

achylie avec achlorhydrie et une diminution de la sécrétion du facteur intrinsèque qui est pathognomonique de la maladie de Biermer. La recherche d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque a une valeur diagnostique. Les auto-anticorps anti cellules pariétales gastriques sont retrouvés dans 85% des cas et les anti-facteurs intrinsèques dans 55 % des cas.

- La gastrectomie totale après 4-5 ans et la gastrectomie partielle associée à une gastrite atrophique du moignon aboutissent à une anémie mégalo-blastique.

- Les maladies congénitales : le déficit en facteur intrinsèque, la maladie d'Immerslund (malabsorption de la vitamine B12 associée à une protéinurie). De transmission autosomale récessive, elle se manifeste vers 2-3 ans.

Le déficit en transcobalamine II est à l'origine d'un trouble du transport de la vitamine B12.

- Les malabsorptions intestinales relèvent d'affections iléales (maladie de Crohn), des résections iléales étendues ou shunt, des pullulations microbiennes sur anses borgnes ou diverticulose, l'infection par le bothriocéphale (parasitose observée dans les lacs froids), la sprue tropicale ou maladie coeliaque ou lymphome du grêle.

- Les insuffisances pancréatiques.

- Les malabsorptions médicamenteuses : prise de colchicine ou de néomycine.

- La carence d'apport est exceptionnelle, seuls les végétariens développeront après quelques années une carence en vitamine B12.

Traitement

Le but du traitement est de corriger l'anémie, de reconstituer les réserves et de traiter l'étiologie.

Traitement des carences foliques

L'acide folique (foldine) : les comprimés sont dosés à 5mg, la dose est de 20mg/jour soit 3-4cp/j, 10mg chez l'enfant et 5mg chez le nourrisson. La durée du traitement est de 2 mois. Dans les anémies hémolytiques, la foldine est prescrite à raison de 3 cp/j ; 15 jours/mois.

L'acide folinique (lederfoline) : ampoule injectable dosée à 5-50mg et la dose est de 5mg/j chez l'adulte et de 2,5 mg/j chez l'enfant.

Traitement des carences en vitamines B12

L'hydroxycobalamine ou la cyanocobalamine, ampoules à 1.000 µgamma en injection intramusculaire. La dose est de 1.000 µgamma/jour pendant une semaine, puis 1.000 µgamma/semaine pendant un mois, puis 1.000 µgamma/mois. L'anémie se corrige en un mois. En cas de malabsorption, le traitement se fait à vie à raison d'une injection par mois.

La cyanocobalamine (comprimés ou ampoules buvables de 250 à 1.000 µg) : 1.000-2.000 µg/jour en dose d'attaque et 125-1.000 µg/jour en dose d'entretien.

Une fibroscopie gastrique est faite tous les 3-5 ans afin de dépister une transformation néoplasique.

Conclusion

Les anémies macrocytaires carencielles sont dues essentiellement aux carences en folates et/ou en vitamines B12. Les carences en folates sont dues surtout à un défaut d'apport ou lors d'un accroissement des besoins. Dans les carences en vitamines B12, la malabsorption est le mécanisme principal et le syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires est à identifier au même titre que la maladie de Biermer. Ces affections sont curables mais en cas de diagnostic tardif, la symptomatologie risque de s'aggraver et des troubles neurologiques peuvent s'installer particulièrement dans la carence en vitamines B12.

Date de soumission

14 Février 2019.

Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. E. Andrès, K. Serraj. Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé. EMC Hématologie-2018;13(2):1-11[13-001-A-10].
2. Zulfiqar AA, Serraj K, Pennaforte JL, Andrès E. Maladie de Biermer: de la physiopathologie à la clinique. MT 2012; 18 (1): 21-9 doi:10.1684/met.2012.0352
3. Serraj K, Vogel T, Federici L and al. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. Presse Med. 2009; 38: 55-62
4. Andrès E, Serraj K, Vogel T. Carence en vitamine B12: comment l'explorer ? MT 2014; 20 (1): 23-8 doi:10.1684/met.2014.043
5. Andrès E, Vogel T, Kaltenbach G. Vitamine B12 administrée par voie orale: indications et modalités pratiques d'utilisation. MT 2013; 19(3): 189-95 doi:10.1684/met.2013.0415

Le purpura thrombopénique immunologique

A. ARABI,
Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire,
EHU 1^{er} novembre 1954, Oran.

Résumé

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) est une affection rare. En France, son incidence est estimée entre 5 et 10 cas/100.000 habitants qui occasionnent 4.000 hospitalisations chaque année dont 300 à 500 sont des enfants. Nous allons bientôt connaître l'incidence de cette pathologie chez nous puisque, dans le cadre d'un essai clinique, toute une année a été consacrée à la prise en charge de cette affection au niveau des 13 services d'hématologie sur le territoire national. Le diagnostic est simple à condition d'appliquer les recommandations internationales devant une thrombopénie. La physiopathologie est complexe et n'est pas encore complètement comprise. Bien qu'asymptomatique dans la plupart des cas, le PTI peut être grave dans quelques cas qui constituent une urgence car à l'origine d'une complication redoutable : l'hémorragie cérébro-méningée souvent mortelle. Seul le calcul du score de Khellaf permet d'identifier ces cas. Tant que le PTI n'a pas atteint la chronicité, c'est-à-dire plus d'une année d'évolution, l'espoir de guérison est grand ; il suffit pour cela de se conformer aux protocoles de traitement unanimement admis. Après un an, seule la splénectomie peut permettre la guérison chez la plupart des patients. Récemment, la mise sur le marché de thrombopoïétine recombinante (TPO) sous forme injectable (Romiplostim ou NPlate) ou per os (Eltrombopag ou Revolade®), a permis la prise en charge des formes réfractaires et des rechutes après splénectomie et nous sommes, sur le territoire national, le service qui continue de suivre le plus grand nombre de patients sous NPlate.

