



Le purpura thrombocytopenique idiopathique chez l'adulte

1^{re} partie. Forme usuelle: diagnostic et traitement

G. B. Ehret^a, F. Boehlen^b, P. Roth^c, P. Beris^d

^a Johns Hopkins University, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Baltimore, USA

^b Service d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève, Hôpital Cantonal, Genève

^c Cabinet d'Hématologie, Genève

^d Service d'Hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Hôpital Cantonal, Genève

Le purpura thrombocytopenique idiopathique chez l'adulte

1^{re} partie. Forme usuelle: diagnostic et traitement

Quintessence

● Le PTI est un diagnostic d'exclusion. Il s'agit d'une pathologie qui semble toucher les hommes autant que les femmes. Le diagnostic est avant tout clinique, peu d'exams paracliniques sont nécessaires. Pour l'instant, il n'y a pas d'indication à doser en routine les anticorps antiplaquettes pour le diagnostic, l'évaluation d'un frottis du sang périphérique par un hématologue est en revanche indispensable.

● Le risque principal du PTI est l'hémorragie. Le pronostic de la maladie est favorable si un suivi régulier et un traitement adéquat, si nécessaire, sont appliqués. La mortalité chez les patients avec un compte plaquettaire >30 G/L est comparable à celle de la population générale. Seuls environ 9% des adultes parviennent à une rémission complète sans splénectomie.

● Les modalités thérapeutiques principales sont les stéroïdes, les immunoglobulines et la splénectomie. Les deux options médicamenteuses permettent de gagner du temps dans l'évolution de la maladie et de franchir une période de thrombopénie importante, mais ne modifient pas l'évolution naturelle. Concernant le choix du traitement, très peu d'informations basées sur des études cliniques randomisées contrôlées sont disponibles et il y a une grande divergence d'attitude parmi les spécialistes. Au vu de l'absence de démonstration d'une augmentation importante de la mortalité par le PTI, l'attitude thérapeutique est devenue moins agressive au cours des dernières années.

● La littérature récente montre une multitude de rapports de cas sur l'utilité de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* dans le PTI. Les données sont contradictoires pour l'instant, ce qui pourrait être expliqué par des propriétés génétiques diverses du microbe et de l'hôte dans différentes régions géographiques. Par conséquent, une recherche systématique d'*Helicobacter pylori* n'est pas indiquée pour l'instant.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura beim Erwachsenen

Teil 1. Allgemeine Form: Diagnose und Behandlung

Quintessenz

● Bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Die Erkrankung scheint Männer und Frauen gleich häufig zu treffen. Die Diagnose wird in erster Linie durch die klinische Untersuchung gestellt, nur wenige Zusatzabklärungen sind nötig. Zur Zeit ist eine routinemässige Messung der Thrombozytenantikörper für die Diagnosestellung nicht indiziert, eine Beurteilung des Blutaustrichs durch den Hämatologen ist jedoch unerlässlich.

● Das Hauptrisiko der ITP ist die Hämorrhagie. Bei regelmässiger Überwachung und – soweit nötig – geeigneter Therapie ist die Prognose gut. Die Mortalität liegt bei Patienten mit Thrombozytenwerten über 30 G/L in der gleichen Grössenordnung wie bei der gesunden Bevölkerung. Ohne Splenektomie stellt sich lediglich bei 9% der erwachsenen Patienten eine vollständige Remission ein.

● Steroide, Immunglobuline und Splenektomie sind die wichtigsten therapeutischen Möglichkeiten. Die beiden medikamentösen Therapien erlauben es, den Verlauf der Erkrankung zu verzögern und eine starke Thrombopenie zu überbrücken, jedoch können sie die natürliche Entwicklung der Erkrankung nicht massgeblich beeinflussen. Es gibt kaum Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien, auf die man sich bei der Therapiewahl stützen könnte, und so gehen die Meinungen der Spezialisten stark auseinander. Da die Erkrankung kaum mit erhöhter Mortalität einhergeht, verfolgt man in den letzten Jahren zunehmend weniger aggressive Therapieansätze.

