



## **Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)**

ou auto-immun (PTAI) est caractérisé par une thrombopénie (plaquettes  $<150 \times 10^9/L$ ) immunologique, associée le plus souvent à un syndrome hémorragique [1].

La présence d'autoanticorps anti-plaquettes qui se fixent sur la membrane plaquettaire rend compte du mécanisme immunologique du PTI. L'anticorps altère la membrane plaquettaire et induit une «hyperdestruction» plaquettaire par les phagocytes mononucléés, en particulier spléniques [2].

Le purpura thrombopénique immunologique peut survenir à tout âge, même chez le sujet très âgé, mais présente deux pics d'incidence maximale chez l'enfant de moins de 10 ans, quel que soit le sexe et chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine.

---

### **CLINIQUE**

On distingue **2 circonstances habituelles de diagnostic** :

1/ Un syndrome hémorragique d'apparition brutale :

1. Le plus souvent cutanéomuqueux :
  - Purpura constitué de pétéchies, correspondant à des petites taches rondes de 1 à 3 mm de diamètre, ne s'effaçant pas à la pression, prédominant aux membres inférieurs mais pouvant s'étendre sur l'abdomen, le thorax voire sur la face.
  - Ecchymoses spontanées ou survenant après des traumatismes minimes
  - Bulles hémorragiques de la cavité buccale
  - Epistaxis volontiers bilatérales
  - Ménométrorragies
  - Gingivorragies spontanées ou provoquées (brossage de dents)
2. Rarement viscéral (touchant un organe) habituellement lorsque le chiffre de plaquettes est très bas ( $< 10 \times 10^9/L$ ) :
  - Hématurie, hémorragies digestives, hémorragies rétiniennes, hémorragies méningées et/ou cérébrales. Les hémorragies viscérales font toute la gravité de la maladie mais sont rares.
  - Le risque d'hémorragie cérébro-méningée est évalué à 1 % au moment du diagnostic.

2/ Une découverte fortuite devant une prise de sang faite en préopératoire ou dans une autre indication.

À l'interrogatoire, on notera :

- La prise récente de médicaments inducteurs de thrombopénie,
- parfois un banal épisode infectieux précédant de quelques semaines la thrombopénie
- L'ancienneté de la thrombopénie en récupérant d'éventuelles numérations antérieures
- la notion d'un syndrome hémorragique spontané ou provoqué.
- la notion d'une thrombopénie familiale (thrombopénie constitutionnelle?).

L'examen clinique d'un patient ayant un PTI est normal en dehors du syndrome hémorragique.

On note, en particulier, l'absence de fièvre ou de splénomégalie.

On recherchera les signes d'une maladie associée : lupus, infection par le VIH par exemple.

---

## Examens biologiques à demander

1/ Les examens biologiques indispensables :

1. **La numération plaquettaire :**

La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes  $< 150 \times 10^9/l$ .

2. Si le patient n'a aucune manifestation hémorragique : il faut **éliminer une fausse thrombopénie** liée à la présence d'agrégats en présence d'EDTA. La numération plaquettaire doit donc être vérifiée au moindre doute sur sang capillaire non anticoagulé ou sur un tube citraté.

3. La **Numération Formule Sanguine (NFS)** et l'analyse du **frottis sanguin** sont par ailleurs normaux.

1. Bien regarder la Numération formule sanguine :

- Les autres lignées sont normales
- Le taux d'hémoglobine est habituellement normal sauf en cas d'anémie par carence martiale suggérant une thrombopénie ancienne du fait d'hémorragies importantes. Il n'y a en revanche pas de macrocytose orientant vers une hémolyse associée ou une thrombopénie centrale en rapport avec un syndrome myélodysplasique
- Rechercher un syndrome mononucléosique dans le cas d'une thrombopénie virale.

2. L'analyse du frottis sanguin par l'hémobiologiste est indispensable à la recherche :

- De schizocytes dont la présence en grand nombre orienterait vers une microangiopathie thrombotique ou une carence en vitamine B12
- De cellules blastiques orientant vers une leucémie aigue

4. **L'étude de l'hémostase** comprenant une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activée (TCA), et le dosage du fibrinogène est normale.