>>> Mots-clés :

Thrombopénie, immunologique, diagnostic simple, formes chroniques, score de Khellaf, thrombopoïétine recombinante

Abstract

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is a rare disease. In France, its incidence is estimated between 5 and 10 cases/100,000 which cause 4,000 hospitalizations each year; 300 to 500 are children. We will soon know the incidence of this disease in Algeria since a clinical trial, during one year, has been devoted to the management of this disease in 13 haematology services in the country. Diagnosis is simple when the international recommendations for thrombocytopenia are applied. Pathophysiology is complex and is not yet completely understood. Frequently ITP is asymptomatic; but there are serious forms in some cases that constitute an emergency because the cause of a dangerous complication: often fatal cerebro-meningeal haemorrhage. Only the calculation of the Khellaf score makes possible to identify these cases. As long as the ITP has not reached chronicity, (more than a year of evolution), the hope of recovery is important; it suffices to comply with treatment protocols that are generally accepted. After one year, only splenectomy can allow recovery in most patients. The recent availability on the market of recombinant thrombopoietin (TPO) in injectable form (Romiplostim or NPlate) or per os (Eltrombopag or Revolade®), allowed the management of refractory forms and relapses after splenectomy and we are, at a national level, the hospital department that continues to follow the largest number of patients on NPlate

>>> Key-words :

Thrombocytopenia, immunologic, detective diagnosis, chronic forms, Khellaf score, recombinant thrombopoietin.

Introduction

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) anciennement Purpura Thrombopénique Idiopathique¹, a été pendant longtemps considéré comme lié à une destruction périphérique des plaquettes dans le cadre d'un processus auto-immun médié par des auto-anticorps (AAC).

Des études plus récentes ont montré qu'à cette destruction périphérique s'associe un trouble de production des plaquettes dans la moelle osseuse.

La thrombopénie relève donc de deux mécanismes : central et périphérique⁽²⁾.

C'est une maladie acquise, non maligne, touchant aussi bien les enfants que les adultes. Les problèmes physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques posés par cette pathologie ne sont pas encore totalement résolus et font l'objet de nombreux débats.

C'est une maladie orpheline ; en France, on considère que son incidence est estimée entre 5 et 10 cas pour 100.000 habitants et par an, occasionnant 4.000 hospitalisations par année ; 300 à 500 sont des enfants⁽³⁾.

L'étude de l'incidence en Algérie est en cours ; dans notre service d'hématologie adultes, à l'EHU-Oran, entre Août 2007 et Décembre 2018, nous continuons de prendre en charge 186 patients.

Cet article a un objectif principal : permettre à un médecin qu'il soit généraliste ou spécialiste de comprendre le PTI, de savoir comment on en fait le diagnostic et d'avoir des notions sur le traitement.

Comment sont produites les plaquettes ? Comment est régulée leur production ?

Nous avons, à l'état normal, 150 à 400x10⁹ plaquettes /L. Chaque jour 2x10¹¹ plaquettes sont produites à partir de la fragmentation des mégacaryocytes médullaires et constituent des cellules anucléées impliquées dans l'hémostase primaire. Ce processus est connu sous le nom de mégacaryopoïèse.

La mégacaryopoïèse est sous la dépendance de plusieurs facteurs de croissance, les interleukines (IL) 3, 6 et 11, le GM-CSF (*Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor*), l'Érythropoïétine et surtout la Thrombopoïétine (TPO) qui est le facteur de croissance principal produit par le foie de façon constitutive. Elle se lie au récepteur c-Mpl, présent à la surface des mégacaryocytes mais aussi des plaquettes. La mégacaryopoïèse est donc stimulée en fonction du pool circulant de plaquettes : en cas de thrombopénie, peu de TPO se fixe aux plaquettes ; le facteur de croissance est alors disponible au niveau médullaire, tandis qu'en cas de thrombocytose, une grande partie de TPO est fixée et dégradée par les

plaquettes, ce qui diminue d'autant la fraction libre disponible pour la production médullaire. La durée de vie des plaquettes est de l'ordre de 7 à 10 jours. Environ 30% sont séquestrées de façon réversible au niveau de la rate. Les plaquettes sont détruites par le système phagocytaire mononucléé de la rate et du foie⁽⁴⁾.

Physiopathologie du PTI

Au cours des 20 dernières années, de très grands progrès ont été accomplis dans la compréhension de la physiopathologie du PTI, qui est beaucoup plus complexe que ce que l'on pouvait imaginer. Il a longtemps été considéré que la thrombopénie était due à un excès de destruction des plaquettes lié à la présence d'auto-anticorps (AAC) dirigés contre des antigènes présents sur les Glycoprotéines plaquettaires (GP), notamment GPIIb-IIIa ou GPIb-IX ou GPIa-IIa^(5,6).

Après fixation de ces AAC, les plaquettes sont détruites au niveau des macrophages spléniques et/ou hépatiques. Ces AAC sont produits par des clones lymphocytaires B (figure 1).

Un des grands progrès dans la compréhension de la physiopathologie du PTI a été la démonstration qu'il existe également une production médullaire inadaptée chez environ 2/3 des patients qui pourrait être liée à une destruction des mégacaryocytes par des anticorps reconnaissant des épitopes exprimés précocement au cours de la thrombopoïèse.