● Neuerdings sind in der Literatur zahlreiche Fallberichte über einen positiven Einfluss einer Eradikation von *Helicobacter pylori* auf die ITP publiziert worden. Die Erfahrungen sind derzeit allerdings noch widersprüchlich, was möglicherweise auf unterschiedliche genetische Grundlagen bei Erreger und Wirt in verschiedenen geographischen Gebieten zurückzuführen sein könnte. Eine systematische Suche nach *Helicobacter pylori* drängt sich somit derzeit nicht auf.

Übersetzung Dr. med. T. Fisch

Adult idiopathic thrombocytopenic purpura

Part 1. Common form: diagnosis and treatment

Summary

● Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a diagnosis of exclusion. Prevalence is the same among men and women. Diagnosis is primarily based on clinical findings and requires few laboratory tests. Currently there is

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 816 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 815 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

no indication to routinely measure antiplatelet antibodies in order to diagnose ITP. However, evaluation of a peripheral blood smear by a haematologist is a diagnostic necessity.

● Haemorrhage is the main complication of ITP. Prognosis is favourable if adequate follow-up and treatment regimen, when necessary, are applied. Patients with a platelet count >30 G/L have a mortality rate equivalent to that of the general population. Without a splenectomy only about 9% of adults with ITP have a complete recovery.

● The main therapeutic options are steroids, immunoglobulins and splenectomy. The two medicinal options allow to gain time in ITP progression and to overcome the thrombocytopenia stage, but they do not alter the natural progression of the illness. There is very little information available based on randomised controlled clinical studies concerning choice of treatment, and there is a great diversity of attitudes among specialists. Because an increased mortality rate due to ITP has not been demonstrated, treatment has been less aggressive during these last years.

● Recent studies in the literature show that eradication of *Helicobacter pylori* is useful in ITP. Data are presently contradictory, probably due to the diverse genetic properties of the bacteria and the host in different geographic areas. Hence, routine testing for *Helicobacter pylori* is not currently recommended.

Translation C. R. Beard, DMD

Introduction

Chez un patient atteint de thrombopénie, le purpura thrombopénique idiopathique (morbus Werlhof) est un diagnostic fréquent. Des études épidémiologiques permettent de calculer l'incidence annuelle en Suisse à 200 adultes environ [1]. La surveillance du patient et le traitement de la maladie sont souvent de longue durée et effectués par des internistes et généralistes. A l'opposé de la pédiatrie, où il s'agit habituellement d'une maladie aiguë, sévère, mais spontanément résolutive, il s'agit le plus souvent chez l'adulte d'une maladie chronique d'installation insidieuse [2]. Dans la première partie, nous discutons le diagnostic et la présentation initiale du PTI chez l'adulte en dehors de la grossesse. Dans un prochain numéro du Forum Médical Suisse, deux cas particuliers seront discutés: le PTI chronique réfractaire et le PTI pendant la grossesse.

Clinique

De façon typique, on découvre fortuitement une thrombopénie ou des pétéchies dans les parties déclives, éventuellement des hémorragies muco-cutanées. Des hémorragies musculaires et intra-articulaires, souvent présentes chez les patients avec hémophilie, sont rares. Il est généralement admis que des hémorragies sévères sont rares en présence d'un compte plaquettaire >10 G/L, en

dehors d'un état fébrile. Avec un compte plaquettaire >30 G/L, les hémorragies sévères sont exceptionnelles [3, 4]. A des taux de plaquettes >50 G/L, les hémorragies sont très rares, même après un traumatisme [5]. En raison de la durée de vie diminuée des thrombocytes dans le PTI, les thrombocytes présents sont plus jeunes et vraisemblablement plus efficaces dans leur action hémostatique. Pour un taux plaquettaire donné, on observe moins de complications hémorragiques par rapport à des patients atteints d'une thrombopénie centrale (hémopathie maligne, etc.). Les facteurs de risque pour une hémorragie sont l'âge du patient, l'hypertension artérielle, l'ulcère gastrique, certaines co-médications (AINS, etc.) et des activités professionnelles ou des hobbies prédisposant à des traumatismes [3, 6].

