

## PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE

A. ELIRA DOKEKIAS<sup>(1)</sup>, C. CROISIAUX<sup>(2)</sup>, F. ANDRIEN<sup>(1)</sup>, Ch. ANDRÉ<sup>(3)</sup>,  
G. TROTTEUR<sup>(4)</sup>, Ph. HENRIVAUX<sup>(5)</sup>, U. GASPARD<sup>(6)</sup>, G. RORIVE<sup>(7)</sup>,  
G. FILLET<sup>(8)</sup>

### Résumé

Deux patientes âgées respectivement de 58 et 24 ans ont été hospitalisées dans le Service d'Hématologie du CHU Sart Tilman pour PTT. Le diagnostic a été établi à partir de certains symptômes classiques à savoir : hémolyse intravasculaire avec schizocytose (40 % dans le premier cas et 30 % dans le deuxième), élévation importante des LDH, thrombocytopénie majeure  $< 30.000/mm^3$ , signes de souffrance du système nerveux central et insuffisance rénale aiguë dans le premier cas. Le scanner abdominal a permis d'observer dans le premier cas (admis à un stade avancé) un infarctus splénique massif et dans les deux cas une augmentation des indices de résistivité artérielle, témoignant d'une souffrance rénale.

Le traitement par échanges plasmatiques a été instauré avec succès. Après obtention de la rémission complète, des infusions de plasma frais ont été poursuivies et le traitement d'entretien a été relayé par les antiagrégants plaquettaires.

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie acquise caractérisée par une anémie hémolytique intravasculaire, une thrombocytopénie et un dysfonctionnement ischémique de nombreux parenchymes. Le syndrome a été décrit pour la première fois en 1925 par Moschcowitz (6). Le PTT correspond à un désordre sévère dont la pathogénie reste mal définie.

À partir de deux cas, observés à 1 mois d'intervalle, nous essayons de discuter des problèmes diagnostiques et des progrès réalisés dans le traitement de cette redoutable affection.

### Observations

#### Observation n° 1

M<sup>me</sup> D.M.R., 58 ans, ménagère, est admise aux Urgences médicales du CHU de Liège, le 23 novembre 1988, pour douleurs abdominales.

Antécédents. — Hypercholestérolémie; cholécystectomie en 1982 pour lithiase vésiculaire; réopérée en 1984 pour récurrence douloureuse attribuée à un fil non résorbable; insuffisance rénale aiguë en 1985; hépatite virale en 1985.

Histoire de la maladie. — Elle remonte au début de l'année 1988, caractérisée par des douleurs atypiques de l'hypochondre droit, sans altération de l'état général. Il y a 4 jours, aggravation de la symptomatologie douloureuse, accompagnée de nausées, de constipation, de violentes céphalées, puis de fébricule.

Examen physique le 24 novembre 1988. — La patiente est confuse, somnolente, répondant aux ordres simples. Anurie, pas de globe vésical. Température 38°2, purpura ecchymotique et pétéchiial aux membres inférieurs; hématomes aux points de ponction. Abdomen météorisé, sensible au niveau des deux hypochondres; manœuvre de Murphy positive; flèche hépatique 10 cm. Auscultation cardiaque normale; auscultation pulmonaire révélant des râles crépitants aux deux bases, pas de déficit moteur, nuque souple.

(<sup>1</sup>) Assistant, Boursier de l'OMS, (<sup>2</sup>) Collaborateur, (<sup>3</sup>) Résident spécialiste, (<sup>4</sup>) Chargé de Cours associé, Université de Liège, CHU, Département de Médecine, Service d'Hématologie.

(<sup>5</sup>) Consultant, Université de Liège, Hôpital de la Citadelle, Service de Médecine interne.

(<sup>6</sup>) Spécialiste adjoint, Université de Liège, CHU, Service de Radiologie.

(<sup>7</sup>) Agrégé, Université de Liège, CHU, Service de Gynécologie.

(<sup>8</sup>) Directeur de Recherche FNRS, Université de Liège, CHU, Département de Médecine, Service de Néphrologie.

*Bilan complémentaire.*

Biologie. — Hémoglobine : 11,7 g/100 ml; hématocrite : 32,8 %; volume globulaire moyen :  $92 \mu^3$ ; étude morphologique des hématies : microcytose, anisochromie, schizocytose 40 %, réticulocytose 7 %; plaquettes : 29.000/mm<sup>3</sup>; leucocytes : 14.000/mm<sup>3</sup> (neutrophiles 91 %, lymphocytes 6 %; monocytes 3 %); fibrinogène : 2,81 g/l; quick : > 100 %; APTT : 35,5 sec; test à l'éthanol négatif; protamine : négative; PDF : 25 $\gamma$ ; haptoglobine : 0,68 g/l; hémoglobine plasmatique : 187 mg/l; bilirubine totale : 9,4 mg/l; bilirubine conjuguée : 3,4 mg/l; LDH : 4210 UI/l; TGO : 418 UI/l; TGP : 232 UI/l; OCT : 9.000 UI/l; gamma GT : 325 UI/l; glycémie : 1,28 g/l; urée : 1,82 g/l; créatinine : 51 mg/l; anticorps anti-HIV : négatifs; sérologie hépatitique normale. Le reste du bilan immunologique est sans particularité.

Radiographie thoracique : cardiomégalie modérée, hypertension veineuse pulmonaire modérée.

ECG : ischémie sous-épicardique antérieure; EEG : signes de souffrance hémisphérique à caractère irritatif.

Scanner cérébral : normal.

Echotomographie rénale + Doppler (fig. 1, 2, 3). Augmentation très importante des indices de résistivité artérielle jusqu'au niveau des artérioles lobulaires et des artères. Augmentation de l'échogénéicité du cortex et accentuation de la différenciation corticomédullaire. Index de résistivité artérielle très élevé (0,83 à 0,86).

Echocardiogramme : bonne fonction d'éjection systolique.

Scanner abdominal (fig. 4, 5). Dilatation importante du cholédoque 15 mm de diamètre, sans lésion décelable. Infarctus splénique massif.

Cholangio-rétrograde : confirme la dilatation cholédocienne, sans obstacle endocholédocien. Ampoule de Vater d'aspect normal.

Transit œsogastroduodénal : normal.

Médullogramme. — Bonne représentation de la lignée granulocytaire sans formes dystro-

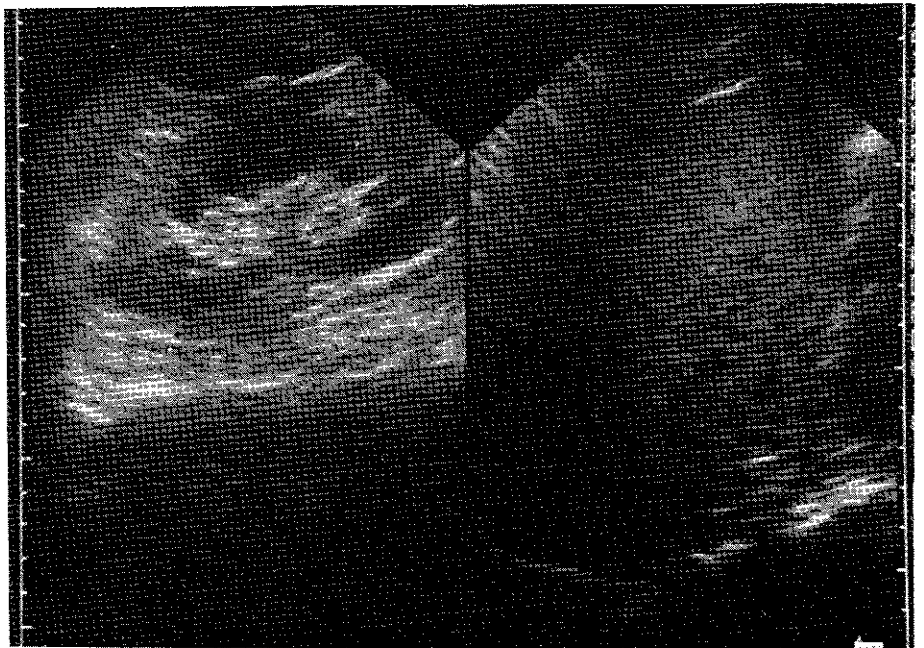


FIG. 1. Echographie du rein droit. Patiente n° 1. Plan de coupe longitudinale. Altérations de l'échostructure.  
 - Augmentation de l'échogénéicité du cortex rénal à gauche (par rapport au parenchyme hépatique représenté à droite).  
 - Accentuation de la différenciation cortico-médullaire.

