

Le purpura thrombotique thrombocytopénique

Proposé par Marc Buffet

le 27 Octobre 2008 à 14:34 - Mis à jour le 03 Novembre 2014 à 15:21

Données générales :

Accronyme : ptt

Synonyme : Moschcowitz, maladie de

Date de découverte : 1924

Données techniques :

N° Orphanet : ORPHA54057

N° MIM : 323232

Prévalence : 4 cas par million

Incidence : 4 cas par million par an

Hérédité : Susceptibilité

Introduction

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (ou [PTT](#)), encore appelé syndrome de Moschcowitz, est une forme de MAT particulièrement grave car un ou plusieurs organes peuvent souffrir. Cette maladie touche près de 4 individus par million d'habitant et par an.

Historique

Le premier cas de PTT a été décrit par Moschcowitz, en 1924, chez une femme de 16 ans admise à l'hôpital pour une maladie aiguë fatale comprenant des signes de souffrance neurologique et une défaillance cardiaque. A l'autopsie, les petites artérioles dans de nombreux organes étaient obstruées par des thrombi hyalins. En 1936, le rapport de 4 cas de thromboses plaquettaires disséminées dans les artérioles et les capillaires, par Baehr et al. établit le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique comme une entité clinique et identifia la thrombocytopénie comme un élément central de la maladie. Une anomalie de la fonction rénale était mentionnée dans ces 2 cas.

Cependant, c'est en 1961 que les anomalies de la fonction rénale ont été plus clairement décrites comme un fait important dans le PTT, et ont été confirmées par Bukowski and Koblenzer en 1962. Par la suite, les rapports de PTT étaient presque uniformément basés sur une triade comprenant un purpura thrombocytopénique, une anémie hémolytique et de variables manifestations neurologiques. Plus tard, en 1966, Amorosi and Ultmann ont décrit une pentade diagnostic associant une thrombocytémie, une anémie hémolytique microangiopathique, des signes et symptômes neurologiques, une dysfonction rénale et de la fièvre. Avant les années 1970, le PTT malgré les soins était une maladie foudroyante, presque constamment fatale. La prise en charge par échanges plasmatiques (ou plasmaphèreses) depuis les années 1970 a révolutionné le pronostic, avec actuellement entre 80 et 90 pour cent de guérisons.

Manifestations cliniques

Le début d'un épisode de PTT est en général brutal. Il peut s'accompagner d'une fièvre modérée, le plus souvent entre 38°C et 38,5. Un malade présentant un épisode de PTT peut avoir une atteinte cérébrale mais aussi d'autres organes comme le cœur, les reins, les intestins, le poumon ou le pancréas. Ainsi, un malade atteint de PTT peut présenter des maux de tête, des troubles du comportement, et un déficit au niveau d'un ou plusieurs membres (bras, jambes), ou parfois un déficit de la moitié du corps. Un épisode de PTT peut se manifester également par des douleurs au niveau du ventre. Une fatigue parfois intense peut s'observer, en rapport avec une anémie (baisse du taux d'hémoglobine), qui est mise en évidence sur une prise de sang (numération formule sanguine-plaquettes). Il existe également une baisse du taux de plaquettes le plus souvent sévère, c'est-à-dire moins de 50 000 plaquettes par millimètre cube (la normale du taux de plaquettes se situe entre 150 000 et 400 000 plaquettes par millimètre cube). La diminution des plaquettes, nécessaires à la coagulation, peut se manifester par des lésions violacées sur la peau (purpura ou pétéchies), des bleus (hématomes ou ecchymose) au moindre choc, ou spontanés, des saignements. Le taux de globules blancs reste par contre en règle normal. Il existe une élévation sanguine d'une enzyme appelée LDH (lactico-deshydrogénase), qui traduit une souffrance des organes, mais aussi une destruction des globules (hémolyse). Il peut exister une insuffisance rénale, le plus souvent modérée, qui se manifeste par une élévation de la créatinine dans le sang.

