

Le purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie et traitement

F. Retornaz*, J. Soubeyrand

Service de médecine interne, centre hospitalier régional et universitaire de Marseille, hôpital de Sainte-Marguerite, 270 boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

(Reçu le 4 avril 2002 ; accepté le 8 avril 2002)

Résumé

Introduction : Le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) est un désordre multisystémique rare, caractérisé par des lésions thrombotiques microvasculaires généralisées. Le tableau clinique associe une anémie hémolytique microangiopathique et une thrombopénie. Certaines formes atypiques peuvent faire égarer le diagnostic. Le diagnostic de purpura thrombotique thrombopénique doit être rapidement évoqué en raison de son caractère potentiellement fatal.

Actualités et points forts : La physiopathologie a été récemment élucidée par la mise en évidence d'un déficit enzymatique de la protéine de clivage des multimères du facteur Von Willebrand soit d'origine auto-immune dans la forme aiguë soit d'origine constitutionnelle dans la forme chronique.

Perspectives thérapeutiques : Les échanges plasmatiques sont le traitement de référence du PTT. A la lumière de publications récentes, la stratégie thérapeutique pourrait évoluer vers un traitement immunosuppresseur associé. La caractérisation complète de cette protéase et sa purification pourraient être envisagées en vue du traitement du PTT aigu ou chronique. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

échanges plasmatiques / microangiopathie thrombotique / purpura thrombotique thrombopénique

Summary – Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and treatment.

Introduction: Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disorder characterized by widespread platelet thrombotic injuries in the microcirculation. The clinical features are microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. This diagnosis is of considerable importance because of the possibly of fulminant clinical course. Some atypical forms may be unrecognized

Current knowledge and key points: The pathogenesis has been elucidated recently, by identification of deficiency of von Willebrand factor cleaving protease either due to IgG antibodies in acute thrombotic thrombocytopenic purpura or constitutional deficiency in the familial form.

Future prospects: The current established treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura is plasma exchange. However, in the light of recent publications, the treatment could be better rationalized either with infusions of concentrates of purified enzyme or more intensive immunosuppressive therapy. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

plasma exchange / thrombotic microangiopathy / thrombotic thrombocytopenic purpura

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : fretornaz@mail.ap-hm.fr (F. Retornaz).

Le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) est un désordre multisystémique rare, décrit pour la première fois en 1924 par Moschowitz [1]. Il est caractérisé par des lésions thrombotiques microvasculaires généralisées [2]. Le tableau classique associe une thrombopénie, une anémie hémolytique micro-angiopathique, des troubles neurologiques fluctuants et réversibles et dans 40 % des cas, de la fièvre et une insuffisance rénale [3-6]. Le PTT est une forme de microangiopathie thrombotique (MAT). Durant de nombreuses années, la distinction entre les différents types de MAT a été fondée uniquement sur la clinique et l'épidémiologie : prédominance de l'atteinte neurologique pour le PTT, prédominance de l'atteinte rénale pour le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le PTT s'observe plus volontiers chez l'adulte, tandis que le SHU s'observe chez l'enfant. La découverte récente dans le PTT d'un déficit enzymatique de la protéine de clivage des multimères du facteur Von Willebrand (vWF), soit d'origine auto-immune, soit d'origine héréditaire dans le PTT, permettrait de distinguer le PTT des autres MAT.

Avant l'avènement des échanges plasmatiques, la mortalité du PTT était voisine de 90 %. Grâce aux échanges plasmatiques (EP), seuls ou associés aux immunosuppresseurs, 70 à 80 % des patients atteints de PTT survivent sans séquelle [7-10]. En cas d'échec des EP, la stratégie thérapeutique est mal codifiée car la faible fréquence de cette affection rend les essais thérapeutiques difficiles.

PATHOGÉNIE

La lésion caractéristique du PTT est un thrombus hyalin qui occlut capillaires et artéριοles de tous les tissus [2]. Ces lésions vasculaires épargnent les veinules. Les lésions sont constituées essentiellement du vWF et de plaquettes. Il y a peu de fibrinogène et de fibrine. Il n'y a pas d'infiltration cellulaire, ni d'autres signes d'inflammation dans les parois des vaisseaux atteints. Les lésions sont diffuses et n'épargnent aucun organe. L'atteinte histologique suggère l'existence d'une anomalie d'interaction entre l'endothélium vasculaire et les plaquettes circulantes. La thrombopénie est le premier signe. Elle résulte de la consommation plaquettaire excessive du fait de l'agrégation et de la formation des thrombi. Dans un deuxième temps, les globules rouges sont traumatisés et fragmentés lorsqu'ils traversent les vaisseaux endommagés, formant ainsi des schizocytes. Ce processus a été démontré en premier par Brain qui l'a dénommé « anémie hémolytique micro-angiopathique ». La thrombopénie, l'hémolyse et l'altération