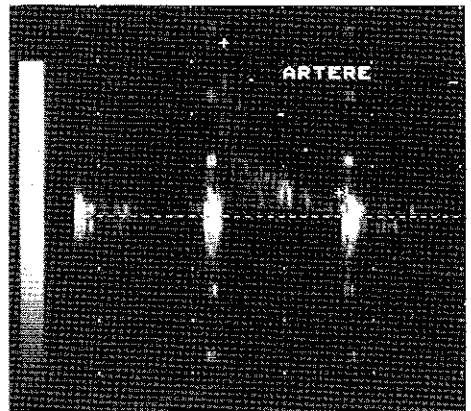
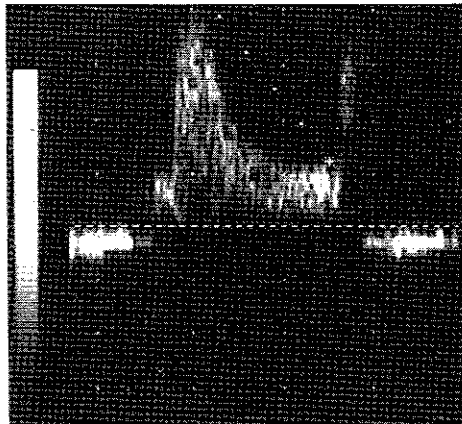


FIG. 2 et 3. A gauche : échographie duplex rénale. Augmentation de l'index de résistivité au niveau d'une artère rénale segmentaire RI = 0,86. A droite : évolution favorable de la circulation périphérique RI = 0,73.

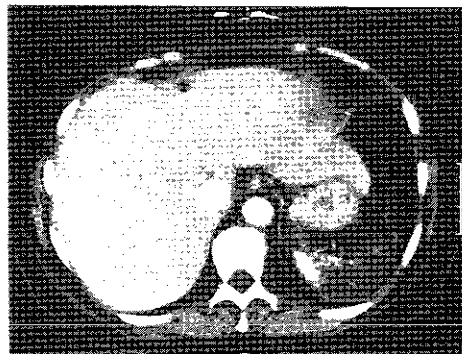


FIG. 4 et 5. Scanner abdominal. Patiente n° 1. Coupes transversales. Démonstration d'un infarctus splénique massif.

phiques. Anisocytose; schizocytose importante avec hyperplasie de la lignée rouge et de la lignée mégacaryocytaire sans formes dystrophiques.

Tableau d'hémolyse.

Au total. — Thrombocytopénie, insuffisance rénale aiguë, infarctus splénique massif récent, atteinte du système nerveux central, fébricule et douleurs abdominales. Tableau compatible avec un syndrome de Moschowitz.

Attitude pratique. — En raison de l'importance de l'insuffisance rénale inaugurale, des séances d'hémodialyse associées à des infusions de 2 à 3 litres de plasma frais sont instaurées. Une antibiothérapie empirique par la ceftazidime est également instaurée, soit 2 g par jour après les séances d'hémodialyse.

Evolution. — On note une amélioration clinique avec disparition des symptômes neurologiques, puis des douleurs abdominales après 5 jours. Parallèlement, alors que l'on redoutait une nécrose corticale bilatérale rénale, on assiste à une régression de l'insuffisance rénale après 4 séances d'hémodialyse.

L'hémodialyse est interrompue, des échanges plasmatiques sont poursuivis jusqu'au 11<sup>e</sup> jour. On observe une disparition complète des troubles de l'hématose et un retour à la normale de la fonction rénale. Les infusions de plasma frais sont alors instaurées (sans échanges) à raison de 700 ml tous les deux jours pendant douze jours.

Le 23 décembre 1988, la patiente se présente en très bon état clinique.

Biologie. — hémoglobine : 11 g/100 ml; hémocrite : 33 %; schizocytose : nulle; plaquettes : 355.000/mm<sup>3</sup>; leucocytes : 6.400/mm<sup>3</sup> (formule hémoleucocytaire normale); urée : 0,20 g/l; créatinine plasmatique : 9 mg/l; LDH : 450 UI/l.

Elle quitte le service le 25 décembre 1988 avec un traitement d'entretien comportant : bacampicilline, Persantine Retard® 2 c, Aspegic® 100 mg. Elle sera revue en consultation d'hématologie, toujours en rémission complète.

#### Observation n° 2

M<sup>me</sup> G.M.A., 24 ans, est transférée le 29 décembre 1988 au Service d'Hématologie du CHU de Liège pour mise au point d'une anémie associée à une thrombocytopenie survenant sur une grossesse de 24 semaines.

