

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 101/17

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE :
ASPECTS THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS
Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire
Moulay Ismail de Meknès
(A propos de 30 cas)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2017

PAR
Mlle. BERRADA Asmae
Née le 13 Juillet 1991 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome hémorragique - Purpura - Thrombopénie - PTI

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED..... Professeur de Médecine interne	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur agrégé de Médecine interne	JUGES
M. ER-RAMI MOHAMMED..... Professeur agrégé de Parasitologie - Mycologie	
Mme. BERRADY RHIZLANE..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ZINEBI ALI..... Professeur assistant de Médecine interne	MEMBRE ASSOCIE

PLAN

INTRODUCTION	11
PARTIE THEORIQUE	14
A- Historique	15
B- Physiopathologie.....	18
I- Rappel physiologique	18
II- Mécanismes physiopathologiques	19
1- Prédisposition génétique.....	22
2- Facteurs environnementaux	24
3- Dysrégulation immunitaire	25
4- Réponse médullaire inadaptée	30
PARTIE ANALYTIQUE	32
A- Objectifs	33
B- Matériels et méthodes	33
C- Résultats	36
DISCUSSION.....	52
A- Aspects épidémiologiques	53
1- Incidence et prévalence.....	53
2- Age et sexe.....	54
3- Morbidité et mortalité	56
B- Aspects cliniques.....	57
1- Les circonstances de découverte.....	57
2- Anamnèse	57
3- Examen physique.....	59
C- Aspects paracliniques	62
1- Examens systématiques	62
2- Examens en fonction du contexte.....	66

3- Diagnostic différentiel	70
a- Eliminer une thrombopénie centrale	70
b- Eliminer une thrombopénie par consommation	71
c- Eliminer une thrombopénie un hypersplénisme.....	73
d- Eliminer les autres thrombopénies immunologiques	73
D- Diagnostic de gravité.....	77
1- L'intensité de la thrombopénie.....	77
2- L'expression clinique de la thrombopénie.....	77
3- L'existence des facteurs aggravants	78
E- Formes cliniques	79
1- PTI de l'enfant.....	79
2- PTI du sujet âgé	81
3- PTI et grossesse.....	82
4- Formes associées.....	83
a- PTI et Lupus	83
b- PTI et Sd des antiphospholipides	84
c- PTI et infection à l' Hélicobacter pylori.....	86
d- PTI et Infections virales.....	86
e- PTI et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	88
f- PTI et Syndromes lymphoprolifératifs	88
g- PTI et Anémie hémolytique autoimmune.....	89
h- Autres maladies associées.....	89
F- Modalités thérapeutiques et évolutifs :.....	90
I- Evolution et pronostic	90
1- Evolution du PTI.....	90
2- Pronostic du PTI.....	91

II- Traitement du PTI	92
1- Buts et principes du traitement	92
2- Moyens thérapeutiques	95
a- Les corticoïdes.....	95
b- Les immunoglobulines intraveineuses	96
c- Les immunoglobulines polyclonales anti Rh D d'origine humaines	98
d- La splénectomie.....	99
e- Le Rituximab	101
f- Les agonistes du récepteur de la thrombopéptine	103
g- Le Danazol	107
h- La Dapsone.....	108
i- Les immunosuppresseurs	108
j- L'autogreffe de la moelle osseuse	110
k- La transfusion des plaquettes	110
l- Traitements adjuvants	110
3- Les indications thérapeutiques	111
a- Abstention thérapeutique avec une surveillance clinique et biologique	111
b- Les indications pour un traitement au cours du PTI	112
c- Les traitements de 1 ^{ère} ligne.....	112
d- Traitements d'urgence.....	114
e- Traitement du PTI après 3 mois d'évolution	114
III- Schéma résumant les modalités thérapeutiques et les aspects évolutifs dans notre série.....	118
G- Suivi du PTI	119
I- Objectifs du suivi	119

II- Rythme et contenu des consultations	119
1- Suivi de la maladie.....	119
2 - Suivi du traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs	120
H- Education thérapeutique et qualité de vie.....	120
I- L'éducation thérapeutique.....	120
II- La qualité de vie.....	122
1- Pourquoi étudier la qualité de vie des patients atteints de PTI ?	122
2- Les outils d'évaluation de la qualité de vie.	122
CONCLUSION.....	125
RESUMES	127
ANNEXES	134
BIBLIOGRAPHIE	140