de la fonction de plusieurs viscères sont donc la conséquence de l'occlusion partielle des artéριοles et des capillaires.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du PTT est en partie élucidée. L'hyperagrégabilité plaquettaire semble être le facteur prédominant dans les PTT primitifs, l'atteinte endothéliale serait plutôt incriminée dans les PTT secondaires (figures 1 et 2).

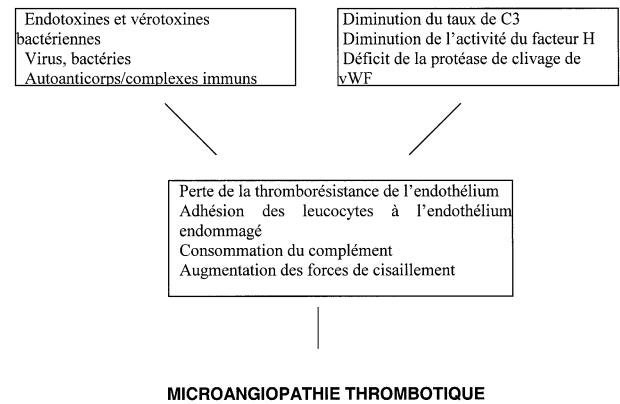


Figure 1. Physiopathologie des microangiopathies thrombotiques, d'après Ruggenti et al. [20].

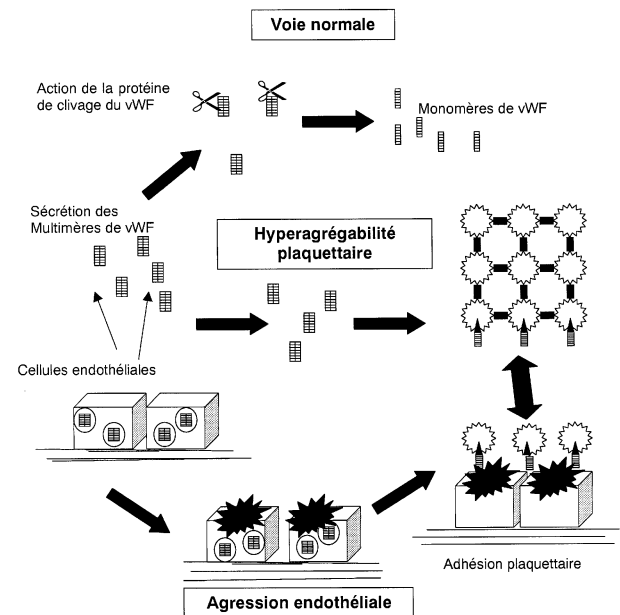


Figure 2. Mécanismes de l'agrégation plaquettaire dans le PTT.

Hyperagrégabilité plaquettaire

Moake, en 1982, souligne le rôle des multimères de haut poids moléculaires du vWF observés dans le plasma des patients atteints de PTT aigu et dans le plasma en phase de rémission des PTT chroniques [11]. Il observe dans le plasma de quatre patients atteints de PTT chronique en rémission, des multimères de grande taille du vWF qui disparaissent durant les rechutes (par consommation au cours de l'agrégation plaquettaire). Il en conclut que ces patients avaient un déficit dans le processus de clivage de ces multimères qui sont sécrétés par les cellules endothéliales, ce qui les prédispose aux rechutes. Il a donc suggéré que les formes de haut poids moléculaire du vWF jouent un rôle pathogène en se fixant aux récepteurs GpIb et GpIIb-IIIa plaquettaires et en induisant la formation des microthrombi plaquettaires (agrégation plaquettaire primitive). Au cours du PTT aigu, on observe la présence de ces multimères de très haut poids moléculaires [19] mais à l'inverse du PTT chronique, ces anomalies disparaissent durant la rémission. L'enzyme de clivage de ces multimères en monomères de vWF a été découverte récemment, en 1996, par deux équipes distinctes [12, 13]. En 1998, ces deux équipes ont mis en évidence une activité très faible de cette enzyme de clivage dans le plasma de patients atteints de PTT aigu, l'activité de cette protéase redevenant normale lors de la guérison [14, 15]. Ils ont identifié de plus un auto-anticorps de type IgG, dirigé contre des composants de cette enzyme, qui serait responsable de sa perte d'activité. Ces découvertes impliquent que l'hyperagrégabilité plaquettaire responsable de l'occlusion des artérioles et des capillaires est en rapport avec la présence dans le plasma des patients, de multimères anormaux de vWF. Cette anomalie est due à un déficit en protéase de clivage des vWF, déficit dont l'origine est constitutionnelle dans les PTT chroniques et acquise auto-immune dans les PTT aigus. Ces anomalies ne sont retrouvées ni dans le SHU ni dans les MAT associées aux cancers [14, 16]. Cependant la mise en évidence d'un déficit sévère de cette protéase dans le plasma de sujets indemnes de PTT suggère que ce déficit n'est pas le seul facteur déclenchant d'un PTT [17]. À l'inverse, deux publications récentes retrouvent un déficit de l'activité de cette protéase dans d'autres causes de thrombopénies, mais ce déficit paraît moins important quantitativement [18, 19].