Antécédents. — Mort fœtale *in utero* (à 5 mois de grossesse) il y a 2 ans dans le décours d'un décollement prématuré du placenta. Une césarienne est réalisée. Annexectomie droite pour kyste de l'ovaire en 1986. Tabagisme : 1 paquet de cigarettes par jour.

Anamnèse. — Installation insidieuse de douleurs lombopelviennes depuis deux semaines. Involution utérine constatée depuis quelques jours, disparition des mouvements actifs fœtaux; céphalées en casque, parfois scotomes scintillants et vertiges rotatoires.

Un hémogramme est réalisé en routine le 17 décembre 1988 permettant de relever un taux d'hémoglobine à 10 et un taux de plaquettes à 70.000/mm<sup>3</sup>. La patiente est hospitalisée dans le service d'obstétrique et des contrôles sanguins sont réalisés. Le taux de plaquettes est contrôlé successivement à 60.000/mm<sup>3</sup>, puis 53.000/mm<sup>3</sup> sans signe de coagulation intravasculaire, sans schizocytose. Une transfusion plaquettaire est réalisée, sans efficacité, puisque 24 heures après, le taux des plaquettes est de 43.000/mm<sup>3</sup>. L'aggravation de la thrombopénie et la mise en évidence de schizocytes sur une 4<sup>e</sup> étude morphologique des globules rouges sont à l'origine du transfert de la patiente dans le service d'hématologie.

Examen physique. — PA : 15/10; FC : 90/min; conjonctives et téguments pâles; ecchymoses aux membres; abdomen souple; utérus en involution (HU 20 cm); pas d'hépatosplénomégalie; auscultation cardiopulmonaire banale; nuque souple, douloureuse à la mobilisation, pas de déficit moteur, pas de dysmétrie.

#### Bilan complémentaire.

Biologie à l'entrée le 29 décembre 1988. — Erythrocytes : 1.940.000/mm<sup>3</sup>; hémoglobine : 6,2 g/100 ml; hémocrite : 18 %; volume globulaire moyen : 92,8 μ<sup>3</sup>; réticulocytes : 5 %; schizocytes : 34 %; anisocytose, quelques stomocytes, targets cells, plaquettes : 11.000/mm<sup>3</sup>; leucocytes : 9.600/mm<sup>3</sup> (neutrophiles 65 %, lymphocytes 27 %, plasmocytes 1 %, myélocytes 1 %); fer sérique : 2,31 mg/l; hémoglobine plasmatique : 77 mg/l; LDH : 2.567 UI/l; TGO : 58 UI/l; TGP : 26 UI/l; phosphatases alcalines : 128 UI/l; bilirubine totale : 15,1 mg/l; bilirubine conjuguée : 1,1 mg/l; fibrinogène : 2,52 g/l; Quick > 100 %; APTT : 38,51 sec; tests à l'éthanol et protamine : négatifs; PDF : 16γ; urée : 0,44 g/l; créatinine : 12 mg/l; protéinurie : 200 mg/l/24 h; glycémie : 0,77 g/l; Coombs érythrocytaire et plaquettaire : négatif; bilan immunologique standard normal; sérologie virale sans particularité.

Médullogramme. — Hyperplasie modérée des lignées rouge et mégacaryocytaire, sans formes dystrophiques, anisocytose, lignée granulocytaire bien représentée.

Radiographie thoracique : sans particularité.

ECG : tachycardie sinusale 100/min.

EEG : normal.

Fond d'œil : normal.

Echotomographie duplex rénale : altération des structures parenchymateuses des deux reins, augmentation de l'échogénéicité du cortex.

Index de résistivité artérielle (0,70 à 0,75).

Echocardiogramme : normal.

Scanner cérébral : lésion hémisphérique ischémique, cérébelleuse droite.

Examen obstétrical : souffrance fœtale majeure avec vasodilatation cérébrale, retard de croissance intra-utérine évalué à 4 semaines.

Au total. — Anémie hémolytique avec schizocytose. Thrombocytopenie majeure, périphérique. Absence de syndrome de coagulation intravasculaire. Atteinte du système nerveux

central et signes ultrasoniques de souffrance rénale. Soit : tableau clinique et paraclinique compatible avec un syndrome de Moschcowitz sur toxémie gravidique compliquée d'une souffrance fœtale majeure.

Traitement. — A consisté dans l'immédiat à assurer une amélioration hématologique afin de permettre un geste obstétrical urgent pour délivrer le fœtus. Réalisation de plasmaphèreses, 2 litres d'échange par 24 heures. Une dose de corticoïdes 3 mg/kg/jour est injectée. Transfusion de concentrés érythrocytaires. Le taux de plaquettes atteignant au 3<sup>e</sup> jour 60.000/mm<sup>3</sup>, la césarienne est programmée au 3 janvier 1989. La veille, c'est-à-dire le 2 janvier 1989, survenue d'une crise d'éclampsie avec PA à 19/12. Crises convulsives tonico-cloniques avec relâchements sphinctériens, nécessitant l'intubation et indiquant en urgence la césarienne. Le fœtus est délivré vivant, en souffrance (coefficient d'Apgar  $\approx$  6/10), puis transféré immédiatement dans l'Unité des Soins intensifs (néonatalogie) à l'Hôpital de la Citadelle. Il décède quelques jours après dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

En postopératoire. — Le traitement médical est repris immédiatement et comporte des infusions de plasma frais (700 ml/jour), puis des plasmaphèreses (2 l/24 h).

Le 14 janvier 1989 : la patiente est en très bon état clinique.

Biologie. — Hémoglobine : 11 g/ml; hématocrite : 31 %; plaquettes : 390.000/mm<sup>3</sup>; leucocytes : 7.800 (formule hémoleucocytaire normale); schizocytes : 0; LDH : 395 U/l; créatinine : 8 mg/l.

La patiente quitte le service sous traitement d'entretien : Aspegic® : 100 mg/j; Persantine Retard® : 2 c. Les infusions de plasma frais sont poursuivies à l'hôpital de jour pendant 3 jours à intervalle de 48 h. Elle sera revue en consultation d'hématologie, toujours en rémission complète et en consultation de gynécologie avec un état postopératoire tout à fait satisfaisant.

## Discussion

Sur une période d'un mois, deux patientes, âgées respectivement de 58 et 24 ans ont été hospitalisées dans le Service d'Hématologie du CHU de Liège pour PTT.

Le PTT est un désordre hématologique rare. L'incidence, de même que la prévalence de l'affection sont difficiles à établir. La prédominance féminine de l'affection est nette (5 femmes pour 1 homme) et la moyenne d'âge des patients s'échelonne entre 20 et 50 ans (2, 4). La toxémie gravidique est retenue comme facteur étiologique dans la deuxième observation, alors que dans la première, un tableau de cholangite semble être relevé sans que nous n'ayons pu faire de preuve microbiologique de l'agent pathogène responsable. L'étiologie précise de l'affection n'est pas connue. Plusieurs études (2, 4, 7, 9) rapportent toutefois les mêmes facteurs étiologiques à savoir : toxémie gravidique, infections, collagénoses, tumeurs...

Chez nos deux patientes, le bilan immunologique, de même que les explorations radiologiques, n'ont pu faire la preuve de l'existence d'une pathologie dysimmunitaire, ni tumorale.

Avant l'avènement des plasmaphèreses, le taux de mortalité atteignait 80 % (2, 3, 4, 10). La mortalité a été réduite ces dernières années grâce aux progrès réalisés dans la compréhension de la pathogénie de cette maladie.

### *Pathogénie et physiopathologie*

Plusieurs mécanismes sont évoqués actuellement comme étant à l'origine du PTT :

1) Il s'agirait soit d'un défaut de production de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) par la cellule endothéliale, soit d'une labilité excessive de la PGI<sub>2</sub> relevant d'une déficience d'un facteur stimulant la cellule endothéliale ou d'un facteur stabilisant présent dans le plasma normal.

2) La deuxième hypothèse est celle d'une insuffisance de production par la cellule endothéliale de l'activateur tissulaire du plasminogène, avec pour conséquence, une fibrinolyse inadéquate.

3) La troisième hypothèse, qui semble être actuellement la plus crédible, concerne la présence au niveau du sang circulant d'une ou de plusieurs substances capables d'induire une agrégation plaquettaire intravasculaire.

Les deux premières hypothèses sont difficilement tenables d'autant que des perfusions de PGI<sub>2</sub>, d'urokinase ou de streptokinase, ne se sont pas révélées être des moyens thérapeutiques de choix dans cette affection.

La troisième hypothèse paraît plus convaincante. La présence de substances agrégantes intravasculaires a été montrée par les travaux de Lian et coll. (cités par Robert et coll.) sous forme de protéines de bas poids moléculaire, et de Moake qui observe des formes multimériques du facteur Von Willebrand (9).

Ces multimères du facteur Von Willebrand sont libérés en excès par les cellules endothéliales abîmées ou altérées et ne seraient pas transformés par l'activité « dépolymérase » présente dans le plasma normal en multimères plus petits.

La thrombocytopénie observée est consécutive à la consommation plaquettaire résultant de la constitution de multiples thrombi. L'anémie hémolytique résulte de la fragmentation intravasculaire des globules rouges par les différents thrombi. En principe, l'ensemble des organes sont atteints par le processus thrombotique disséminé. Les organes cibles sont : le rein, le cerveau, le cœur, le pancréas et les glandes surrénales. Dans notre étude, en dehors des organes classiquement concernés, nous soulignons l'atteinte de la rate, complètement infarctée dans la première observation. Toujours par le biais du dysfonctionnement de la cellule endothéliale, on retrouve chez ces patients des taux élevés de facteur Von Willebrand, défaut de libération de la protéine S, de l'activateur tissulaire du plasminogène qui constituent des facteurs aggravant le processus thrombotique (12).

#### *Diagnostic*

Le diagnostic du syndrome de Moschcowitz n'est toujours pas aisé. La pierre angulaire est représentée par la mise en évidence au niveau du sang périphérique de schizocytes (fragmentocytes).

Le purpura thrombotique thrombocytopénique est un syndrome associant :

- une hémolyse intravasculaire avec fragmentocytose,
- une thrombocytopénie majeure,
- des signes de souffrance organique divers.

Dans les deux cas, le diagnostic a été évoqué à partir des deux premières anomalies hématologiques (schizocytose, thrombocytopénie) qui représentent somme toute, des critères majeurs de l'affection.

Chez un individu normal, il n'existe pas de schizocytes sur le sang circulant. Leur mise en évidence n'est parfois pas aisée et nécessite le plus souvent l'aide d'un cytologiste averti. Notre deuxième observation illustre bien la difficulté de leur identification. Cependant, la schizocytose n'est pas spécifique d'un syndrome de Moschcowitz. Elle témoigne dans l'ensemble d'une fragmentation mécanique des hématies également décrites dans les hémolyses des porteurs de valves artificielles cardiaques, chez les hémodialysés, dans certaines hémoglobiopathies, dans le syndrome de Gasser, etc...

Le diagnostic différentiel de l'affection se pose avec le syndrome de Gasser (syndrome hémolytique urémique, SHU) et le purpura thrombopénique idiopathique (PTI). Les tableaux I et II illustrent les éléments utiles permettant de différencier ces principales affections.

D'autres éléments biologiques importants au diagnostic sont la négativité du Coombs érythrocytaire et/ou plaquettaire permettant d'éliminer une anémie hémolytique auto-immune et/ou un syndrome d'Evans, l'absence de déplétion des facteurs de coagulation qui permet d'exclure un syndrome de coagulation intravasculaire disséminé authentique.

En rapport avec le processus thrombotique disséminé, on note une atteinte fréquente du système nerveux central qui se traduit par des céphalées, un état confusionnel, voire un état d'inconscience majeure (1, 4, 6). Notre première observation est caractérisée par un état confusionnel important avec obnubilation à l'entrée et sur le plan électroencéphalographique, une souffrance cérébrale diffuse. Dans le deuxième cas, les céphalées accompagnées de violents vertiges rotatoires ne peuvent exclusivement être rattachés au PTT, mais également à la toxémie gravidique.

TABLEAU I.  
Diagnostic différentiel PTT-PTI.

	PTT	PTI
Mortalité	80 %	< 1 %
Plaquettes	↓	↓
Anémie	+++ (hémolytique)	⊖
Schizocytes	+	⊖
LDH	↑	N
CIVD	⊖	⊖

TABLEAU II.  
Éléments du diagnostic différentiel PTT-SHU.

	PTT	SHU
Age	Adultes	Enfants
Pronostic	Mauvais	Assez bon
Atteinte rénale	+	+ spécifiquement
Atteinte d'autres organes	+	—
Schizocytose	+	+
Thrombopénie	+	+

Accompagnent fréquemment l'altération de l'hématose :

- des douleurs abdominales de topographie variable,
- des fébricules,
- une altération de la fonction rénale dont la traduction biologique et radiologique varie avec l'intervalle entre le début de l'affection et le moment du diagnostic.

Sur le plan de l'imagerie médicale, notre étude illustre par les figures 2, 3 et 4 la place de l'échotomographie-duplex rénale dans la description de l'altération du parenchyme rénal.

#### Traitement

L'apport des échanges plasmatiques a complètement transformé le pronostic de l'affection. C'est fortuitement qu'on a pu constater une élévation du taux des plaquettes après administration de plasma normal, pauvre en plaquettes chez des patients atteints de PTT. Cette découverte a renforcé l'hypothèse selon laquelle le facteur plasmatique stimulant la synthèse de prostacycline faisait défaut chez les patients atteints de PTT (2, 3, 8, 9).

Les échanges plasmatiques ont été utilisés dans les deux cas observés.

Chez la première patiente, l'importance de l'insuffisance rénale a nécessité au départ 5 séances d'hémodialyse associées à des infusions de plasma frais congelé 1,5 à 2 litres par 24 heures jusqu'à ce que la créatinine plasmatique soit ramenée à un taux inférieur à 35 mg/l. Des échanges plasmatiques simples de 2 litres par 24 heures sans hémodialyse, ont ensuite été poursuivis pendant une semaine, suivis de transfusions de plasma frais congelé (700 ml par 24 heures) sans échange jusqu'à normalisation de l'hémostase. Après disparition complète de la schizocytose, normalisation des paramètres hématologiques et de la fonction rénale, des infusions de plasma frais 700 ml/48 heures ont été poursuivies. La corticothérapie n'a pas été instaurée au départ en raison de la possibilité d'infection pulmonaire.

Dans le deuxième cas, les plasmaphérèses (2 litres/24 heures) ont été mises en train d'emblée permettant d'amener les plaquettes à un taux équivalent à 65.000/mm<sup>3</sup> en vue de faciliter la césarienne. Elles ont par la suite été interrompues puisque la césarienne est décidée en urgence pour crise aiguë d'éclampsie. En postopératoire immédiat, reprise d'infusions de plasma frais congelé 700 ml/24 heures, puis des plasmaphérèses jusqu'à normalisation des données hématologiques. Le traitement d'entretien par des infusions de plasma frais 600 ml/48 heures a été entrepris en externe pendant une semaine.

Dans les deux cas, le volume moyen de 14 litres d'échange a suffi pour rétablir l'équilibre hématologique et hémodynamique. Bukowski (2) et Biltzer (1) obtiennent les mêmes résultats avec une moyenne de 15 litres.

L'importance des échanges plasmatiques dans le PTT est d'ailleurs soulignée par d'autres études (1, 9) où l'on insiste sur la nécessité de poursuivre les infusions de plasma frais après obtention de la rémission complète. En ce qui concerne l'efficacité des échanges plasmatiques, il est admis que les plasmaphérèses permettent de soustraire du plasma malade des substances agrégantes plaquettaires parmi lesquelles les multimères du facteur Von Willebrand.

Le plasma normal apporte un agent antiagrégant présent en quantité inadéquate chez le malade (dépolymérase du facteur Von Willebrand?).

Les antiagrégants plaquettaires (Aspirine®, dipyridamole) sont couramment utilisés dans cette affection (3, 4). Leur utilisation a été proposée dans la mesure où il existerait un déficit de production de PGI<sub>2</sub> par l'endothélium vasculaire. Leur utilisation doit être prudente en phase aiguë de la maladie à cause du risque hémorragique suscité par la thrombocytopenie. Dans nos deux cas, l'utilisation du dipyridamole et de l'Aspirine® à faibles doses a été introduite sans incidents après l'obtention de la rémission complète, en traitement d'entretien. Toutefois, la littérature récente (9) renforce les controverses suscitées par l'emploi de ces médicaments.

Les corticoïdes sont souvent utilisés à fortes doses (0,75 mg/kg/12 h) et au début de la maladie. Leur mécanisme d'action consisterait d'une part à diminuer l'œdème au niveau des zones infarciées (conséquences du processus thrombotique disséminé) et d'autre part, à agir comme immunosuppresseurs. L'effet immunosuppresseur s'exercerait principalement sur des anticorps anticellules endothéliales observées à la phase subaiguë ou chronique de la maladie. Mais le maniement des glucocorticoïdes doit être prudent à cause de la fréquence des complications septiques parfois mortelles observées à la phase aiguë de la maladie (4, 8).

L'héparine a également été utilisée, en association avec d'autres médicaments. La rareté du syndrome de coagulation intravasculaire disséminé au cours de cette affection a justifié l'abandon de cette thérapeutique. Il faut souligner tout de même que cette thérapeutique est particulièrement dangereuse chez les patients thrombopéniques.

La splénectomie a donné de bons résultats, souvent en association avec les corticoïdes même dans certains cas après échec des échanges plasmatiques (11). Elle est à l'heure actuelle réservée selon plusieurs groupes d'études (2, 4, 9) aux patients ne répondant pas aux plasmaphèreses.

Toujours comme alternative aux échanges plasmatiques ou en complément de cette thérapeutique (dans le cas des patients réfractaires à ce type de traitement), l'utilisation de la vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> (sans dépasser 2 mg dose totale en iv) est recommandée aux jours 1, 4, 7 et 10 (5, 9). Certaines de ces études ont également fait remarquer l'efficacité de la vincristine, utilisée seule dans cette affection.

La prostacycline, qui serait au centre des désordres hématologiques dans cette affection, a été utilisée avec succès chez certains patients. Les réserves émises sur son efficacité rejoignent celles émises quant aux antiagrégants plaquettaires (9, 10).

Le traitement supportif par des transfusions de concentrés érythrocytaires peut être réalisé sans grosses difficultés. Par contre, les transfusions de concentrés plaquettaires sont contre-indiquées comme dans toute thrombopénie par destruction. Ici, les transfusions plaquettaires ne sont réservées qu'aux syndromes hémorragiques graves, mettant en jeu le pronostic vital, précédées si possible par une corticothérapie. Les transfusions plaquettaires sont susceptibles d'aggraver le processus de destruction et de dissémination du processus thrombotique.

## Conclusion

Le PTT est une microangiopathie thrombotique correspondant à un désordre hématologique grave, dont les données étiopathogéniques demeurent encore mal définies. Il s'agit d'une urgence hématologique dont le diagnostic n'est habituellement pas aisé. Le diagnostic de l'affection repose sur la découverte d'une hémolyse intravasculaire avec schizocytose et d'une thrombocytopenie. Ces anomalies hématologiques sont elles-mêmes responsables d'une atteinte multi-organique, intéressant souvent le rein, le système nerveux central, le cœur et le poumon.

Avant l'instauration du traitement par plasmaphérese, la mortalité était très élevée. Le pronostic de l'affection a été transformé cette dernière décennie grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathogéniques de la maladie.

## Bibliographie

1. BILTZER, J. B., GRANFORTUNA, J. M., GOTTLIAB, A. J., SMITH, J. R., THEODORAKIS, M. E., ZAMKOF, K. W., LANDAW, S. A., GOLDBERG, J., SCALZO, J. A., LAMBERSON, H. — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Treatment with plasmapheresis. *Amer. J. Hemat.*, 1987, 24, 329-339.
2. BUKOWSKI, R. M. — Thrombotic thrombocytopenic purpura. A Review. *Prog. Hemost. Thromb.*, 1982, 6, 287-337.



3. BYRNES, J. — Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. An overview. *Semin. Thrombos. Hemostas.*, 1981, 7, 1-8.
4. KWAAN, H. C. — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Part III, Clinical syndromes, 1986, 185-191.
5. LORENCE, A., GUTTERMAN, M. D., STEVENSON, T. — Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with Vincristine. *J. amer. med. Ass.*, 1982, 247, 1433-1436.
6. MOSCHCOWITZ, E. — An acute febrile pleiochronic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arteriales and capillaries. An undescribed disease. *Arch. intern. Med.*, 1925, 36-89.
7. PROESMANS, W. — Le syndrome hémolytique et urémique. Réflexions sur la définition, l'étiologie et la pathogénèse. *Rev. méd. Liège*, 1987, 42, 650-654.
8. REAPPRAISAL, A. — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. amer. med. Ass.*, 1981, 246, 1243-1246.
9. ROBERT, H. R., MOAKE, J. L., MURPHY, S. — Pathogenesis and management of some acquired bleeding disorders. Education program American Society of Hematology. 3-6 December 1988, San Antonio, Texas.
10. ROSOVE, M. H., HOWG, GOLDFINGER, D. — Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. intern. Med.*, 1982, 96, 27-33.
11. STURGESS, A. D., CHONG, B. H. — Thrombotic thrombocytopenic purpura unresponsive to plasma infusion and plasma exchange but responsive to splenectomy. *Scand. J. Haematol.*, 1986, 37, 319-322.
12. TAKAHASHI, H., TATEWAKI, W., NAKAMURA, T., HANANO, M., WADAK, SHIBATA, A. — Coagulation studies in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to von Willebrand factor and protein S. *Amer. J. Hemat.*, 1989, 30, 14-21.

\*  
\*\*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Elira Dokekias, Secrétariat du Pr. G. Fillet, Service d'Hématologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.