



Référentiels en Soins Oncologiques de Support



Thrombopénie et Cancer





Contributeurs

Coordination

- Audrey ECHE-GASS, Médecin généraliste, Toulouse ;
- Didier MAYEUR, Oncologue médical, Dijon

Membres du groupe de travail

- Capucine AELBRECHT-MEURISSE, Médecin soins de support, Lille ; David BILLARD, Oncologue médical, Suresnes ; Mathias BREHON, Hématologue, Lyon ; Anne Laure COUDERC, Gériatre, Marseille ; Stéphane CHEZE, hématologue, Caen ; Didier KAMIONER, Oncohématologue, Trappes ; Nicolas JOVENIN, Oncologue médical, Reims ; Florian SCOTTE, Oncologue médical, Villejuif

Méthodologie

- Frédéric FITENI, Oncologue médical, Nîmes ;

Relecture

- Anny PAROT-MONPETIT, Médecin, Vannes ; Willy VAILLANT, Hématologue, Auch ; Guillaume MARIE, Praticien hospitalier médecine générale, Boulogne-sur-Mer.



Contributeurs

Participants à l'atelier JRSOS du 07/04/2022

- Maryline CAROUX, IDEC, Arras ; Mathias BREHON, Hématologue, Lyon ; Florence RANCHON, Pharmacienne, Pierre Bénite ; Noémie HEYSER, Interne, Séné ; Alexandre LEROY, Médecin soins de support, Bayonne ; Mohamed KHETTAB, Oncologue médical, Saint Pierre ; Nathalie TRUFFLANDIER, Oncologue médical, La Rochelle ; Marcie BONCOMPAIN, Pharmacienne, Saint Maurice de Lignon ; Marie Pascale LIPPENS, IDE coordinatrice en soins de support, Saint Dizier ; Laurence DIGUE, Oncologue Médical, Bordeaux ; Catherine VIEZZI, Médecin hospitalier, Valence ; Camille MONJOU, IDE, Béziers ; Dominique JAULMES, Hématologue, Paris ; Hélène DUTILH, Médecin hospitalier, Poitiers ; Aude BOGUSZ, Chargée de projet, Marseille ; Laurence CROUZET, Cancérologue, Rennes ; Eva Ester MOLINA BELTRAN, IDE, Saint-Cloud ; Xavier DEPLANQUE, Médecin soins de support, Lille ; Delphine CORNUAULT FOUBERT, Médecin hospitalier, Angers ; Sylvie DANTON, IDE, Audun le Tiche ; Régine ROYAL, Cadre de santé, Auch ; Claire CHAUFFOUR ADER, Médecin douleur soins palliatifs, Toulouse ; Capucine ALBRECHT-MEURISSE, Médecin soins de support, Lille ; Delphine MARTIN, IDEC, Paris ; Virginie LELOUP MORIT, Médecin soins de support, Caen ; Jérôme POISSON, IDE, Saint Grégoire ; Mounir BRAHIMI, Médecin hospitalier, La Chaussée Saint-Victor ; Sylvie FATTER, IDEC, Grasse ; Anny PAROT-MONPETIT, Médecin douleur soins palliatifs, Vannes ; Violaine MOUSSERON, IDE, Toulouse ; Tatiana PETIT, IDEC, Clermont-Ferrand ; Hélène SCHMETS, Médecin douleur soins palliatifs, Angers ; David BEAUSIRE, Médecin douleur soins palliatifs, Toulouse ; Carole TRUONG VAN UT, Praticien hospitalier, Saint Denis ; Laetitia LAPIERRE, IDE coordinatrice en soins de support, Olivet ; Elodie BRISSET, Pharmacien, Sainte Clotilde ; Valérie D ARAILH, IDE, Saint Jory ; Selim TURK, Cancérologue, Créteil ; Willy VAILLANT, Hématologue, Auch ; Joseph DUCUING, Médecin soins de support, Toulouse.



Sommaire

Pourquoi un référentiel sur la thrombopénie en cancérologie?	7
Étiologies et/ou facteurs concourant à la survenue d'une thrombopénie en cancérologie	8
Thrombopénie : Signes cliniques	9
Diagnostic : Bilan biologique minimal et bilan étiologique	10
Grades de thrombopénie	11
Transfusion et responsabilité médicale : Transfusion plaquettaire	12
Comment prescrire une transfusion plaquettaire	13
Différents types de concentrés plaquettaires homologues	14
Type de produits transfusés	15
Définition des transfusions	17
Indication d'une transfusion plaquettaire dans la thrombopénie centrale	18
Évaluation de l'efficacité Transfusion	19
Conduite à tenir devant une suspicion d'Inefficacité Transfusionnelle	20
Thrombopénie chez les sujets âgés	21



Sommaire

Transfusion plaquettaire en situation palliative avancée	22
Thrombopénies périphériques	23
PTI : définition et généralités	24
Indications thérapeutiques	25
Traitement de la 1ère ligne au cours du PTI de l'adulte	26
La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) : Définition et clinique	27
La CIVD : Bilan biologique	28
La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée – 4	29
La MAT	31
Démarche diagnostique	33
MAT et cancer	34
Distinguer MAT associée au cancer et MAT secondaire aux traitements	35
Prise en charge thérapeutique	36
Suspicion et gestion du traitement en cas de TIH	37
Annexes	38
Bibliographie	42



Abréviations

CCI : *Corrected Count Increment*

CIVD : Coagulation Intravasculaire
Disséminée

CMV : Cytomégalovirus

CP : Concentré Plaquettaire

CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse

CRP : Protéine C Réactive

CT : Chimiothérapie

EFS : Etablissement Français du Sang

EIR : Effet Indésirable Receveur

FISH : *fluorescence in situ hybridization*

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

HPA : Human Platelet Antigen

MAT : Microangiopathie Thrombotique

MCP : Mélange de Concentré Plaquettaire

NCI-CTCAE : National Cancer Institute –
Common Terminology Criteria for Adverse
Events

NFS : Numération Formule Sanguine

NP : Numération plaquettaire

PCT : Procalcitonine

PQ : Plaquettes

PSL : Produit Sanguin Labile

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

RTP : *Redement Transfusionnel Plaquettaire*

TPO : *Thrombopoïétine*

VSN : Valeur seuil Normal



Pourquoi un référentiel sur la thrombopénie en cancérologie?

La Thrombopénie correspond à la diminution du nombre de plaquettes ou Thrombocytes
Elle est caractérisée par une diminution du nombre de plaquettes en dessous du seuil de 150 Giga par Litre

En onco-hématologie le seuil utilisé est inférieur à 100 Giga par litre.

La Thrombopénie est une perturbation biologique fréquente en hémato-oncologie.

Elle a pour conséquence :

- Une augmentation du risque hémorragique
- Une possible diminution de la dose-intensité des traitements anti-cancéreux.