5. La détermination du **groupe sanguin avec recherche d'agglutinines** irrégulières doit être réalisée, surtout si la thrombopénie est profonde et qu'il existe un syndrome hémorragique marqué.

6. **Le myélogramme**

La réalisation d'un myélogramme, le plus souvent par ponction sternale, n'est pas systématique [1, 2]. Les indications formelles sont :

- Age supérieur à 60 ans
- Anomalie des autres lignées ou d'une anomalie sur le frottis sanguin
- Organomégalie (splénomégalie, ganglions)
- Pour certains, avant splénectomie (pas de consensus)
- Absence de réponse franche aux corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

7. Il montre dans le PTI : une moelle normale et riche en mégacaryocytes qui sont présents à tous les stades de maturation. Les autres lignées cellulaires sont normales, éliminant le

diagnostic d'hémopathie maligne. Le myélogramme peut être réalisé sans problème même lorsque la thrombopénie est majeure.

8. **Autres examens** importants :

- Les sérologies VIH avec recherche de l'antigène p24 et des hépatites B et C
- Le dosage pondéral des immunoglobulines
- Recherche d'anticorps anti-nucléaires

2/ Les examens non systématiques :

- La recherche d'anticorps anti-plaquettes
- La durée de vie des plaquettes
- La recherche d'une dysthyroïdie : TSHus
- La biopsie médullaire
- Les sérologies EBV, CMV, rubéole, Parvovirus B19
- Test de Coombs direct
- Recherche d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipides, anticoagulant circulant de type lupique)
- Le volume plaquettaire

3/ Les examens d'intérêt discuté ou de recherche :

Certains examens pourraient en théorie être utiles au diagnostic de PTI mais ils n'ont pas cependant été suffisamment évalués.

- Dosage de la thrombopoiétine (TPO),
- Le compte des plaquettes réticulées

---

## Comment faire le diagnostic de PTI ?

1/ le PTI est un **diagnostic d'élimination**.

2/ Il faut éliminer tous les diagnostics différentiels de thrombopénie :

	<b>Diagnostics à éliminer</b>	<b>Examens à demander</b>
<b>En Urgence</b>	<b>Leucémie aigue</b> <b>CIVD</b> <b>Microangiopathie Thrombotique</b> <u>Si fièvre</u> : Paludisme, sepsis <b>Médicaments</b>	<b>Frottis sanguin, myélogramme</b> <b>TP, fibrinogène, DDimeres</b> <b>Schizocytes, LDH, Haptoglobine</b>  <b>Frottis goutte épaisse, Hémocultures, ECBU</b>  <b>Interrogatoire</b>
Dans un deuxième temps	<b>Hypersplénisme</b>  <b>Syndrome des Antiphospholipides</b>  <b>Lupus</b>  <b>Dysthyroidie</b>  <b>Myélodysplasie</b>	<b>Echographie abdominale</b> avec doppler portal +/- fibroscopie gastrique à la recherche de Varice oesophagienne  <b>Anticoagulant circulant, anticardiolipides</b>  <b>Facteurs antinucléaires, anti DNA, anti ECT</b>  <b>TSHus</b>  <b>Myélogramme avec caryotype</b>

3/ Au terme des examens ci-dessus et sur les données de l'examen clinique, on pourra classer la thrombopénie dans la plupart des cas (voir tableau ci-dessous). Dans les cas difficiles, un test thérapeutique par corticoïdes et/ou IgIV peut permettre de trancher.

	<b>Splénomégalie Adénopathies</b>	<b>Anomalie des autres lignées</b>	<b>Présence de schizocytes</b>	<b>Hémostase</b>	<b>Myélogramme</b>
<b>Centrale</b>	Possible	OUI +++	Non le +souvent	Nle(ou CIVD)	Anormal
<b>Consommation</b>	Possible	Variable	OUI si MAT	CIVD	Normal
<b>Séquestration</b>	Oui Grosse rate	OUI +++	NON	Nle ou IHC*	Normal
<b>PTI</b>	NON	NON+++	NON	NON	NON

\* IHC : Insuffisance Hépatocellulaire

---

## EVOLUTION DU PTI

Deux formes de PTI : aigu et chronique :

### Le PTI aigu

Très fréquent chez l'enfant (80 % des cas), il se déclare le plus souvent quelques jours à quelques semaines après une infection virale accompagnée d'un exanthème ou d'une infection des voies respiratoires supérieures (exceptionnellement après une vaccination).

