

Thrombopénie immune

Dr Yan Beauverd

La thrombopénie immune, aussi connue comme PTI ou Purpura Thrombopénique Immun, est premièrement décrite en l'an 1025 par un Perse.

La "vraie" description du Dr Werlhof date de 1735, c'est la plus ancienne description typique. Avec l'avènement du microscope à la fin des années 1800, le lien est fait avec la diminution du compte des plaquettes.

Le traitement par splénectomie est initié en 1916 en Pologne par le Dr Keznelson, qui s'inspire du traitement de l'anémie auto-immune. La première, du moins, est un succès.

En 1950, la pathologie est encore mal comprise et l'on pense à un élément circulant qui provoque la destruction des plaquettes. Aux USA, le Dr Harrington expérimente sur lui-même et s'injecte du sang d'une patiente atteinte... Il passe quelques jours aux soins intensifs avant de récupérer.

Durant les décennies suivantes, les connaissances évoluent rapidement. Du clonage de la thrombopoïétine pour stimuler la production de plaquettes, aux agonistes de celle-ci.

Physiopathologie

Les lymphocytes B sont la source d'anticorps dirigés contre les plaquettes, liés à une perte de la tolérance du soi. Ils se fixent sur les plaquettes, qui seront phagocytées dans la rate, et altèrent leur production dans la moelle osseuse en s'attachant aux mégacaryocytes.

Les lymphocytes T cytotoxiques participent également à la destruction des plaquettes.

Nomenclature

PTI primaire	PTI secondaire
Thrombopénie isolée (<100G/L) Absence d'autres causes de thrombopénie Diagnostic d'exclusion	Toutes les autres formes de thrombopénie immune: <ul style="list-style-type: none">- LLC- Lupus systémique- Syndrome anticorps anti-phospholipides- H. Pylori, HIV, HCV, CMV, VZV, COVID-19- Vaccination (tout type)

Il y a deux pics d'incidences, un dans l'enfance, et un autre qui augmente avec le temps à l'âge adulte (+++ à 60ans). L'incidence est de 1-5/100'000/an pour les adultes.

Manifestations cliniques

30% des patients ne présentent pas de symptôme hémorragique au diagnostic. Pour les autres, on retrouve: pétéchies > purpura > épistaxis > saignements des muqueuses > hémorragies intracrâniennes (1%).

La fatigue est un symptôme fréquent (60%) peu expliqué. Les patients rapportent également des symptômes dépressifs et anxieux, avec un altération de la qualité de vie.

Bilan au diagnostic

Le PTI étant un diagnostic d'exclusion, il faut tester les causes centrales, liées à un défaut de production dans la moelle osseuse, ainsi que les causes périphériques entraînant la destruction des plaquettes déjà produites.

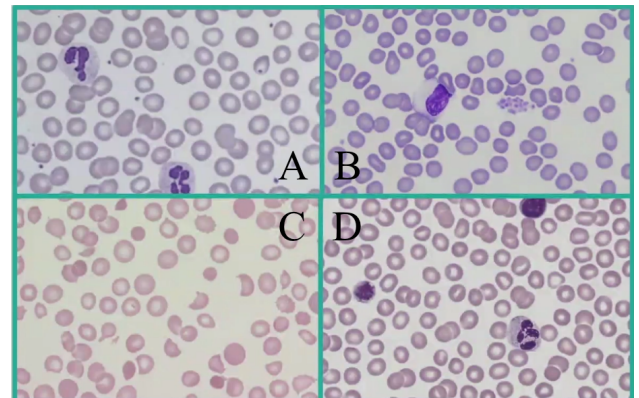
Causes centrales	Causes périphériques
Acquises: <ul style="list-style-type: none"> - Déficit vitaminique - Toxique: chimio, alcool - Hémopathies (LA SMD, MF, MM, lymphome) - Métastases Constitutionnelles (autre chapitre pas abordé)	CIVD Microangiopathies thrombotiques (PTT, SHU, HELLP) Hypersplénisme Grossesse Infection

Le PTI se trouve entre les deux, puisque les anticorps entraînent la destruction des plaquettes par la rate et empêchent leur production dans la moelle.

Le laboratoire ne montre qu'une thrombopénie isolée à la formule sanguine - pas d'anémie ni d'anomalie des globules blancs. La crase, la fonction rénale et hépatique sont normales.

L'analyse du frottis sanguin avance le diagnostic:

- A. Normal: GR ronds, plaquettes et deux neutrophiles avec leurs noyaux typiques.
- B. Pseudo thrombopénie à l'EDTA: plaquettes agrégées, ce qui empêche la lecture par l'automate.
- C. Micro-angiopathie thrombotique: anomalies morphologiques des GR avec des schizocytes (fragments).
- D. PTI: GR normaux, absence de plaquettes ou plaquettes de grande taille (sous le D)



Rechercher H.Pylori, les hépatites et le VIH avant de discuter un bilan plus large selon les pistes cliniques.

La ponction-biopsie de moelle est réservée aux patients qui ne répondent pas aux premières lignes de traitement ou lors d'anomalie de formule chez un patient âgé.