Pathogenèse

Généralités

Les connaissances sur la pathogenèse du PTI sont incomplètes. Chez un grand nombre de patients atteints d'un PTI, on trouve des anticorps anti-plaquettaires, dirigés contre divers épitopes, qui conduisent à une destruction plaquettaire périphérique, surtout par les macrophages spléniques et hépatiques. Une inhibition de la production plaquettaire due à des anticorps peut également y contribuer [7, 8]. La possibilité d'induire une thrombopénie chez un patient en bonne santé par la transfusion de plasma d'un patient atteint de PTI constitue l'un des arguments en faveur de la présence d'un facteur humoral [9]. Cependant, les méthodes de détection des anticorps anti-plaquettes disponibles (p. ex. la méthode MAIPA), bien que spécifiques, sont peu sensibles, et restent actuellement peu utilisées dans le diagnostic et le suivi. La sensibilité et la spécificité de ce test sont difficiles à évaluer avec précision vu un manque de «gold standard». La recherche d'anticorps peut cependant avoir une utilité dans la prise en charge de cas complexes [10]. La cause sous-jacente de la réaction auto-immune reste inconnue: il n'y a pas de lien clair avec une infection virale chez l'adulte;

Abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
EBV	Virus d'Epstein-Barr
FAN	Facteur anti-nucléaire
HBV	Virus d'hépatite B
HCV	Virus d'hépatite C
IVIg	Immunoglobulines intraveineuses
LED	Lupus érythémateux disséminé
MAIPA	«Monoclonal antibody immobilization platelet antigen»
PTI	Purpura thrombocytopenique idiopathique
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopenique
SHU	Syndrome hémolytique urémique
SMD	Syndrome myélodysplasique

quelques rapports de cas indiquent une prédisposition génétique [11, 12]. Pendant longtemps, le PTI a été décrit comme plus fréquent chez les jeunes femmes. Des études épidémiologiques récentes suggèrent que la maladie touche la population masculine et féminine à part égale [13].

Rôle potentiel de l'*Helicobacter pylori*

Une grande partie des patients atteints d'un PTI chronique sont porteurs d'*Helicobacter pylori*. Le concept qu'un traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* pourrait influencer le compte plaquettaire est suggéré par des études *in vitro*: certaines souches d'*Helicobacter pylori* induisent une agrégation plaquettaire [14], et une réactivité croisée entre des IgG associées aux plaquettes

chez le patient avec PTI et une protéine de l'*Helicobacter pylori* est décrite (CagA – cyto-toxine-associated gene A) [15, 16]. La corrélation de certains allèles HLA de classe II avec une infection simultanée par *Helicobacter pylori* parle en faveur de l'existence de facteurs prédisposant de l'hôte [17]. Il existe un grand nombre d'études à faible collectif qui démontrent une augmentation du compte plaquettaire après éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* [16, 18, 19]. Une revue récente de la littérature retrouve 482 patients avec PTI chez lesquels une infection à *Helicobacter pylori* a été recherchée [20]. La prévalence moyenne d'infection à *Helicobacter pylori* dans ce groupe de patients avec PTI est de 58%. Une réponse plaquettaire après traitement d'éradication de l'*Helicobacter pylori* est observée chez 53% des patients traités (durée moyenne de suivi de 13 mois). Malgré ce chiffre encourageant, il est impossible de déduire des conclusions valables au vu de la faible taille des collectifs individuels, du manque d'informations sur des traitements concomitants et surtout de la forte différence de prévalence d'infection par *Helicobacter pylori* dans différents pays. En effet, à l'inverse, une étude française [21] a seulement constaté une prévalence de 29% d'*Helicobacter pylori* chez les adultes atteints d'un PTI, ce qui constitue une prévalence comparable à celle de la population générale. Une étude américaine montre une prévalence d'infection comparable (22%), et uniquement un patient sur 15 traités par des antibiotiques a vu une augmentation transitoire de son compte plaquettaire. Avant de recommander de dépister systématiquement une infection à *Helicobacter pylori* chez les patients atteints d'un PTI, davantage de données sont nécessaires. Une grande étude sur 17 centres est en cours [22]. Entre-temps, un dépistage systématique ne peut pas être recommandé. Dans des cas réfractaires au traitement, un dépistage d'*Helicobacter pylori* peut être justifié [10].