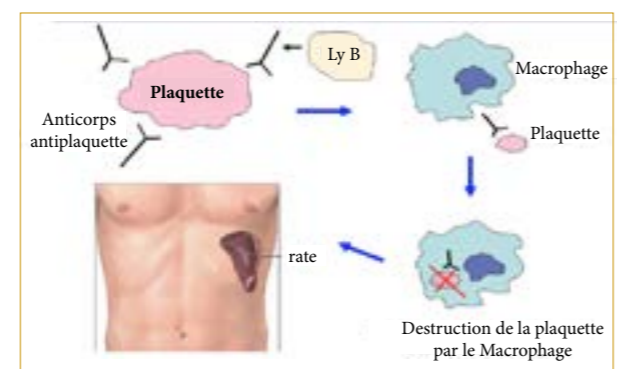


Figure 1 : Prise en charge du Purpura Thrombopénique Auto Immun et Actualités », Dr M. Khellaf, Hôpital Henri Mondor, Service de Médecine Interne, Pr Godeau, Centre de Référence Cytopénies Auto-Immunes

Diagnostic positif

A. Clinique

Dans 2/3 des cas, le diagnostic de PTI se fait sur la découverte fortuite d'une thrombopénie isolée. Dans 1/3 des cas, cette thrombopénie est associée à des manifestations

hémorragiques particulières ; elles sont cutanées et/ou muqueuses.

• Quelques notions importantes pour définir une thrombopénie

Si l'on s'en tient aux normes que nous avons données, on parle de thrombopénie quand le taux de plaquettes est inférieur à 150x10⁹ plaquettes/L.

Dans la pratique, on investigate uniquement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 100x10⁹/L.

Le seuil de 100x10⁹ retenu dans les recommandations internationales les plus récentes est inférieur au seuil de 150x10⁹, qui était jusqu'ici adopté à cause de la variabilité de la valeur normale inférieure selon les populations et ethnies considérées.

Lorsque le taux de plaquettes est compris entre 100x10⁹ et 150x10⁹, il est néanmoins indispensable de contrôler l'absence d'aggravation de la thrombopénie dans les mois suivants.

Le seuil hémorragique est défini par un taux de plaquettes inférieur à 50x10⁹/L. Le seuil de gravité est défini par un taux de plaquettes inférieur à 20x10⁹/L.

• Hémorragies caractéristiques des thrombopénies

Elles sont de 2 types :

- Cutanées

Le Purpura pétéchial : petites taches de 2-3 mm, qui correspondent à une extravasation de sang en dehors des vaisseaux, indolores, ne s'effaçant pas à la pression, localisées le plus souvent aux membres supérieurs et/ou inférieurs (figure 2).

Le Purpura ecchymotique : larges nappes violacées de localisation identique (figure 3).



Figure 2 : Purpura Pétéchial, Google images



Figure 3 : Purpura Ecchymotique, Google images

- Muqueuses

Épistaxis, gingivorragies (figure 4).

Ménorragies, hémorragies digestives, hématuries.

NB : les bulles endobuccales, quand elles sont présentes, constituent un signe de gravité (figure 5).

L'hémorragie cérébro-méningée est une complication redoutable, cause de mortalité importante ; elle est souvent annoncée par des hémorragies rétinienne que l'on peut mettre en évidence quand on a la présence d'esprit de demander un fond d'œil devant toute thrombopénie sévère associée à un syndrome hémorragique important (figure 6).



Figure 4 : Épistaxis et Gingivorragies, Google images

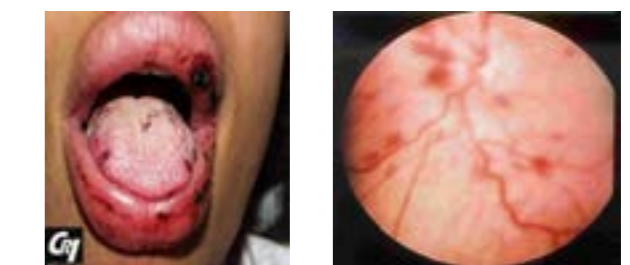


Figure 5 : Bulles endo-buccales, Google images

Figure 6 : Hémorragies rétinienne, Google images

B. Biologie

C'est donc une thrombopénie isolée, découverte fortuitement (2/3 des cas) ou accompagnée d'un syndrome hémorragique, qui mène au diagnostic de PTI.

Est-ce que toutes les thrombopénies sont des PTI ?

Oui dans 80% des cas ; mais dans 20% des cas il s'agit d'autre chose. Pour cette raison, pour arriver au diagnostic, il y a une conduite à tenir dans laquelle toutes les étapes qui suivent doivent être respectées :

• Éliminer une « fausse » thrombopénie par agglutinat de plaquettes

Cette situation concerne les taux de plaquettes compris entre 50×10^9 et $100 \times 10^9/L$, sans syndrome hémorragique. Sa fréquence est variable entre 0,7 et 2%. C'est un artefact de laboratoire lié à l'agglutination de plaquettes en présence d'EDTA qui est l'anticoagulant sur lequel le sang a été prélevé pour la réalisation de la NFS. Il faut alors refaire la NFS sur citrate ou faire un frottis de sang périphérique pour voir s'il existe des agrégats plaquet-taires (figure 7).

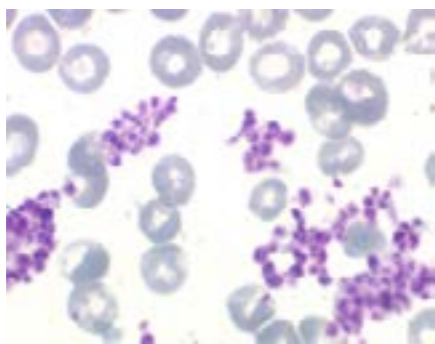


Figure 7 : Agrégats Plaquet-taires, Google images

• Faire un myélogramme

- En Europe, il n'est pas systématique. La quantification du nombre de mégacaryocytes est parfois difficile et ne reflète pas forcément de manière très fiable la réalité de la production plaquet-taire.

- Chez l'enfant, il ne faut le faire que dans les situations suivantes :

- Adénopathies, douleurs osseuses, altération de l'état général
- Anomalies quantitatives des autres lignées (anémie, leucopénie, hyperleucocytose)
- Macrocytose,
- Signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille, anomalies des pouces, dysmorphie),
- PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (immunoglobulines, corticoïdes).

• **Chez l'adulte** les indications indiscutables du myélogramme sont les suivantes :

- Âge supérieur à 60 ans pour éliminer un syndrome myélodysplasique,
- Anomalies des autres lignées, macrocytose, monocytose, myélémie,
- Adénopathies, splénomégalie,
- Absence de réponse à un traitement de première ligne bien conduit (immunoglobulines, corticoïdes),
- En Algérie : on continue à le faire systématiquement pour éliminer une thrombopénie liée à :
Un envahissement médullaire dans le cadre d'une leucémie aigüe, une leucémie chronique, un lymphome, un myélome,
- Un syndrome myélodysplasique,
- Une aplasie médullaire,
- Si le myélogramme est normal, avant de poser le diagnostic de PTI, il faut alors éliminer les principales étiologies de thrombopénies périphériques.

• Les thrombopénies immunologiques médicamenteuses

Certains médicaments peuvent, chez certains patients, provoquer une thrombopénie immunologique (tableau 1). Parmi eux, deux médicaments sont d'utilisation courante : l'acide acétylsalicylique et l'héparine qui peut donner des thrombopénies de 2 types :

- **Type 1** : Bénin. Le mécanisme n'est pas immunologique ; il est lié à l'effet pro-agrégant de l'héparine sur les plaquettes. La thrombopénie est modérée (100×10^9), rapide (J5 du traitement) et la numération plaquet-taire revient souvent à la normale.

- **Type 2** : très grave. C'est un conflit immunologique facteur plaquet-taire 4-Héparine avec des conséquences graves thrombo-emboliques. La thrombopénie survient plus tardivement (J7 à J10 du traitement) ; elle est importante (chute de plus de 50% du taux de plaquettes initial), et impose l'arrêt immédiat du traitement par l'héparine

Tableau 1 : Liste de médicaments pouvant donner une thrombopénie, tableau fait par Pr Arabi

Céphalosporines	Héparine
Chlorothiazide	Quinidine
Cimétidine	Quinine
Digitoxine	Sels d'or
Dépakine	Sulfamides
Dipyridamole	Ticlopidine
Diphényl-hydantoïne	Triméthoprime- sulfaméthoxazole
Acide acétylsalicylique	

• Les thrombopénies par consommation

- **La Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD)** : c'est une exagération et une dissémination d'un processus physiologique normalement localisé. Elle aboutit à la fabrication de nombreux caillots et donc à une consommation excessive de plaquettes dont la conséquence est une thrombopénie.

Dans ces situations, le bilan de coagulation est perturbé : Taux de Prothrombine (TP), Temps de Céphaline Activé (TCA), Taux de fibrinogène (Fg).

- **Les micro angiopathies thrombotiques (MAT)** : syndrome de Moschowitz, ou purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) chez l'adulte, et syndrome hémolytique urémique (SHU) chez l'enfant. Aussi bien dans le PTT que dans le SHU, la thrombopénie est la conséquence d'une consommation excessive de plaquettes.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques : anémie hémolytique mécanique, et insuffisance rénale (SHU) ; dans le PTT, à ces signes s'ajoutent des signes neurologiques. Un examen attentif du frottis de sang périphérique à la recherche de Schizocytes (figure 8) permet de poser le diagnostic.

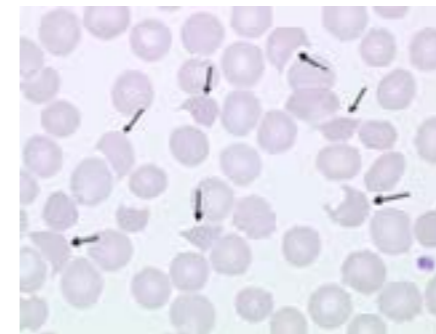


Figure 8 : Schizocytes, Google images

• Une séquestration splénique

En rapport avec une splénomégalie, quelle qu'en soit la cause (hypertension portale, maladie de surcharge...) ; la thrombopénie est alors modérée, rarement inférieure à 50×10^9 .

Une fibrose hépatique évoluée avec hypertension portale peut également être responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie, même en l'absence de splénomégalie.

• Les causes virales

- **L'hépatite C (VHC)** : Plusieurs études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un lien entre thrombopénie et

virus de l'hépatite C (VHC)⁽⁷⁾, sans que le mécanisme physiopathologique ne soit élucidé,

- **Le VIH** : La fréquence et la valeur pronostique des cyto-pénies au cours de l'infection par le VIH sont actuellement démontrées⁸. Leurs mécanismes physiopathologiques englobent grossièrement deux composantes souvent associées, à savoir l'atteinte médullaire et l'origine périphérique immunologique ;

• Chez l'enfant

Il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle, en particulier si le début est précoce (avant 12 à 18 mois de vie), si la thrombopénie est modérée et qu'elle est associée à un syndrome hémorragique plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir et, s'il existe des antécédents familiaux.

L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (plaquettes géantes de la maladie de Bernard-Soulier) (figure 9).

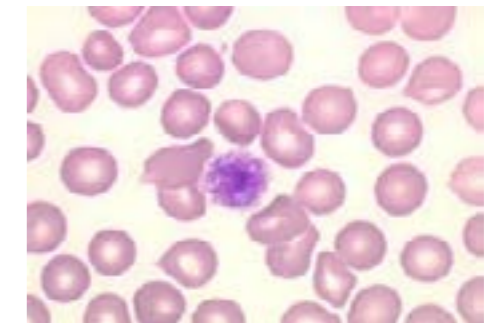


Figure 9 : Plaquette de Grosse taille, Google images

• Autres maladies auto-immunes

- Le lupus érythémateux systémique par la recherche d'anticorps antinucléaires, anticorps anti DNA et anti ENA, dosage du complément,

- Syndrome des anti phospholipides (surtout si l'histoire familiale est évocatrice par des antécédents de thrombose ou de fausses couches), par la recherche d'un anticoagulant circulant, d'anticorps anticardiolipides et anti bêta-GP1,

- Syndrome d'Evans qui est une maladie auto-immune rare, associant une anémie hémolytique auto-immune et une thrombopénie le plus souvent ou une neutropénie. Il est donc utile de faire un test de Coombs érythrocytaire direct, et des tests visant à rechercher une hémolyse (bilirubine, haptoglobine, LDH, réticulocytes),

- Thyroïdite auto-immune, maladie de Basedow par un dosage de la TSH, la recherche d'anticorps anti-thyroïde.

La démarche diagnostique d'un PTI est récapitulée sur la figure 10.

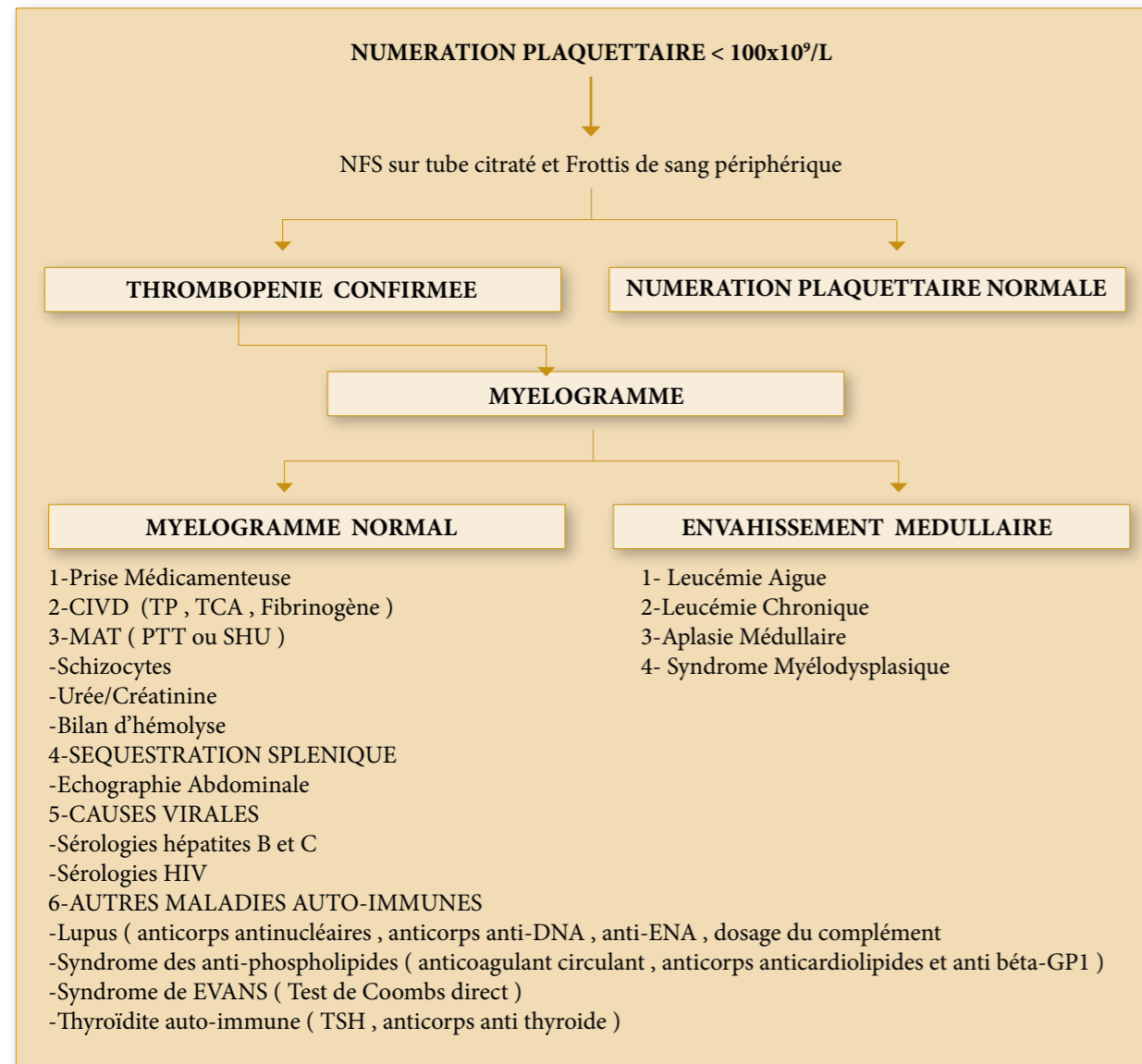


Figure 10 : Arbre décisionnel : Conduite à tenir devant une thrombopénie », Pr Arabi

Les différentes périodes de la maladie

On identifie 3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie :

Le PTI nouvellement diagnostiqué ; depuis moins de 3 mois ou la probabilité de guérison spontanée est très importante,

Le PTI persistant ; qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic, et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie,

Le PTI chronique ; ayant plus de 12 mois d'évolution où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible (inférieure à 5%).

Thrombopénies de la femme enceinte

L'incidence de la thrombopénie pendant la grossesse varie de 6 à 15% selon la littérature. 75% des thrombopénies gestationnelles sont asymptomatiques ; elles sont modérées (le taux de plaquettes est généralement supérieur à 75x10⁹/L), se répètent à chaque grossesse, surviennent au 3^{ème} trimestre ; elles n'ont pas de répercussion sur le fœtus et guérissent spontanément dans le post-partum.

