

THROMBOPENIES AUTO-IMMUNES

Ces recommandations s'appliquent aux purpuras thrombopéniques auto-immuns (PTAI) qu'ils soient isolés ou satellites d'une autre affection.

A - INCIDENCE

L'incidence des thrombopénies auto-immunes est évaluée autour d'un cas pour 10.000 personnes et par an, au moins 50% des cas survenant chez l'enfant. L'incidence de la mortalité de la thrombopénie est imprécise mais probablement inférieure à 2% ; la moitié des décès survenant dans les semaines qui suivent le diagnostic, l'autre moitié chez des patients présentant une thrombopénie auto-immune réfractaire aux thérapeutiques.

B – DIAGNOSTIC

Il est posé par exclusions devant une thrombopénie le plus souvent isolée, sans autre anomalie de l'hémogramme après examen attentif du frottis sanguin par le biologiste, un myélogramme montrant une moëlle normale et riche en mégacaryocytes, l'absence d'autres anomalies de l'hémostase ou de la coagulation et l'absence de splénomégalie. Lorsque la thrombopénie est de découverte fortuite et qu'il n'existe aucune manifestation hémorragique, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une fausse thrombopénie par agglutination in vitro, liée à un anticorps uniquement actif lorsque les plaquettes sont prélevées sur EDTA, et effectuer une numération sur tube citraté ou sur sang capillaire. La pratique du myélogramme peut pour certains être limitée aux sujets âgés (plus de 60 ans) et/ou lorsqu'il existe une autre anomalie de l'hémogramme ou une absence de réponse au traitement de première intention. La morphologie des plaquettes est normale, en dehors d'une augmentation possible du volume plaquettaire moyen. La recherche d'anticorps anti-plaquettes, sauf cas particulier, n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de purpura thrombopénique auto-immun. Il convient toujours de rechercher la responsabilité dans la thrombopénie d'une prise médicamenteuse et/ou d'une transfusion (purpura post-transfusionnel).

C – PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie est due à la présence d'un auto-anticorps, le plus souvent IgG, qui se fixe sur la membrane des plaquettes et entraîne leur destruction par les phagocytes mononucléés, en particulier spléniques. La thrombopoïèse est le plus souvent normale ou augmentée mais peut être diminuée dans environ 30% des cas du fait de l'interaction de l'auto-anticorps avec les mégacaryocytes.

D – BILAN

Outre les examens nécessaires au diagnostic, la réalisation des examens suivants est recommandée :

- recherche d'anticorps anti-nucléaires et anti-SSA et, en cas de positivité, d'anticorps anti-DNA et anti-ECT, à la recherche d'un lupus érythémateux aigu disséminé ou d'une autre connectivite associée.
- sérodiagnostics à la recherche d'une infection par le VIH ou le VHC.
- dosage de la TSH en cas de signes, mêmes discrets, de dysthyroïdie,
- recherche d'anticorps anti-phospholipides (recherche d'anticoagulant circulant lupique et d'anticorps anticardiolipines) surtout en présence d'antécédents d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements à répétition, dans l'hypothèse d'un syndrome des anti-phospholipides.
- électrophorèse des protides et/ou dosage pondéral des IgG-A-M (dépistage d'un déficit immunitaire commun variable).

E – EVOLUTION

Deux modes évolutifs du purpura thrombopénique auto-immun peuvent être observés :

1. le purpura aigu est fréquent chez l'enfant (70 à 80% des cas), s'accompagne souvent d'un syndrome hémorragique important au moment du diagnostic et évolue vers la guérison complète, sans rechute, avec ou sans traitement par corticoïdes ou immunoglobulines, en quelques jours à six mois (les guérisons spontanées après 6 mois, chez les sujets non splénectomisés, sont exceptionnelles).
2. le purpura chronique survient plus fréquemment chez l'adulte (60 à 70% des cas), a un début plus volontiers insidieux et nécessite, pour obtenir une guérison complète, la mise en œuvre de thérapeutiques autres que les corticoïdes et les immunoglobulines.