Tableau 1. Principales causes de thrombopénie en dehors du PTI.

Causes de thrombopénie périphérique	Exemples
Médicaments	Héparine et dérivés, quinidine, sulfamidés, etc.*
Toxiques**	Ethanol
Infections virales**	HIV, EBV, hépatites, etc.
Séquestration/spoliation	Hypersplénisme, hémorragie
Thrombopénie congénitale	Anomalie de May-Hegglin, syndrome de Bernard-Soulier, etc.
Maladies auto-immunes	LED1, syndrome d'Evans, syndrome des anticorps anti-phospholipides
Allo-immunisation	Purpura post-transfusionnel
Autres	SHU, PTT et CIVD, grossesse
Causes de thrombopénie centrale	Exemples
Hémopathies malignes	Syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, lymphomes, leucémies aiguës
Hypovitaminose	B ₁₂ , folate
Envahissement de la moelle par des cellules extrahématopoïétiques	Mélanome malin, carcinome pulmonaire, etc.


* Pour de plus amples informations voir www.pharmacoclin.ch.


** Peut également induire une thrombopénie centrale.

Tableau 2. Eléments importants à rechercher dans le diagnostic du PTI et son diagnostic différentiel.

Anamnèse
Antécédent de thrombopénie
Symptômes d'hémorragie
Symptômes en faveur d'une maladie auto-immune (perte pondérale, fièvre, arthralgies, rash cutané, alopecie, thrombose veineuse, aphtes)
Facteurs de risque pour une infection HIV ou HCV
Grossesse
Consommation de médicaments, drogues et alcool
Anamnèse familiale (thrombopénies, hémorragies, maladies auto-immunes)
Examen physique
Signes d'hémorragie
Examen du foie, de la rate et des aires ganglionnaires (une rate palpable est un argument contre un PTI, malgré les 3% de patients avec PTI qui présentent également une splénomégalie)
Signes de maladie auto-immune et/ou signes d'une infection
Signes de thrombose
Examen neurologique et ostéo-articulaire (p. ex. une hypoacousie et une déformation osseuse suggèrent une thrombopénie congénitale)

Diagnostic

Le PTI est un diagnostic d'exclusion. Le tableau 1  montre les éléments principaux du diagnostic différentiel. Cependant, il importe de noter que très peu d'investigations sont nécessaires pour poser le diagnostic [10, 23]. Le diagnostic repose sur les éléments cliniques et paracliniques suivants qui ne doivent pas suggérer une autre étiologie:

- anamnèse et examen clinique (tab. 2 
- laboratoire (formule sanguine complète);
- frottis sanguin évalué par un hématologue;
- si risque infectieux: sérologies HIV et HCV négatives;
- si patient âgé de plus de 60 ans: effectuer une ponction-biopsie de moelle; quelques centres sont moins restrictifs concernant l'âge (plus de 40 ans) et incluent aussi les patients qui ne répondent pas rapidement au traitement [2].

Le frottis sanguin sera examiné par un hématalogue qui va tout d'abord déterminer s'il s'agit d'une thrombopénie vraie et non d'une pseudo-thrombopénie: un artefact de laboratoire dû à la formation d'agrégats plaquettaires *in vitro* [24]. Environ 0,1% de la population possède des auto-anticorps contre le complexe membranaire plaquettaire glycoprotéine IIb-IIIa, sans signification pathologique [25]. L'épitope, auquel l'auto-anticorps se lie, semble être démasqué par l'EDTA, conduisant à la formation d'amas plaquettaires *in vitro*. D'autres mécanismes d'agrégation plaquettaire *in vitro* sont les agglutinines froides et d'autres auto-anticorps. De plus, l'hématologue va évaluer la morphologie des trois lignées et, surtout chez le patient âgé, rechercher les signes d'un SMD qui peut se présenter comme une thrombopénie isolée [26, 27].