20% sont liées à une pré-éclampsie/HELLP syndrome (*Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count*) qui est une complication grave de la grossesse ; le diagnostic repose sur des signes d'hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie. 5% sont liées à un PTI et 1% sont liées à une CIVD, un PTT, un SHU, une hémopathie, une prise de toxique.

Pronostic

Une fois le diagnostic de PTI posé, il faut déterminer si le pronostic vital est en jeu car le choix de traitement en dépend. Le score hémorragique de Khellaf et collaborateur, est le moyen le plus adapté pour classer la maladie⁽¹⁰⁾ (figure 11). Si le score est ≤ 8, il s'agit d'une forme peu sévère ; si le score est ≥ 8, il s'agit au contraire d'une forme sévère à traiter en urgence.

Âge*	
Age > 65 ans	2
Age > 75 ans	5
Saignements cutanés*	
Purpura pétéchial localisé (jambes)	1
Purpura ecchymotique localisé	2
2 localisations de purpura pétéchial (ex: thorax + jambes)	2
Purpura pétéchial généralisé	3
Purpura ecchymotique généralisé	4
Saignements Muqueux	
Epistaxis unilatérale	2
Epistaxis bilatérale	3
Bulle hémorragique endobuccale et/ou gingivorragie spontanée	5
* L'atteinte la plus grave est seule retenue	
Saignements digestifs*	
Hémorragie digestive sans anémie	4
Hémorragie digestive sans anémie aiguë (< 2g en 24h) et/ou avec choc	15
Saignements cutanés*	
Hématurie macroscopique sans anémie	4
Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Saignements génitaux*	
Méno/métrorragies importantes sans anémie	4
Méno/métrorragies importantes avec anémie aiguë	10
Système nerveux central	
Saignement intracranien ou hémorragie engageant le pronostic vital	15
* L'atteinte la plus grave est seule retenue	

Figure 11 : Score Hémorragique de Khellaf, Dr M.Khellaf, Hôpital Henri Mondor, Service de Médecine Interne, Pr Godeau, Centre de Référence Cytopenies Auto-Immunes.

Formes cliniques

• Forme de l'enfant

80% sont des formes aiguës, d'évolution favorable spontanée ou accélérée par des traitements simples. Le début est brutal et bruyant chez un enfant jusque-là en pleine santé, marqué par des manifestations hémorragiques

isolées ; dans 2/3 des cas, l'interrogatoire retrouve un épisode infectieux préalable.

Le purpura pétéchial et/ou ecchymotique est retrouvé dans 100% des cas, les épistaxis et les gingivorragies dans 25% des cas, les hémorragies digestives dans 10% des cas, une hématurie macroscopique dans 5% des cas.

Le diagnostic biologique est identique à celui de l'adulte et le myélogramme n'est pas indispensable sauf dans des cas particuliers.

• Forme de la femme enceinte

Les critères diagnostic sont identiques
Deux situations sont possibles :

- PTI diagnostiqué pendant la grossesse

Patiente suivie pour PTI et qui fait une grossesse : une aggravation du PTI est observée dans 30% des cas à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Il existe un risque de thrombopénie néo-natale. La prise en charge doit se faire par une équipe médicale et obstétricale ayant de l'expérience, en étroite collaboration avec l'hématologiste ou le spécialiste en médecine interne. Les accidents hémorragiques graves sont rares. Les indications thérapeutiques rejoignent celles utilisées en dehors de la grossesse et il faut absolument éviter une escalade thérapeutique inutile.

Traitement

Le traitement du PTI a longtemps été basé sur l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et sur la splénectomie.

La situation a changé au cours des 2 dernières décennies où plusieurs études prospectives contrôlées ont été conduites, mais malgré ces progrès, la stratégie thérapeutique reste débattue et non consensuelle, en particulier dans les formes chroniques ⁽¹¹⁾.

Les moyens thérapeutiques se sont enrichis par l'apport des immunoglobulines (pour les formes graves), des anticorps anti-CD20 (Rituximab qui se lie de façon spécifique à l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B), des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

(Romiplostim ou NPlate et l'eltrombopag ou Revolade®) Pour aider les cliniciens, il a été publié un consensus international, des recommandations de l'American Society of Hematology (ASH)⁽¹²⁾ ; et en France des recommandations du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte^(13,14).

Le point essentiel c'est de ne pas sur-traiter tous les patients : il est maintenant bien démontré que le risque hémorragique est minime dès lors que les plaquettes sont supérieures à $30 \times 10^9/L$, et que la majorité des malades peuvent donc rester sans traitement lorsque le chiffre de plaquettes est stable au-delà de ce seuil. Ce seuil doit néanmoins être augmenté à $50 \times 10^9/L$ lorsqu'il existe des comorbidités ou chez le sujet âgé chez qui le risque hémorragique est augmenté.

Voici notre protocole au niveau du service

Indications du traitement

- Chez l'enfant, hémorragies des muqueuses : épistaxis, bulles endo-buccales, hémorragies digestives, hématuries, métrorragies ou numération plaquettaire $< 10 \times 10^9/L$ même en l'absence de syndrome hémorragique,
- Nombre de plaquettes $< 30 \times 10^9/L$,
- Nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ si prise d'un antiagrégant ou d'un anticoagulant ou existence d'une comorbidité en particulier si l'âge est > 70 ans,
- Avant un geste chirurgical,
- En fin de grossesse pour la préparation d'un accouchement,
- Traitement de première ligne,
- Situation d'urgence : Score hémorragique ≥ 8 ,
- Éviter les transfusions de plaquettes. Immunoglobulines polyvalentes à la dose de 0,4 à 1g/kg/jour pendant 3 à 5 jours ou, à défaut, bolus de corticoïdes (Solumedrol : 15mg/kg/jour pendant 3 jours).
- En l'absence d'urgence, il y a le choix entre plusieurs possibilités : Prednisone : 1mg/kg/jour
- pendant 3 semaines ou Dexaméthasone : 40mg/jour par voie orale pendant 4 jours consécutifs