Le syndrome hémorragique est en règle limité à un purpura, des ecchymoses et/ou des saignements muqueux (épistaxis, bulles hémorragiques endo-buccales, méno-métrorragies), et survient essentiellement chez des malades ayant moins de $20 \times 10^9/l$, voire moins de $10 \times 10^9/l$, plaquettes. Il peut être évalué par l'appréciation d'un score. Un accident hémorragique grave (hémorragie méningée, hémorragie des gaines nerveuses ou hémorragie digestive) est presque toujours précédé par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

F – TRAITEMENT

- Du fait de l'impossibilité de différencier a priori les malades qui vont évoluer sur un mode aigu ou chronique, le traitement sera en règle initialement limité aux corticoïdes et aux immunoglobulines à fortes doses pendant, au moins, les six premiers mois d'évolution.
- Seuls les malades ayant moins de $50 \times 10^9/l$ (voire $30 \times 10^9/l$) plaquettes seront traités.
- L'existence d'un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux justifie un traitement. L'abstention thérapeutique peut être proposée aux malades asymptomatiques.

- Un traitement par corticoïdes (1 mg/kg/j de prednisone pendant 3 semaines à 2 mois avec diminution puis arrêt progressif) est la règle au début de la maladie. Un traitement par immunoglobulines polyvalentes à fortes doses (1 g/kg à J1 éventuellement renouvelé à J3 en cas d'inefficacité) ou par corticoïdes à fortes doses par voie veineuse sous la forme de bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/j sans dépasser 1 g, 3 jours de suite), associé dans les 2 cas à une corticothérapie par voie orale, est réservé aux patients présentant un syndrome hémorragique sévère car leur action est plus rapide que la prednisone par voie orale.
- La dapsons (100 mg/j), le danazol (50 à 400 mg/j), la corticothérapie par voie orale à forte dose sous la forme de dexaméthasone (40mg/j pendant 4 jours), les immunoglobulines anti-D (50 à 75µg/kg/j) ou en cas d'échec les alcaloïdes de la pervenche (vinblastine) peuvent représenter des traitements alternatifs à cette période de la maladie.
- Sauf dans les rares cas où existe un syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital immédiat, les transfusions de plaquettes n'ont pas de place dans cette pathologie.
- Après au moins 6 mois d'évolution, si les plaquettes restent inférieures à $30 \times 10^9/l$, si le patient ne présente pas de contre-indication et d'autant plus qu'il accuse un syndrome hémorragique, la splénectomie est la règle. Elle est efficace dans 70 % des cas.

Il est impératif de vacciner préalablement à la splénectomie les malades contre le pneumocoque, l'Haemophilus influenzae et, pour certain, le méningocoque, en particulier chez l'enfant. Pour certaines équipes, cette vaccination sera faite après 2 à 4 mois d'évolution du PTAI, dans l'hypothèse où une splénectomie s'avérerait ensuite nécessaire. Une sensibilisation du patient au risque de survenue d'accident infectieux brutal et grave à germe encapsulé est indispensable (remise d'une carte d'information). Un traitement à vie par pénicilline en post-splénectomie est discuté par certains.

- Un traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab (4 injections hebdomadaires de 375mg/m²) peut être une alternative à la splénectomie. La vaccination contre le pneumocoque et l'Haemophilus influenzae est indispensable au moins 15 jours avant la première injection de l'anticorps, si elle n'a pas été réalisée auparavant, au cas où une splénectomie s'avérerait ultérieurement nécessaire.
- D'autres traitements (danazol, ciclosporine, interféron, immunosuppresseurs, polychimiothérapie, plasmaphérèse, autogreffe de moelle osseuse, ...) se sont montrés efficaces dans quelques cas mais doivent être réservés aux malades présentant une thrombopénie sévère, compliquée de syndrome hémorragique, en échec ou en contre-indication des traitements précédents.
- Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, qui visent à augmenter la production médullaire de plaquettes, pourraient dans un avenir proche trouver une place de choix dans cette affection.

G - REPONSE AU TRAITEMENT

- La réponse peut consister en une rémission complète (plaquettes $> 150 \times 10^9/l$), une rémission incomplète [50 (ou 30) $\times 10^9/l < \text{plaquettes} < 150 \times 10^9/l$ avec doublement par rapport au taux initial] ou un échec [plaquettes < 50 (ou 30) $\times 10^9/l$].