Mécanismes de la maladie

Le PTT est une maladie liée à un déficit en une enzyme plasmatique appartenant à la famille des protéines ADAMTS (acronyme pour A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs). Cette protéine est le treizième membre de la famille, elle est ainsi désignée sous le nom d'ADAMTS13. ADAMTS13 est une protéine capable de dégrader une autre protéine appelée facteur Willebrand, qui peut se lier aux plaquettes pour former des petits caillots. Ainsi, en l'absence d'ADAMTS13, le facteur Willebrand s'accumule et se lie de manière excessive aux plaquettes, formant des caillots de plaquettes au niveau des petits vaisseaux. L'obstruction de ces vaisseaux entraîne un défaut d'oxygénation des organes et leur souffrance, à l'origine des manifestations cliniques. L'anémie est liée au fait que les globules rouges se fragmentent lorsqu'ils sont projetés dans les capillaires bouchés. La baisse des plaquettes résulte de leur consommation lors de la formation des caillots au sein des capillaires.

Aspects génétiques

Le déficit en ADAMTS13 peut résulter de deux mécanismes. Le premier résulte de mutations sur le gène codant pour la protéase et aboutit à la formation d'une protéine qui fonctionne mal. A ce jour, près de 60 mutations différentes ont été décrites. Le PTT héréditaire est une forme de MAT survenant le plus souvent dès la période néonatale et se manifeste par une jaunisse grave. Compte tenu du déficit permanent en ADAMTS13, cette forme de MAT se complique le plus souvent de rechutes, survenant de manière assez irrégulière. La transmission de la maladie est autosomique récessive, c'est-à-dire que seuls les frères et sœurs peuvent être atteints. Les parents plus souvent sains, car ils portent un gène malade, mais aussi un gène normal. Chaque parent peut transmettre son gène malade à son enfant, qui présente alors la maladie. Ainsi, les parents peuvent statistiquement transmettre la maladie à leur enfant une fois sur quatre. Dans tous les autres cas, les enfants seront sains, porteurs ou non d'un gène muté.

Aspects immunologiques

L'autre mécanisme à l'origine du déficit en ADAMTS13 est lié à la fabrication d'autoanticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13, qui altèrent le fonctionnement de celle-ci. Cette forme de PTT est la plus fréquente chez l'adulte. Les raisons pour lesquelles certaines personnes développent à un moment donné de leur vie des anticorps dirigés contre ADAMTS13 restent à ce jour mal connues. Après l'obtention d'une guérison, la rechute est plus rare que pour le PTT héréditaire. Cette forme de PTT s'associe parfois à une autre maladie immunologique.

Diagnostic

Le diagnostic de PTT est le plus souvent porté dans un contexte d'urgence. Il faut évoquer le diagnostic de PTT quand il existe une atteinte cérébrale, associée à une baisse profonde des plaquettes et de l'hémoglobine. Dans ce contexte, il est important de demander un frottis sanguin, qui mettra en évidence des fragments de globule rouge (appelés schizocytes). De plus, le taux d'enzymes LDH est souvent élevé. Ces manifestations sont souvent très évocatrices et suffisent à porter le diagnostic de PTT. Une ponction sternale (ou myélogramme) est souvent réalisée afin de vérifier que la baisse des taux d'hémoglobine et de plaquettes n'est pas liée à une maladie de la moelle osseuse, site de fabrication des cellules sanguines. Enfin, le diagnostic de PTT nécessite de rechercher une maladie associée ayant pu favoriser sa survenue

Le purpura thrombotique thrombocytopénique

Proposé par Marc Buffet

le 27 Octobre 2008 à 14:34 - Mis à jour le 03 Novembre 2014 à 15:21

comme une maladie systémique, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou une prise médicamenteuse (en particulier de certains antiagrégants plaquettaires). Le déficit en ADAMTS13 doit être confirmé par un dosage de l'activité de la protéine. Il est important de réaliser ce dosage dans un laboratoire de référence afin d'éviter les risques d'erreurs.

Traitement

Le traitement d'un PTT doit se faire dès que le diagnostic a été posé, dans une unité de soins intensifs. Ce traitement consiste en des échanges plasmatiques, c'est-à-dire que le plasma du patient est remplacé par du plasma d'un donneur sain grâce à un appareil.

