

Purpura

Quel bilan initial faut-il prévoir ?

Kaveh Samii

Service d'hématologie

HUG

22.03.2018

Introduction

Le purpura est une manifestation dermatologique qui peut être le reflet d'affections systémiques

- 1) Poser le diagnostic de purpura devant des lésions cutanées
- 2) Penser à deux urgences :
 - Thrombopénie sévère (PTI, médicament, purpura thrombotique thrombocytopénique...)
 - Purpura fulminans (méningocoque)

Rechercher l'étiologie

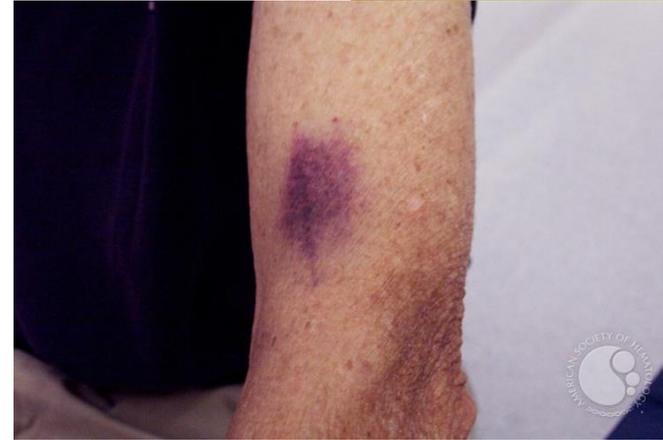
- Purpura thrombopénique (sévérité de la thrombopénie et des saignements)
- Purpura vasculaire (maladie systémique)

- Le purpura est une lésion cutanée constituée de taches hémorragiques :

- éléments punctiformes et lenticulaires (purpura pétéchial)

- lésions de plus grande taille (purpura ecchymotique)

- lésions striées (vibices)



Elles ne s'effacent pas à la vitropression en raison de l'extravasation de sang hors des vaisseaux



Etiologies

- **Le purpura vasculaire**

- fragilisation de la paroi vasculaire
- souvent infiltré (épaissis)
- associé à d'autres lésions cutanées

- **Le purpura thrombopénique**

- secondaire à un trouble de l'hémostase primaire
- pétéchiial et ecchymotique
- non infiltré
- associé à d'autres signes hémorragiques (hématomes, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques intrabuccales ou hémorragies viscérales).



- **Ne pas confondre avec :**

- ✓ Télangiectasies qui disparaissent à la vitropression (maladie de Rendu-Osler-Weber)
- ✓ Angiomes stellaires (insuffisance hépatocellulaire).
- ✓ Taches rubis



Purpuras vasculaires

Infections

- **Le purpura fulminans** du aux méningocques ou aux pneumocoques
 - CIVD
 - méningite
- **Les endocardites**
 - nodules d'Osler
 - souffle cardiaque et fièvre
- **Les rickettsioses** (fièvre boutonneuse méditerranéenne)
- **Certaines infections virales** (PB19, HVC, VIH, EBV).



Maladies inflammatoires

Purpura rhumatoïde (maladie de Schonlein Henoch)

- Vasculites à dépôt d'IgA atteint souvent l'enfant
- douleurs abdominales + arthralgies + purpura étendu +atteinte rénale et protéinurie

- **Vasculites à ANCA**

- **Granulomatose de Wegener** : purpura et atteinte ORL(rhinorrhée, épistaxis, sinusite), atteinte pulmonaire (hémorragie alvéolaire) atteinte rénale (glomérulonéphrite extracapillaire)
- **Angéite de Churg et Strauss** : un asthme infiltrats pulmonaires et une hyperéosinophilie

Autres vasculites (ANCA négatives)

- **la périartérite noueuse (PAN)** associe à un purpura avec une altération de l'état général, des nodules, un livedo, une atteinte neurologique périphérique des arthrites. Atteinte rénale avec insuffisance rénale.
- **les vascularites médicamenteuses** avec purpura , mais sans atteinte systémique : les sulfamides, les β -talactames, les anti-inflammatoires
- **les cryoglobulines** : immunoglobulines précipitant à froid avec purpura vasculaire, un syndrome de Raynaud, manifestations articulaires inflammatoires, glomérulonéphrite membrano-proliférative

Type I: Immunoglobuline monoclonale, usuellement IgM

- Syndromes lymphoprolifératifs (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphocytaire chronique, MGUS, etc.)
-

Type II: IgM monoclonale et IgG polyclonale (mixte); plus rarement la composante polyclonale est formée de IgA et IgM

- Syndromes lymphoprolifératifs
 - Maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique, sclérose systémique, polyarthrite rhumatoïde, autres)
 - Infections virales chroniques (VHC, VIH, VHB, parvovirus B, VEB, CMV, etc.)
 - Essentielle
-

Type III: IgM, IgG, et/ou IgA polyclonales (mixte)

- Maladies infectieuses (aiguës ou chroniques)
- Maladies auto-immunes
- Maladies néoplasiques
- Hépatopathies chroniques
- Essentielle

Les autres purpura non thrombopéniques

✓ Le purpura sénile de Bateman

✓ Scorbut

✓ Amylose



Purpura et dénutrition

- scorbut

Purpura et souffle cardiaque

- endocardite

Purpura et fièvre

- méningococcémies, pneumocoques
- rickettsioses
- endocardite
- vascularites systémiques

Purpura et douleurs abdominales

- purpura rhumatoïde
- périartérite noueuse

Purpura et neuropathie périphérique

- périartérite noueuse
- amylose

Purpura et asthme

- angéite de Churg et Strauss

Purpura et sinusite traînante

- granulomatose avec polyangéite (anciennement « maladie de Wegener »)

Purpura et insuffisance rénale (ou protéinurie) :

- vascularites à ANCA
- purpura rhumatoïde
- cryoglobulinémie
- lupus
- amylose

Purpura et cytolysé hépatique

- hépatites C ou B + cryoglobulinémie

Purpura et anomalies de l'électrophorèse des protéines

- hypergammaglobulinémie polyclonale : Sjögren
- gammopathie monoclonale : cryoglobulinémie, amylose
- augmentation des IgA : purpura rhumatoïde

Purpura thrombocytopénique

Deux orientations :

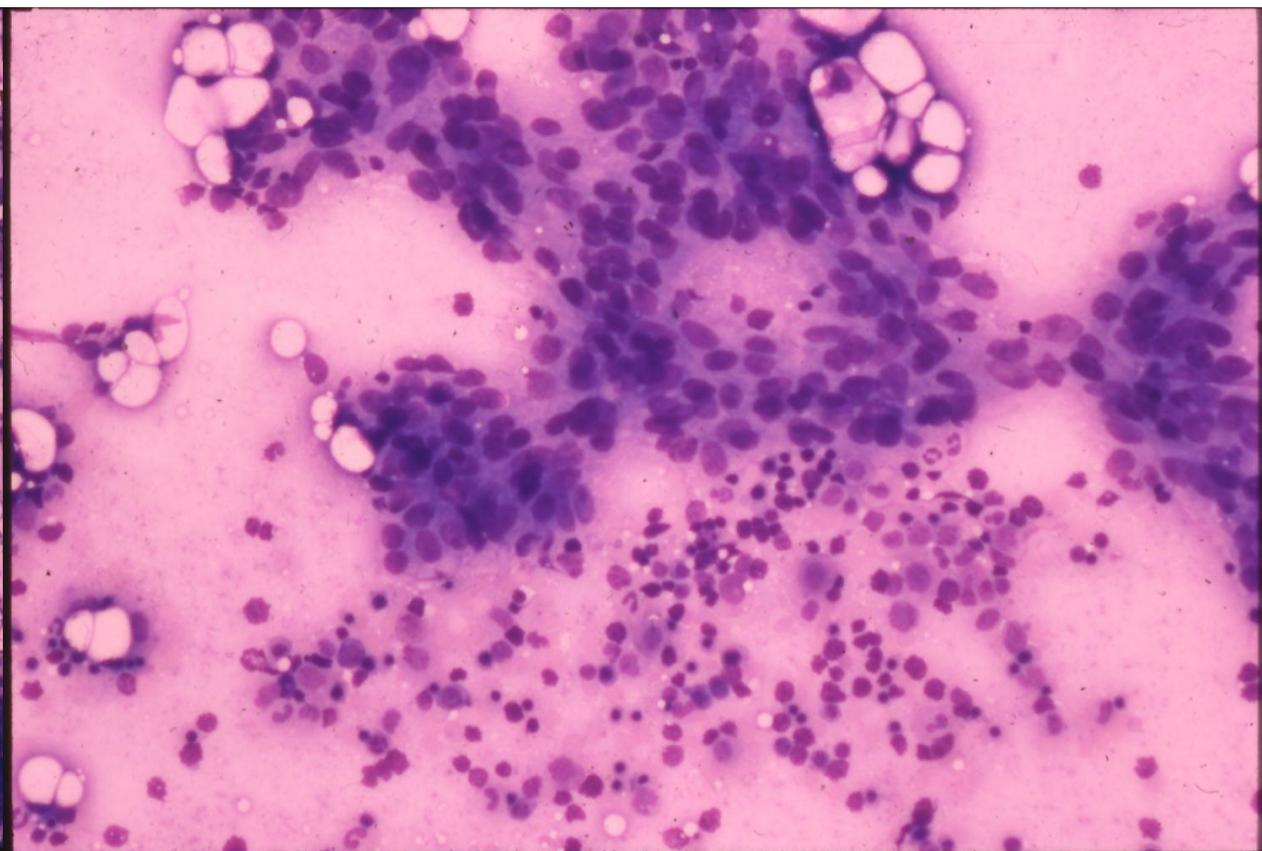
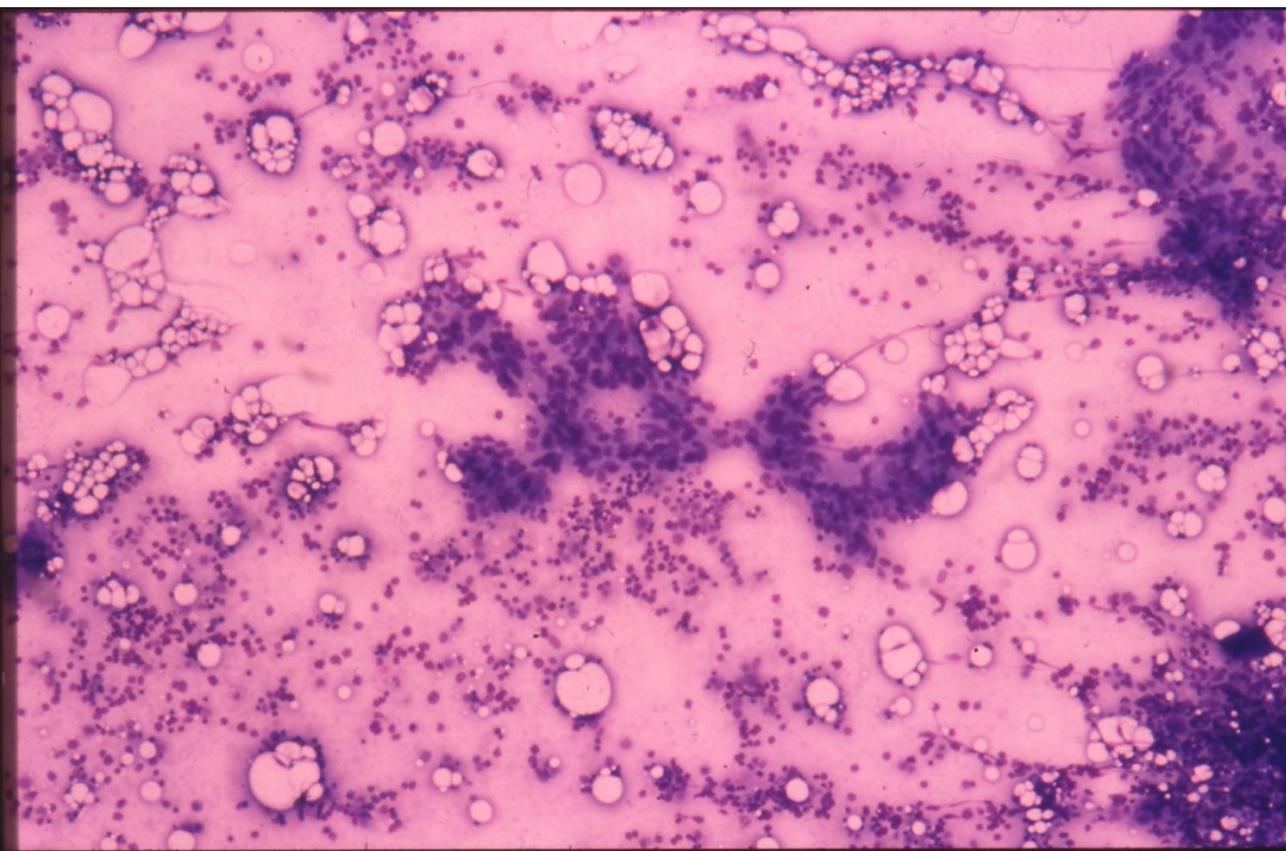
- Centrale

- ✓ Amégacaryocytose
- ✓ Hypoplasie ou aplasie médullaire
- ✓ Envahissement médullaire (métastase, hémopathies)

- Périphérique

- ✓ Purpura thrombopénique immunologique (PTI)
- ✓ Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)
- ✓ CIVD

Thrombopénie centrale



Thrombopénie périphérique

Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)

- il s'agit d'un purpura avec anémie hémolytique
- Sur le plan clinique surtout des AVC et une insuffisance rénale
- Sur le plan biologique un déficit en ADAMST13

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Physiology

Ultralarge VWF multimers
secreted from endothelial cells

Circulating
ultralarge
VWF multimers

No
ADAMTS13

ADAMTS13

Circulating
normal
VWF multimers

Endothelium

erythrocyte
platelet

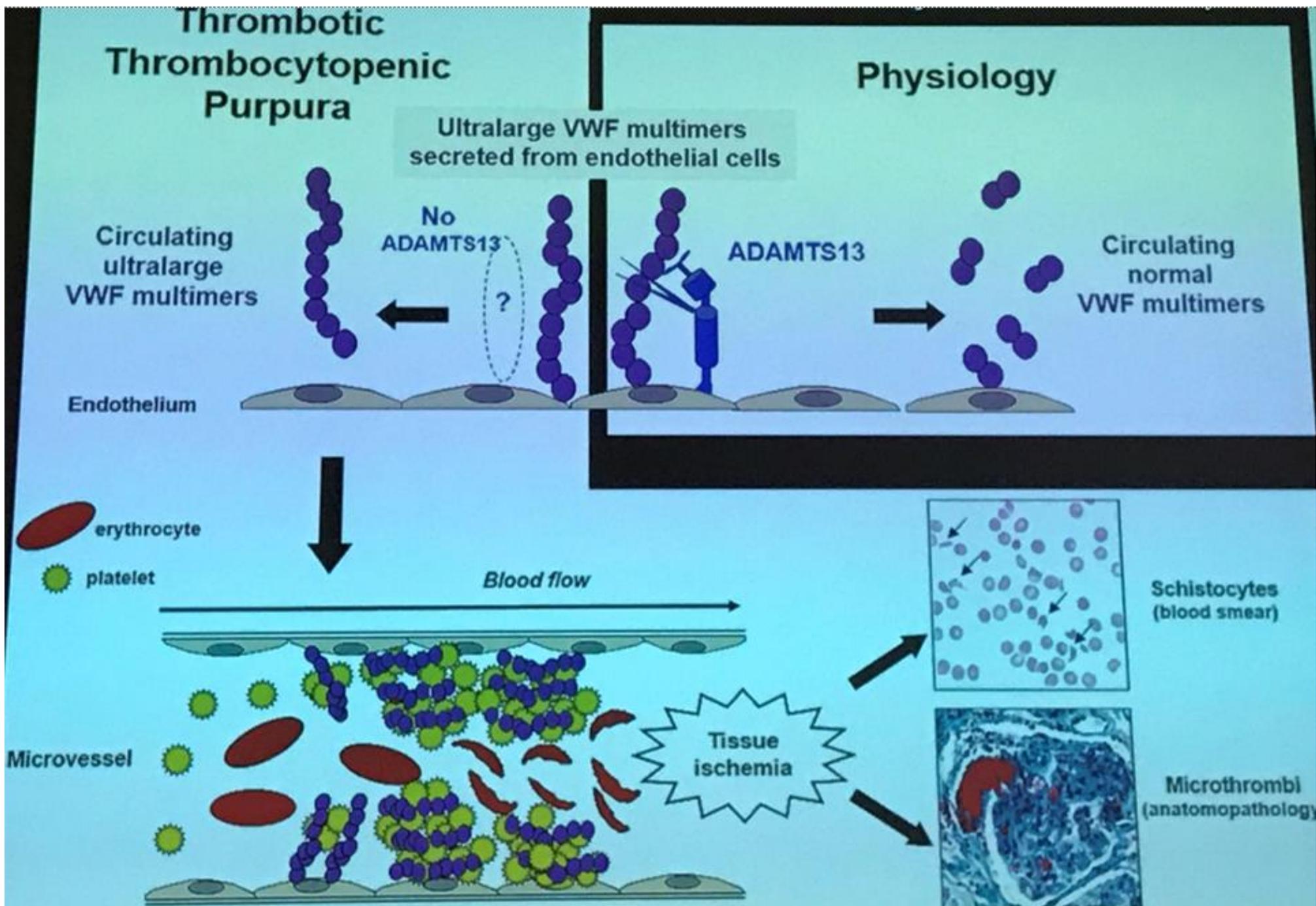
Blood flow

Microvessel

Tissue
ischemia

Schistocytes
(blood smear)

Microthrombi
(anatomopathology)



Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

- La thrombopénie immune primaire est une pathologie immune acquise caractérisée par une thrombopénie isolée périphérique < 100 G/l en l'absence de facteur déclenchant et/ou d'étiologie connue (primaire)

- ITP : Immune **T**hrombocyto**P**enia

- **Purpura Thrombopénique Idiopatique** est remplacé par **Immune thrombocytopenia**.
- **Immune** se réfère au mécanisme physiopathologique
- Plus de **purpura** car les symptômes hémorragiques sont minimales ou absents dans la plus part des cas
- **Primaire** pour rappeler l'absence de cause reconnue

- L'acronyme ITP (**i**mmune **t**hrombocytopenia)

a été conservé en raison de son utilisation ancienne et en raison de son utilité pour la recherche dans la littérature.