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: Anticorps anti-nucléaires.
Ac	: Anticorps
Auto-Ac	: Auto-anticorps
ACTH	: Adrénocorticotropique hormone ou hormone corticotrope.
AND	: Acide désoxyribonucléique.
ADP	: Adénopathie.
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
ATCD	: Antécédents.
APL	: Antiphospholipide.
β2-GP	: Béta 2 glycoprotéine.
BCR	: Récepteur pour le lymphocyte B.
CMV	: Cytomégalovirus.
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminée.
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène.
CRP	: C reactive protein.
DICV	: Déficit immunitaire commun variable.
EBV	: Epstein Barr Virus.
EDTA	: Ethylène diamine tetra-acétique.
ELISA	: Test immuno-enzymatique.
F	: Féminin.
G/l	: Giga/litre.
GB	: Globule blanc.
Gp	: Glycoprotéine.
G6PD	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase.

Hb	: Hémoglobine.
Hp	: Hélicobacter pylori.
HTA	: Hypertension artérielle.
HTP	: Hypertension portale.
IG	: Immunoglobuline
IG IV	: Immunoglobuline Intra veineuse.
IL	: Interleukine.
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique.
LNH	: Lymphome non-hogkinien.
MACE	: Modified Antigen-Capture Elisa
MAIPA	: Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens
MPV	: Volume moyen plaquettaire.
PAIg	: Immunoglobulines liées aux plaquettes.
PIFT	: Platelet Immunofluorescence Test.
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique.
RTX	: Rituximab
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique.
Sd	: Syndrome.
SLP	: Syndromes lymphoprolifératifs.
SMG	: Splénomégalie.
TCA	: Temps de céphaline activée.
TP	: Taux de prothrombine.
TPO	: Thrombopoïétine.
VHB	: Virus hépatite B.
VHC	: Virus hépatite C.
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Processus de Mégacaryopoïèse.

Figure2 : L'ensemble des mécanismes physiopathologiques du PTI.

Figure 3: Orientation de la réponse immunitaire cellulaire.

Figure 4: Différentes réponses immunitaires T.

Figure 5 : Rationnel PTI/TPO.

Figure 6 : Répartition des cas selon le sexe.

Figure 7 : Répartition des cas selon la tranche d'âge.

Figure 8 : Répartition des cas selon le sexe et la tranche d'âge.

Figure 9 : Répartition des cas selon les signes hémorragiques.

Figure 10 : Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie (/mm³).

Figure 11 : Répartition des cas selon les différentes thérapies utilisées.

Figure 12 : Répartition des cas selon l'évolution sous corticothérapie de 1^{ère} intention.

Figure 13 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge.

Figure 14 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie.

Figure 15 : répartition des patients selon l'aspect évolutif et la forme de corticothérapie reçue en 1^{ère} intention.

Figure 16 : Répartition des cas selon la réponse à la splénectomie.

Figure 17 : Purpura pétéchiale.

Figure 18 : Purpura ecchymotique.

Figure 19 : Bulles hémorragiques de la cavité buccale.

Figure 20 : Arbre décisionnel : Démarche diagnostique en présence d'une thrombopénie.

Figure 21: diagnostic différentiel devant une thrombopénie.

Figure 22 : Evolution du PTI.

Figure 23 : Stratégie thérapeutique au cours du PTI.

Figure 24 : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO.

Figure 25 : Schéma résumant les modalités thérapeutiques et les aspects évolutifs dans notre série.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Répartitions des cas selon la tranche d'âge.
- Tableau 2 : Les signes hémorragiques.
- Tableau 3 : Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie.
- Tableau 4 : Evolution des patients sous corticothérapie de 1^{ère} intention.
- Tableau 5 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge.
- Tableau 6 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie.
- Tableau 7 : répartition des patients selon l'aspect évolutif et la forme de corticothérapie reçue en 1^{ère} intention.
- Tableau 8 : Comparaison de la réponse à la corticothérapie avant et après splénectomie.
- Tableau 9 : Tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries.
- Tableau 10 : Principaux médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques.
- Tableau 11 : Tableau comparatif (mode de révélation) entre les différentes séries.
- Tableau 12 : Étiologies des thrombopénies.
- Tableau 13 : Score hémorragique de Khellaf.
- Tableau 14 : Score hémorragique utilisable chez l'enfant d'après Buchanan et al
- Tableau 15 : Le PTI et le SAPL : les similitudes et les différences.
- Tableau 16 : PTI et autres maladies associées.
- Tableau 17 : Les objectifs selon les différentes phases de PTI.
- Tableau 18: Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie.
- Tableau 19 : Tableau comparatif (Modalités thérapeutiques et aspects évolutifs) entre les différentes séries.

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte (75%) (1).

Il se caractérise par une thrombopénie isolée et d'intensité variable pouvant exposer les patients à des complications hémorragiques potentiellement graves.

Il n'existe aucun test diagnostique spécifique et il s'agit donc avant tout d'un diagnostic d'exclusion en présence d'une thrombopénie isolée inférieure à $100000/\text{mm}^3$.

Cette thrombopénie est la conséquence d'une destruction des plaquettes d'origine immunologique et d'une production médullaire insuffisante (2).

On distingue plusieurs phases évolutives du PTI :

- La phase initiale (PTI nouvellement diagnostiqué), qui inclut les trois mois suivant le diagnostic.
- La phase dite « persistante » (entre trois et 12 mois d'évolution).
- La phase chronique désormais définie par une durée d'évolution supérieure ou égale à 12 mois à compter du diagnostic (2,3).

Chez l'adulte, l'évolution se fait vers la chronicité dans environ 70 % des cas. Les formes sévères sont définies par un taux de plaquettes inférieur à $30000/\text{mm}^3$ avec des manifestations hémorragiques cutanées ou des muqueuses. Ce seuil de $30000/\text{mm}^3$ est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique (4).

Le PTI pose essentiellement un problème thérapeutique en raison de la fréquence des rechutes, des formes réfractaires et corticodépendantes.

Toutes les recommandations reconnaissent actuellement l'impertinence d'une corticothérapie prolongée plus de 6 semaines en l'absence de réponse hématologique. En pratique, il n'est pas rare que la corticothérapie soit maintenue au-delà de la durée recommandée. Cette corticothérapie initialement prolongée est justifiée soit par la gravité du syndrome hémorragique, soit par le problème d'accès aux traitements disponibles.

Les lignes thérapeutiques actuellement utilisées comprennent essentiellement : les corticoïdes, la splénectomie, les AC anti-CD20 et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.

A ce propos, nous avons mené une étude rétrospective sur les différents cas de PTI traités dans le service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2012 à Décembre 2016.

Les objectifs de notre travail sont :

- Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques du PTI.
- Identifier les paramètres associés à une bonne réponse aux traitements et analyser les différents profils évolutifs.
- Discuter nos résultats en les comparant aux données de la littérature.

PARTIE

THEORIQUE

A- Historique

En 1735, Paul Wherlhof, avait décrit pour la première fois l'existence d'hémorragie cutanéomuqueuse post-infectieuse qu'il avait appelée à l'époque « *purpura hemorrhagica* » (5).

Durant le 19^{ème} siècle, beaucoup de rapports furent publiés, jusqu'en 1883 et en 1887 où Krauss et Denys avaient observé respectivement la diminution des plaquettes chez des malades atteints de purpura hémorragique, et leur augmentation après cessation de l'hémorragie. Vers 1899, Hénoch différencia le purpura sec (simple dry) du purpura avec hémorragie cutanéomuqueuse (wet purpura) (5).

C'est vers le début du 20^{ème} siècle, que les auteurs ont commencé à s'intéresser au PTI, et surtout à sa physiopathologie et très rapidement, on se rendit compte que l'apparition des pétéchies pouvaient être secondaires à la fois à une réduction du taux des plaquettes et à des lésions des parois vasculaires (5). Le rôle de la rate restait inconnu même après la première splénectomie en 1916 (5,6).

En 1938, Troland et Lee ont décrit une substance extraite de la rate, qu'ils nommèrent «Thrombocytopen», et qui avait produit chez le lapin une thrombopénie transitoire (7).

En 1951, Harrington avait observé l'apparition d'un purpura, qui s'est résolu spontanément après 3 semaines, chez un enfant né d'une mère atteinte de purpura thrombopénique. Il conclut à l'existence d'un facteur humoral anti-plaquettes transmis de mère en fils (5)

Plus tard, cet auteur s'injecta lui-même avec 9 volontaires, le sérum d'un patient atteint de PTI. Tous développèrent de façon transitoire une thrombopénie dont 1 seul fut splénectomisé par la suite. Harrington avait donc conclu, secondairement, au rôle de la rate en plus de l'existence d'un facteur

immunologique plasmatique. Ces données furent confirmées par Stéphanie M, et d'autres auteurs quelques années plus tard (5).