Atteinte endothéliale

La plupart des auteurs considèrent l'atteinte de l'endothélium vasculaire comme le facteur déclenchant principal des autres MAT (*figure 1*) [20]. Cette hypothèse est étayée par le fait que les agents qui entraînent des

MAT sont toxiques pour l'endothélium et que le plasma des patients atteints de PTT/SHU induit l'apoptose des cellules endothéliales humaines du rein et de la microcirculation cérébrale [20]. Plusieurs facteurs déclenchant sont incriminés [21].

Shiga toxines et endotoxines

Les vérotoxines ou shigatoxines sont des glycoprotéines sécrétées par certaines souches d'entérobactéries dont les *Shigella*, les *Salmonella*, les *colibacilles* (particulièrement le sérotype d'*E. Coli* 0157 : H7). Composées de deux sous unités A et B, ces glycoprotéines se fixent à la surface des cellules qui expriment des récepteurs particuliers glycolipidiques : les globotriosyl-céramides ou Gb3 [22]. Après fixation à la membrane, la toxine est internalisée et la sous-unité A est clivée. Un de ses fragments va bloquer la synthèse protéique. Cette inhibition de la synthèse protéique est responsable de l'effet cytopathique. Les cellules qui expriment Gb3 sont essentiellement les cellules endothéliales des vaisseaux de la paroi digestive, du rein et du cerveau ce qui explique probablement la localisation des lésions de MAT [22].

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides (LPS) sécrétés par ces mêmes bactéries qui agissent de façon synergique avec les vérotoxines pour initier les lésions vasculaires. Ces LPS entraînent une activation des macrophages qui relarguent du TNF- α , de l'interleukine-1 (IL-1) et des radicaux libres, hautement toxiques pour l'endothélium des microvaisseaux [20].

Neuraminidases bactériennes

De nombreuses autres bactéries ont été incriminées dans la survenue de MAT (Streptocoques, Légionelles, Mycoplasmes, Rickettsioses...). Les pneumocoques sécrétent de neuraminidases ont un mécanisme particulier dans la genèse d'une MAT [20, 23, 24]. Normalement, l'antigène Thomsen-Friedenreich est recouvert par l'acide sialique sur les membranes cellulaires ce qui empêche sa liaison aux IgM circulantes spécifiques et sa fixation sur les membranes glomérulaires. La neuraminidase de *Streptococcus pneumoniae*, en détruisant l'acide sialique des membranes cellulaires, exposerait cet antigène. Celui-ci pourrait ainsi se lier aux IgM spécifiques circulantes. L'exposition de ce complexe antigénique sur les plaquettes et les cellules endothéliales serait responsable de l'agrégation plaquettaire et des lésions endothéliales. La liaison de ce même complexe antigénique aux globules rouges pourrait expliquer la fréquence du test de Coombs positif dans cette forme [20].