L'échange plasmatique permet l'apport de grands volumes de plasma recueilli chez un donneur sain, plasma qui lui-même contient la protéase ADAMTS13, ce qui permet de corriger le déficit du patient. Chez les patients ayant un déficit acquis lié à un anticorps dirigé contre ADAMTS13, des traitements visant à diminuer la synthèse d'anticorps comme les corticoïdes, ou le rituximab (anticorps permettant de détruire les lymphocytes B, source des autoanticorps) peuvent être discutés. Les échanges plasmatiques nécessitent la plupart du temps du la mise en place transitoire d'une voie veineuse centrale, qui se présente sous la forme d'un petit tuyau appelé cathéter central ou désilet. Il est le plus souvent disposé en haut d'une cuisse, près du pli inguinal. En début de traitement, un échange plasmatique est réalisé quotidiennement.

Une fois le taux de plaquettes normalisé pendant 2 à 3 jours, les séances d'échange plasmatique sont espacées progressivement sur quelques semaines puis arrêtées ou remplacés par des apports de plasma frais congelé, provenant également d'un donneur sain. Le nombre d'échanges plasmatiques peut être très variable, et peut aller de 7 à plusieurs dizaines. Durant la période pendant laquelle les échanges plasmatiques sont réalisés quotidiennement, l'hospitalisation se révèle nécessaire compte tenu de la lourdeur du traitement de la nécessité d'une surveillance rapprochée. La gravité du PTT au diagnostic incite à préférer une hospitalisation en réanimation ou en unité de soins intensifs, jusqu'à ce que le taux de plaquettes remonte à 50.000 par millimètre cube. Dans près de la moitié des cas, un épisode d'aggravation peut survenir en cours de traitement ou lors de l'espacement des échanges plasmatiques. Cet épisode peut être transitoire, ou alors sévère avec la réapparition d'une baisse profonde du taux de plaquettes. Il est alors nécessaire de reprendre les séances d'échanges plasmatiques de manière quotidienne jusqu'à correction du taux de plaquettes, et de discuter l'introduction d'un traitement immunosuppresseur. Plusieurs épisodes d'aggravation successifs peuvent parfois s'observer. L'utilisation de rituximab pourra cependant, dans les années à venir, permettre de limiter cette complication.

Les échanges plasmatiques peuvent se compliquer d'intolérance aux perfusions de plasma, qui se manifeste le plus souvent par de la fièvre, des frissons, et des démangeaisons. Plus rarement, peut survenir une sensation de malaise, ou des difficultés respiratoires. Une baisse de la tension peut également s'observer. La mise en place du cathéter peut parfois se compliquer d'une infection, ou d'une thrombose.

Évolution

Une fois la guérison obtenue, il existe un risque de rechute dans près de 30 p. cent des cas. Ce risque est d'autant plus important que l'activité d'ADAMTS13 reste très basse au décours de l'épisode de PTT. Le délai de survenue de la rechute est variable, et peut survenir dans les mois suivant la guérison mais aussi dans les quelques années suivant le premier épisode. Il convient donc de maintenir une surveillance durant les mois suivant la guérison et de consulter rapidement en cas de survenue de taches violacées sur la peau pourrait traduire un saignement en rapport avec une baisse des plaquettes, ou en cas de fatigue inhabituelle qui pourrait être en rapport avec une anémie. Le traitement d'une rechute est identique à celui du traitement initial. Un traitement par rituximab, associé aux échanges plasmatiques, peut être également réalisé. Une splénectomie (ablation de la rate) pourra également être envisagée. En dehors des épisodes, on peut bénéficier d'une vie tout à fait normale. Très rarement, des épisodes de PTT graves peuvent s'associer à des séquelles neurologiques, voire rénales, qui peuvent être définitives.