Le chiffre de < 100 G/l est défini comme la limite pour le diagnostic

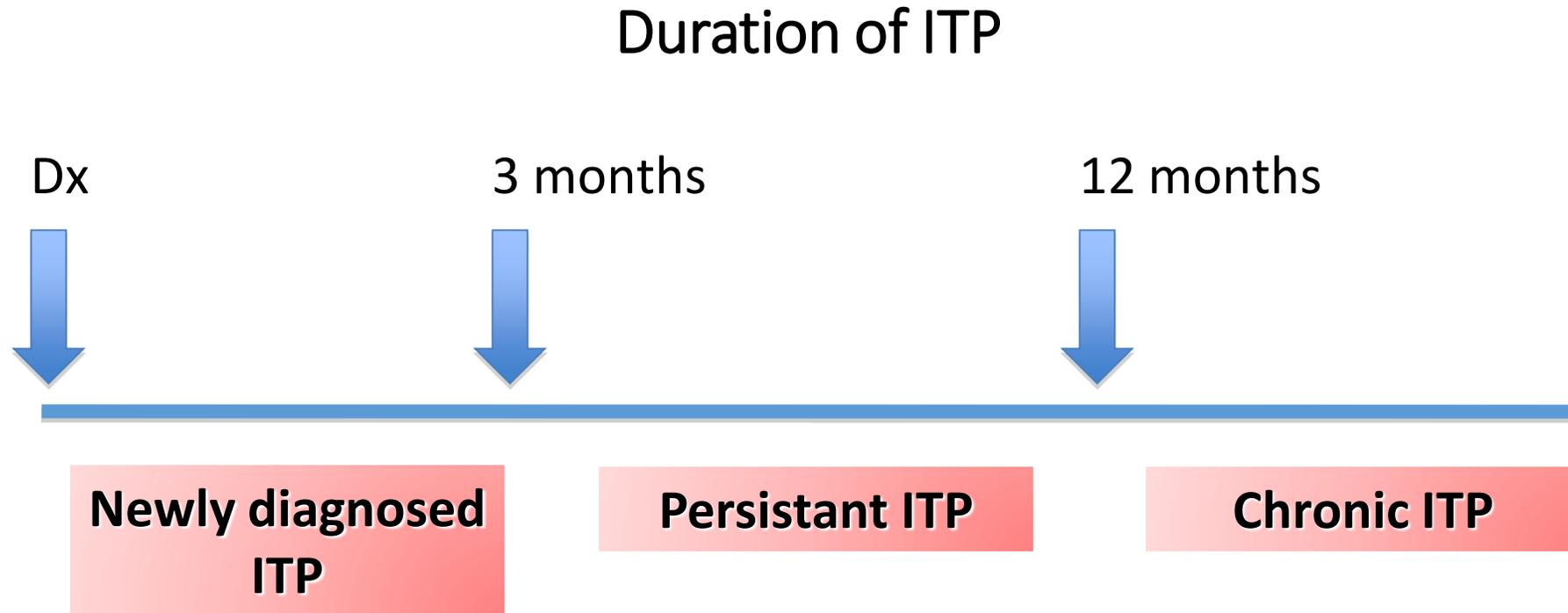
- Une limite prédéfinie plutôt qu'une en fonction de chaque centre est plus utile pour l'utilisation pratique et des comparaisons à travers des études.
- Ce seuil a été préféré au niveau de moins de 150 G/l, basé sur une cohorte de sujets sains avec une numération plaquettaire entre 100 et 150 G/l, montrant que la probabilité à 10 ans de développer une thrombocytopénie plus sévère (< 100 G/l) est seulement de 6,9 %.
- Dans quelques populations non-occidentales, les valeurs de numération plaquettaire entre 100 et 150 G/l sont fréquemment trouvées.
- Le nouveau seuil évitera aussi l'inclusion de la plupart des femmes avec une thrombocytopénie « physiologique » de la grossesse.

- Le terme thrombopénie immune **secondaire** (**secondary** immune thrombocytopenia ou secondary ITP) rassemble toutes les autres formes de thrombopénie immune qui sont désignées :
 - secondary ITP (systemic lupus erythematosus-associated / SLE-associated)
 - secondary ITP (human immunodeficiency virus / HIV-associated)
 - secondary ITP (Helicobacter pylori–associated)
 - secondary ITP (quinine-induced)
 - Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- Certaines formes rares de thrombopénie secondaire gardent leur ancienne terminologie
 - Foetal et neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura
 - Post-transfusion purpura

Phases et sévérité

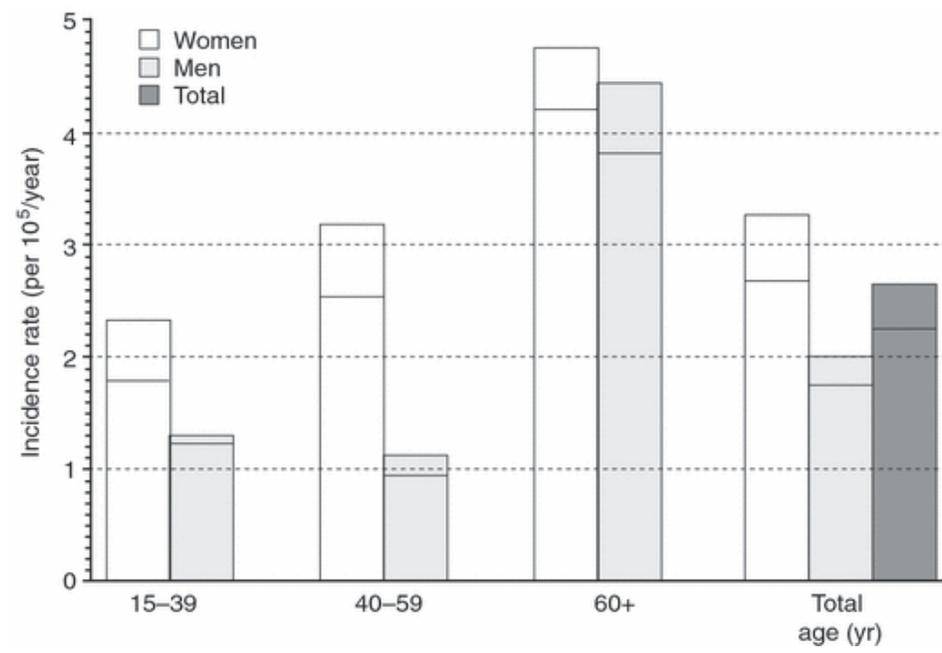
- Trois phases sont définies pour classer l'ITP en fonction de sa durée :
 - **Nouvellement diagnostiquée** : < 3 mois depuis le diagnostic
 - **Persistente** : entre 3 et 12 mois après le diagnostic
Cette catégorie comprend les patients n'ayant pas de rémission complète spontanée ou ne restant pas en rémission après l'arrêt du traitement
 - **Chronique**: durant plus de 12 mois
- **Forme sévère**: saignement au diagnostic nécessitant un traitement ou bien nouveau saignement durant le traitement

Phases et sévérité



Epidémiologie

- En Europe, l'incidence de ITP (< 100 G/l) chez les adultes est de 1 à 4 /100000 personnes/an
- Pour un seuil de 50 G/l, l'incidence est de 2.25 /100000 au Danemark et de 1.6 /100000 au Royaume-Uni (âge moyen 56 ans)
- De façon intéressante dans les deux études, l'âge médian des patients au moment du diagnostic (56 ans) était identique



Approche diagnostique

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents
 - Maladies systémiques

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents
 - Maladies systémiques
 - Infections

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents
 - Maladies systémiques
 - Infections
 - Vaccins/traitements

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents
 - Maladies systémiques
 - Infections
 - Vaccins/traitements
 - Saignements lors de chirurgies

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents
 - Maladies systémiques
 - Infection
 - Vaccins/traitements
 - Saignements lors de chirurgies
 - Maladies hépatiques

Approche diagnostique

- Histoire de la maladie et antécédents
 - Maladies systémiques
 - Infections
 - Vaccins/traitements
 - Saignements lors de chirurgies
 - Maladies hépatiques
 - Antécédents de thrombopénie ou de diathèse hémorragique familiale

- **Formule sanguine**

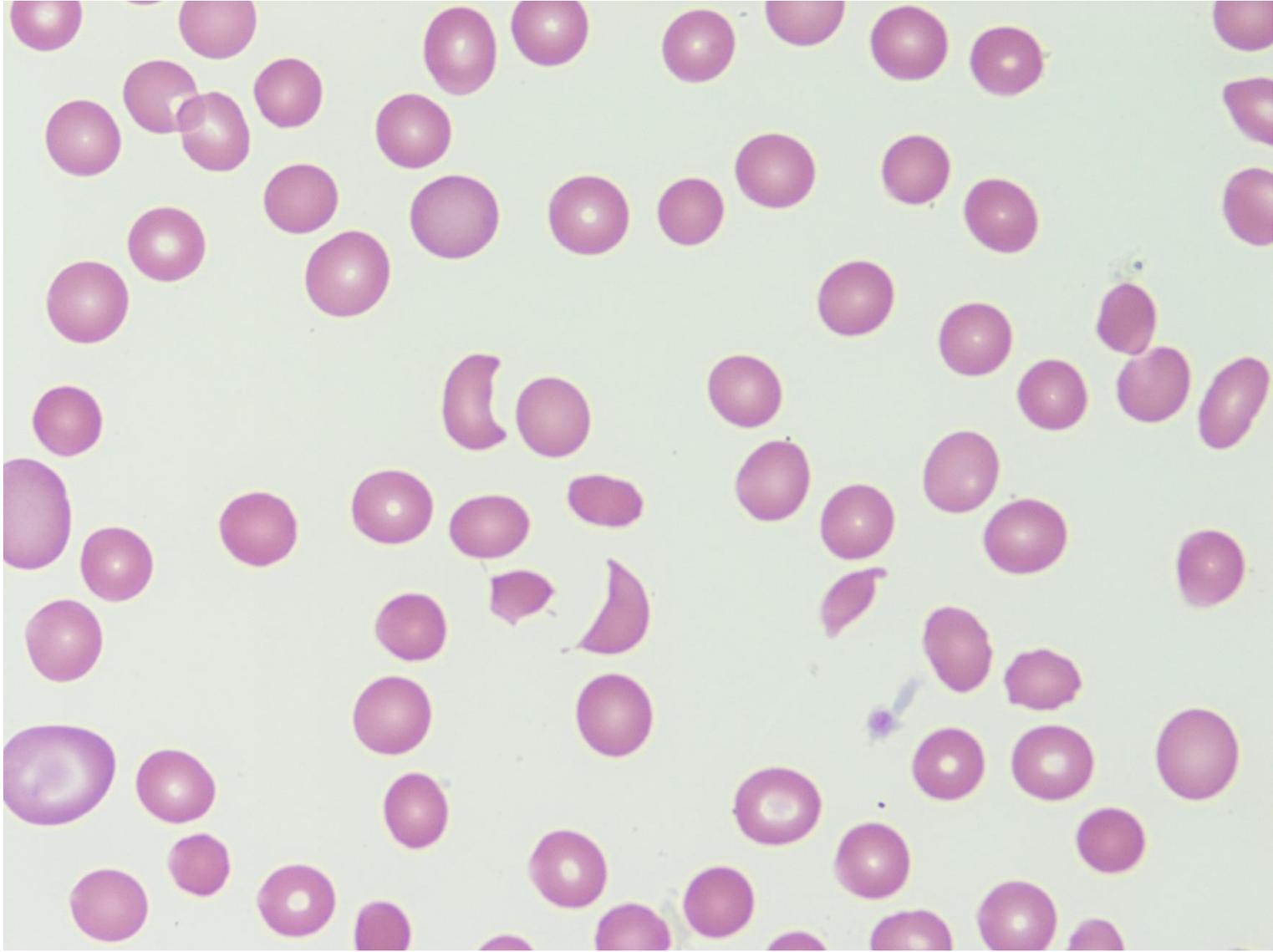
- Thrombopénie isolée

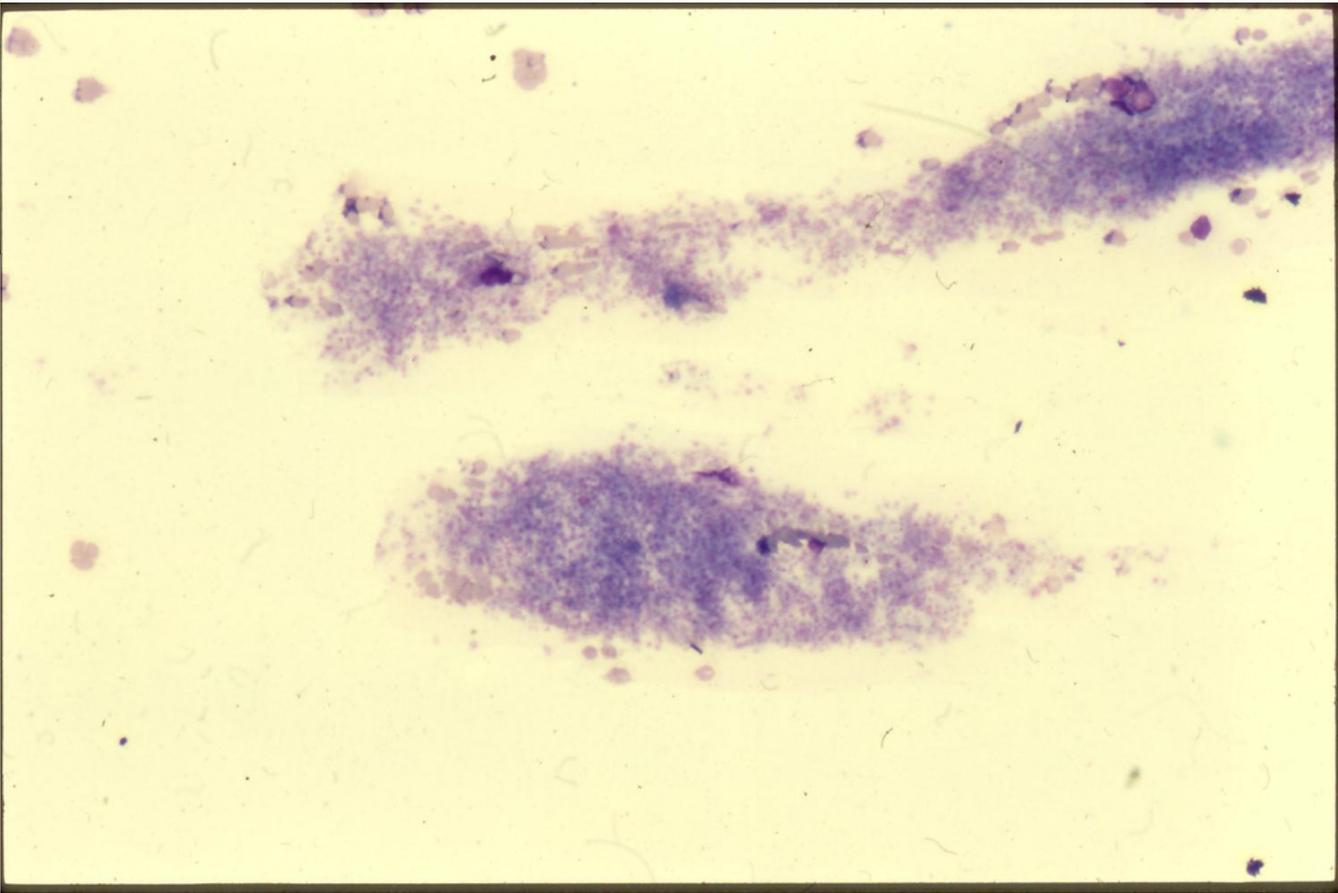
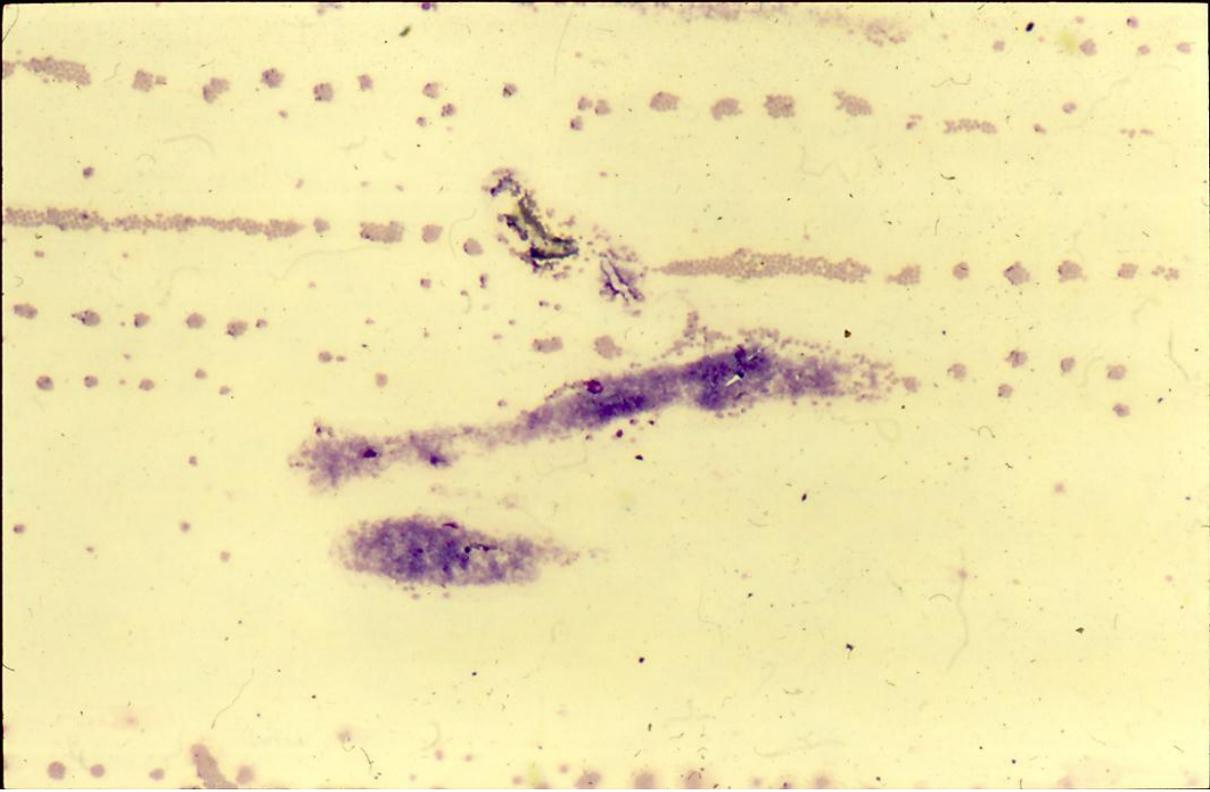
- **Frottis sanguin**

- Rechercher ce qui ne correspond pas à un ITP (schisocytes), inclusions dans les polynucléaires, anisocytose excessive, pseudothrombopénie

- **Myélogramme et biopsie osseuse**

- A envisager chez le patient de plus de 60 ans.





- **Rechercher une infection**

- **Helicobacter pylori**

- Test respiratoire
- Antigène dans les selles

- **HIV et HCV**

Qui trahit?

- Les facteurs qui contribuent aux décisions thérapeutiques :
 - importance du saignement
 - prédisposition aux saignements
 - complications de thérapies spécifiques
 - activité et style de vie
 - tolérance des effets secondaires
 - interventions potentielles qui peuvent causer un saignement