On distingue la Thrombopénie d'origine centrale et la Thrombopénie d'origine périphérique



Etiologies et/ou facteurs concourant à la survenue d'une thrombopénie en cancérologie

Causes centrales

- Infiltration de la moelle osseuse par la tumeur (insuffisance médullaire)
- Thrombopénie de maladies chroniques
- Myélodysplasies et maladies de la moelle osseuse (maladies hématologiques associées)

Causes périphériques

- Immunologiques
- Infections
- Déficit nutritionnel (vitamine C)
- Hépatopathies
- Splénomégalie

Traitements et toxiques

- Anti-cancéreux (Chimiothérapie, thérapie ciblée, Immunothérapie)
- Radiothérapie externe ou métabolique
- Chirurgie
- Anticoagulant et autres médicaments
- Ethylisme chronique

Thrombopénie



Thrombopénie : Signes cliniques

La thrombopénie doit être recherchée devant :

- Des signes d'hémorragies cutanéomuqueuses (gingivorragies, pétéchies, hématomes,...)



- Des saignements (épistaxis, rectorragies, hématuries, métrorragies,...)
- Une complication neurologique





Diagnostic : Bilan biologique minimal et bilan étiologique

Le bilan biologique minimal à réaliser pour diagnostiquer une thrombopénie :

- Numération plaquettaire (NP) au sein d'une numération formule sanguine (NFS) afin d'explorer l'ensemble des lignées sanguines
- Idéalement NP prélèvement sur tube EDTA et contrôle sur Citrate si besoin
- Vérification par un examen du frottis sanguin qui confirme la rareté en plaquettes et l'absence d'agrégats plaquettaires.

A discuter pour chaque patient :

- Ionogramme, fonction rénale et hépatique
- CRP, PCT et bilan infectieux (bactériologie et virologie)
- Bilan d'hémostase : troubles de la coagulation associé
- Bilan vitaminique à la recherche de carence (vitamine C notamment).
- Myélogramme à la recherche d'une origine centrale
- Bilan d'hémolyse : LDH, bilirubine, réticulocytes, haptoglobine et schizocytes



Grades de thrombopénie

Grades	1	2	3	4	5
Taux de plaquettes	VSN à 75 000 /mm ³	50 000 /mm ³ à 75 000 /mm ³	25 000 /mm ³ à 50 000 /mm ³	< 25 000 /mm ³	-

Selon NCI-CTCAE v 5.00



Transfusion et responsabilité médicale : Transfusion plaquettaire

La sécurité de l'acte transfusionnel consiste à transfuser à bon escient le bon produit sanguin labile (PSL) au bon patient, au bon moment et à la bonne posologie.

L'Acte Transfusionnel :

- Exige l'information systématique du patient par le prescripteur avant la réalisation de l'acte, chaque fois que cela est possible.
- Est réalisé par les médecins et, sur prescription médicale, par les sage-femmes ou le personnel infirmier et impose, lorsqu'il est délégué, une collaboration étroite et constante avec les médecins afin que ceux-ci puissent intervenir à tout moment.
- Impose une surveillance clinique vigilante du patient, avec une prise régulière des constantes
- Impose une validation de la sortie du patient post transfusion en ambulatoire par un médecin

Il nécessite la préparation attentive des documents spécifiques et du matériel nécessaire et le contrôle ultime de concordance entre le patient, les produits et les documents.

La sécurité de l'acte transfusionnel repose sur :

- Une unité de lieu : contrôle ultime pré-transfusionnel effectué en présence du patient ;
- Une unité de temps : contrôle simultané de l'identification du receveur et du produit sanguin labile à transfuser ;
- Une unité d'action : réalisation de l'ensemble des contrôles par la même personne.



Comment prescrire une transfusion plaquettaire

Comme l'indique la réglementation, l'ordonnance de prescription de tout CP doit comporter obligatoirement :

- le poids du patient,
- la Numération Plaquettaire datée
- la posologie souhaitée par le prescripteur en fonction de la pathologie. La posologie habituelle est de $0,5$ à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids.

Ces informations sont indispensables pour permettre à l'ETS de sélectionner le CP le plus approprié, et au prescripteur de calculer le rendement de recirculation plaquettaire (CCI).

- Le concentré plaquettaire se conserve 5 à 7 jours sur le site de délivrance.
- A réception dans le service les CP doivent être transfusés au plus tôt,
- Les poches transfusées doivent être conservées 4 heures au minimum après la transfusion
- En cas de doute, contacter le médecin référent de l'EFS (Etablissement Français du Sang)

Remarques:

Il n'y a pas d'indication à réaliser systématiquement une prémédication antiallergique.

La transfusion en HAD pourrait s'envisager au cas par cas avec le service d'HAD concerné.



Différents types de concentrés plaquettaires homologues :

Deux types de concentrés plaquettaires (CP) sont autorisés en France qui diffèrent dans la façon dont ils sont prélevés à partir du donneur et préparés :

- le CP issu d'aphérèse (CPA): provient de l'extraction sélective des plaquettes ex vivo par aphérèse chez un donneur de sang.

Le volume du CPA doit être inférieur ou égal à 600 ml.

- le mélange de CPS (MCP): provient du mélange de 4 à 5 couches leucoplaquettaires (la réglementation en prévoit 6 au maximum) de même groupe ABO issues de l'extraction in vitro des plaquettes contenues dans un don de sang total.

Le volume du MCP doit être compris entre 80 ml et 600 ml.



Type de produits transfusés

Les concentrés plaquettaires transfusés peuvent être :	
Qualification	
Phénotypé RH-KEL1	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'état réfractaire avec allo-immunisation anti-HLA et/ou anti-HPA, le phénotype du patient (HLA-A et -B et/ou HPA) doit être déterminé et la recherche d'anticorps répétée régulièrement. • Le phénotype est choisi : <ul style="list-style-type: none"> ✓ en fonction de la ou des spécificités des anticorps détectés ; ✓ en fonction du phénotype du patient.
Phénotype étendu	<i>Pas d'indication pour les Concentrés plaquettaires</i>
Compatibilisé	Cette qualification est réalisée rarement dans certains cas d'allo-immunisation dans les systèmes HLA ou HPA par l'établissement de transfusion sanguine pour rechercher le produit le plus adapté.
CMV négatif	<i>Chez l'adulte, il n'y a pas lieu de prescrire la qualification CMV négatif pour les CP, quels que soient le terrain, l'âge ou la pathologie du patient.</i>

Définition des types de produits transfusés en annexe



Type de produits transfusés

Les concentrés plaquettaires transfusés peuvent être:

Transformation

Irradié *	<ul style="list-style-type: none"> déficit immunitaire congénital cellulaire greffé de CHS (1 semaine avant la greffe, puis pendant au moins 3 mois en cas de greffe autologue et au moins 1 an en cas de greffe allogénique) dons intra-familiaux Patients traités par analogue des purines et pyrimidines
Déplasmatisé	<ul style="list-style-type: none"> déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital (effet indésirable receveur de grade de sévérité 3 de la classification de l'hémovigilance) antécédents d'effets indésirables receveurs allergiques de grade de sévérité inférieur, dès lors qu'ils sont répétés et deviennent un obstacle à la transfusion
Réduction de volume	<i>Pas d'indication chez l'adulte</i>
Cryoconservé	<ul style="list-style-type: none"> groupes rares utilisation exceptionnelle dans le but de répondre à une difficulté majeure d'approvisionnement.

