde ligne en prenant en compte également les critères de qualité de vie.
<i>NB : En cas de syndrome hémorragique sévère, menaçant le pronostic vital, le traitement associe IgIV, corticoïdes, ARTPO et transfusions fractionnées de plaquettes éventuellement associées aux transfusions de globules rouges (cf. paragraphe 4.2.5)</i>	

1 le terme « prise en charge hospitalière » peut ici signifier, selon l'organisation des soins locale, hospitalisation en Unité d'hospitalisation de courte durée (au moins quelques heures avec avis senior), hospitalisation de jour ou hospitalisation conventionnelle

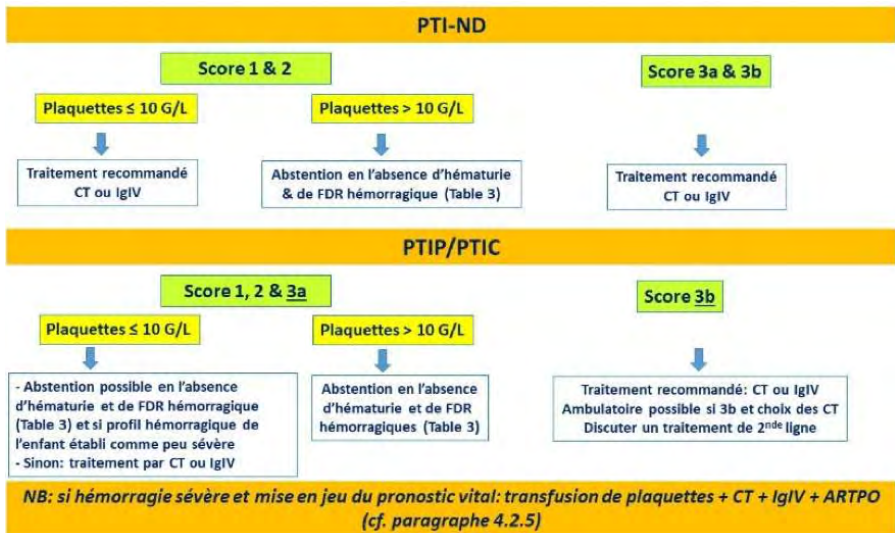
Les traitements de 1ère ligne sont :

- **soit les corticoïdes** : le schéma recommandé par le CEREVANCE est une corticothérapie courte : 4 mg/kg/j d'équivalent prednisone en 2 prises journalières (2 mg/kg x 2/j) pendant 4 jours avec une dose maximale de **120 mg/j** et un arrêt « brutal ». Une surveillance de la tension artérielle est recommandée. Une corticothérapie plus prolongée avec 1 à 2 mg/kg/j de prednisone (sans dépasser alors **80 mg/j**) pendant 7 jours et décroissance sur 2 semaines peut être utilisé.
- **soit une perfusion d'IgIV** à la dose de 0,8g/kg à 1 g/kg. Il est recommandé de passer les IgIV lentement (selon le RCP), d'utiliser des préparations non concentrées (5%) et de bien hydrater l'enfant (1,5 à 2 l/m²/j) pour limiter le risque de syndrome méningé aseptique.

En cas de syndrome hémorragique menaçant (score de Buchanan de 4 ou 5), une hospitalisation en soins intensifs doit être discutée et le traitement associera des transfusions de plaquettes, qui trouvent ici leur seule indication, des corticoïdes, des IgIV et des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO) par voie injectable (romiplostim).

Figure 1 : indications thérapeutiques pour le PTI-ND de l'enfant

(hors cas des enfants de moins de 1 an et des cas avec hémorragies menaçant le pronostic vital)*



* Voir cas particulier des enfants de moins de 1 an au paragraphe 4.2.6.3 et des formes avec hémorragies graves au paragraphe 4.2.6.1 du PNDS

CT : corticoïdes, FDR : facteur de risque, IgIV : immunoglobulines intraveineuses

NB : cf. Table 2 pour les indications d'hospitalisation

A noter :

- Toute corticothérapie prolongée (de même que la répétition trop rapprochée et trop fréquente de cures courtes) est contre-indiquée, compte tenu des effets secondaires, sauf rares cas de PTI réfractaires,
- une abstention thérapeutique, y compris avant le stade de PTIP, peut secondairement être discutée par le médecin référent. Elle est de fait plus facile à mettre en œuvre dès qu'on a un peu de recul, permettant à la fois de conforter le diagnostic et d'établir le profil hémorragique propre à l'enfant. L'abstention peut être discutée chez un enfant asymptomatique ou très peu symptomatique, et ceci quelle que soit la numération plaquettaire
- À l'exception des rares cas d'hémorragies très sévères, le consensus est d'éviter les traitements de deuxième ligne pour un PTI-ND. Cependant, leur utilisation pourra être envisagée au cas par cas pour les patients les plus sévères et pour ceux qui répondent insuffisamment aux traitements de première ligne.