 - accessibilité aux soins
 - Attente des patients
 - Traitement déjà suivi par les patients

- Bien que le décès par hémorragie soit une préoccupation majeure, ce risque reste très faible
- Les patients de plus de 60 ans et ceux aux antécédents d'hémorragie sont à risque plus élevé

- Pooled analysis of 17 series (> 1800 patients with severe chronic ITP*)
- Fatal hemorrhages: 1,6 – 3,9 per 100 patient-year

	< 40 years	> 60 years
Fatal hemorrhages	0,4%/year	13%/year
Non fatal hemorrhages	3%/year	71%/year

*Platelets < 30 G/L more than a year after the diagnosis

Le traitement est rarement indiqué chez les patients avec des valeurs > 50 G/l en l'absence de :

- saignement en raison d'un dysfonctionnement plaquettaire
- traumatismes
- chirurgie
- anticoagulation
- considérer l'opinion du patient en fonction des options qui lui sont présentées

Traitement

- Les traitements de l'ITP se déclinent en :
 - Traitement de 1^{ère} ligne
 - Traitement de 2^{ème} ligne
 - Traitement de 3^{ème} ligne

Traitement de première ligne

Traitement initial pour patients nouvellement diagnostiqués

Corticothérapie

- Traitement initial standard.
- Réduit le saignement au moyen d'un effet direct sur les vaisseaux ?
- effets indésirables / avantages !