*Les plaquettes distribuées par l'EFS bénéficient d'un traitement par AMOTOSALEN équivalent irradié

Copyright AFSOS, version validée du 07/04/2022

Définition des types de produits transfusés en annexe



Définition des transfusions

La transfusion prophylactique a pour but de prévenir la survenue d'une hémorragie.

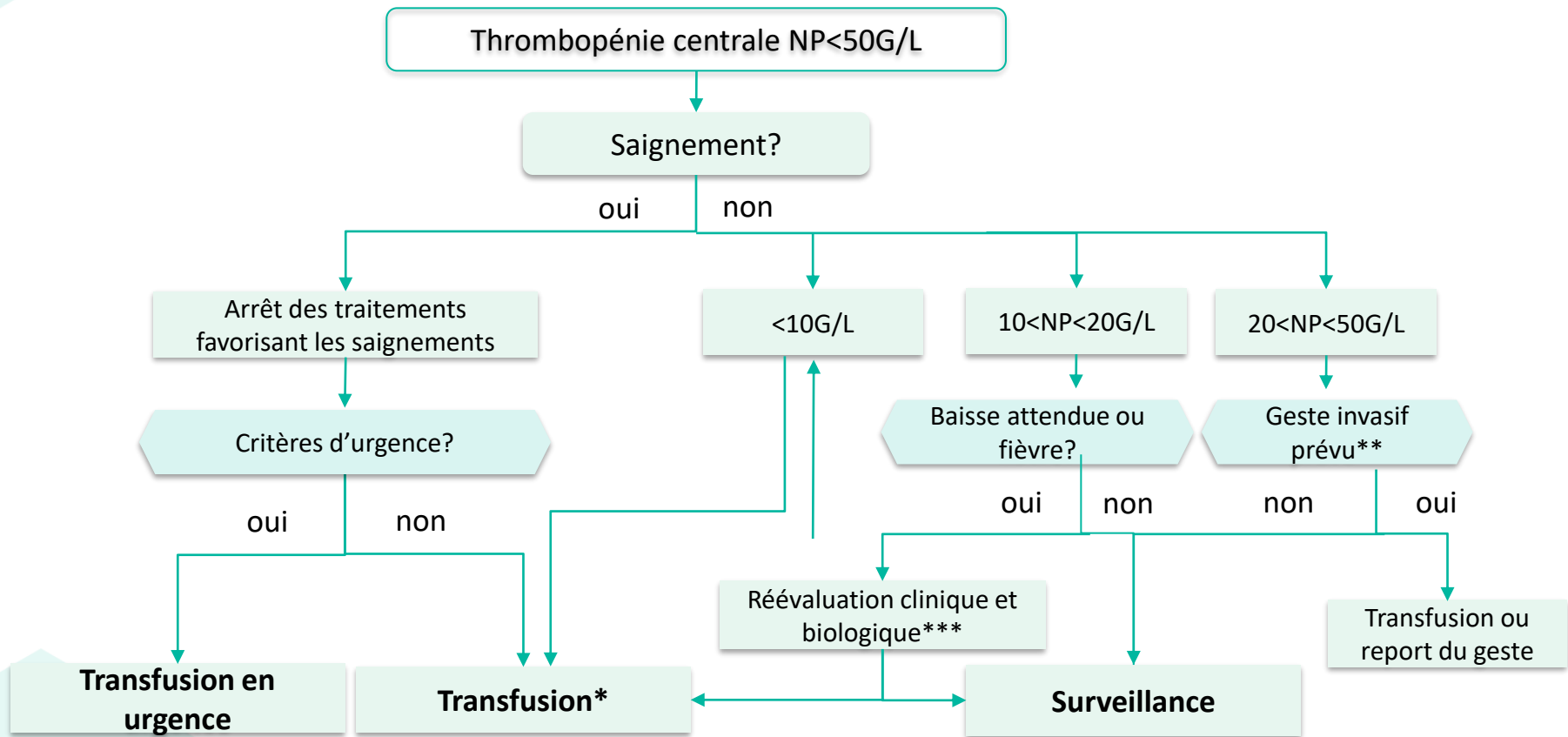
La transfusion curative a pour but de corriger une hémorragie.

-Indications :

- hémorragie extériorisée quel qu'en soit le siège ;
- purpura pétéchial et ecchymotique extensif ;
- hématome extensif, douloureux ou compressif (attention aux hématomes profonds : exemple hématome du psoas);
- hémorragie rétinienne (à différencier de l'hématome sous-conjonctival);
- bulle hémorragique buccale ou franches gingivorragies ;
- déglobulisation rapide ;
- suspicion d'hémorragie cérébrale.
- A moduler en fonction de la prise éventuelle d'anti-coagulant par le patient (cf référentiel cancer et thrombose, diapo 12).



Indication d'une transfusion plaquettaire dans la thrombopénie centrale



* A pondérer au contexte clinique et projet thérapeutique

**ponction lombaire, biopsie médullaire, cathéter central, endoscopie digestive et biopsie, endoscopie bronchique et lavage bronchoalvéolaire ou brosse, ponction biopsie hépatique, ponction transbronchique, avulsions dentaires,....

***: Le rythme de la surveillance clinico-biologique est à adapter au contexte clinique et social du patient.



Evaluation de l'efficacité Transfusionnelle

Efficacité transfusionnelle :

- Clinique : Arrêt des saignements suite à la transfusion
- Biologique : Calcul du rendement Transfusionnel :

► Le Rendement Transfusionnel Plaquettaire (RTP):

$$\text{RTP} = \frac{[\text{NP}_{\text{après Transfusion}} - \text{NP}_{\text{avant Transfusion}}] \times \text{poids (kg)} \times 0.075}{\text{Nombre de Plaquettes Transfusées (}\times 10^{11}\text{)}}$$

▪ Le « Corrected Count Increment » (CCI)