4.2. Traitements de seconde ligne du PTI

Ces traitements peuvent être proposés en cas de PTI persistant ou chronique, chez un enfant symptomatique (signes hémorragiques) et nécessitant d'être traité, et chez qui l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des IgIV ne paraît pas suffisante (réponses limitées, recours trop fréquents). Plus rarement ils peuvent être discutés en cas d'atteinte notable de la qualité de vie.

Ils appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques : immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, sirolimus), monoclonaux anti-CD20 (rituximab et biosimilaires), immunomodulateurs (hydroxychloroquine) et agonistes du récepteur à la TPO (eltrombopag et romiplostim).

Ces traitements sont discutés et mis en place par l'hématopédiatre ou le pédiatre interniste. Dans les cas difficiles, il est conseillé de recourir au réseau des centres de référence/compétence ou à la RCP du CEREVANCE.

Le choix du traitement de seconde ligne est difficile en l'absence d'étude comparative. Chez l'enfant comme chez l'adulte, aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a démontré une réelle supériorité, et la plupart n'ont pas d'AMM chez l'enfant dans cette indication. La prescription doit donc être individualisée et partagée avec l'enfant, selon son âge, et ses parents en prenant en compte l'ensemble des données cliniques, familiales et sociales et aussi la préférence du patient (modalités d'administration, durée du traitement).

Leurs modalités de prescription et de surveillance sont disponibles sur le site du CEREVANCE. La splénectomie, que l'on considère actuellement plutôt comme un traitement de 3ème ligne, est de moins en moins pratiquée chez l'enfant. Elle reste aujourd'hui proposée chez un enfant âgé de plus de 5 ans, symptomatique (cf. paragraphe 4.2.3 du PNDS) et son indication devrait être discutée lors de la RCP du CEREVANCE.

5. Suivi du PTI par le pédiatre ou le médecin généraliste

L'objectif est que l'enfant atteint de PTI garde une vie la plus normale possible en particulier en ce qui concerne sa scolarité et la pratique des activités physiques et du sport (cf. site du CEREVANCE et le paragraphe 4.2.6 dans lequel tous les aspects pratiques et les mesures associées sont détaillées.

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- Préciser la tendance évolutive de la maladie : amélioration et évolution vers la rémission ou à l'inverse aggravation/progression
- Évaluer l'impact des différentes lignes de traitement : préciser l'efficacité, l'adhésion thérapeutique, l'impact sur la qualité de vie et les effets secondaires
- Diagnostiquer et prendre en charge précocement une maladie sous-jacente qui serait révélée par le PTI (maladies auto-immunes, DIP)
- Suivi éventuel des complications hémorragiques liées au PTI
- Suivi des éventuels effets secondaires des traitements
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et scolaires.
- Veiller au respect des recommandations pour les vaccinations ; on peut sursoir à celles-ci les 3 premiers mois mais il faut ensuite reprendre le programme vaccinal (cf. paragraphe 5)

Chez l'enfant on limitera au maximum le nombre de NFS systématiques. L'enfant et ses parents doivent en revanche être informés de la nécessité, quel que soit le stade, de contrôler en urgence l'hémogramme en cas de survenue de signes hémorragiques.

Au stade de PTI-ND une numération peut être faite pour contrôler l'effet d'un traitement (à J3 si l'enfant est hospitalisé, pour permettre sa sortie, et sinon à J6-J8 pour juger de la réponse maximale). Une numération peut ensuite être faite vers J21 pour juger de la durée de réponse. Si l'enfant reste asymptomatique et garde une numération plaquettaire satisfaisante (> 30 G/L) on peut passer ensuite à un rythme mensuel.

Au stade de PTIP ou de PTIC la fréquence peut se limiter à 1 tous les 3 à 4 mois chez un enfant asymptomatique. A noter que certains traitements de 2^{de} ligne peuvent nécessiter des bilans sanguins plus fréquents.

Le suivi d'un enfant atteint de PTI est assuré de manière multidisciplinaire et coordonné par un médecin spécialiste (hématopédiatre ou pédiatre interniste), en collaboration avec le pédiatre ou le médecin généraliste, le pédiatre hospitalier local, ainsi que le réseau régional de centres de compétence ou le centre de référence national pour les cas les plus complexes. Ce suivi implique également des correspondants hospitaliers de diverses spécialités et le soutien de professionnels paramédicaux et médico-sociaux.

La consultation en hématopédiatrie ou dans un service de médecine interne pédiatrique est indiquée pour les cas avec syndrome hémorragique sévère ou réfractaires au traitement initial, et dès lors que l'évolution se prolonge (PTIP ou PTIC) ou qu'un traitement de 2^{de} ligne est envisagé.


Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le pédiatre ou le médecin généraliste prend en charge l'enfant dans sa globalité et analyse le profil hémorragique et les effets indésirables du traitement du PTI, en collaboration étroite avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence. Le pédiatre ou le médecin généraliste doit être informé de l'impact fréquent des infections virales souvent responsables d'aggravation transitoire de la thrombopénie (diminution de la production médullaire avec aggravation transitoire de la thrombopénie). Les vaccinations seront, si possible, décalées pendant les 3 premiers mois d'évolution (cf. paragraphe 5.2). En cas d'antécédent de splénectomie, le pédiatre ou le médecin généraliste et le médecin spécialiste doivent régulièrement s'assurer que le patient a bien compris les mesures de prévention des accidents infectieux qui sont rappelées en Annexe 5 du PNDS.

La possibilité d'une « rechute » doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ; ces « pous-

sées » de PTI sont souvent associées à une infection virale qui vient limiter la mégacaryopoïèse et déséquilibre la balance thrombopoïèse/thrombolyse.

6. Sites et informations utiles

Site du CRMR des cytopénies auto-immunes de l'enfant

 <p>CEREVANCE cytopénies auto-immunes de l'enfant</p>	<p>CEREVANCE CRMR des cytopénies autoimmunes de l'enfant (Filière MaRIH)</p>	<p>https://cerevance.org/</p>
---	---	--

Nombreuses informations complémentaires à ce PNDS sur les cytopénies auto-immunes de l'enfant dont :

- une lettre d'information sur le PTI et un livret téléchargeable « Le PTI en 100 questions » (réalisé conjointement avec le CERECAL (CRMR adulte)
- Des fiches thérapeutiques détaillées pour les traitements de seconde ligne
- Une bande dessinée pour expliquer le PTI aux enfants : *Léo, le petit garçon qui vivait dans du papier bulle. L'histoire d'un enfant atteint de PTI*
- un modèle pour le PAI
- un livre téléchargeable « Sport & PTI » et des modèles de certificat pour la pratique du sport

Autres sites de CRMR et de filières maladies rares :

 <p>CeReCAI Centre de Référence des Maladies Rares en Immunologie et Hématologie de l'adulte</p>	<p>CERECAL CRMR des cytopénies autoimmunes de l'adulte (Filière MaRIH)</p>	<p>http://www.cerecai.fr</p>
 <p>CRPP Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires</p>	<p>CRPP Centre de référence des pathologies plaquettaires (Filière MHEMO)</p>	<p>https://www.crpp.cnrs.fr/</p>
 <p>CEREDIH Centre de Référence des Maladies Rares en Immunologie et Hématologie</p>	<p>CEREDIH CRMR des déficits immunitaires primitifs (Filière MaRIH)</p>	<p>https://www.ceredih.fr/</p>
 <p>MaRIH Maladies Rares en Immunologie et Hématologie</p>	<p>Filière MaRIH Maladies rares en Immunologie et Hématologie</p>	<p>https://marih.fr/</p>
 <p>fai2r Filière des Maladies Auto-immunes et Inflammatoires Rares de l'enfant</p>	<p>Filière FAI2R : maladies auto-immunes et anti-inflammatoires rares Lupus systémique de l'enfant</p>	<p>https://www.fai2r.org/</p>


Haute Autorité de Santé

	HAS Haute Autorité de Santé	https://www.has-sante.fr/
--	---------------------------------------	---





PNDS disponibles sur le site de l'HAS :

2025	PTI de l'adulte	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/pnds_pti_de_ladulte_cerecai_2024.pdf
2025	Syndrome d'Evans de l'enfant et de l'adolescent	Disponible en 2025
2024	Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pnds_ls.pdf
2023	Déficits immunitaires héréditaires	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf
2022	Syndrome des antiphospholipides de l'adulte et de l'enfant	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_sapl_vf_3.pdf
2022	PNDS Saignement utérins abondants	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/pnds_texte_saignement_uterin_abondant.pdf