Traitement de deuxième ligne

Association de Rituximab (375 mg/semaine en IV) et de Dexaméthasone (40mg/semaine en IV) pendant 4 semaines

Traitement de troisième ligne

Splénectomie

Traitement de quatrième ligne

Les agonistes du récepteur à la TPO

- Eltrombopag (ou Revolade®) : 75 mg/jour per Os
- Romiplostim (ou NPlate) : 3µg/kg/semaine en sous-cutané à augmenter en fonction de la numération plaquettaire
- Autres
- Azathioprine (Imurel®) : comprimés à 50 mg ; 1 à 3 comprimés/jour
- Cyclophosphamide
- Alcaloïdes de la Pervenche (Vincristine et Vinblastine)
- Perfusion d'Anti-D: son utilisation est actuellement exceptionnelle (possible cause de décès par hémolyse Intra Vasculaire)
- Facteur VII activé (Novoseven®)
- Plaquenil® : 400 mg / jour
- Ciclosporine A

- Danatrol® : 2 comprimés par jour
- Disulone® (Dapsone) : 100mg/jour

Définition des réponses au traitement

- Réponse Complète (RC) : Numération plaquettaire $> 100 \times 10^9/L$
- Réponse Partielle (RP) : Numération plaquettaire comprise entre $30 \times 10^9/L$ et $100 \times 10^9/L$
- Échec au traitement : Numération plaquettaire $< 30 \times 10^9/L$

Conduite du traitement

- En dehors des situations d'urgence, tous les PTI ayant une indication de traitement sont inclus dans la première ligne. A l'issue, s'il y a RC ou RP, les patients sont mis en abstention thérapeutique avec surveillance.
 - En cas de rechute ou s'il y a échec à la première ligne, les patients bénéficient d'une deuxième ligne ; à l'issue une nouvelle évaluation est faite : les patients en RC ou RP sont mis en abstention thérapeutique avec surveillance
 - En cas de rechute ou échec à la deuxième ligne, les patients bénéficient d'une troisième avec la remarque suivante : ne sont splénectomisés que les patients ayant un PTI chronique
 - Les patients en rechute ou en échec à la troisième ligne bénéficient d'un traitement de quatrième ligne.
- NB : Les agonistes de TPO ont une AMM pour les sujets en rechute après splénectomie ou chez les sujets en échec après 2 lignes de traitement et présentant une contre-indication à la splénectomie.
- Les patients qui sont toujours en échec thérapeutique après les 4 lignes de traitement sont traités, au cas par cas, par les autres moyens.

Particularités du traitement chez l'enfant

- S'il n'existe pas de syndrome hémorragique et si la numération plaquettaire est supérieure à $10 \times 10^9/L$: abstention thérapeutique. Cette abstention peut être poursuivie pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, et la plupart guérissent spontanément.
- S'il existe un syndrome hémorragique sévère ou si la numération plaquettaire est inférieure à $10 \times 10^9/L$, on a le choix entre :
 - Prednisone : 4 mg/kg/jour pendant 4 jours en 2 prises ou 2 mg/kg/jour pendant une semaine puis arrêté sur 2 semaines,
 - Dexaméthasone : 10mg/m2/jour pendant 4 jours, per os,
 - Immunoglobulines : 0,8 à 1g/jour de J1 à J3
 - Transfusion de concentrés plaquettaires par aphaérèse

- (CUP) si nécessité absolue,
- Agonistes de TPO.

Particularités du traitement chez la femme enceinte

- Il faut commencer le traitement à l'approche de l'accouchement afin d'atteindre une numération plaquettaire :
- Supérieure à $75 \times 10^9/L$ si rachianesthésie
 - Supérieure à $50 \times 10^9/L$ si accouchement par voie basse sans rachianesthésie
 - Supérieure à $100 \times 10^9/L$ si césarienne
- Pour cela, on utilise :
- Prednisone : 1mg/kg/jour pendant 3 semaines
 - Immunoglobulines polyvalentes : 1g/kg/jour pendant 3 jours suivis par une corticothérapie
 - Les agonistes de TPO : sont contre-indiqués.
- Une thrombopénie néo-natale transitoire est possible

Principales données pour la série de patients suivis à l'EHU

- 186 patients suivis entre Août 2007 et Décembre 2018,
- 138 de sexe féminin, et cette prédominance féminine est retrouvée dans la quasi-totalité des séries publiées,
- Age médian : 45 ans,
- Le syndrome hémorragique était présent au diagnostic chez 90 patients,
- La thrombopénie était sévère, $< 20 \times 10^9/L$,
- 10 patients avaient un score de Khellaf ≥ 8 et ont été traités dans le cadre de l'urgence par des immunoglobulines ou des bolus de corticoïdes,
- 49 patients sont restés en abstention thérapeutique,
- 137 patients ont été traités :
 - Pour 46 d'entre eux, la première ligne de traitement a suffi pour obtenir une réponse partielle ou une réponse complète
 - 91 patients ont eu plusieurs lignes de traitement :
 - Pour 31 d'entre eux, la deuxième ligne a permis l'obtention d'une réponse,
 - 25 ont été splénectomisés,
 - 35 ont été mis sous Romiplostim (NPlate), série la plus importante à l'échelle nationale.