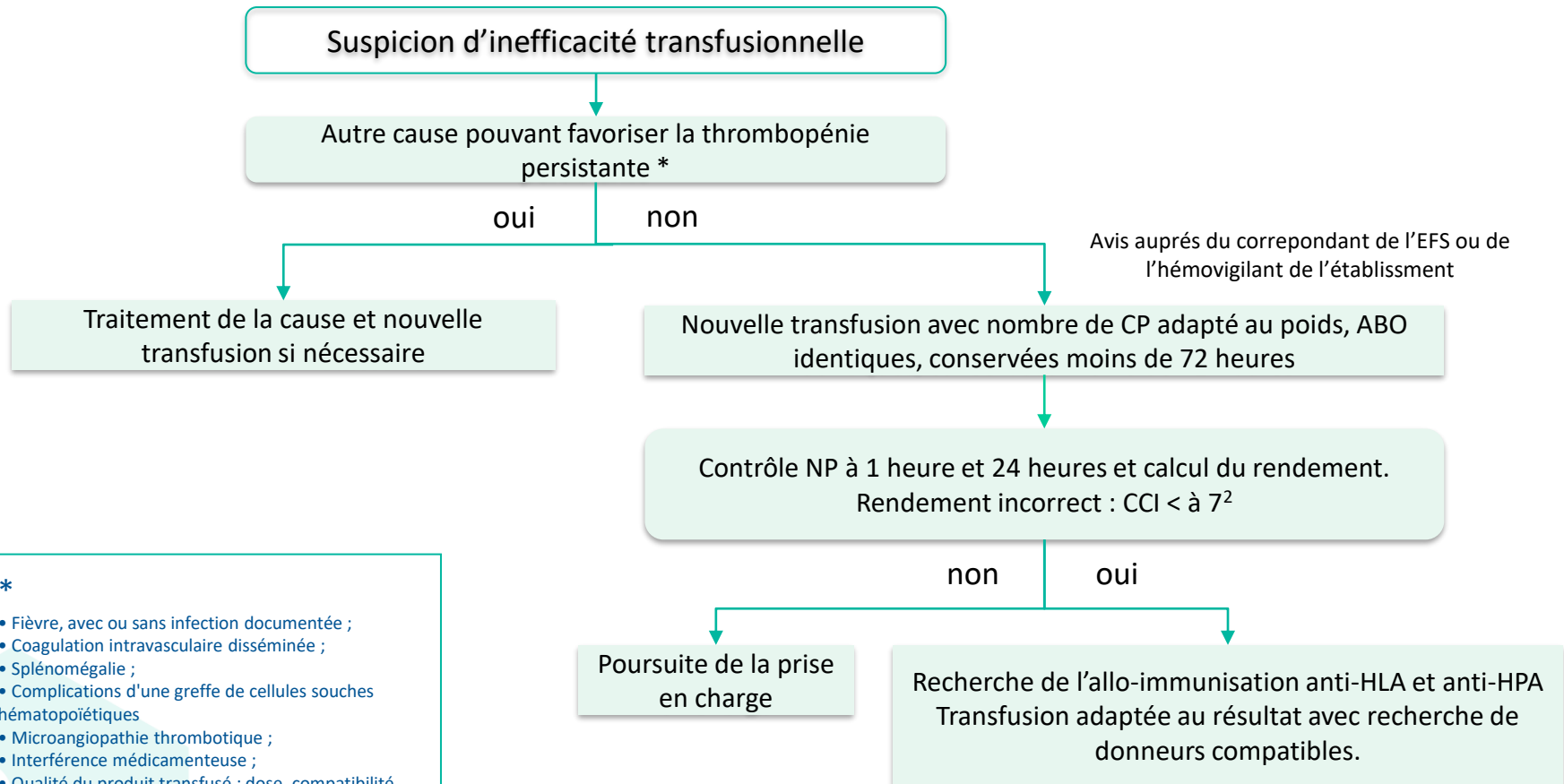
$$\text{CCI} = \frac{[\text{NP}_{\text{après Transfusion}} - \text{NP}_{\text{avant Transfusion}}] \times \text{SC (m}^2\text{)} \times 100}{\text{Nombre de Plaquettes Transfusées (}\times 10^{11}\text{)}}$$

Inefficacité Transfusionnelle :

Définition : Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire est constatée sur le plan clinique par la persistance de saignement malgré la transfusion ou sur le plan biologique par un mauvais rendement transfusionnel évalué 1 à 24 heures après une 2^{ème} transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO identiques, Conservées moins de 72 heures, avec le RTP <0,2 ou un CCI < à 7



Conduite à tenir devant une suspicion d'Inefficacité Transfusionnelle



- ***
- Fièvre, avec ou sans infection documentée ;
 - Coagulation intravasculaire disséminée ;
 - Splénomégalie ;
 - Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques
 - Microangiopathie thrombotique ;
 - Interférence médicamenteuse ;
 - Qualité du produit transfusé : dose, compatibilité ABO et durée de conservation.



Thrombopénie chez les sujets âgés

- **Diagnostic** : Pas de spécificité de cette population
- **Bilan étiologique** :
 - Prévalence augmentée de syndrome myélodysplasique. En cas de thrombopénie associée à une anémie et en l'absence d'hémolyse :
 - Indication de réaliser un myélogramme.
 - Interactions médicamenteuses : Population également plus souvent polymédiquée et polyopathologique, entraînant parfois des étiologies mixtes aux thrombopénies et notamment des étiologies médicamenteuses
- **Traitement et prise en charge** : Les traitements symptomatiques de la thrombopénie chez les sujets âgés sont à adapter aux fragilités des patients



Transfusion plaquettaire en situation palliative avancée

Décision de Transfusion en prise en charge palliative exclusive

Situation ?

Traiter les symptômes de la thrombopénie : saignement chronique

Pallier les effets de la chimiothérapie myéloablatrice

Pallier à un saignement abondant

Éléments de décision :

- État général? Pronostic ? : grabataire, toute fin de vie?
- Arrêt possible des anti-agrégant, anticoagulant
- Autre cause traitable?
- Absence de réponse à une précédente transfusion ?
- Effets secondaires transfusions antérieures?

Préconisations 1

- Décision collégiale (médecins, IDE, patient, famille)
- Décision basée sur les symptômes et non sur un simple chiffre de plaquettes
- Rester en deçà du seuil de l'obstination déraisonnable

Préconisations 2

- Évaluation itérative du rapport bénéfices/ risques
- Caractère révisable et réversible de la décision



Thrombopénies périphériques

5 mécanismes :

- **Destruction plaquettaire par auto-immunité : PTI (Purpura Thrombopénique immunologique)**
- **Destruction plaquettaire par mécanisme immuno-allergique : Héparine, quinine ++**
- **Destruction plaquettaire par mécanisme allo-immun : Allo-Immunsation foeto-maternelle**
- **Consommation excessive de plaquettes :**
 - PTT (Purpura Thrombotique Thrombopénique)
 - CIVD
- **Hypersplénisme**



PTI : définition et généralités

Mécanisme physiopathologique :

- Destruction des plaquettes accélérée par un phénomène auto-immun (+ défaut relatif de production de plaquettes avec taux de TPO anormalement bas au regard de la thrombopénie)

Thrombopénie isolée (< 100 G/l) sans anomalie des autres lignées ni macrocytose.
(NFS + plaquettes sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA)

Frottis sanguin normal

Myélogramme indiqué si

- Age > 60 ans (avec caryotype et/ou FISH)
- Anomalie des autres lignées, anomalie au frottis sanguin
- Organomégalie
- Absence de réponse à un traitement de première ligne

→ **Résultat attendu : Moëlle riche en mégacaryocytes non dystrophiques**



Indications thérapeutiques

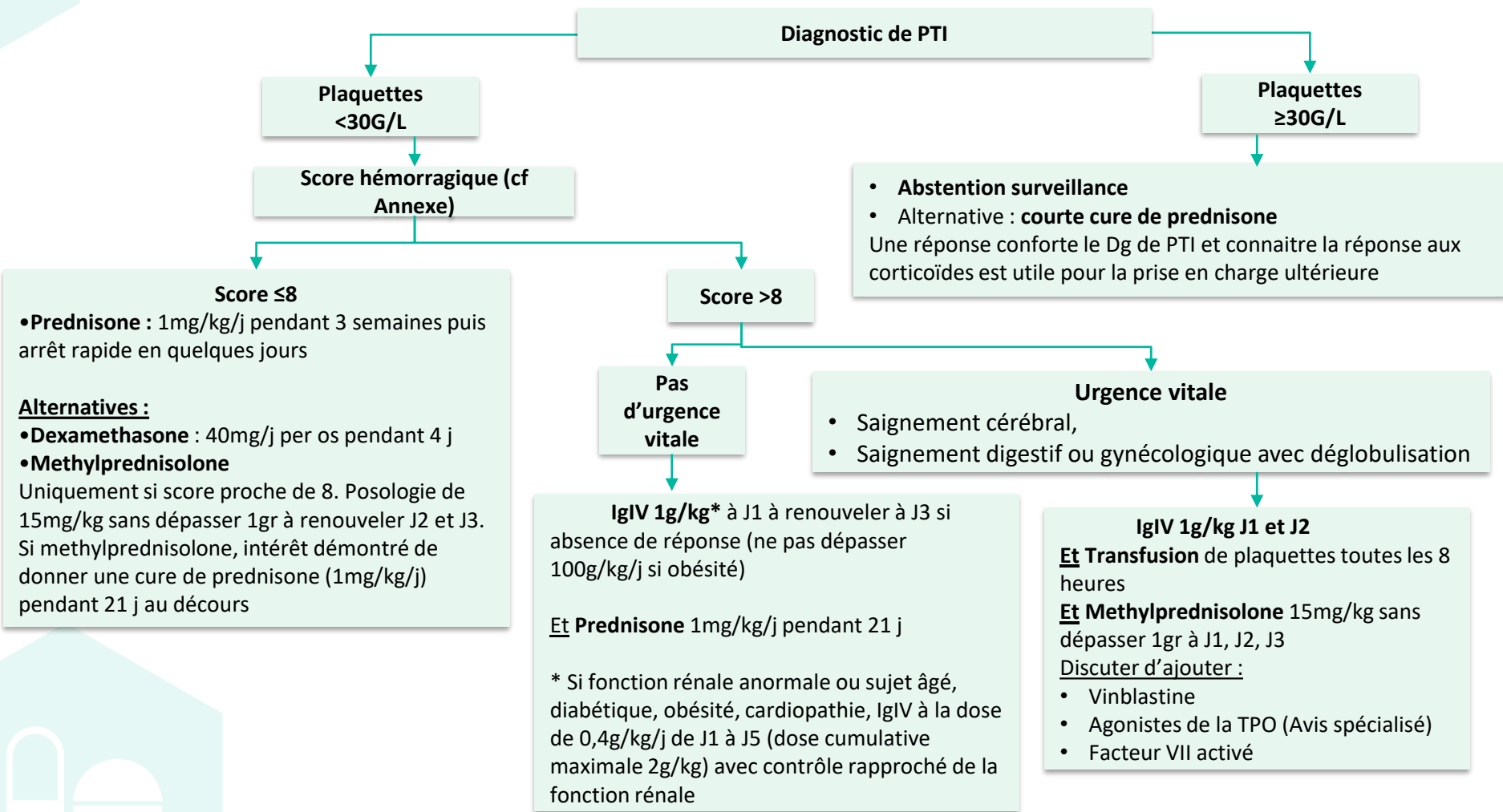
Plaquettes < 30 G/L (Schéma page suivante)

Plaquettes < 50 G/L et > 30G/L

- Saignement actif ou en cas de risque hémorragique
- Prise d'un traitement perturbant l'hémostase (anti-agrégant ou anti-coagulant)
- Existence d'une comorbidité (HTA/IR/malformation vasculaire connue...)
- Age > 70 ans
- Avant un geste chirurgical
- En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement



Traitement de la 1ère ligne au cours du PTI de l'adulte (incluant la prise en charge des situations d'urgence)





La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) : Définition et clinique

- **Anomalie de l'hémostase caractérisée par l'activation de la coagulation intravasculaire systémique (préalable au dépôt des plaquettes et de la fibrine), entraînant à la fois des thromboses, et à la fois la consommation des protéines de la coagulation, à l'origine de saignements.**
- **Clinique :**
 - Coagulopathie insidieuse et persistante initialement asymptomatique.
 - Une fois symptomatique, on retrouve dans 40% des cas des saignements importants (tumeur, métastases) ; dans 70% des cas des thromboses (veineuses, artérielles, endocardite thrombotique non-bactérienne).
 - Possible tableau d'AVC hémorragiques multifocaux faisant suite à des micro-emboles.
- **La prise en charge doit être adaptée au projet global de soins.**