Autres sites médicaux utiles

	ORPHANET Le site des maladies rares	www.orpha.net
	Site sur la transition entre la pédiatrie et la médecine d'adultes	https://transition.maladiesrares.com/

Association de patients :

	O'CYTO Association de patients atteint de cytopénies autoimmunes	https://o-cyto.org/
	AMAPTI Association de patients atteints de PTI (patients adultes)	https://sites.google.com/site/associationamapti/
	Association anglaise de patients atteints de PTI	http://www.itpsupport.org.uk/
	Association américaine de patients atteints de PTI	http://www.pdsa.org/
	Alliance maladies rares Association regroupant des associations de patients atteints de maladies rares	https://alliance-maladies-rares.org/
	Maladies rares Info service Site d'informations pour les patients atteints de maladie rare	https://www.maladiesraresinfo.org/

Synthèse

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Paul COPPO du centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) de l'hôpital Saint-Antoine, en collaboration avec le Pr Agnès VEYRADIER de l'hôpital Lariboisière, et le Pr Ygal BENHAMOU de l'hôpital de Rouen sous l'égide de la filière de santé maladies rares MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Sommaire

1. Introduction	142
2. Evaluation initiale	144
3. Prise en charge du PTT à la phase aiguë	145
4. Suivi spécifique du PTT par le médecin généraliste au décours de l'épisode aigu	146
5. Informations utiles	148

QR code
vers le PNDS



1. Introduction

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont des pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique de consommation, et des souffrance d'organe de sévérité variable pouvant atteindre en particulier le cerveau, le rein ou le cœur. Les manifestations cliniques des syndromes de MAT sont liées à la formation de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artéioles de la microcirculation. Ceci aboutit à une hypoxie tissulaire responsable d'une souffrance d'organe. Dans tous les cas, le diagnostic doit être porté rapidement afin d'organiser une prise en charge spécialisée en urgence.

Les différents types de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT), les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU), ainsi que d'autres situations au cours desquelles une MAT peut survenir, telles que le HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) chez la femme enceinte, les MAT du post-partum, les MAT liées au cancer ou à certaines chimiothérapies, les MAT associées à des médicaments comme en particulier les anti-calcineurines, à des maladies autoimmunes systémiques, à des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques, et à certaines infections, en particulier l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce PNDS a pour objectif de décrire la prise en charge des différentes formes de PTT :

- Le PTT autoimmun (PTTi) ;
- Le PTT congénital (PTTc) ;
- Le PTT au cours de la grossesse.

Le PTT est donc une forme particulière de MAT qui se caractérise par une **thrombopénie profonde**, et par une **souffrance d'un ou plusieurs organes, en particulier le cerveau et le cœur**. Le PTT est une maladie rare, dont l'incidence est comprise entre un et deux cas/million d'habitants et par an ; sa prévalence est de 13 cas par million d'habitants. Cette maladie résulte d'un déficit sévère en ADAMTS13, qui est l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (VWF). Ce déficit peut être **constitutionnel** (en rapport avec des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13) ou **autoimmun** (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Dans la forme autoimmune, le PTT survient préférentiellement chez la femme (3 femmes pour 1 homme), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord sont davantage exposés. Les anticorps

anti-ADAMTS13 surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement, ou peuvent persister en rémission et inhiber alors ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à un risque de rechute d'environ 40% au cours de la première année et de 74% à 7 ans, si des mesures préemptives ne sont pas proposées. Cela permet de comprendre **l'importance d'un suivi à long terme chez les patients ayant guéri d'un PTTi, afin de surveiller l'activité ADAMTS13 et identifier la récurrence d'un déficit sévère (activité ADAMTS13 <20%) précédant la rechute clinique**, qui doit justifier un traitement préemptif pour corriger l'activité ADAMTS13. Ce traitement consiste à administrer un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B, typiquement le rituximab. Au cours du suivi à long terme, les patients atteints **de PTTi ont un risque accru de développer des comorbidités responsables d'un raccourcissement de leur espérance de vie** : pathologies cardiovasculaires, maladies autoimmunes systémiques survenant chez environ 10% des patients à 10 ans de suivi (typiquement lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, plus rarement maladie de Still et sclérodémie systémique), et pathologies malignes. Un retentissement sur les fonctions cognitives et la thymie des patients est fréquent.

Dans la forme congénitale, la première poussée peut se voir dès la naissance (rechercher typiquement dans le carnet de santé une exsanguino-transfusion à la naissance pour ictère) ou dans l'enfance ; plus rarement le diagnostic se fait à l'âge adulte lors de complications viscérales. **La forme congénitale peut se manifester pour la première fois chez la femme enceinte** (50% des PTT survenant chez la femme enceinte lors d'une première grossesse sont d'origine congénitale).

Le PTT est une maladie grave et spontanément mortelle, mais son pronostic peut être excellent à condition d'assurer une prise en charge rapide et adaptée. Ainsi, les stratégies thérapeutiques actuelles permettent d'obtenir des taux de rémission de plus de 95%. **Jusqu'à l'initiation du traitement. Cependant, les patients sont à risque de mort subite, et la grande majorité des décès liés à un PTT survient à l'heure actuelle chez des patients n'ayant pas pu bénéficier d'un traitement à temps.** Il est donc important que tout praticien pouvant être confronté à cette pathologie, médecin généraliste ou spécialiste, soit sensibilisé à ce diagnostic malgré sa rareté, et connaisse le traitement de première intention.

2. Évaluation initiale

Elle est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- le médecin traitant qui peut le premier suspecter le diagnostic de PTT ou de MAT en général devant le tableau clinique et les anomalies biologiques;
- les services accueillant le patient, où le diagnostic est suspecté puis confirmé, et les diagnostics différentiels éliminés. Le pronostic (à partir de l'âge et les atteintes d'organe) sera évalué ;
- le centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) et/ou les centres constitutifs et de compétence, où il sera évalué sur l'anamnèse, la clinique et la biologie standard s'il s'agit plutôt d'une forme autoimmune ou congénitale de la maladie ;
- les spécialistes impliqués selon le type d'atteinte d'organe.

Le tableau clinique peut comprendre un **syndrome hémorragique** (du purpura/ecchymoses liés à la thrombopénie), des **signes d'anémie** (dyspnée, pâleur), et des signes de **souffrance viscérale** ; certains sont non spécifiques (céphalées, douleurs abdominales), d'autres traduisent une atteinte du système nerveux central (confusion, convulsions, déficit moteur focal pouvant être variable dans le temps et toucher successivement différentes régions du cerveau), ou rénale (insuffisance rénale, rarement oligurie ou anurie avec hypertension artérielle). Une atteinte cardiaque, se traduisant par des troubles du rythme, est possible. Une **phase prodromique** associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT.

La **thrombopénie**, typiquement profonde dans le PTT (< 30 Giga/L), contraste avec un taux de leucocytes normal ou élevé en rapport avec une polynucléose neutrophile. Il peut exister une **insuffisance rénale**, typiquement modérée dans le PTT (créatinine sérique <200 µmol/L) alors qu'elle est sévère dans le SHU (créatinine sérique ≥200 µmol/L).

L'**anémie** est normocytaire et régénérative (réticulocytes typiquement >100 Giga/L), et associée à des **signes d'hémolyse** (bilirubine libre élevée, haptoglobine basse ou indétectable, taux de LDH élevé). L'hémolyse est **mécanique**, c'est-à-dire associée à la présence de schizocytes (ou fragments de globules rouges) sur le frotis sanguin. Le **test direct à l'antiglobuline** (anciennement appelé test de Coombs direct) est classiquement négatif.

Aspects diagnostiques importants :

La place du médecin traitant dans la démarche diagnostique est essentielle, car **il peut être amené à voir le patient en première intention si celui-ci ne présente qu'un tableau hématologique seul, ou associé à des signes cliniques encore discrets. Dans ce contexte, il est important pour le médecin traitant de ne pas conclure à l'origine autoimmune des cytopénies, et d'adresser en urgence le patient en milieu hospitalier pour débiter un traitement en attendant de pouvoir établir le diagnostic de PTT grâce au dosage de l'activité ADAMTS13.**

Le diagnostic de certitude peut nécessiter le recours au CNR-MAT et/ou à un de ses centres de compétence ou constitutifs (liste des centres disponible sur le site de la DGOS –www.sante.gouv.fr – ou du CNR-MAT – www.cnr-mat.fr).

3. Prise en charge du PTT à la phase aiguë

La prise en charge initiale d'un PTT, congénital ou autoimmun, ne s'envisage qu'en milieu hospitalier, le plus souvent en unité de soins intensifs. Elle nécessite une étroite collaboration entre le médecin spécialiste des MAT (réanimateur, hématalogue, interniste, néphrologue, pédiatre) et le médecin hospitalier non spécialiste. Dans les cas difficiles, ces praticiens devront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence des microangiopathies thrombotiques.

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique pour le médecin traitant sont de contribuer à la mise en route en urgence du traitement adéquat grâce à un diagnostic rapide et à l'organisation d'une hospitalisation en urgence dans la structure la plus proche, afin d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard diagnostique et thérapeutique. Dans la forme autoimmune de la maladie, le traitement consiste en l'association d'échanges plasmatiques (EP) (permettant d'apporter de la protéine ADAMTS13), de caplacizumab (neurtralisant l'activité proagrégante du VWF) et d'immunosuppresseurs (corticoïdes et rituximab, permettant d'inhiber la formation d'anticorps anti-ADAMTS13). Dans la forme congénitale, il s'agit d'apporter de la protéine ADAMTS13 grâce à des perfusions de plasma régulières afin d'éviter la présence de cytopénies et d'hémolyse, et de prévenir les lésions d'organe à long terme liées à la formation de microthrombi.

4. Suivi spécifique du PTT par le médecin généraliste au décours de l'épisode aigu

Si la prise en charge de la maladie à la phase aiguë est essentiellement hospitalière (détaillé dans le chapitre « Synthèse à l'intention des spécialistes »), **le médecin traitant a un rôle crucial dans le suivi du patient au long cours :**

1) Pour les deux formes de la maladie (autoimmune et congénitale) :

- Le médecin traitant fait les **démarches de prise charge dans le cadre de l'ALD** ;
- Il favorise une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de PTT ;
- Il assure en partie le **soutien psychologique** et doit limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socio-professionnelles, et ainsi maintenir la meilleure qualité de vie possible ;
- Il doit **connaître les éventuels facteurs déclenchants d'un épisode** (vaccins, infections, geste chirurgical...) surtout en contexte de déficit sévère en ADAMTS13 connu, et demander en urgence une NFS plaquettes en cas de suspicion de rechute. Une thrombopénie ou des cytopénies justifient d'**adresser le patient en milieu hospitalier en urgence**;
- Concernant la vaccination, **le médecin traitant doit discuter avec le médecin spécialiste tout projet de vaccination selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique**. Les vaccins constituant un facteur déclenchant de rechute chez des patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13, il est important de ne pas réaliser ceux-ci chez des patients en l'absence de mesure visant à corriger au moins partiellement l'activité ADAMTS13 (idéalement à des taux >20%). Dans le PTTc, les vaccins devront être administrés au décours immédiat d'une perfusion de plasma. Dans le PTTi, le vaccin doit être préférentiellement administré quand le patient a une activité ADAMTS13 $\geq 20\%$, et si possible à distance suffisante

d'un traitement par rituximab pour permettre une réponse vaccinale optimale. La vaccination anti-pneumococcique est recommandée dans la mesure où environ la moitié des patients peut nécessiter un traitement par rituximab de manière répétée au cours du suivi, voire pour certains une splénectomie. Cette vaccination repose sur le vaccin Prévenar13® suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumovax® ; il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est fortement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de traitement répété par rituximab. **Le PTT ne représente pas une contre-indication à la vaccination contre le SARS-COV-2 tout en nécessitant les précautions**

inhérentes aux autres vaccins. Chez l'enfant ayant un PTTc, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste afin de couvrir les injections vaccinales avec une perfusion de plasma.

- Le médecin traitant doit **surveiller et prendre en charge précocement les facteurs de risque cardiovasculaires au cours de la vie.** Dans ce sens, des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement au cours du suivi :

Glycémie à jeun,

Bilan lipidique (cholestérol total, HDL- et LDL-cholestérol ; triglycérides),

Electrocardiogramme,

Selon le terrain et après avis cardiologique : échographie cardiaque, test d'effort, coronarographie, etc...

Le rythme de cette surveillance est à adapter selon le risque sous-jacent et le terrain.

- Enfin, dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin traitant traite les maladies intercurrentes en relation avec la pathologie et le terrain, en collaboration avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence.

2) Dans le PTTi :

- Le médecin traitant insiste auprès du patient sur la nécessité **d'adhérer au programme de surveillance régulière de l'activité ADAMTS13**, organisée en milieu hospitalier, et qui permet de prévenir les rechutes ;

- Il doit également dépister, prévenir et prendre en charge précocement les infections pouvant compliquer le traitement par rituximab, ainsi que les autres comorbidités pouvant survenir au cours du suivi : **maladies autoimmunes systémiques et pathologies malignes** ;

- Après avis gynécologique, il propose une **contraception en évitant par précaution ceux contenant des œstrogènes**, dont le rôle dans la survenue d'un PTTi est suspecté.

3) Dans le PTTc :

- Le médecin traitant doit rechercher et prévenir la survenue des atteintes progressives d'organe, secondaires aux lésions ischémiques chroniques témoignant d'apports insuffisants en plasma thérapeutique (troubles neuro-cognitifs et syndrome dépressif, insuffisance rénale, cardiopathie, rétinopathie ischémique...) ;

Il est important pour le médecin traitant de rechercher l'ensemble des comorbidités dans le cadre du suivi au long cours, puisqu'elles participent à une réduction de l'espérance de vie des patients ayant survécu à un épisode de PTT quelle qu'en soit sa forme.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin spécialiste des MAT, en lien avec le médecin généraliste, le médecin hospitalier de proximité, et le réseau régional de centres de compétence ou le centre national de référence pour les cas les plus difficiles, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités, et avec l'aide de différentes professions paramédicales et médico-sociales. L'information des patients et de leur entourage sur la maladie, le risque de rechutes et les manifestations qui doivent constituer des signes d'alerte fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

5. Informations utiles

Tous les professionnels de santé et les patients peuvent être informés de l'existence des associations de patients.

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé: www.has-sante.fr/, rubrique ALD ;
- Centre de Référence pour la prise en charge des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) : www.cnr-mat.fr
- Informations générales : www.orphanet.net/ (rubrique microangiopathies thrombotiques [terme générique])
- Société Française d'Hématologie (SFH): <https://sfh.hematologie.net/>
- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) : <https://www.snfmi.org/>
- Association de patients : assocadamts13@hotmail.com
- Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :
Email: contact@marih.fr - Site internet: www.marih.fr
Facebook: @Filiere.MaRIH - Twitter: @Filiere_MaRIH
- Association canadienne des patients atteints de PTT : [answering TTP](https://www.answeringttp.org/) :
<https://www.answeringttp.org/>

Synthèse syndrome hémolytique et urémique

Cette synthèse a été coordonnée par le Pr Eric Rondeau et le Dr Anne-Laure Sellier-Leclerc sous l'égide du centre de référence des microangiopathies, du centre de référence des maladies rénales rares nephrogones, du centre de référence des maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte et des filières de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH) et rénales (ORKiD).

Sommaire

1. Introduction	150
2. Evaluation initiale	150
3. Prise en charge thérapeutique	151
4. Informations et contacts utiles	152

QR code
vers le PNDS



1. Introduction

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) représentent un ensemble de pathologies caractérisées typiquement par l'association de trois manifestations : une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique de consommation et des défaillances d'organe de sévérité variable, pouvant atteindre en particulier le cerveau, le rein ou le cœur. Dans tous les cas, le diagnostic doit être porté rapidement afin d'organiser une prise en charge spécialisée en urgence.

Les MAT concernées par ce PNDS sont les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU), dont il faut distinguer plusieurs formes connues à ce jour :

- SHU à *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxine ou STEC+ ou *E.coli* enterohémorragique (EHEC) également (anciennement SHU typique)
- SHU atypique « primitif » en rapport avec une hyperactivation de la voie alterne du complément ou une mutation du gène DGKE
- Les SHU secondaires à des médicaments, une infection (grippe, VIH, pneumocoques...), des pathologies auto immunes ou cancéreuses, ou après greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques et gammopathie monoclonale ou au cours de la grossesse ou du post partum.
- Les SHU d'origine métabolique (déficit en Cobalamine C) Ces SHU sont à distinguer du purpura thrombotique thrombocytopénique ou PTT, qui est lié à un déficit en ADAMTS-13, enzyme clivant les formes natives de haut poids moléculaire du facteur de Willebrand.

2. Évaluation initiale

Les SHU sont des maladies hétérogènes, leur prise en charge nécessite une évaluation et une prise en charge multidisciplinaire adaptée à chaque patient, et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- Initialement, les services accueillant le patient, où le diagnostic est suspecté ou porté
- Les centres de référence maladies rénales rares (MARHEA, SORARE et NEPHRO-GONES) et/ou le centre de référence des microangiopathies thrombotiques CNR MAT et/ou les centres de compétences
- Les spécialistes impliqués selon le type d'atteinte d'organe et son importance (néphrologue, hématologue, neurologue...)
- Le médecin traitant au décours de la phase aiguë

- Services de Néphrologie : les SHU touchent essentiellement les reins. Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont :
 - D'identifier rapidement les signes cliniques initiaux devant faire évoquer le diagnostic de SHU
 - De confirmer le diagnostic
 - D'écarter les diagnostics différentiels
 - De fournir les éléments nécessaires au choix des traitements à prescrire en urgence.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques caractéristiques.

Le tableau clinique peut comprendre des signes d'anémie (dyspnée, pâleur), du purpura/ecchymoses liés à la thrombopénie, des signes de souffrance viscérale ; certains sont non spécifiques (céphalées, douleurs abdominales), d'autres traduisent une atteinte du système nerveux central tels que confusion, convulsions, déficit moteur focal pouvant être variables dans le temps, ou une atteinte rénale (oligurie ou anurie, hématurie, protéinurie, souvent hypertension artérielle). Une atteinte cardiaque se traduisant par des troubles du rythme est possible. Les anomalies biologiques traduisant une MAT sont une anémie hémolytique mécanique (une élévation du taux de LDH, une diminution du taux d'haptoglobine, la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), une thrombopénie (périphérique) sans signe de CIVD, et l'association à une insuffisance rénale.

En cas de tableau n'orientant pas clairement vers le diagnostic de PTT ou de SHU, le diagnostic de certitude pourra parfois être posé rétrospectivement, avec les résultats du bilan étiologique, l'activité de la protéine ADAMTS-13, la recherche de STEC, ou de maladie métabolique, l'étude des gènes de la voie alterne du complément. Le diagnostic de certitude nécessite souvent le recours à un des 4 centres de référence cités ci-dessus (liste des centres disponible sur le site de la DGOS www.sante.gouv.fr ou du CNR-MAT www.cnr-mat.fr ou www.filiereorkid.com ou filière MARIH www.marih.fr).

3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint de SHU est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier. L'accès à un plateau technique complet est indispensable (ex. Réa – dialyse – cardio -...) en lien avec un centre de référence ou un centre de compétence et ses correspondants de différentes spécialités.

Les objectifs sont :

- De mettre en route en grande urgence le traitement adéquat, et d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard au diagnostic et à la mise en route du traitement
- D'obtenir une rémission complète rapidement
- D'évaluer le risque de rechutes et de prévenir celles-ci
- De limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie
- De limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements
- De favoriser une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de SHU.

L'information des patients et de leur entourage sur la maladie, le risque de rechutes et les manifestations qui doivent constituer des signes d'alerte fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

4. Informations et contacts utiles : coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centres de référence

NEPHROGONES

Responsable : Pr Cochat

Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677

BRON Cedex

Tel: 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

SORARE

Responsable : Pr Chauveau

330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09

Tel : Enfants : 05 34 55 86 64

Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00 Email : bandin.f@chu-toulouse.fr

MARHEA

Responsable : Pr Salomon

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres 75743

PARIS Cedex 15

Tel : 01 44 49 44 63

Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

CNR-MAT Centre de Référence pour la prise en charge des Microangiopathies Thrombotiques

Responsable : Pr Coppo

Hôpital Saint-Antoine, service d'Hématologie 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 PARIS

Tel: 01 56 01 66 39 - Fax 01 56 01 69 99

<http://www.cnr-mat.fr>

CNR associé Escherichia coli

Responsables : Pr Bonacorsi, Dr Mariani

CHU Robert Debré Service de Microbiologie

48 Boulevard Sérurier

75019- PARIS

Tel : 01 40 03 23 40 Fax 01 40 03 24 50

Centres de compétence et autres

Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur www.orphanet.org

- **Filière de santé maladies rénales rares** : www.filiereorkid.com
- **Filière de santé Maladies rares immuno-hématologiques** : www.marih.fr

Coordonnées des associations de professionnels :

- **APNP** : Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique
www.asso-apnp.org
- **SNP** : Société de Néphrologie Pédiatrique : www.sfndt.org
- **Maladies Rares Info Services** : 0 810 63 19 20

Associations de patients

- **France REIN** : www.francerein.org
- **AIRG -France** : Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques : www.airg.france.fr airg.permanence@orange.fr
Tel: 01.53.10.89.98 (AIRG) ou 07.87.16.45.69 (Mr Mullier).
- **Groupe Facebook AIRG SHUa** : <https://www.facebook.com/groups/SHUaFrance>
- **Livret AIRG SHUa** : <https://www.airg-france.fr/telecharger-livret-shua/> (à destination des patients, de leur famille et des médecins).
- **Regroupement des associations de patients monde** :
<https://www.ahusallianceaction.org> (AIRG co-fondatrice)
- **Association de patients** : MAT-ADAMTS-13, solangecorset@yahoo.fr



mars 2026

Tous les PNDS sont téléchargeables sur le site de la HAS :

www.has-sante.fr