Si des symptômes ou signes atypiques pour un PTI sont présents, des investigations supplémentaires sont justifiées. A noter que les recommandations diagnostiques reposent sur un consensus d'experts et non sur les résultats d'études cliniques. Les patients atteints d'un PTI présentent parfois (dans environ 40% des cas) des anticorps antinucléaires [28]. La présence d'anticorps antinucléaires ne semble pas modifier l'évolution du PTI, mais les données de la littérature sont en partie contradictoires [29].

Traitement

Généralités

Le taux de rémission spontanée chez les patients adultes atteints d'un PTI est faible: 9% dans une étude [30]. Dans l'arsenal thérapeutique, on dispose de plusieurs approches médicamenteuses ainsi que de la splénectomie. Les traitements médicamenteux actuels ne sont, en principe, que symptomatiques, l'objectif étant d'améliorer le compte plaquettaire durant la période du traitement, en sachant que le taux de rémission après l'arrêt du médicament sera peu amélioré dans le meilleur des cas. La splénectomie par contre modifie le taux de rémission, mais comporte un risque chirurgical et infectieux.

Le traitement du PTI répond à quelques caractéristiques générales:

- un traitement médicamenteux ou chirurgical n'est indiqué qu'en présence d'une complication hémorragique, d'un risque élevé d'hémorragie ou d'une thrombopénie sévère (voir plus loin);
- un traitement par paliers;
- un traitement limité dans le temps (sauf en cas de persistance d'une thrombopénie sévère ou symptomatique).

Le choix du traitement est déterminé par le stade de la maladie (traitement initial ou chronique) et par le pronostic du patient (risque d'hémor-

ragie). Hors urgence, le choix de traiter ou de surveiller est difficile en raison du faible nombre d'études cliniques permettant de comparer le risque hémorragique au risque du traitement. L'efficacité des différentes modalités thérapeutiques a été évaluée sur la base du compte thrombocytaire comme critère de jugement principal; l'impact sur la morbidité et la mortalité reste inconnu. Des essais randomisés contrôlés contre placebo demeurent rares. Ce manque d'évidence fondé sur des preuves est d'autant plus regrettable qu'un grand nombre de patients atteints d'un PTI sont jeunes et par ailleurs en bonne santé. Chez ces patients les effets indésirables importants d'un éventuel traitement sont largement inacceptables en dehors d'un risque important d'hémorragie.

Traitement initial du PTI hors urgence

Indications

L'indication à un traitement est généralement acceptée chez les patients avec un PTI qui présentent:

- une thrombopénie <50 G/L et une hémorragie significative des muqueuses;
- une thrombopénie <50 G/L et des facteurs de risque (HTA, ulcère gastrique, comportement à risque de traumatisme);
- une thrombopénie sévère mais asymptomatique (<30 G/L); la thérapie est maintenue aussi longtemps que le patient reste au-dessus de ce seuil.

Les patients présentant un compte plaquettaire entre 30 et 50 G/L, sans complication hémorragique, ont un bon pronostic. Moins de 20% évoluent vers une thrombopénie plus sévère qui doit être traitée [31]. Il convient donc de surveiller ces patients et de ne pas les traiter.

Le pronostic à long terme du PTI est incertain: dans le passé, des chiffres élevés d'hémorragie fatale ont été rapportés, mais la validité actuelle de ces résultats est peu probable, car certains traitements n'étaient pas disponibles lors des études: transfusions plaquettaires, immunoglobulines, etc. [23]. Selon les données actuelles, l'incidence d'épisodes hémorragiques est faible [31] et le taux de mortalité identique à celui de la population générale pour des comptes plaquettaires >30 G/L. Pour les patients avec compte plaquettaire <30 G/L, le risque relatif de décès était de 4,2 dans une étude, risque qui est dû pour la moitié à des complications infectieuses imputables au traitement [4]. Ces données soulignent encore l'importance d'évaluer soigneusement le rapport risque-bénéfice d'un traitement.