La CIVD : Bilan biologique

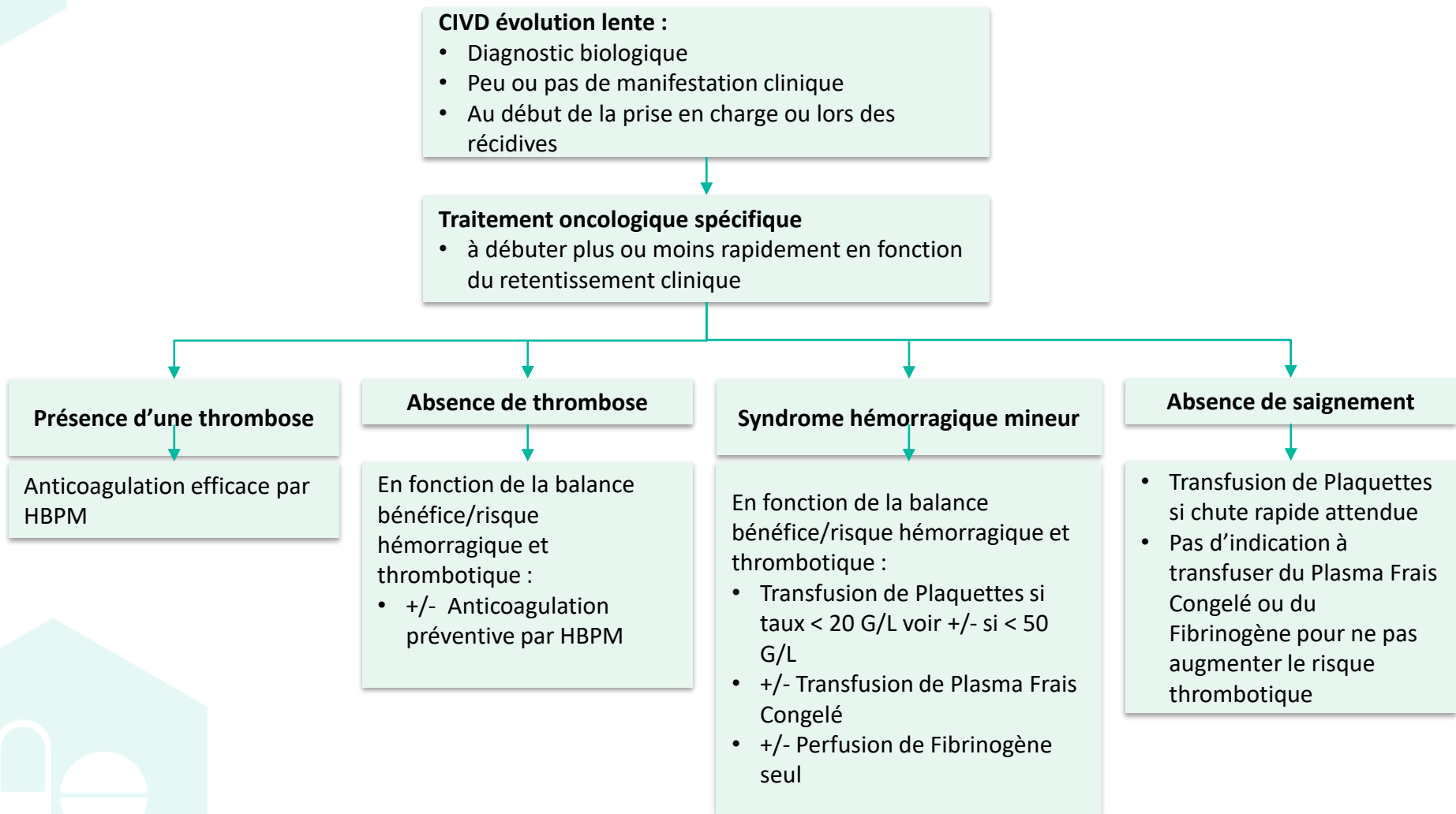
- Biologie :**

	CIVD évolution lente	CIVD évolution rapide
Plaquettes	↓	↓↓
TP %	↓ ou N	↓
TCA (ratio)	↑ ou N	↑
Co-facteurs de coagulations (II, V, VII, X)	↓ ou N	↓
Fibrinogène	↓ ou N	↓
D-Dimères	↑	↑↑
Manifestation clinique principale	thrombose	saignement important +/- thrombose

NB : les tests de coagulation totale (TEG/ROTEM) permettant d'analyser si la situation globale est en faveur d'une hyper ou hypo coagulation ne sont pas actuellement recommandés en oncologie.



La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée





La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CIVD évolution rapide :

- Diagnostic biologique
- Manifestations cliniques majeures
- Au début de la prise en charge ou lors des récurrences
- Urgence vitale
- Avis réanimation

Traitement oncologique spécifique

- à débiter en urgence

Présence d'une thrombose

Anticoagulation par HBPM ou HNF (curatif ou préventif) à adapter au syndrome hémorragique et à l'importance de la thrombose

Absence de thrombose

- Très rare
- Anticoagulation par HBPM ou HNF (préventif) à adapter au syndrome hémorragique

Syndrôme hémorragique majeur

- Transfusion de Plaquettes si taux < 50 G/L
- Transfusion de Plasma Frais Congelé
- Perfusion de Fibrinogène seul

Absence de saignement

- Exceptionnel
- Transfusion de Plaquettes si chute rapide attendue
- Pas d'indication à transfuser du Plasma Frais Congelé ou du Fibrinogène pour ne pas augmenter le risque thrombotique



La MAT

Syndrome clinico-biologique associant:

- Anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes, test de Coombs négatif)
- Thrombopénie périphérique (tout grade)
- Défaillances d'organe de sévérité variable par formation de thrombi dans la microcirculation

Signes cliniques et complications :

Généraux	Cardiovasculaires	Pulmonaires	Rénales
<ul style="list-style-type: none"> - Asthénie - Douleurs - Anxiété - Perte d'autonomie 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome coronarien aigu - MTEV - Cardiomyopathie - CIVD - HTA 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Hémorragie pulmonaire - Œdème pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Elévation créatinine - Œdèmes - HTA maligne - Insuffisance rénale - Dialyse - Transplantation

Hématologiques	Système nerveux central	Gastro-intestinaux
<ul style="list-style-type: none"> - Hémolyse - Thrombopénie - Hémorragies rétinienne - Transfusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Confusion - Crise comitiale - AVC - Encéphalopathie - Ataxie - Syndrome vestibulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécrose hépatique - Pancréatite - Diabète type 3 - Colite - Diarrhées - Nausées/vomissements - Douleurs abdominales



La MAT

Plusieurs entités:

PTT	SHU	Autres entités
Héréditaire	Typique: STEC	HELLP syndrome
Acquis: secondaire ou idiopathiques	Atypique (aSHU)	Syndrome catastrophique des anti-phospholipides
		HTA maligne
		SHU secondaires: cancers, greffes, médicaments, maladies auto-immunes

PTT : Purpura Thrombotique Thrombopénique

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

HELLP : Hemolysis (hémolyse) Elevated Liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques) Low Platelet count (numération plaquettaire faible)



Démarche diagnostique

Favoriser une prise en charge pluri-disciplinaire : hémostasien, réanimateurs, néphrologues, onco-hématologues

↓ Hb ↓ Plq
↑LDH. ↓ Haptoglobine

MAT

French score:
Plq <30 G/L ET/OU
Creatinine <200 µmol/L

PTT

ADAMTS13 activité <10%,
autoAc anti ADAMTS13

SHU

SHU STEC

Culture/PCR/sérologie Shigatoxine

aSHU

aSHU déficit en cobalamine C

aSHU médicamenteux

aSHU autoimmun

aSHU Pneumococque

aSHU lié au cancer

aSHU infectieux

aSHU post-transplantation

aSHU gravidique

↑ Homocystéine
↓ Méthionine
↑ Acidurie Méthylmalonique
Mutation gène MMACHC

ANCA, Ac anti-nucléaire
Ac anti-ADN, Ac anti-phospholipides
Ac anti-Scl70
ARN polymérase III

Culture S. Pneumoniae
AgU pneumocoque
Test Coombs +

Ac anti facteur H

Hépatite A et C
HIV, CMV, EBV
grippe H1N1

C3, C4, Facteur H, Facteur I
Ac anti Facteur H, FACS CD46
Dosage CFH, CFI, CFB, thrombomoduline
Recherche mutation DGKE

HTA maligne



MAT et cancer

Tableau 2
Microangiopathie thrombotique (MAT) et cancer (d'après [7,10–13,16,18,28–36]).