Conclusion

Le PTI est une affection rare. Le but de cet article est de la rendre compréhensible à tout médecin qui fait de la consultation. À partir de là, une fois le diagnostic fait, le suivi du patient peut très bien être fait par le médecin généraliste, bien sûr toujours en collaboration avec le service d'hématologie et c'est à ce type de collaboration

que nous aspirons avec un double objectif : rendre la vie plus simple au patient et décharger les consultations spécialisées.

Date de soumission :

14 Avril 2019.

Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. B. Godeau et Coll. Protocole National de Diagnostic et de Soins du PTI, Haute Autorité de la Santé, Mai 2017
2. DB. Cines, JB. Bussel, HA. Liebman, et L. Prak, The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity, Blood 2009; 113:6511-6521.
3. B. Godeau, Purpura Thrombopénique Immunologique ou « PTI », Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondor, Créteil, Octobre 2014
4. S. Audia, B. Bonotte, Purpura Thrombopénique Immunologique et autres cytopénies auto-immunes, Books.google.com 2010, p.4-5
5. R. Stasi, ML. Evangelista, E. Stipa, F. Bubuccisano, A. Venditti, S. Amadori, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Current Concepts in Pathophysiology and Management, Thromb. Haemost. 2008, 99, 4-13,
6. R. Stasi, Immune Thrombocytopenia: Pathophysiology and Clinical

Update, Semin. Thromb. Hemost 2012, 38, 1-1-9

7. P.J. Pockros, A. Duchini, R.Mc Milan, L.M. Nyberg, J. Mc Hutchison, E. Viernes, Immune Thrombocytopenic Purpura in patients with Chronic Hepatitis infection, AM. J. Gastroenterol 2002;97: 2040-5
8. K. Serradj, M. Mesli, I. Housni, E. Andres, Cytopénies et Virus d'immuno-déficience Humaine, Volume 17, numéro 3, juillet-septembre 2011
9. S. Sainio, R. Kekomaki, S. Riikonen, K. Teramo, Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study, Acta Obstet Gynaecol Scand 2000; 79: 744-9
10. M. Khellaf, M. Michel, A. Shaffer, P. Bierling, B. Godeau, Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic based on bleeding score rather than a platelet count, Haematologica, 2005, 90, 829-32
11. W. Ghanima, B. Godeau, DB. Cines, JB. Bussel, How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment, Blood 2012, 120, 960-9
12. C. Neunert, W. Lim, M. Crowther, A. Cohen, LJR Solberg, MA. Crowther, American Society of Haematology. The American Society of Haematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, Blood, 2011, 117, 4190-207
13. D. Provan, R. Stasi, AC. Newland, International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood 2010, 115, 168-86
14. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Soins mai 2017 (en ligne) disponible sur www.has-sante.fr.

Apport du score ISTH-BAT

dans la classification phénotypique et le dépistage des thrombopathies constitutionnelles

Résumé

Les thrombopathies constitutionnelles (TC) constituent un groupe de maladies héréditaires rares, orphelines, très hétérogènes sur le plan clinique, pronostic et thérapeutique. Il n'existe pas encore de facteurs ou classification pronostiques, ni d'algorithme de traitement des TC. Leur approche ne peut être que nationale pour regrouper le maximum de cas et avoir des conclusions valables. En attendant cela, nous commençons par une étude régionale. En attendant des études réalisées sur des cohortes importantes, est-il possible de leur adapter des scores pronostiques et/ou diagnostiques appartenant à des pathologies hémorragiques de symptomatologie similaires ? Nous avons étudié l'apport pronostic et/ou de screening du score ISTH-BAT à la prise en charge des thrombopathies constitutionnelles. Le score ISTH-BAT est un élément du diagnostic positif et en même temps du pronostic de la maladie de Willebrand. Les tests statistiques utilisés sont le calcul de la sensibilité selon le théorème de Bayes, et le calcul du coefficient de corrélation (r) par le test de Pearson. Le score ISTH-BAT permet de dépister 95% des nos patients atteints de TC, il a une valeur prédictive positive très élevée et nous permet d'exclure certains patients de l'indication de tests de dépistage coûteux, en plus de sa valeur dans la classification pronostique des TC en forme mineure, modérée et sévère.

>>> Mots-clés et Abréviations :

Thrombopathies constitutionnelles, scores cliniques hémorragiques, ISTH-BAT, classification pronostique, Thrombasthénie de Glanzmann, JBS = maladie de Jean Bernard Soulier, MH = Maladie de May Hegglin.

R. MESSAOUDI, H. TOUHAMI,
Hématologie, Faculté de Médecine,
Université Ahmed Benbella, Oran.

Abstract

Inherited defects of platelet function are a heterogeneous group on clinical, prognostic and therapy. They require a regional and national epidemiological approach to have a large number of patients to draw conclusions. Their approach can only be national to gather the maximum number of cases and to have valid conclusions. In the meantime, we start with a regional study. While waiting for studies carried out on important cohorts, is it possible to adhere to their prognostic and/or diagnostic scores belonging to haemorrhagic diseases of similar symptomatology? We studied the prognosis and/or screening contribution of the ISTH-BAT score to the management of inherited platelet disorders. The ISTH-BAT score, which is an element of the positive diagnosis and at the same time the prognosis of Von Willebrand disease. Statistical tests used are sensitivity calculation according to Bayes theorem, and correlation coefficient calculation (r) by Pearson test. The ISTH-BAT score allows us to screen 95% of our patients with inherited platelet disorders, has a very high positive predictive value and allows us to exclude some patients from the indication of expensive screening tests, in addition to its value in the prognostic classification of platelet disorders in minor, moderate and severe form.

>>> Key-words :

Inherited platelet disorder, haemorrhagic clinical scores, ISTH-BAT, prognostic classification, Glanzmann thrombasthenia, Jean Bernard Soulier's disease, May Hegglin's disease.

Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à redaction@el-hakim.net

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle et au respect des personnes.

Courrier des lecteurs