Prednisone

Si un traitement est indiqué, l'approche initiale recommandée est la prednisone 1 mg/kg/jour *per os* [23]. La durée du traitement est déterminée par le compte plaquettaire. Une rémission complète initiale sous traitement a été observée

chez 39% des patients traités dans une étude [30]. La plupart des réponses à la prednisone se manifestent en l'espace de deux semaines. La pratique à Genève est de commencer le sevrage de la corticothérapie après avoir atteint un chiffre plaquettaire >100 G/L avec un arrêt complet en quatre à six mois. D'autres cliniciens conduisent un sevrage plus rapide des corticoïdes [31]. Une prévention des effets secondaires de la corticothérapie est importante. Moins de 10% des patients traités par de la prednisone restent en rémission complète après l'arrêt de la médication [30]. De hautes doses de dexaméthasone *per os* et de méthylprednisolone i.v. ont été évaluées avec des résultats en partie contradictoires [32, 33]. Le taux de réponse sous traitement pourrait être plus élevé avec toujours une absence de modification du taux de rémission après l'arrêt du traitement. Ces approches nécessitent des évaluations plus approfondies.

Immunoglobulines intraveineuses et anticorps anti-D

Une autre option médicamenteuse est l'administration d'IVIg. En l'absence de preuves d'efficacité supérieure aux stéroïdes et son coût, ce traitement est surtout réservé aux patients réfractaires aux stéroïdes et symptomatiques, aux patients avec des contre-indications aux stéroïdes, pour l'urgence ou avant une intervention chirurgicale (voir plus loin). Les anticorps anti-D, une sous-fraction d'immunoglobulines, ne peuvent être utilisés que chez des patients Rhésus positifs. Les mécanismes d'action de cette classe de médicaments sont multiples, le principal reconnu étant le blocage des récepteurs Fc-gamma des macrophages [34, 35].

La description de cas d'insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse, pouvant être consécutives à un traitement par anticorps anti-D mais aussi aux IVIg, doit être prise en considération, surtout chez des patients présentant un diabète ou une altération préalable de la fonction rénale [23]. D'autres effets indésirables des immunoglobulines sont des céphalées, myalgies, nausées et, plus rarement, des méningites aseptiques, des AVC, des infarctus du myocarde et des réactions anaphylactiques, particulièrement chez des patients avec déficience en IgA [36].

A Genève, nous administrons les immunoglobulines à raison d'une dose totale de 2 g/kg i.v. sur quatre à cinq jours. D'autres cliniciens utilisent une dose de 1 g/kg i.v. le premier jour et, si nécessaire, la même dose le deuxième jour [31, 36]. Il y a un effet de dose et il a été démontré que l'administration de 1 g/kg i.v. entraîne une réponse plus rapide qu'une dose quotidienne plus faible [37]. Environ 75% des patients répondent à ce traitement, 50% normalisent leur compte plaquettaire. Chez les 75% de patients qui répondent initialement, le compte plaquettaire retombe au niveau initial en trois à quatre semai-

nes, ce qui correspond à la demi-vie des immunoglobulines [23]. Une étude randomisée prospective sur 43 patients comparant un traitement par stéroïdes seuls, IVIg seules ou les deux simultanément, ne montre pas de différence significative du compte plaquettaire entre le groupe stéroïdes seuls et le groupe stéroïdes + IVIg [38], ni entre le groupe IVIg seules et le groupe stéroïdes seuls. Le taux de rémission à long terme sous immunoglobulines reste identique à celui du traitement par placebo [39].