Virus de l'immunodéficience humaine

Les MAT associées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont de plus en plus fréquentes. La pathogénie est multifactorielle. Les

Tableau I. Classification des purpuras thrombotiques thrombopéniques (PTT) et des autres microangiopathies.*Formes idiopathiques*

- PTT (PTT aigu, PTT résistant à la plasmathérapie ou PTT récidivant, PTT chronique)
- SHU
- Forme familiale de PTT/SHU

Formes secondaires

- Infections virales (VIH, cytomégalovirus), bactériennes (Shigella, E. Coli, Yersinia, streptocoques...), fongiques (aspergillose)
- Maladies systémiques associées (lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Sjögren, syndrome des antiphospholipides, sclérodermie, syndrome de Sharp)
- Cancers (adénocarcinomes de l'estomac, du sein, du poumon, hémopathies)
- Médicaments (ticlodipine, clopidogrel, quinine...) et chimiothérapies (Mitomycine Bléomycine, Cisplatine, Aracytine, Dauxorubicine...)
- Transplantations d'organes et / ou traitement par ciclosporine
- Grossesse
- Autres (vaccination, inhalation de toxiques, morsure de chiens...)

PTT : purpura thrombotique thrombopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

cytokines, notamment le TNF- α et l'IL-6, libérées par les cellules B exposées au VIH, agiraient selon trois mécanismes principaux [25]. La toxicité directe du virus VIH sur les cellules endothéliales entraîne un effet cytopathique et/ou une altération des fonctions immunitaires de ces cellules. Les cytokines (IL-1 et TNF- α) ainsi libérées ont un effet procoagulant et antifibrinolytique local. Les patients infectés par le VIH ont une augmentation des complexes immuns circulants, une augmentation de la production de vWF et des IgG antiplaquettes, ce qui entraîne une hyperagrégabilité plaquettaire. Enfin, l'activation des polynucléaires neutrophiles avec chimiotactisme et adhérence aux cellules endothéliales favorise l'agression des cellules endothéliales. Les infections opportunistes (cytomégalovirus, pneumocystose), de nombreux médicaments et certaines hémopathies pourraient agir comme facteurs précipitants.

Complexes immuns

Dans les connectivites, l'existence de multimères anormaux du vWF serait la conséquence de l'action d'anticorps cytotoxiques anti-endothélium et des complexes immuns circulants [20].

Médicaments

Dans les MAT qui surviennent après chimiothérapie, traitement par cyclosporine ou greffe de moelle osseuse, les lésions endothéliales sont la conséquence directe du traitement cytotoxique et de mécanismes immunologiques médiés par les complexes immuns circulants [20]. Un mécanisme auto-immun serait impliqué dans les PTT liés à la ticlodipine et au clopidogrel.

Conséquences de l'atteinte endothéliale

Les conséquences de l'atteinte endothéliale sont résumées dans la *figure 1*.

Prédisposition génétique

Un déficit partiel en fraction 3 du complément ainsi qu'un déficit en facteur H sont retrouvés dans certaines formes familiales ou récidivantes de MAT [20].

Le facteur H est une protéine régulatrice qui inhibe l'activation du complément par la voie alternative. Il évite la formation du complexe C3bBb, et il accélère la dissociation de Bb de la C3-convertase. Il agit également comme un cofacteur du facteur 1 qui dégrade le C3b. L'exposition à des agents toxiques pour l'endothélium déclencherait la formation de C3bBb-convertase et le dépôt de complément dans les microvaisseaux entraînant ainsi une thrombose vasculaire. En cas de déficit en facteur H, la réaction serait incontrôlable, entraînant une généralisation rapide du processus microangiopathique.

Classification

La connaissance du mécanisme physiopathologique est fondamentale pour les implications thérapeutiques. Deux types de classification peuvent être proposés. Soit on distingue les MAT primitives des MAT secondaires (*tableau I*), le terme de PTT étant alors réservé à la forme idiopathique de cette affection, soit on utilise le terme de PTT pour toutes les formes qui sont liées à un déficit de l'enzyme de clivage de vWF, le PTT étant alors soit primitif, soit secondaire [26]. Dans les PTT primitifs, la distinction entre PTT aigu, chronique ou familial serait liée au mécanisme du déficit de la protéase (déficit acquis par auto-immunité ou déficit constitutionnel).

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) a longtemps été considéré comme une forme de PTT avec une implication rénale dominante du fait des similitudes histologiques (thrombi plaquettaires intraluminaux et gonflement du sous-endothélium) et pathologiques

(consommation plaquettaire et altération des globules rouges dans la microcirculation). La publication récente de Furlan permet de distinguer ces deux affections [14]. L'activité enzymatique de la protéine de clivage du vWF est normale dans tous les plasmas de sujets atteints de SHU. Ceci explique peut-être le peu d'efficacité des EP dans le SHU. Cette découverte a amené certains auteurs à proposer le dosage de cette protéase comme test permettant de différencier ces deux affections [14]. Cependant, le dosage de cette protéase n'est pas disponible en routine en France et les délais de résultats sont incompatibles avec une aide diagnostique. Des techniques rapides sont en cours d'évaluation aux États-Unis [27]. La classification en MAT primitives ou secondaires est donc toujours d'actualité d'autant plus que les MAT secondaires ne partagent pas le même pronostic que le PTT primitif (idiopathique). Dans les formes secondaires, le traitement doit comporter, en plus des EP, un traitement étiologique (immunosuppresseurs dans les connectivites, anti-infectieux, arrêt d'un médicament...). Les MAT associées aux cancers ont un pronostic redoutable quel que soit le traitement, probablement en raison de la diffusion des lésions endothéliales et de la nature de l'agent causal.

TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Le PTT est une maladie rare dont la fréquence est estimée à un cas/an par million d'habitants. Cette fréquence est en augmentation, probablement en raison des formes secondaires liées notamment au VIH et à certains traitements [27].

Le début d'un PTT est souvent aigu. Les premiers symptômes sont non spécifiques (syndrome grippal) [2, 3]. Le diagnostic repose sur trois critères majeurs : anémie, thrombopénie et troubles neurologiques, et deux critères mineurs : l'atteinte rénale et la fièvre [2, 3, 6]. L'association de signes hémorragiques et neurologiques constitue la présentation la plus classique [3, 4]. L'anémie est une anémie hémolytique (diminution de l'haptoglobine, augmentation des LDH, augmentation de la bilirubinémie libre, réticulocytose) et mécanique (présence de schizocytes, en général supérieurs à 2 %). Les tests de Coombs, direct et indirect, sont habituellement négatifs. La thrombopénie est le plus souvent profonde (inférieure à 5×10^9 plaquettes/L). Les troubles neurologiques représentent un élément diagnostique fondamental du PTT [6]. Les symptômes sont typiquement transitoires, fluctuants et complètement réversibles sous traitement, témoignant de la formation et de la désagrégation des microthrombi dans la microcirculation cérébrale. Les signes sont polymorphes (état confusionnel, céphalées, troubles du caractère, parésies, aphasie, convulsions, coma, paresthésies). Habituelle-

ment, ces signes s'amendent en moins de 48 h si le traitement est efficace. L'atteinte rénale est présente dans 70 % à 90 % des cas [3, 6]. Elle est modérée, à type de protéinurie, d'hématurie microscopique ou d'élévation discrète de la créatinine. L'hématurie macroscopique, l'oligurie et l'insuffisance rénale sont plus rares [4]. La fièvre est pratiquement constante au cours de la maladie, mais elle est peu élevée. Le bilan de coagulation est normal. Certaines manifestations atypiques peuvent égarer le diagnostic. Elles sont la conséquence de manifestations ischémiques des différents organes (iléus paralytique, pancréatite aiguë, angor...). L'atteinte pulmonaire correspond, le plus souvent, à un syndrome de détresse respiratoire aigu.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les coagulopathies de consommations (CIVD), les sepsis sévères avec ou sans syndrome d'activation macrophagique, les néoplasies avancées, l'hypertension maligne, les vascularites systémiques, la prééclampsie et l'éclampsie peuvent simuler un PTT. Mais contrairement au PTT, le bilan de coagulation est perturbé et le degré de l'hémolyse, de la schizocytose (inférieur à 2 %) et de la thrombopénie est moins important. En fait, une thrombopénie sévère inférieure à $20.10^9/L$ en l'absence de CIVD est en faveur d'un diagnostic de PTT. Toutes ces pathologies peuvent être associées à une microangiopathie liée à la CIVD [27], ce qui pourrait expliquer la présence d'un déficit de la protéase de clivage des multimères du vWF, récemment observé chez des patients atteints de CIVD ou de cirrhose décompensée [18, 19]. Le PTT doit être distingué également du syndrome d'Evans lorsque les tests de Coombs érythrocytaire et plaquettaire sont positifs [2]. Dans ce cas, il n'y a pas de signes d'atteinte d'autres organes. Les thrombopénies à l'héparine sont responsables d'une thrombopénie importante et de manifestations ischémiques, mais il n'y a pas d'hémolyse ni de schizocytose.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Avant l'avènement des EP, l'évolution du PTT était défavorable dans 90 % des cas malgré les différents traitements (anti-agrégants plaquettaires, corticoïdes, splénectomie). Actuellement, grâce à l'utilisation des EP, on obtient environ 80 % de survie à cinq ans [7, 10].

La plasmathérapie est le traitement de référence du PTT (tableau II) [7, 10]. L'efficacité des autres traitements est toujours controversée (corticoïdes, anti-agrégants plaquettaires, vincristine, splénectomie, immunoglobulines...).

Tableau II. Récapitulatif des différents traitements du PTT.

Traitement	Doses	Efficacité
– Plasmathérapie		
• Transfusions PVA	10 à 20 mL/kg/j	++
• EP avec PVA	1 à 2 masses plasmatique/j	+++
• EP avec CSN	1 à 2 masses plasmatique/j	+++
– Corticoïdes	1 à 2 mg/kg/j	+
– Vincristine	1 à 2 mg/semaine (max 8 mg)	+
– Immunoglobulines IV	0,4g/kg/j pendant 5 j	±
– Antiagrégants plaquettaires		
• Aspirine	325 à 1 300 mg/j	±
• Dipyridamole	400 à 600 mg/j	±
• Prostacycline	4 à 20 ng/kg/min	±
– Splénectomie		±

PVA : plasma viro-atténué ; EP : échanges plasmatiques ; CSN : surnageant de cryoprécipité.

Plasmathérapie

Dans les PTT, l'efficacité de la plasmathérapie s'explique par le déficit en protéase de clivage des vWF. Le mécanisme d'action des EP est double (effet transfusionnel et effet soustractif). La transfusion de plasma apporte le facteur déficitaire (protéase). La plasmaphèrese permet d'éliminer les multimères anormalement gros de vWF et les éventuels auto-anticorps (effet soustractif). La plasmathérapie par EP doit être utilisée dans tous les cas. En effet, la supériorité des EP sur les transfusions de plasma seul a été démontrée dans plusieurs études, en termes de morbidité, de mortalité et de durée de réponse [10, 28]. C'est surtout la série de Rock qui a été décisive en montrant que les patients qui recevaient des transfusions de plasma seul avaient, à six mois d'évolution, une mortalité supérieure (37 % versus 22 %), une réponse à court terme plus faible (25 % versus 47 %) et un taux de réponse globale plus faible (49 % versus 78 %) que ceux traités par EP [10]. Les transfusions de plasma doivent être utilisées uniquement lorsque les EP ne sont pas disponibles. Les EP, en échangeant une masse plasmatique (60 mL/kg de poids) doivent être débutés le plus rapidement possible. Ils doivent être effectués quotidiennement jusqu'à ce que la rémission complète soit obtenue (normalisation des paramètres cliniques et biologiques pendant au moins 48 h). Les taux de plaquettes et de LDH sont les marqueurs les plus sensibles pour suivre la réponse au traitement. Les EP se font actuellement avec du plasma viro-atténué ou du plasma frais congelé sécurisé. Ces deux produits ont remplacé le plasma frais congelé utilisé avant 1985. Les complications des EP sont essentiellement liées aux abords veineux [27]. Les risques

infectieux transfusionnels sont considérablement réduits actuellement.

Certains patients nécessitent des périodes très prolongées d'EP [9, 29]. Il n'y a pas actuellement de consensus pour définir à quel moment on parle de résistance aux EP. Cependant, il est licite de considérer que l'absence de réponse après 15 j d'EP quotidiens correspond à une forme résistante et nécessite un ajustement de la thérapeutique. Pour ces malades, on a proposé des EP avec du surnageant de cryoprécipité qui est un plasma déplété en multimères de haut poids moléculaires de vWF [30, 31].

Autres traitements

D'autres traitements ont été proposés soit en association d'emblée aux EP, soit lors des échecs de ceux-ci.

Les *corticoïdes* ont été utilisés en premier dans le PTT [7, 32, 33]. Dans l'étude de Bell portant sur 108 patients atteints de PTT et SHU, 30 patients ont guéri après l'administration de corticoïdes seuls [7]. Cependant, ces patients étaient probablement atteints de SHU puisqu'ils étaient sélectionnés sur l'absence de signes neurologiques. L'hypothèse auto-immune du PTT justifie à nouveau leur prescription suivant des modalités thérapeutiques qui restent à définir mais en aucun cas en monothérapie. Certains auteurs proposent de la prednisone 1 à 2 mg/kg/j en complément des EP [27].

La *vincristine* est préconisée actuellement dans les formes résistantes ou dépendantes des EP. Une comparaison des cas publiés de PTT traités par vincristine a mis en évidence un pourcentage de rémission complète supérieur dans ce groupe (68 % versus 48 %) et des taux de rechute et de mortalité inférieurs [34]. Ces résultats ont été confirmés ensuite par plusieurs équipes [35, 36]. Dans notre expérience personnelle, nous avons associé d'emblée EP et vincristine chez dix patients. Les résultats ont été très encourageants avec 90 % de rémission complète à six mois mais au prix d'une toxicité neurologique non négligeable [37]. La vincristine doit être administrée à la dose de 1 à 2 mg, de façon hebdomadaire, jusqu'à ce que la rémission complète soit obtenue sans dépasser 8 mg en dose totale. L'utilisation des *immunoglobulines humaines polyvalentes* en première intention n'a pas démontré de supériorité sur les EP [38]. Pour certains, elles sont jugées inefficaces voire délétères [39, 40]. Les *anti-agrégants plaquettaires* (aspirine, dipyridamole) sont inutiles à la phase aiguë (réponse inférieure à 15 % en monothérapie et risque d'hémorragies sévères). Certains auteurs les préconisent en prophylaxie des rechutes (pendant environ six à 12 mois) ou dès la rémission obtenue pour éviter la reprise des phénomènes thrombotiques lors de la remontée des plaquettes. L'intérêt des anti-agrégants

plaquettaires est d'autant plus discuté que plusieurs observations de MAT ont été induites par la ticlopidine et le clopidogrel [41]. D'autres thérapeutiques ont été utilisées sans faire la preuve d'une réelle efficacité (proscycline, autres immunosuppresseurs).

Traitements déconseillés

Certains traitements sont considérés comme dangereux. Les transfusions de plaquettes sont formellement contre-indiquées car elles aggravent le processus thrombotique donc le risque de décès [7]. L'héparine augmenterait le risque hémorragique.

Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques sont indispensables en complément du traitement spécifique (maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, transfusions globulaires, dialyse, traitement anticomitial, prévention des complications de décubitus...). Compte tenu de l'évolution potentiellement fulminante, les patients doivent être hospitalisés au minimum à proximité d'une réanimation avec une surveillance rapprochée.

Rechutes

Grâce aux EP utilisés seuls ou en association, la survie des patients atteints de PTT est estimée à 80 % [10]. Le risque de rechute est d'environ 30 % [6]. Certaines situations la favorisent : chirurgie, grossesse et infections virales. Toute rechute doit bénéficier d'un traitement identique au premier épisode car le pronostic vital est à chaque fois engagé [42]. L'intérêt et la nature du traitement préventif des rechutes ne font pas l'unanimité. Pour les patients qui rechutent fréquemment, la splénectomie est actuellement recommandée lorsque les patients sont en rémission complète [43].

Perspectives thérapeutiques

La découverte d'un déficit enzymatique dans le PTT laisse entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques. La caractérisation complète de cette protéase et sa purification pourraient être envisagées en vue du traitement du PTT aigu ou chronique. La mise en évidence d'auto-anticorps inhibiteurs de cette protéase dans la forme aiguë du PTT relance le débat sur l'utilité des traitements immunosuppresseurs.

CONCLUSION

Le PTT est une affection potentiellement mortelle en cas de retard diagnostique et donc de retard thérapeu-

tique. Ce diagnostic doit être suspecté devant l'association d'une anémie hémolytique microangiopathique et d'une thrombopénie sans attendre l'apparition des autres signes. Le bilan biologique met en évidence la présence de schizocytes et des stigmates d'hémolyse. Les tests de coagulation sont normaux. Dès le diagnostic suspecté, les EP doivent être débutés immédiatement et poursuivis de façon quotidienne jusqu'à la rémission. Actuellement, la méconnaissance de cette affection est à l'origine de nombre de décès certainement évitables.

RÉFÉRENCES

- Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med* 1925 ; 36 : 294-310.
- Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique ou syndrome de Moschowitz : actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 777-84.
- Amorosi E, Altmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966 ; 45 : 139.
- Kennedy SS, Zacharski LR, Beck JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Analysis of 48 unselected cases. *Semin Thromb Hemost* 1980 ; 6 : 341-9.
- Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A thirty-year review. *Semin Thromb Hemost* 1980 ; 6 : 350-5.
- Ridolfi R, Bell W. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* 1981 ; 60 : 413-28.
- Bell W, Braine H, Ness P, Kickler T. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 398-403.
- Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977 ; 50 : 413-7.
- Eldor A, Moser AM, Rose M, Ben-Yehuda D, Rachmilitz EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The Israeli experience. *Transfus Sci* 1992 ; 13 : 53-7.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette V, Kelton J, Nair R, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 393-7.
- Moake JL, Rudy CK, Troll IH. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1432-5.
- Tsai H. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependant on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996 ; 87 : 4235-44.
- Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996 ; 87 : 4223-34.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle P, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1578-84.
- Tsai H, Lian E. Antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1585-94.
- Fontana S, Gerritsen E, Kremer Honvinga J, Furlan M, Lamle B. Microangiopathic haemolytic anaemia in metastasizing malignant tumours is not associated with a severe deficiency of

- the von Willebrand factor-cleaving protease. *Brit J Haematol* 2001 ; 113 : 100-2.
- 17 Furlan M, Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001 ; 14 : 437-54.
 - 18 Mannucci P, Canciani M, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001 ; 98 : 2730-5.
 - 19 Moore J, Hayward C, Warkentin T, Kelton J. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001 ; 98 : 1842-6.
 - 20 Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 831-46.
 - 21 Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987 ; 24 : 141-7.
 - 22 Rochant H, Gordjani N, Hénon P, Rondeau E, Hermine O. Purpuras thrombotiques thrombocytopeniques, syndromes hémolytiques et urémiques, micro-angiopathies thrombotiques. *Hématologie* 1998 ; 4 : 7524-87.
 - 23 Myers K, Marrie T. Thrombotic microangiopathy associated Streptococcus pneumonia bacteremia: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 1037-40.
 - 24 Vincent F, Bensoussan T, Escudier B, Leclercq B. Thrombotic microangiopathy associated with Streptococcus pneumonia infection: role of renal biopsy. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 720-1.
 - 25 Retornaz F, Seux V, Graffin B, Tissot-Dupont H, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy: a complication of Hodgkin's lymphoma in an HIV-infected patient. *Eur J Intern Med* 2001 ; 12 : 451-3.
 - 26 Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001 ; 98 : 1765-72.
 - 27 Elliott M, Nichols W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 1154-62.
 - 28 Henon P. Traitement du purpura thrombotique thrombopénique. *Presse Med* 1991 ; 20 ((36)) : 1761-7.
 - 29 Taft EG, Carver BB. Subacute (acute, persistent) thrombotic microangiopathy. *J Clin Apheresis* 1992 ; 7 : 180-2.
 - 30 Byrnes J, Moake J, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990 ; 34 : 169-74.
 - 31 Molinari E, Costamagna L, Perotti C, Isernia P, Pagani A, Salvaneschi L. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: Successful treatment by plasmapheresis with cryosupernatant. *Haematologica* 1993 ; 78 : 389-92.
 - 32 Toyoshige M, Zaitu Y, Okafuji K, Inoue Y, Hiroshoge Y, Matsumoto N, et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose corticosteroid. *Am J Hematol* 1992 ; 41 : 69.
 - 33 Vianelli N, Sermasi G, Zucchelli P, Gugliotta L. Corticosteroids in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 1991 ; 76 : 166-8.
 - 34 Welborn JL, Emrick P, Acevedo M. Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. *Am J Hematol* 1990 ; 35 : 18-21.
 - 35 Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, Gugliotta L, Vianelli N, Tacconi F, et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. *Eur J Haematol* 1994 ; 52 : 222-6.
 - 36 Levin M, Grünwald H. Use of Vincristine in refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1991 ; 85 : 37-40.
 - 37 Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefevre Soubeyrand PJ. Difficultés thérapeutiques dans la prise en charge du purpura thrombotique thrombopénique : à propos d'une série de 10 cas. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 (suppl 5) : 557 S-77 S.
 - 38 Dervenoulas J, Tzirigotis P, Bolla G, Koumariou AA, Pappa V, Mantzios G, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 44 cases. *Acta Haematol* 2001 ; 105 : 204-8.
 - 39 Durand JM, Lefevre P, Kaplansky G, Retornaz F, Cretel E, Soubeyrand J. Deleterious effect of intravenous immunoglobulin in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994 ; 45 : 214-5.
 - 40 Finazzi G, Bellavita P, Falanga A, Viero P, Barbui N. Inefficacy of intravenous immunoglobulins in patients with low risk thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 1992 ; 41 : 165-9.
 - 41 Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1773-7.
 - 42 Shumak KH, Rock GA, Nair RC, and the Canadian apheresis group. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 569-72.
 - 43 Crowther MA, Heddle N, Hayward CPM, Warkentin T, Kelton JG. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 294-6.