Prednisone

- Traitement de première ligne initiale standard
0,5 à 2 mg/kg/jour
- Peut nécessiter plusieurs jours à plusieurs semaines
- Pour éviter les complications, la dose doit être réduite et arrêtée chez le non répondeur après 4 semaines

Dexaméthasone

- Abandonnée dans le traitement des patients réfractaires chroniques
- Administration de 40 mg/jour dexaméthasone pendant 4 jours (équivalent de 400 mg ~ de prednisone par jour). Réponse durable chez 50 % des adultes nouvellement diagnostiqués
- 4 cycles (40 mg/jour pendant 4 jours) donnés tous les 14 jours ont produit un taux de réponse de 86 % avec 74 % ayant la durée de réponse médian de 8 mois

Méthylprednisolone

- Administration parentérale à hautes doses avec des taux de réponse de 80 %
- Réponse à court terme
- Relais pris par des cortico-stéroïdes oraux

Immunoglobulines intraveineuses

- Utilisées depuis plus de 20 ans
- Réponse comparable aux corticostéroïdes mais avec une réponse de plus courte durée
- Réponse rapide dans les 24 heures à la dose de 1 g/kg sur 2 jours, comparé au régime historique (0,4 g/kg/jour sur 5 jours)

Effets secondaires

- Insuffisance rénale.
- Thrombose.

Anti-D intraveineux

- Utilisés chez les patients Rh +, non splénectomisés
- Contre-indiqués en cas d'anémie hémolytique auto-immune
- Bilan hémolytique indispensable avant traitement
- Peu ou pas utilisés en Suisse
- Dose administrée : 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Quelques études avec administration par voie i.m. ou s.c.

Traitements de 2^{ème} ligne

- Le but principal des traitements de 2^{ème} ligne est d'obtenir un taux stable et durable du chiffre plaquettaire dont on considère qu'il met le patient à l'abri de saignements.
- Les traitements à disposition peuvent être classés en :
 - ceux utilisés à court terme ou une fois dans le but d'obtenir une rémission (splénectomie, Rituximab)
 - ceux nécessitant une administration chronique (corticostéroïdes, immunosuppresseurs, facteurs stimulant la thrombopoïèse)

- La splénectomie n'est de ce fait que rarement proposée comme 1^{er} choix des traitements de 2^{ème} ligne et est souvent différée de plusieurs mois
- Rémission spontanée ?

Azathioprine

- Traitement toujours utilisé.
- 1-2 mg/kg.
- Réponse lente (3-6 mois de traitement) : jusqu'à 40 %.

Ciclosporine A

- 2-3 mg/kg/jour.
- Seule ou en association à de la Prednisone.
- Insuffisance rénale !
- Jusqu'à 80 % de réponse chez des patients résistants au traitement de 1^{ère} ligne.

Cyclophosphamide

- 1-2 mg/kg/jour sur plusieurs mois ou 0,3-1mg/m² 1-3x toutes les 2-4 semaines.
- Réponse de 20 à 80 %

Danazol

Dapsone

Mycophénolate

- 1000 mg 2x/jour pendant au moins 3-4 semaines
- Jusqu'à 75 % de réponse dans un délai de 4-6 semaines

Rituximab

- 375 mg/m² 1x/semaine pendant 4 semaines
- 100 mg i.v. 1x/semaine pendant 4 semaines
- Jusqu'à 60 % de réponse (40 % de réponse complète)
- Délai de réponse : 1-8 semaines après le dernier traitement
- Durée de réponse : plusieurs mois à plusieurs années (15 %)
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez des patients immunosupprimés (chimiothérapie)

Splénectomie

- 80 % des patients répondent à ce traitement
- La réponse est maintenue pour 66 % jusqu'à 5 ans
- Environ 14 % des patients ne répondent pas
- 20 % rechutent quelques semaines ou mois après l'intervention

Complications

- Saignements
- Infections
- Thrombose
- Hospitalisation prolongée ou réadmission à l'hôpital
- Complications plus fréquentes pour les patients > 65 ans
- Laparotomie : complication env. 13 %, mortalité env. 1 %
- Laparoscopie : complication env. 10 %, mortalité env. 0,2 %

Prédire la réponse à la splénectomie

- Il n'y a pas de test prédictif d'une réponse à la splénectomie (ni de la réponse aux cortico-stéroïdes, ni aux immunoglobulines)
- Survie autologue des plaquettes marquées à l'indium 111 :
90 % des patients répondent lorsque la séquestration est exclusivement splénique

Prévention des infections de la splénectomie

- Vaccination contre le pneumocoque, le méningocoque et l'Haemophilus au moins 4 semaines avant l'intervention
- La réponse peut ne pas être efficace chez les patients ayant reçu du Rituximab jusqu'à 6 mois avant l'intervention
- Enseigner aux patients les risques infectieux après la splénectomie (état fébrile, antibiotiques en réserve à prendre en cas d'urgence)

Définition de la réponse

- **Réponse complète(RC):** plaquettes > 100 G/l
- **Réponse (R):** plaquettes entre 30 et 100 G/l **et** au moins un doublement du compte plaquettaire par rapport à la valeur initiale
- **Absence de réponse (NR) :** plaquettes < 30 G/l **ou** absence de doublement du chiffre plaquettaire par rapport à la valeur initiale

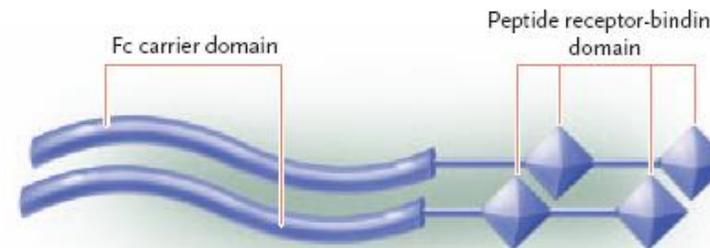
La définition de la réponse nécessite la disparition des saignements

Nouveautés : et demain ?

Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine

- **Romiplostim (Nplate®)**

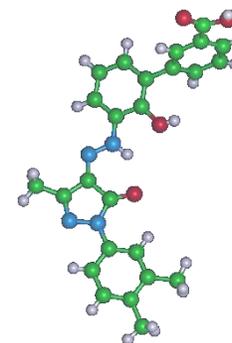
- Peptide Mimetic that binds to the TPO receptor in the same fashion as endogenous TPO¹
 - Competitive
- Subcutaneous Injection
- Onset of action 5-14 days



Fc part ↑ half-life
Dosage 1 µg/kg to 10 µg/kg

- **Eltrombopag (Revolade®)**

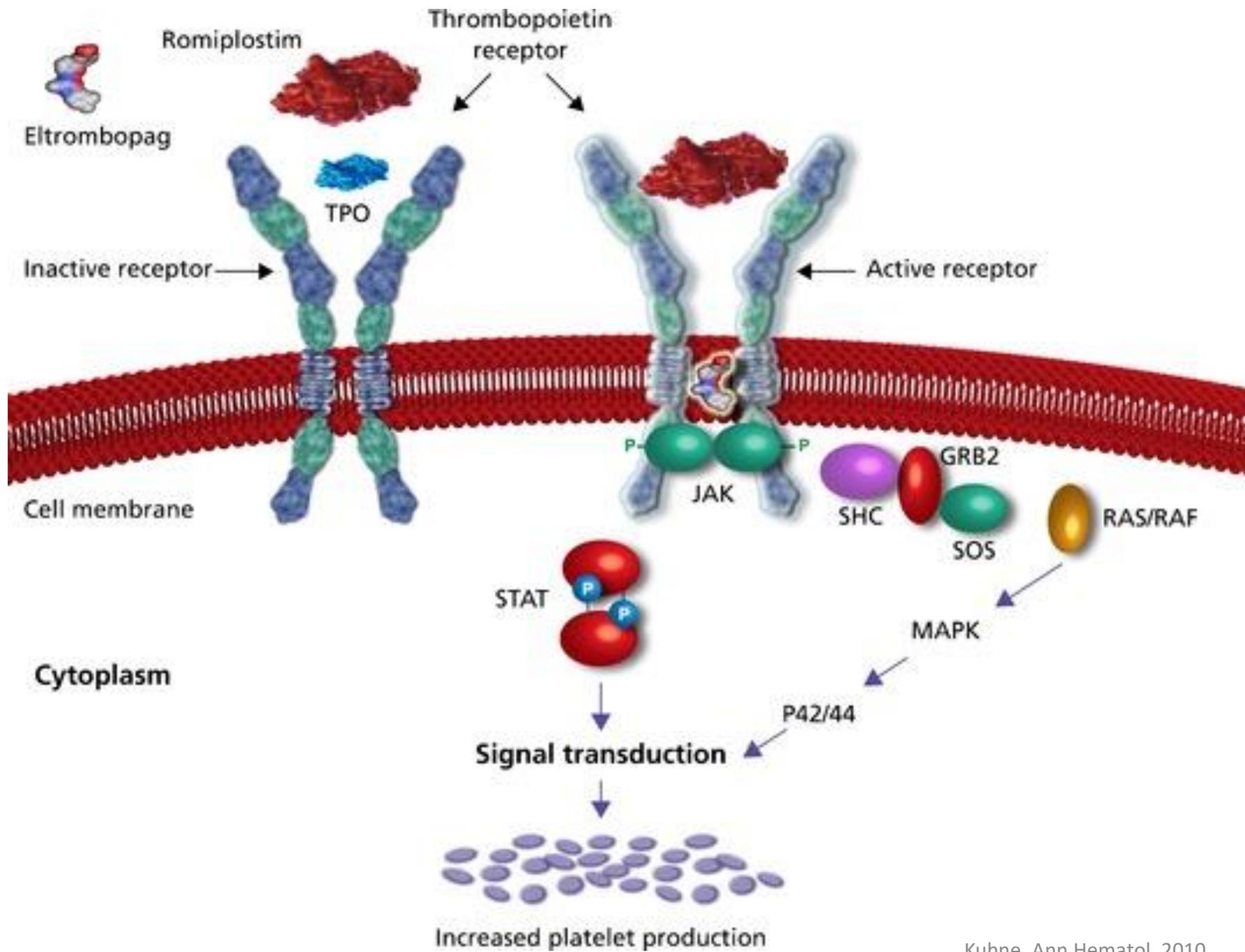
- Small molecule, synthetic non-peptide that binds to the TPO receptor at the transmembrane domain, thus acting distinct from TPO²
 - Additive
- Oral
- Onset of action 7-28 days



Dosage 25-75 mg

No homology with endogenous TPO

1. Evangelista M. Curr Drug Discov Technol. 2007
2. Erickson-Miller CL. Stem Cells. 2009



Recommandations pour le traitement de l'ITP de l'adulte

- **Cas nouvellement diagnostiqué :**
 - sérologie HCV et HIV (\pm Helicobacter pylori)
 - formule sanguine, examen du frottis sanguin périphérique et analyses complémentaires en fonction des résultats.
 - traitement par corticostéroïdes (Prednisone)
 - immunoglobulines intraveineuses si acte urgent nécessaire \pm saignement actif
- Rituximab

- **Non répondeurs ou réfractaires :**
 - Splénectomie :
 - Splénectomie selon la survie plaquettaire (indium 111)
 - splénectomie par laparoscopie (laparotomie ?)
 - vaccination préalable (pneumocoque, méningocoque, Haemophilus)

Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine

- **Autres traitements :**
 - Azathioprine
 - Ciclosporine
 - Endoxan
 - Etc.

Purpura thrombopénique : examens complémentaires (Q 335)*

Thrombopénie centrale

- hémopathie maligne
- aplasie médullaire
- métastases médullaires
- carences folates ou vitamine B12
- myélogramme, caryotype, biopsie médullaire
- dosages folates, vitamine B12

Thrombopénie périphérique

- consommation
 - coagulation intravasculaire disséminée
 - microangiopathie thrombotique
- immunologique
 - thrombopénie immunologique
 - thrombopénie immunoallergique héparine
 - allo-immunisation (néonatale ou post-transfusionnelle)
- hémostase, fibrinogène, D-dimères
- hémolyse mécanique : schizocytes, ADAMTS 13
- Cf HAS
- anti-Pf4
- anti-HPA1

Examens à demander devant un purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte (recommandations HAS, 2009)

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
<ul style="list-style-type: none"> ■ NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA ■ Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste ■ Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig ■ Sérologie VIH ■ Sérologie des hépatites B et C ■ Bilan hépatique ■ Anticorps antinucléaires ■ TSH et anticorps antithyroïde ■ Créatinine ■ TP, TCA, fibrinogène ■ Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Myélogramme ± caryotype ■ Recherche d'un anticoagulant circulant ■ Anticorps anticardiolipides ■ Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (<i>breath test</i> à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles)* ■ Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée ■ Immunophénotypage des lymphocytes circulants ■ Immunoélectrophorèse des protéines sériques ■ Durée de vie isotopique des plaquettes ■ Anticorps antiplaquettes par MAIPA 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Temps de saignement ■ Dosage du complément ■ Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées

Treatment approach in immune thrombocytopenia (ITP) in adults