Paramètres	MAT type I	MAT type II	MAT GCSH	MAT du cancer
Agents et facteurs de risque	Gemcitabine Mitomycine C Cisplatine Doxorubicine liposomale pégylée Bléomycine, 5-Fluoruracil Docétaxel/trastuzumab Daunorubicine/cytarabine	Ligand : bévacicumab, afibercept ITK : sunitinib, sorafénib, cédinab, brivanib, pazopanib, vandétanib	Irradiation corporelle totale, chimiothérapie d'induction, GVH, anticalcineurines, infection virale, <i>sex mismatched donor</i>	Cancers métastatiques, ADK sécréteur de mucine
Délai de survenue	Dose-dépendant ; 6–12 mois	Indépendant de la dose ; à tout moment	En moyenne 3 mois post- greffe (1 mois à années)	Relatif à la progression de la maladie
Évolution	Lésions permanentes, réfractaires à la plasmaphérèse IRC et mortalité élevée (jusqu'à 75 % à 4 mois)	Récupération à l'arrêt du médicament Réintroduction possible	Souvent réfractaire à la plasmaphérèse	Réfractaire ou réponse transitoire au traitement (plasmaphérèse, chimiothérapie) Pronostic réservé
Atteinte d'organe	Souvent systémique (manifestations hématologiques, œdème pulmonaire, détresse respiratoire)	Souvent limitée au rein	Systémique ou limitée au rein	Mime PTT ± CIVD Systémique (manifestations hématologiques, leuko-érythroblastose) Peu d'atteinte rénale
Histologie	Artériolaire et glomérulaire	Glomérulaire	Artériolaire et glomérulaire	Emboles tumoraux dans les vaisseaux

ITK : inhibiteur tyrosine kinase ; GVH : greffon contre hôte ; AGK : adénocarcinome ; IRC : insuffisance rénale chronique ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique ; CIVD : coagulopathie intravasculaire disséminée

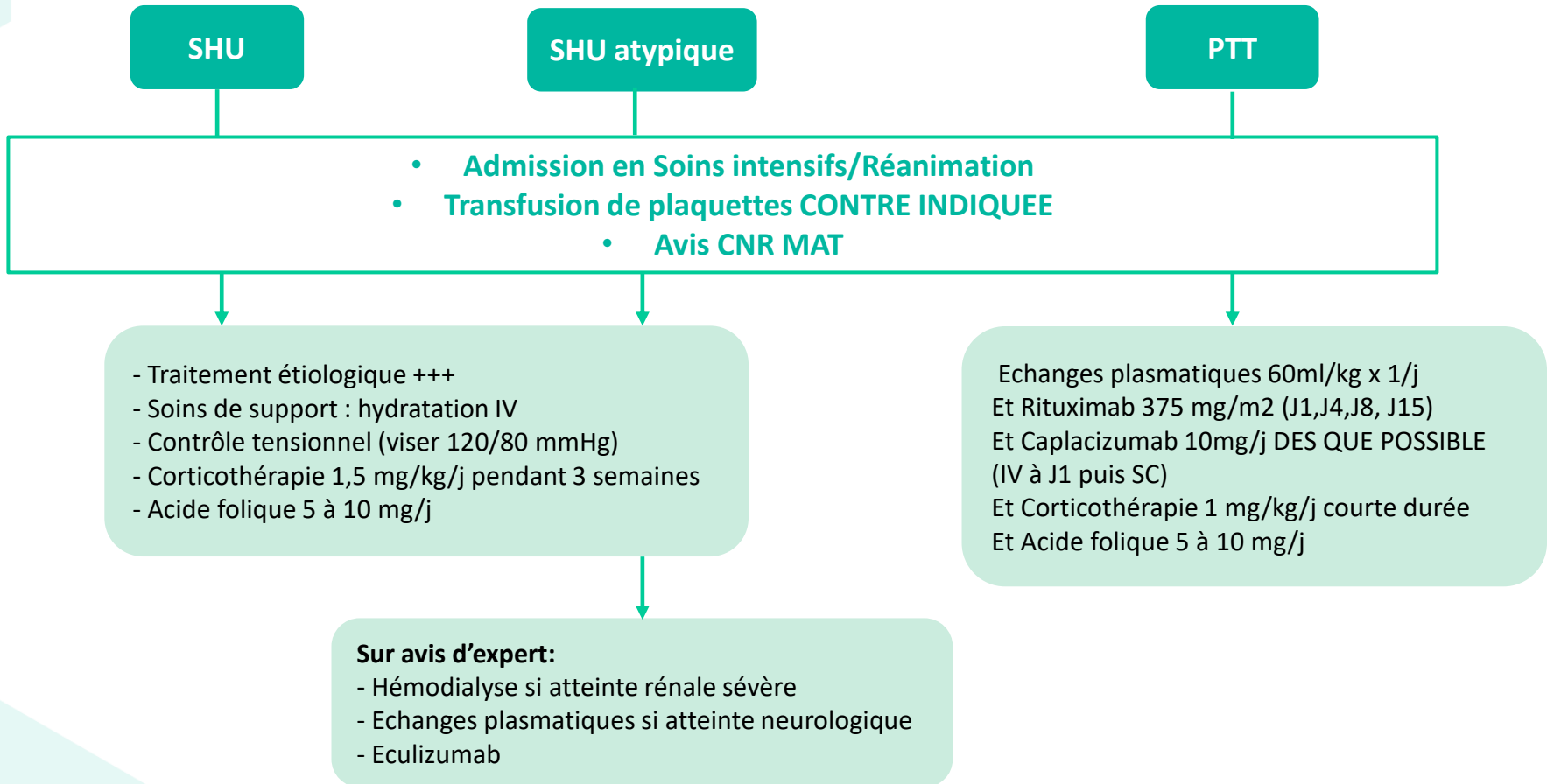


Distinguer MAT associée au cancer et MAT secondaire aux traitements anticancéreux

	MAT post-chimiothérapie	MAT paranéoplasique
AEG, douleurs osseuses	0	+++
HTA	+++	0
Signes respiratoires	++	+
Insuffisance rénale	++	+/-
ADAMTS13	Normale/déTECTable	Normale/déTECTable
Dacryocytes, érythroblastes	0	+++
CIVD	0	++
Traitement	STOP chimio	DEBUTER chimio



Prise en charge thérapeutique





Suspicion et gestion du traitement en cas de TIH

Voir Référentiel AFSOS
« Maladie thromboembolique veineuse
et cancer »



ANNEXES



Foire aux Questions

Que faire face à une thrombopénie chez un patient sous anticoagulant et/ou antiagrégant ?

Avis Experts AFSOS:

- En cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L chez un patient sous anti-coagulant, se référer au référentiel AFSOS Thrombose et cancer.
- Si l'anti-coagulant reste indispensable, privilégier un relai par HBPM en première intention et HNF si insuffisance rénale.
- En cas de thrombopénie chez un patient sous anti-agrégants et afin de limiter les risques hémorragiques, une discussion devra être menée au cas par cas avec les spécialistes des pathologies vasculaires (neurologie et cardiologie).

[Voir Référentiel AFSOS
« Maladie thromboembolique veineuse et
cancer »](#)



Annexe : Définition des types de produits transfusés

Qualification

Phénotypage : Réglementairement, cette qualification s'applique lorsqu'une ou des déterminations d'antigènes sont effectuées, en plus du groupe ABO et de l'antigène RH1 (Rh D). En pratique, dans le cas des CPA (la qualification n'est dans la réalité pas applicable aux MCP), ce sont les phénotypes dans les systèmes HLA ou HPA qui sont concernés par cette qualification.

Compatibilisation : Elle s'applique aux CPA pour lesquels une épreuve directe de compatibilité au laboratoire entre le sérum du receveur et les lymphocytes du donneur (pour le HLA) ou les plaquettes du donneur (pour le HPA) a été réalisée. Cette qualification vient le plus souvent en complément du phénotypage.

Transformation

Irradiation : aux rayons γ de 25 à 45 grays qui permet de détruire les lymphocytes résiduels (du fait de la qualité de la déleucocytation actuelle, cette quantité est très faible). Elle permet de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte.

Déplasmatisation : elle consiste en la soustraction de la majeure partie du plasma par triple centrifugation. Les CP déplasmatisés ont l'inconvénient d'une diminution importante de rendement post-transfusionnel et d'une durée de conservation raccourcie (6 heures après la fin de la transformation).

Réduction de volume : Elle consiste à éliminer aseptiquement, sans lavage, une partie du milieu de suspension (plasma ou mélange plasma/solution additive de conservation) d'un CP. Le volume final est fixé en concertation avec le prescripteur et le médecin ou pharmacien responsable du conseil transfusionnel.

Préparations pédiatriques : ce sont des préparations issues d'un même concentré prélevement qui est fractionné en plusieurs sous-unités qui pourront être transfusées séparément.

Cryoconservation : elle concerne uniquement les groupes rares. La conservation peut durer plus de 10 ans à -80°C et plus de 20 ans à -196°C



Annexe : Score hémorragique PTI

Age > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation	4
Age > 75 ans	5	Ménométrorragies avec perte Hb>2g	10
Purpura cutané localisé*	1	Hémorragie digestive sans perte Hb	4
Purpura ecchymotique localisé*	2	Hémorragie digestive avec perte Hb > 2 g ou choc	15
Purpura pétéchiial 2 localisations (ex : thorax + jambes)*	2		
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4		
Epistaxis unilatérale*	2	Saignement au fond d'œil	5
Epistaxis bilatérale*	3	Hémorragie cérébro-méningée	15
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2		
Bulles hémorragiques endobuccales Et/ou gingivorragies	5		
Hématurie macroscopique	4		
Hématurie macroscopique avec perte Hb > 2 g/dl	10		

D'après Khellaf et al

- L'atteinte la plus sévère détermine le score.
- ➔ **Il est proposé de traiter le patient par Immunoglobuline I.V. lorsque le score est supérieur à 8.**

L'importance de la thrombopénie interprétée isolément est un mauvais reflet de la gravité.
L'élément essentiel est l'importance du syndrome hémorragique.



Références bibliographiques

Texte réglementaire Transfusion :

- *Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS n° 2003-582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel*
- *INSTRUCTION N° DGS/PP4/DGOS/PF2/2021/230 du 16 novembre 2021 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel*

Recommandations :

- *HAS recommandations Octobre 2015 : Transfusion de plaquettes : Produits et indications*
- *NCI-CTCAE v 5.00, November 27, 2017*
- *Charles A. Schiffer et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer : American Society of clinical Oncology clinical Practice Guideline Update, JCO, vol 36: 238-299, January 20, 2018*
- *Pilar Solves Alcaina. Platelet Transfusion : And update on Chammenges and Outcomes, JBM 2020;11 19-26*
- *Hannes Wandt et al. Platelet Transfusion in Hematology, Oncology et Surgery, Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 809-15*

Thrombopénie chez le sujet âgé :

- *Fenaux P et al. Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Ed. John Libbey Eurotext-Hématologie – Collection FMC. 2011.*
- *HAS. Guide ALD. Insuffisance médullaires et autres cytopénies chroniques. Syndromes myélodysplasiques. Janvier 2008.*
- *Aster R. Drug-induced thrombocytopenia In: Michelson AD, editor. Platelets. New York: Academic Press 2007:887-902.*
- *Elalamy I. Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urgences, 24-038-E-10,2005.*

Thrombopénies Périphériques :

- *HAS Recommandations PNDS Octobre 2009*
- *HAS Recommandations Juin 2017 : Purpura Thrombopénique de l'adulte et l'enfant*
- *Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update. Semin Thromb Hemost. 2019 Jun;45(4):342-347. doi: 10.1055/s-0039-1687890. Epub 2019 Apr 30.*
- *Walsh M et al Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. Transfusion. 2020 Oct;60 Suppl 6:S86-S100. doi: 10.1111/trf.16102.*
- *Medhi Khellaf et al. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. The Hematology Journal 2005; 90: 829-832*



Références bibliographiques

MAT:

- Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, Poullin P, Provôt F, Martis N, Presne C, Moranne O, Benainous R, Dossier A, Seguin A, Hié M, Wynckel A, Delmas Y, Augusto JF, Perez P, Rieu V, Barbet C, Lhote F, Ulrich M, Rumpler AC, de Witte S, Krummel T, Veyradier A, Benhamou Y. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):733-742. doi: 10.1182/blood.2020008021. PMID: 33150928; PMCID: PMC7986049.
- Grangé, Coppo . *Néphrologie et Thérapeutique*, 2017
- Hemett OM, Martins F, Descombes E, Betticher D, Hayoz D. Microangiopathie thrombotique: quand le temps presse [Thrombotic microangiopathy: when time is the key factor!]. *Rev Med Suisse*. 2014 Apr 9;10(425):794, 796-803. French. PMID: 24791425.
- Izzedine et al. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2017
- Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 May;8(3):257-60. doi: 10.1517/14740330902942299. PMID: 19505260.
- THJ Goodship et al.: aHUS and C3 glomerulopathy: a KDIGO conference report