La thrombopénie peut être sévère et s'accompagner d'un syndrome hémorragique préoccupant pendant quelques semaines. Le risque de décès par hémorragie mortelle est inférieur à 1 %. La guérison spontanée s'observe en règle en 2 à 6 semaines, exceptionnellement en plus de 6 mois.

### Le PTI chronique

Il est défini par une évolution de la thrombopénie supérieure à 6 mois ; la probabilité de guérison au delà de ce délai devient très faible (moins de 5 %). Il s'observe surtout chez l'adulte (70% des cas). Le syndrome hémorragique inaugural est souvent modéré ou plus rarement important et de début très brutal. Il peut également s'agir de la découverte fortuite d'une thrombopénie parfois profonde lors d'un examen systématique. Le

### PTI chronique réfractaire

Le PTI chronique est dit «réfractaire» (<30.000 plaquettes/mm<sup>3</sup>) s'il est résistant aux différents traitements, en particulier à la splénectomie. C'est dans ces rares cas (moins de 10 % des patients) qu'il existe une surmortalité par rapport à la population générale. Une intensification thérapeutique, et en particulier le recours à des traitements immunosuppresseurs, peut alors être justifiée.

---

## TRAITEMENT

La stratégie thérapeutique — choix des traitements et rapidité d'institution — sera adaptée à la gravité du syndrome hémorragique et/ou à la profondeur de la thrombopénie ainsi qu'au terrain (âge, sexe, pathologies associées...).

Les objectifs du traitement varient selon le stade de la maladie.

## 1/ A la phase aiguë :

**On ne traite les patients qu'en dessous de 30.000 plaquettes/mm<sup>3</sup> (seuil plus haut si patients âgés, AVK, aspirine, chirurgie).**

L'**objectif** est de faire remonter le plus rapidement possible le chiffre de plaquettes afin de mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique en espérant une guérison au cours des 6 premiers mois d'évolution. A ce stade, le traitement repose surtout sur les **corticoïdes et/ou les Immunoglobulines Intraveineuses (IgIV)** dont les indications respectives sont conditionnées par l'intensité du syndrome hémorragique (voir score hémorragique et stratégie thérapeutique du PTI en urgence à la fin de ce document) et la notion d'une réponse préalable à l'un ou l'autre de ces 2 traitements.

**Les transfusions de plaquettes** ne sont indiquées que dans les exceptionnelles formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel car les plaquettes transfusées sont quasi immédiatement détruites par l'autoanticorps antiplaquette.

**Les corticoïdes** peuvent être administrés per os à la dose de 1 mg/kg/j, ou à forte dose soit per os sous la forme de dexaméthasone à la dose de 40 mg/j pendant 4 jours soit par voie veineuse (Bolus de Solumédrol®) à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 1 g pendant 3 jours suivi d'une corticothérapie per os. Il n'y a pas lieu de prolonger la corticothérapie au delà de 3 à 6 semaines car il est démontré qu'elle n'influence pas l'histoire naturelle du PTI.

**Les IgIV** sont le traitement de référence dans les formes les plus sévères [3-5]. Il est démontré que l'administration simultanée de prednisone par voie orale pendant 21 jours au décours de l'administration d'IgIV prolonge de manière significative la durée de la réponse[4].

### Schéma thérapeutique

**J1 : 0,8 g/kg (enfant) à 1 g/kg (adulte)**

**J3 : renouveler éventuellement  
en cas d'échec : 0,8 à 1 g/kg**

**Les immunoglobulines polyclonales anti-D** pourraient constituer une alternative aux IgIV mais sont actuellement difficilement disponibles en France.

## 2/ Lorsque le PTI a une évolution chronique

Le PTI chronique est défini par une durée d'évolution > 6 mois. Au delà de ce délai, il est en effet bien démontré que la probabilité de guérison spontanée est très faible. Le but du traitement est ici d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au minimum au delà d'un seuil de 30 à 50 x 10<sup>9</sup>/l.