- Même si l'objectif est d'obtenir une rémission complète, un taux de plaquettes $> 50 \times 10^9/l$ (ou $30 \times 10^9/l$), stable, est un résultat satisfaisant.

H - EVOLUTION A LONG TERME

- Une rechute peut survenir, habituellement dans les 5 ans qui suivent la rémission, que le malade soit en rémission complète ou incomplète. Son incidence est évaluée à 5 à 10% des malades en rémission complète.
- A l'extrême, le tableau peut être celui d'un PTAI intermittent, tableau où se succèdent, à intervalles irréguliers, des périodes de rémission (complète ou incomplète) et de rechute, habituellement sensibles aux traitements par corticoïdes ou immunoglobulines à fortes doses. Cet état signe l'existence d'une thrombocytolyse compensée, situation où existe à la fois une augmentation de la destruction de plaquettes et de la production médullaire.
- L'évolution vers une maladie auto-immune plus large (association à une anémie hémolytique auto-immune et/ou à une maladie lupique) est possible mais très rare, voire exceptionnelle, lorsqu'aucun marqueur biologique d'auto-immunité n'était présent au début de la maladie.

I - FORMES PARTICULIERES.

1. **Association à un lupus** : la coexistence d'un PTAI et d'une connectivite est possible. La thrombopénie peut survenir au cours de l'évolution d'un lupus connu ou peut être révélatrice de celui-ci sans qu'il existe obligatoirement d'autres manifestations viscérales du lupus. L'attitude thérapeutique repose sur le traitement du lupus et en particulier sur l'association d'une corticothérapie (qui doit alors être donnée à faible dose de manière prolongée) et de l'hydroxychloroquine.
2. **Syndrome des antiphospholipides** : il est défini par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements à répétition dus à des thromboses artérielles placentaires. Il existe des anticorps antiphospholipides. La thrombopénie est en règle modérée mais peut nécessiter un traitement spécifique pour permettre le traitement anticoagulant.
3. **Infection par le VIH** : la survenue d'une thrombopénie est un événement fréquent au cours de l'infection par le VIH. Chez 10 à 20% des patients, la thrombopénie est périphérique et immunologique. Elle est alors souvent observée à un stade précoce de la maladie. Bien que les traitements spécifiques du PTAI soient efficaces, le traitement anti-rétroviral, qui doit être proposé en première intention, augmente en règle le chiffre de plaquettes.
4. **Infection par le VHC et thrombopénie immunologique** : cette association est contestée mais pourrait exister dans quelques cas.
5. **Il pourrait exister un lien entre l'infection par *Helicobacter pylori***, un traitement éradicateur de ce dernier pouvant dans certains cas entraîner une correction de la thrombopénie mais cette association est discutée.
6. **Purpura thrombopénique auto-immun et grossesse** : la grossesse peut déclencher ou aggraver un PTAI antérieurement stabilisé. Le risque d'hémorragies fœtales par transmission

passive de l'auto-anticorps de la mère à l'enfant est considéré comme quasiment nul. Pendant la période embryo-fœtale, il n'y a donc d'indication à traiter que si des manifestations hémorragiques existent chez la mère. Le traitement repose sur la corticothérapie ou les immunoglobulines à forte dose, en fonction du risque hémorragique. Au moment de l'accouchement, un traitement devra être proposé pour maintenir le chiffre de plaquettes au-dessus de $50 \text{ à } 80 \times 10^9/\text{l}$, afin de permettre la réalisation d'une anesthésie péridurale. L'accouchement aura lieu par voie basse sauf si des raisons obstétricales justifient la réalisation d'une césarienne. Une thrombopénie néonatale retardée est possible et devra être recherchée. Elle est cependant en règle modérée, toujours transitoire, et très rarement compliquée d'un syndrome hémorragique.

REFERENCES

Georges JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura : a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-46.

Cines DB, Blanchette V. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;364:995-1008.

Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood* 2005;106:2244-2249.

Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179-1183.

Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Med* 1995;98:436-442.

McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104:956-960.

Picozzi VJ, Roeske Wr, Creger WP. Fate of therapy failures in adults idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1980;69:690-694.

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

Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-33.

McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-248.

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, multicenter trial. *Lancet* 2002;359:23-29.

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;344:703-707.

Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-957.

Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005,90: 829-832.