Le suivi

Une fois la normalisation stable du taux de plaquettes obtenue, les patients sont le plus souvent amenés à bénéficier d'échanges plasmatiques pendant quelques semaines, qui seront de plus en plus espacés (le plus souvent 3 fois par semaine, 2 fois par semaine, puis 1 fois par semaine). Ces modalités peuvent varier d'un centre à l'autre. Une partie de ces séances d'échanges plasmatiques est le plus souvent réalisée en ambulatoire, c'est-à-dire qu'elles ne nécessitent pas une hospitalisation permanente. En cas de déficit congénital en ADAMTS13, responsable d'épisodes de PTT à répétition, les patients peuvent être amenés à recevoir des perfusions prophylactiques de plasma au cours du temps, afin de prévenir les épisodes de PTT qui peuvent avec le temps être responsables de lésions au niveau de certains organes. Au décours de l'épisode, il est important d'assurer un suivi régulier en consultation, la première année. Par la suite, la surveillance peut être espacée à une consultation tous les ans durant quelques années (voire à vie dans le cadre du registre sur les MAT). L'objectif des consultations qui ont lieu dans les mois qui suivent l'épisode de MAT est de vérifier l'absence de rechute. A cette occasion, le médecin référent contrôle l'absence de baisse du taux des plaquettes ou d'hémoglobine, vérifie que le taux d'enzymes LDH reste normal, et que le rein fonctionne normalement. Au décours immédiat de l'épisode de MAT et après la sortie, le plus souvent ces examens sont réalisés au moins une fois par semaine, dans un laboratoire proche du domicile. Les résultats pourront être faxés afin d'être interprétés le jour même. La fréquence de ces examens sera par la suite espacée si l'évolution est jugée satisfaisante par le médecin référent. Ces consultations sont l'occasion de discuter des signes devant faire évoquer une rechute : fatigue inhabituelle récente, pression artérielle anormalement élevée voire basse, maux de tête persistants, apparition de taches rouges (purpura) ou d'hématomes multiples sur le corps. Un déficit moteur au niveau d'un membre ou une paralysie, une baisse brutale de la vision ou une somnolence doivent également alerter et sont des signes de gravité. Sur le plan biologique, une rechute doit être évoquée devant une récurrence de l'anémie ou de la baisse du taux de plaquettes, de l'élévation des LDH, ou une altération de la fonction rénale. Les patients pourront rediscuter avec le médecin du type de MAT présenté, PTT, SHU, ou autre syndrome, et du risque éventuel de rechute. Le médecin communiquera le plus souvent l'activité d'ADAMTS13 au moment du diagnostic, et réalisera un nouveau prélèvement afin de savoir si une baisse de l'activité de l'enzyme s'est corrigée à distance de l'épisode. Rarement, le PTT lié à des anticorps anti-ADAMTS13 peut se compliquer durant l'évolution de maladies autoimmunes autres, qui seront recherchées lors des consultations. Dans de rares cas, le plus souvent de SHU atypiques, l'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale terminale. Une transplantation rénale dans ces cas très particuliers pourra alors être discutée.

Grossesse

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du post-partum. Celui-ci peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT associé à un autoanticorps anti-ADAMTS13, mais aussi parfois d'un SHU ou d'un HELLP syndrome. Ce dernier est une forme de MAT plus spécifique de la grossesse et du post-partum, défini par la présence d'une atteinte hépatique et d'une coagulation intravasculaire disséminée, qu'il est parfois difficile de distinguer du PTT et du SHU. L'activité d'ADAMTS13 dans le HELLP syndrome est comprise entre 12 à 43 p. cent. Certains SHU survenant en période de post-partum peuvent s'associer à une mutation hétérozygote du gène du facteur H. Le traitement du PTT et du SHU de la grossesse repose là aussi sur la réalisation d'échanges plasmatiques. La grossesse ne modifie pas la réponse au traitement du PTT et du SHU. Cependant, les conséquences des échanges plasmatiques sur le fœtus n'ont pas été étudiées.

Par ailleurs, il existe chez ces patients un risque de rechute du PTT ou du SHU en dehors de toute grossesse.

Le purpura thrombotique thrombocytopénique

Proposé par Marc Buffet

le 27 Octobre 2008 à 14:34 - Mis à jour le 03 Novembre 2014 à 15:21

Le HELLP syndrome est important à distinguer puisqu'il nécessite le plus souvent une extraction foetale. Des patientes ayant présenté un épisode de PTT ont eu des grossesses ultérieures. Le risque de récurrence de PTT existe, mais n'est rien connu actuellement, ce qui fait de ces grossesses des « grossesses à risque », nécessitant un suivi spécialisé, clinico-biologique, poursuivi dans la période du post-partum, afin de dépister le plus précocement possible des anomalies.