**La splénectomie** est le traitement de référence car le plus efficace du PTI chronique (environ 70 % de guérison). La **disulone** [6] ou le **danatrol** [7] sont utilisés dans l'attente de la splénectomie ou en cas d'échec de cette dernière. Les anti-CD20 sont proposés en cas d'échec de la splénectomie [8] avec des résultats préliminaires très encourageants.

**L'anti-CD20** pourrait être une alternative à la splénectomie avec un taux de succès attendu de 40% à 1 an.

Les immunosuppresseurs sont réservés aux rares formes chroniques réfractaires à la splénectomie.

On retiendra principalement :

La **vincristine**, la **vinblastine**, l'**azathioprine**, le **cyclophosphamide**, la **cyclosporine**, ou plus récemment le **mycophénolate mofetil** [9, 10]. L'association d'immunosuppresseurs voire l'**autogreffe de moelle osseuse** [11] ont enfin été proposées dans les exceptionnelles formes graves résistant à tous les autres traitements. Aucune donnée ne permet cependant d'affirmer l'efficacité de ces différentes thérapeutiques pour lesquelles aucune étude contrôlée n'est

disponible. Il faut également souligner que ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires graves. Ils doivent donc être réservés aux formes graves de PTI définies par un chiffre de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  associé à un syndrome hémorragique.

Une nouvelle voie thérapeutique pourrait être représentée par les **agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO)**. Plusieurs molécules sont actuellement en développement.

Les résultats préliminaires suggèrent que ces traitements seraient actifs chez plus de 70% des patients atteints de PTI chronique [12]. Ils n'ont cependant qu'un effet purement suspensif et des interrogations subsistent quant à leur innocuité en cas d'utilisation prolongée.

A tous les stades de la maladie, la prévention des accidents hémorragiques sera systématique :

- Proscrire les médicaments interférant avec les processus de l'hémostase primaire, tous gestes à risque hémorragique non indispensables
- Eviter les sports violents et les activités professionnelles à risque de traumatisme

## REFERENCES

1. Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 995-1008.
2. Cooper N, Bussel J: The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133(4): 364-74.
3. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al.: Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344(8924): 703-7.
4. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al.: Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9300): 23-9.
5. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, et al.: Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2(8453): 464-8.
6. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al.: Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997; 97(2): 336-9.
7. Andres E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumariou A, Maloisel F: Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging* 2003; 20(11): 841-6.
8. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98(4): 952-7.
9. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol* 2005; 75(1): 60-4.
10. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB: Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006; 81(1): 19-25.
11. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al.: High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101(1): 71-7.
12. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al.: AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355(16): 1672-81.

## Score hémorragique (d'après Khellaf et al, Hematologica 2005,90(6),829-32)

C'est la gravité des manifestations hémorragiques et le terrain qui conditionnent les indications thérapeutiques et non le chiffre de plaquettes en soulignant que les accidents hémorragiques graves sont exceptionnels lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à  $20 \times 10^9/l$ . Nous avons élaboré un score hémorragique tenant compte de ces différentes données afin de poser au mieux les indications respectives d'un traitement par IgIV ou corticoïdes. Il est ainsi proposé de traiter le patient par IgIV lorsque le score est supérieur à 8.

Age		Utérus	
Age > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation*	4
Age > 75 ans	5	Ménométrorragies avec – 2 g d'Hb*	10
Peau		Tube digestif	
Purpura cutané localisé*	1	Hémorragie digestive sans perte Hb*	5
Purpura ecchymotique localisé*	2		
Purpura pétéchial 2 localisations (ex : Thorax+jambes)*	2	Hémorragie digestive avec – 2g Hb ou choc*	15
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4		
Muqueuses		Vessie	
Epistaxis unilatérale*	2	Hématurie macroscopique*	4
Epistaxis bilatérale*	3	Hématurie macroscopique avec perte Hb > 2g/dl*	10
Lésion purpurique intrabuccale isolée*	2	Système nerveux central	
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies*	5		
*L'atteinte la plus sévère détermine le score		Saignement au fond d'œil*	5
		Hémorragie cérébro-méningée*	15