Traitement d'urgence

En règle générale, la transfusion plaquettaire est peu efficace, en raison de la consommation périphérique des plaquettes par un mécanisme auto-immun. Toutefois, en présence d'une hémorragie sévère, les concentrés plaquettaires – si possible à partir d'un donneur unique (thrombaphère) – peuvent éviter des complications hémorragiques menaçant la vie. Dans ce cas, on administre en général une à deux thrombaphères par jour, parfois plus, jusqu'au contrôle de l'hémorragie. Dans l'urgence, le traitement médicamenteux de base accompagnant les transfusions de plaquettes comprend: stéroïdes i.v. à haute dose (par ex. méthylprednisolone 500 mg à 1 g/jour i.v. sur trois jours); IVIg 1 g/kg i.v., à répéter le deuxième jour si le compte plaquettaire reste <50 G/L. L'utilisation d'agents antifibrinolytiques ou de facteur VIIa recombinant doit être discutée avec des spécialistes d'hémostase. L'hospitalisation est fortement recommandée pour tout patient atteint d'un PTI présentant une hémorragie significative ou un compte plaquettaire <5 G/L [40].

Traitement de deuxième ligne Splénectomie

La splénectomie est la seule option thérapeutique efficace à long terme chez une grande partie des patients atteints d'un PTI réfractaire au traitement médicamenteux ou nécessitant un traitement au long cours. Elle doit être envisagée chez le patient dont la réponse est insuffisante à un traitement stéroïdien de deux à trois mois ou chez lequel un traitement stéroïdien au long cours devient nécessaire (= dépendance aux stéroïdes). Les recommandations actuelles prévoient peu d'éléments diagnostiques additionnels ou mesures préventives avant la splénectomie:

- tests thyroïdiens;
- ponction-biopsie de moelle osseuse (pour exclure formellement un SMD);
- vaccins contre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis* au moins deux semaines avant la splénectomie; le vaccin contre le pneumocoque devrait être répété tous les cinq ans, il n'y a pas de recommandation de répéter les autres vaccins; vaccination annuelle contre l'influenza.

Avant l'intervention chirurgicale, aucun traitement de la thrombopénie n'est recommandé si le compte plaquettaire est >50 G/L. Des transfusions plaquettaires sont indiquées si le compte plaquettaire est <10 G/L. Des stéroïdes oraux ou des IVIg sont indiqués si le compte est entre ces deux chiffres.

Après la splénectomie, le compte plaquettaire se normalise chez environ deux tiers des patients en l'espace de deux semaines [41]. Le taux de réponse favorable après splénectomie est plus élevé chez les patients jeunes. Une évaluation soigneuse du rapport risque-bénéfice est primordiale. Les risques sont:

- chirurgicaux: moins de 1% de mortalité, même en présence d'une thrombopénie sévère [10]. La plupart des décès surviennent chez des patients âgés avec de multiples comorbidités [42]. La splénectomie par laparoscopie semble être liée à une diminution du taux de complications de la chirurgie et à une diminution de la durée du séjour hospitalier [43, 44];
- infectieux: une mortalité de 0,73 par 1000 années-patient [45]. Le risque perdure pendant toute la vie. La prophylaxie par antibiotiques après la splénectomie et une réserve d'antibiotiques en cas de fièvre diminuent potentiellement la morbidité et la mortalité chez les adultes.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour donner des recommandations basées sur des preuves concernant l'indication à la splénectomie. En l'absence de contre-indication, la splénectomie est souvent indiquée en cas de [10]:

- PTI avec thrombocytes <10 G/L + résistance au traitement ou réponse insuffisante après une durée de traitement d'au moins six semaines;
- PTI avec thrombocytes <30 G/L + résistance au traitement stéroïdien ou réponse insuffisante à celui-ci après une durée de traitement d'au moins douze semaines, surtout s'il y a un antécédent hémorragique.

En présence d'une contre-indication à la splénectomie, des cas de traitement par irradiation splénique ou embolisation partielle ont été rapportés [46-48], qui restent exceptionnels.

Perspectives et avenir

Le diagnostic du PTI serait facilité par l'existence d'un marqueur fiable. Pour l'instant, il n'est pas certain que les développements analytiques des anticorps anti-plaquettaires puissent fournir un tel test de laboratoire. Bien qu'améliorée, la sensibilité des nouveaux tests reste imparfaite.

Les décisions thérapeutiques dans le cadre du PTI restent souvent difficiles en raison du faible nombre d'études randomisées contrôlées publiées. Plusieurs projets intéressants sont en cours.

Références

- 1 Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
- 2 Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
- 3 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;77:31-3.
- 4 Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
- 5 Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977;3:160-74.
- 6 Guthrie TH Jr, Brannan DP, Prisant LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci* 1988;296:17-21.
- 7 McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364-9.
- 8 McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelensky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978;239:2460-2.
- 9 Shulman NR, Weinrach RS, Libre EP, Andrews HL. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians* 1965;78:374-90.
- 10 Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
- 11 Karpatkin S, Fotino M, Winchester R. Hereditary autoimmune thrombocytopenic purpura. An immunologic and genetic study. *Ann Intern Med* 1981;94:781-2.
- 12 Laster AJ, Conley CL, Kickler TS, Dorsch CA, Bias WB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins. Genetic factors predisposing to ITP. *N Engl J Med* 1982;307:1495-8.
- 13 Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults. A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-74.
- 14 Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003;124:1846-54.
- 15 Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2004;140:766-7.
- 16 Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91-6.
- 17 Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, Zanuso C, Krampera M, Franchini M. Idiopathic thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori* infection, and HLA class II alleles. *Blood* 2002;100:1925-6; author reply 6-7.
- 18 Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-4.
- 19 Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
- 20 Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura. An update. *Helicobacter* 2004;9:342-6.

- 21 Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, et al. Autoimmune thrombocytopenic Purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002; 162:1033-6.
- 22 McCrae KR. *Helicobacter pylori* and ITP. Many questions, few answers. *Blood* 2004;103:752.
- 23 George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura. A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
- 24 Shreiner DP, Bell WR. Pseudothrombocytopenia. Manifestation of a new type of platelet agglutinin. *Blood* 1973;42: 541-9.
- 25 Vicari A, Banfi G, Bonini PA. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. A 12-month epidemiological study. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:537-42.
- 26 Beris P, Soulier-Lauper M, Parlier V, Jotterand-Bellomo M. Unusual initial manifestation in a case of refractory anemia with excess of blasts. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;121: 1499-502.
- 27 Najean Y, Lecompte T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of the myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1989;64:2506-10.
- 28 Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Mizutani H, et al. High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1994;71:184-7.
- 29 Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH, Alcocer-Varela J. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24:867-70.
- 30 Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98: 436-42.
- 31 Treatment and prognosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. UpToDate; 2004 (accessed 05.11.2004 at www.uptodate.com).
- 32 Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349: 831-6.
- 33 Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;103:1061-3.
- 34 Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- 35 Gupta N, Ahmed I, Nissel-Horowitz S, Patel D, Mehrotra B. Intravenous gammaglobulin-associated acute renal failure. *Am J Hematol* 2001;66:151-2.
- 36 Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura. 22 years on. *Vox Sang* 2004;86:8-14.
- 37 Kurlander RJ, Rosse WF. Efficacy of a 2-day schedule for administering intravenous immunoglobulin (IV Ig) in treating adults with ITP. *Blood* 1986;68:112A.
- 38 Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia. A prospective randomised clinical trial. *Am J Med* 1994;97: 55-9.
- 39 Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, 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;359:23-9.
- 40 Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004:390-406.
- 41 Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. Long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 2002;81:312-9.
- 42 Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura. Report of seven cases and consideration of prognostic indicators. *Am J Hematol* 1994;46:120-6.
- 43 Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.
- 44 Delaitre B, Blezel E, Samama G, et al. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:412-9.
- 45 Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:187-8.
- 46 Calverley DC, Jones GW, Kelton JG. Splenic radiation for corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1992;116:977-81.
- 47 Caulier MT, Darloy F, Rose C, Camier G, Morel P, Bauters F, et al. Splenic irradiation for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura in patients with contra-indications to splenectomy. *Br J Haematol* 1995;91:208-11.
- 48 Miyazaki M, Itoh H, Kaiho T, Ohtawa S, Ambiru S, Hayashi S, et al. Partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:123-6.

Correspondance:

Pr Photis Beris
Hôpitaux Universitaires de Genève
Département de Médecine interne
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14
Tél. 022 372 39 28
Photis.Beris@hcuge.ch