Traitement

L'objectif n'est pas de normaliser le compte plaquettaire, mais de réduire le risque hémorragique, ce qui demande la prise en compte du contexte clinique.

Un patient dans la ligne verte n'a pas besoin de traitement.

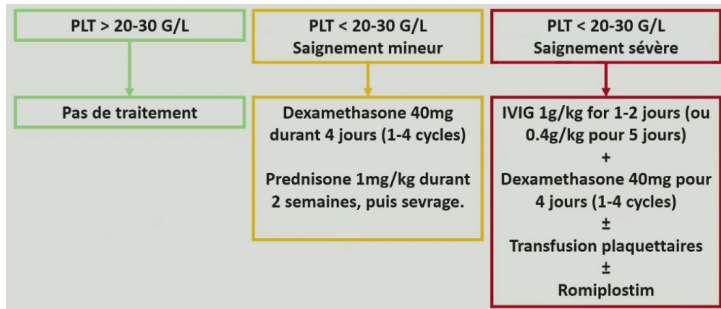
Saignement	Age	Plaquettes	Facteurs de risque hémo
Absence	<60 ans	>30 G/L	Aucun
Mineur	> 60 ans	20-30 G/L	Présent
Sévère		10-20 G/L	
Critique		<10 G/L	

La première ligne comprend:

- immunoglobuline IV (IVIG): empêchent la phagocytose des GR dans la rate
- corticostéroïdes (CST): détruisent les cellules détruisant des plaquettes...

A court terme, la réponse aux IVIG est plus rapide et sur le long terme, les deux se valent. Au long court, il y a peu de différence entre la prednisone et la dexaméthasone: 40% sont répondeurs et 60% vont rechuter. La dexaméthasone offre une réponse plus rapide.

Des molécules sont recherchées pour améliorer le traitement de première ligne: Le MMF, mycophénolate mofétil, et le Rituximab diminuent le risque d'échec mais font des effets indésirables marqués. Ils ne sont pas conseillés en première ligne.



La transfusion de plaquettes n'est qu'un pansement, puisqu'elles se font détruire par l'organisme.

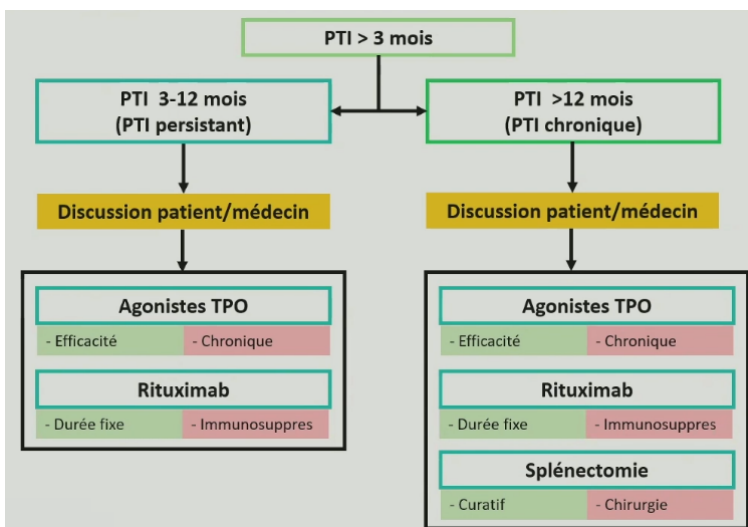
Romiplostim = agoniste thrombopoïétine

En deuxième ligne, il y a les agonistes de la thrombopoïétine: ils compensent la destruction des plaquettes par stimulation de la production.

Ils sont tous testés en phase 3 avec les mêmes résultats: meilleure réponse, moins de saignement et de transfusions, meilleure qualité de vie.

→ Romiplostim, Eltrombopag, Avatrombopag (C'est pas une blague)

Très efficaces, ils ne font pas d'immunosuppression et sont reconnus pour cette indication. Néanmoins, le traitement ne peut être interrompu et les effets secondaires comprennent thromboses, fibroses médullaires fixes et hépatotoxicité.



Le Rituximab vise les lymphocytes B à travers le CD20, avec une durée d'efficacité de 1-2ans. Il immunodéprime le patient, ce qui est problématique pour une éventuelle vaccination ultérieure, fait des réactions à l'infusion et n'est pas reconnu dans l'indication.

La splénectomie est le plus ancien des traitements. Il est extensivement recherché, permet une réponse de 70-80% qui se maintient dans la durée et est rapide. Les risques principaux sont chirurgicaux, thrombotiques.

Les lignes suivantes comprennent le Fostamatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de la rate, qui réduit la phagocytose. Il est efficace en cas de PTI résistant mais n'est pas enregistré en Suisse.

Il y a également la Dapsone, un immunomodulateur, le Danazol un androgène d'utilité dans l'endométriose...d'autres immunosuppresseurs, et enfin, la chimiothérapie.

A retenir

- PTI a évoquer en cas de thrombopénie isolée
- traitement = limiter les risques de saignements
- <3mois : stéroïdes/IVIG, 3-12 mois: TPO-RA/rituximab, >12 mois: splénectomie
- Perspectives d'amélioration du traitement de première ligne



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch