

## Première manifestation rare d'une maladie relevante

# Thrombocytopénie

Thrasylvoulos Gkrezios<sup>a</sup>, médecin diplômé; Dr méd. Yvonne Schmiedel<sup>b</sup>; Dr méd. et phil. nat. Rainer Josef Egli<sup>c</sup>; PD Dr méd. Maria M. Wertli<sup>a</sup>; Dr méd. Eva Seiler<sup>a</sup>

Inselspital Bern; <sup>a</sup> Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, <sup>b</sup> Universitätsklinik für Infektiologie und Reisemedizin, <sup>c</sup> Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie



## Contexte

La thrombocytopénie immune (TPI) compte parmi les causes les plus fréquentes de thrombocytopénie chez les adultes au demeurant asymptomatiques. En Europe, l'incidence annuelle chez les adultes est comprise entre une à cinq personnes pour 100 000 [1–3]. Des études issues des Etats-Unis montrent une prévalence chez les adultes environ deux fois plus élevée (12 pour 10 000), ce qui est imputable à l'évolution chronique de la maladie [4]. Environ 20–30% des patients nouvellement diagnostiqués sont asymptomatiques au moment du diagnostic, la maladie étant la plupart du temps découverte fortuitement dans le cadre d'analyses de laboratoire [5, 6]. Sur le plan clinique, la distinction est faite entre TPI primaire et TPI secondaire. Dans la plupart des cas (60–70%), une TPI primaire est présente. Elle est induite par des anticorps anti-IgG spécifiques qui se lient aux glycoprotéines plaquettaires. Dans le reste des cas, il s'agit d'une TPI secondaire survenant dans le cadre de maladies auto-immunes (telles que le lupus érythémateux systémique), de maladies hématologiques (leucémie lymphatique chronique, lymphome de Hodgkin), de syndromes de déficit immunitaire, d'infections (virus de l'immunodéficience humaine, hépatite C, *Helicobacter pylori*) ou de causes médicamenteuses/toxiques [7, 8]. La TPI peut être subdivisée en forme aiguë (durée jusqu'à 3 mois), en forme persistante (durée de 3 à 12 mois) et en forme chronique (durée de plus de 12 mois). La TPI persistante survient plus fréquemment chez les enfants, tandis que la forme chronique se rencontre plus souvent chez les adultes [9].

## Présentation du cas

### Anamnèse

Une patiente âgée de 37 ans a été adressée en urgence en raison d'épistaxis, de multiples hématomes et d'une thrombocytopénie progressive. La patiente se plaignait en outre d'inappétence et de sueurs nocturnes, ainsi que d'une toux non productive depuis la veille. Une échographie abdominale avait déjà été réalisée en ambulatoire en raison de douleurs abdominales et thoraco-lombaires présentes depuis quatre semaines. L'examen avait montré une splénomégalie ainsi que deux

ganglions lymphatiques hypertrophiés dans la région du hile hépatique. La patiente était originaire d'Erythrée et était arrivée en Suisse quatre ans auparavant. A cette époque, une mise en culture des expectorations avait été réalisée en raison d'une toux avec hémoptysie et elle n'avait révélé aucune mycobactérie.

### Statut et résultats

La patiente s'est présentée dans un état général diminué, sans fièvre, et elle était stable sur le plan hémodynamique. De multiples hématomes étaient visibles sur les extrémités inférieures et le haut du bras droit, et plusieurs ganglions lymphatiques non douloureux étaient palpables dans les régions cervicale et inguinale. Les muqueuses ne présentaient pas d'anomalies. Les analyses de laboratoire ont montré un hémogramme pathologique sans plaquettes, avec une lymphopénie, une anémie normocytaire normochrome et une microhématurie. Les paramètres de coagulation et les valeurs hépatiques étaient sans particularités.

### Diagnostic

Suite à l'administration d'un concentré plaquettaire, aucune augmentation des plaquettes ne s'est produite. En conséquence, le diagnostic de suspicion de TPI a été posé. En raison de l'hémorragie aiguë, un traitement par prednisolone et immunoglobulines intraveineuses (IgIV) a immédiatement été initié. Une augmentation considérable puis, finalement, une normalisation des plaquettes a été obtenue (fig. 1), si bien que les IgIV ont pu être arrêtées après deux administrations. Il n'y avait pas d'indice de maladie auto-immune, de syndrome des antiphospholipides, d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'hépatite virale ou de paraprotéïnémie en tant que causes secondaires potentielles. Le résultat positif de la recherche d'antigènes d'*Helicobacter pylori* dans les selles a indiqué une infection par *H. pylori*. La tomодensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen a montré une lymphadénopathie cervicale, supraclaviculaire, médiastinale et hilairale avec des ganglions lymphatiques présentant une nécrose centrale, ainsi qu'un infiltrat du lobe moyen et une légère splénomégalie (13,5 × 12 × 4,5 cm) sans lésion focale et avec un parenchyme hépatique normal (fig. 2). En raison des symptômes et de la TDM présentant des



Thrasylvoulos Gkrezios

anomalies, une analyse des expectorations a de nouveau été conduite, montrant des bacilles acido-résistants au microscope. La réaction en chaîne par polymérase (PCR) était positive pour *Mycobacterium tuberculosis*. Le diagnostic de tuberculose ouverte a ainsi pu être posé.

### Traitement et évolution

Suite à la normalisation de la numération plaquettaire le quatrième jour et au vu de l'évolution stable, la corticothérapie a été arrêtée. Une résistance à la rifampicine a été exclue par le test GeneXpert, et un traitement tuberculostatique par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol a été débuté. Les examens diagnos-

tiques supplémentaires n'ont pas montré de résistances aux autres antibiotiques. Le pyrazinamide et l'éthambutol ont été arrêtés après deux mois. Le traitement par isoniazide et rifampicine a été poursuivi pendant quatre mois supplémentaires. Les plaquettes sont constamment restées dans la norme (fig. 1). La lymphopénie et l'anémie initiales se sont normalisées sous traitement tuberculostatique. Par la suite, un traitement d'éradication d'*H. pylori* a été mis en œuvre.

### Discussion

Au regard de l'ensemble des résultats, nous estimons qu'une TPI secondaire dans le cadre d'une TB ouverte est l'explication la plus probable de la maladie chez cette patiente. Ce diagnostic est soutenu par le fait que la numération plaquettaire est restée dans la norme suite à l'initiation du traitement tuberculostatique (Jour 7) et ce, malgré l'interruption de la corticothérapie (Jour 5) et des IgIV (Jour 1). Chez les patients avec une TPI primaire, une réponse à long terme ne peut être escomptée qu'après une corticothérapie à long terme sur plusieurs semaines. Dans le cadre de la TPI secondaire, l'infection par *H. pylori* n'est pas exclue en tant que diagnostic différentiel, mais elle est peu probable étant donné que le traitement d'éradication n'a commencé qu'un mois plus tard dans un contexte ambulatoire et qu'aucune récurrence de la thrombocytopénie ne s'est présentée jusqu'à ce moment-là malgré l'interruption de la corticothérapie et des IgIV.

La TB entre également en ligne de compte en tant que cause de la splénomégalie en raison de l'absence d'indices radiologiques ou de laboratoire indiquant une hépatopathie. Toutefois, au vu de la splénomégalie uniquement légère et sans lésions focales, nous avons postulé que la TPI était la cause de la splénomégalie.

En cas de TPI primaire, outre une prédisposition génétique, des anticorps anti-IgG spécifiques sont produits par les cellules B du patient. Ces derniers se lient à certaines glycoprotéines plaquettaires (GPIIb/IIIa et GPIb/IX/V), ce qui induit une destruction des plaquettes soit par les macrophages au sein du système réticulo-endothélial [8, 11], soit par le biais d'une dysrégulation des cellules T [8]. En cas de TPI secondaire, telle qu'elle était présente chez notre patiente, des anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont généralement produits par mimétisme moléculaire des composantes infectieuses (par exemple antigènes viraux) ou des médicaments [11]. D'autres TPI secondaires sont décrites dans le cadre de maladies auto-immunes ou hématologiques en raison d'altérations de l'homéostasie immunitaire avec formation d'anticorps [12–14]. Le spectre de la présentation clinique s'étend d'évolutions asympto-

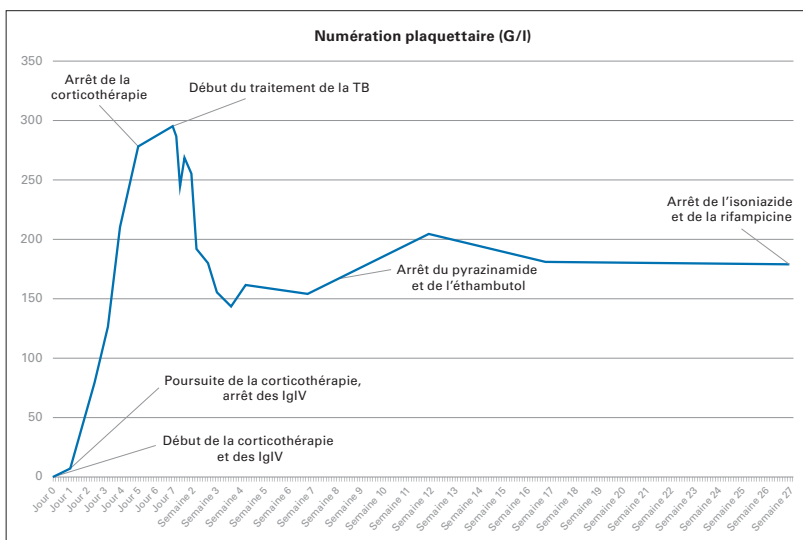


Figure 1: Evolution de la numération plaquettaire. IgIV = immunoglobulines intraveineuses.

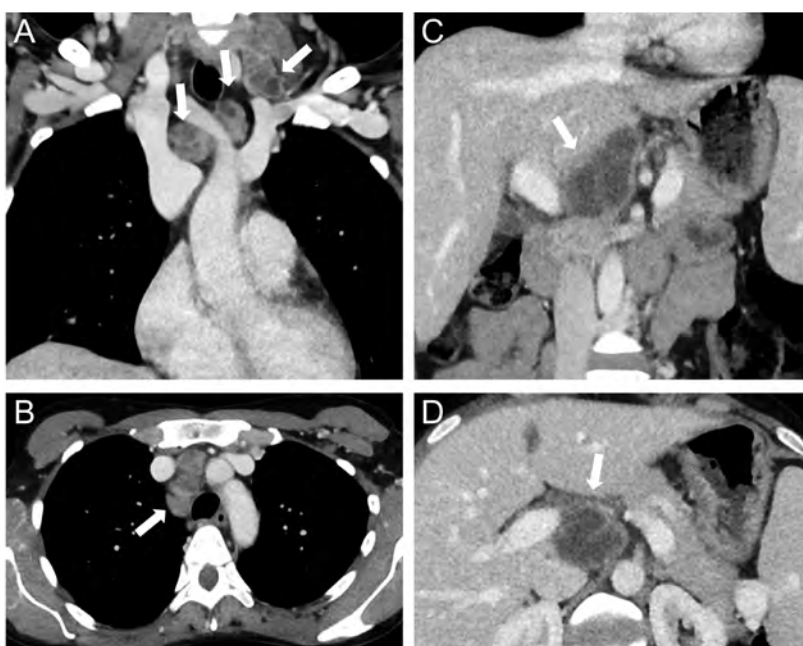


Figure 2: Tomodensitométrie avec reformation coronale (A, C) et axiale (B, D) du thorax et de l'épigastre. Les ganglions lymphatiques cervicaux, médiastinaux et rétropéritonéaux avec nécrose centrale sont indiqués avec des flèches.

Correspondance:  
Thrasylvoulos Gkrezios,  
médecin diplômé  
Universitätsklinik für Visze-  
rale Chirurgie und Medizin  
Inselspital  
Freiburgstrasse 18  
CH-3010 Bern  
thrasylvoulos.gkrezios[at]  
insel.ch

matiques à des hémorragies potentiellement fatales en passant par des pétéchies, des purpuras, des saignements nasaux et une hématurie [9, 15]. La TPI est un diagnostic d'exclusion chez les patients avec une thrombocytopenie isolée [8]. Outre une anamnèse exhaustive et l'examen clinique, les investigations diagnostiques comprennent également l'analyse d'un frottis sanguin et la recherche de causes secondaires (par exemple VIH, virus de l'hépatite C, *H. pylori*, immunosérologie, immunoglobuline sérique) [16]. Le dosage des anticorps anti-plaquettes n'est pas recommandé en raison de sa faible sensibilité et de sa faible spécificité.

La TB est une cause rare de TPI. Seuls 50 cas ont été publiés jusqu'à l'année 2016 [17]. Le premier cas a été publié dans les années 1950 [18]. Dans le cadre d'une étude rétrospective conduite entre 2000 et 2013 à Taïwan chez 1223 patients avec diagnostic de TB, une TPI a été trouvée dans 33 cas (2,6%) [18]. Dans l'analyse des 50 cas publiés, une relation causale ou probable a été postulée pour 34 cas (68%), car la TPI ne s'est améliorée qu'après le début du traitement tuberculostatique ou le traitement tuberculostatique a débuté avec le traitement de la TPI [17]. Le mécanisme physiopathologique de la TPI associée à la TB n'est pas clair. La production d'anticorps anti-plaquettes dans le cadre de la défense immunitaire contre *Mycobacterium tuberculosis* est discutée, mais des anticorps anti-plaquettes n'ont été décelés que dans un petit nombre de cas [17]. Les patients atteints de maladies immunitaires (maladie d'Addison, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, maladie cœliaque, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, sclérodémie, dermatomyosite et polymyosite, psoriasis, polyarthrite noueuse, anémie hémolytique auto-immune, thyroïdite de Hashimoto, myasthénie grave et TPI) présentent un risque accru de TB en raison de la dysfonction immunitaire ou du traitement immunosuppresseur [19]. La prévalence plus élevée de TB observée chez les patients atteints de maladies immunitaires dans le cadre de l'étude peut néanmoins également résulter du dépistage intensif de la TB avant le début d'un traitement immunosuppresseur.

Le traitement de la TPI dans le cadre d'une hémorragie

aiguë a compris une corticothérapie par voie intraveineuse en association à des IgIV, de l'acide tranexamique et des transfusions plaquettaires [20]. Des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine ont également été utilisés [20]. En l'absence d'hémorragie, le traitement de premier choix repose sur l'administration de glucocorticoïdes oraux (prednisone à 1–2 mg/kg par jour pendant plusieurs semaines) ou de dexaméthasone (40 mg par jour pendant 4 jours de façon mensuelle selon la numération plaquettaire) en association avec des IgIV ou des immunoglobulines anti-D (ces dernières pour les patients de rhésus (D) positif). Sous corticothérapie, une réponse positive est obtenue dans 70–80% des cas, mais les taux de rémission à long terme sont toutefois plus faibles [21]. En cas de thrombocytopenie sévère persistante, la splénectomie a été le traitement de seconde ligne de choix pendant des décennies, avec un taux de rémission de 60–70% après cinq ans [8]. Malgré ce succès, moins de 25% des patients se soumettent à une splénectomie en raison des complications (postopératoires, risque accru d'infection et de thrombose, hypertension pulmonaire) [8]. En outre, le rituximab constitue aujourd'hui un autre traitement de deuxième ligne efficace. Chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement de première ligne, une réponse initiale à la monothérapie par rituximab a été observée dans 40–60% des cas, avec un taux de récurrence de 80% après cinq ans [8]. En association aux glucocorticoïdes, le traitement par rituximab était associé à un taux de rémission durable de 63% après six mois [22]. L'administration de l'agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine romiplostim et eltrombopag a conduit à un taux de succès du traitement aussi bien à court qu'à long terme de >80% [8].

Chez les patients atteints de TPI et de TB active, un traitement par glucocorticoïdes et IgIV a le plus souvent été mis en œuvre [17]. Une très mauvaise réponse a souvent été observée, et dans quelques cas, la TPI n'a pu être traitée avec succès qu'après le début du traitement tuberculostatique. Une augmentation pertinente des plaquettes est survenue en l'espace d'un mois chez 60% et seulement après trois mois dans un cas. Chez certains patients avec TPI asymptomatique, les plaquettes ont augmenté après le début du traitement antituberculeux et se sont normalisées. En cas de TPI symptomatique, l'association du traitement antituberculeux avec des IgIV et des glucocorticoïdes est nécessaire [17].

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08249>.

## L'essentiel pour la pratique

- La thrombocytopenie immune (TPI) est une cause majeure de thrombocytopenie. Elle est imputable à différentes étiologies.
- Dans le cadre de l'évaluation d'une TPI, il convient également de penser à des causes infectieuses rares.
- La tuberculose, avec 500 à 600 cas par an en Suisse, reste une maladie plutôt rare. En raison de l'augmentation de l'activité de voyage et de la migration, la tuberculose est un diagnostic différentiel important.