En 1965, Shulman et Al, identifièrent ce facteur antiplaquettaire qui avait les caractéristiques d'une immunoglobuline IgG (5,8)

La caractérisation de ces anticorps à été poursuivie par de nombreux auteurs avec assez de certitude comme Mc Millan Carpathin et Siskind en 1969 et Muller-Echlardi en 1975 (5).

En 1982, Van Leeumen et Al ont été les premiers à prouver l'existence des auto-anticorps dans la forme chronique du PTI. Et plus tard, le rôle des glycoprotéines GP Ib IIIa comme première cible de ces auto-anticorps (5,9).

C'est en 1987 que deux études simultanées de Mc Millan aux USA et de Kiefel en Allemagne ont permis de détecter la présence des anticorps liés aux plaquettes, et d'autres libres dans le plasma (10,11).

Plus récemment, Semple et Al en 1996 ont découvert, dans la physiopathologie du PTI, l'existence d'une dysrégulation de la réponse immune, d'un changement qualitatif des cellules T activées et des cellules NK, ainsi que des différentes cytokines (12).

Le traitement du PTI a connu une importante évolution depuis Wherlhof en 1775, passant du repos avec alimentation appropriée et une modération de prise de vin au traitement proprement dit (5).

En 1916 à Prague, Kaznelson et le Pr. Schloffer firent pour la 1^{ère} fois la splénectomie chez des patients atteints de PTI après en avoir fait la similitude avec certaines anémies hémolytique (5,13). Les résultats furent satisfaisants, et de là, la splénectomie fut considérée comme le traitement de référence du PTI jusqu'en 1951 où les corticoïdes ont commencé à être utilisés à côté de l'ACTH et certains agents immunosuppresseurs (5,14) .L'apparition des effets secondaires corrélés à ces

autres traitements a fait préférer par la suite la corticothérapie comme traitement de 1^{ère} intention (5,14). Plusieurs études dans ce sens furent entreprises prouvant le rôle des corticoïdes (14).

En 1980, Barandun et Al, introduisit les Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) dans le traitement du PTI, leur efficacité fut tour ensuite démontrée par plusieurs études [9]. C'est Fehr en 1982 qui s'intéressa le 1^{er} aux modes d'action des IgIV, annonçant un blocage probable du récepteur Fc des macrophages [14,5]. Ce qui a amené Lmbach en 1985 à introduire le traitement par IgIV même si le mécanisme n'était pas clairement identifié (5).

Salama et Al en 1984, publient la possibilité d'une efficacité des anti D chez les patients ABO Rh+. Ces données furent confirmées plus tard (5,8).

Par la suite d'autres découvertes se font ensuite apparues ce qui a facilité une bonne compréhension des aspects physiopathologiques. De nos jours de nouvelles thérapies émergent ouvrant la porte vers une meilleure efficacité des thérapies entreprises (5).

B- Physiopathologie

I- Rappel physiologique sur la Mégacaryopoïèse

La mégacaryopoïèse est le processus par lequel les plaquettes sont produites et mises dans la circulation sanguine. Elle débute dans la moelle osseuse avec une cellule souche pluripotente qui se spécialise en progéniteur mégacaryocytaire à partir duquel trois étapes majeures se succèdent : prolifération, endomitose et différenciation par maturation cytoplasmique. Au terme de cette maturation, le cytoplasme des mégacaryocytes matures se fragmente pour donner entre 2.10^3 à 3.10^3 plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocytes.

La mégacaryopoïèse est régulée positivement grâce à des facteurs de croissance tels que le GM-CSF, l'EPO et la TPO mais aussi grâce aux interleukines IL-3, IL-6 et IL-11 et Négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGF β 1 et le PF4.

La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du *pool* circulant de plaquettes:

- En cas de thrombocytose: Une grande partie de la TPO produite se fixe sur le récepteur des plaquettes puis est internalisée et dégradée par les plaquettes elles-mêmes, ce qui diminue significativement la fraction libre de TPO disponible ce qui diminue la production médullaire.

- En cas de thrombopénie: peu de TPO se fixe sur les plaquettes. La fraction libre de TPO disponible est alors plus importante et la production médullaire augmentée. (16)

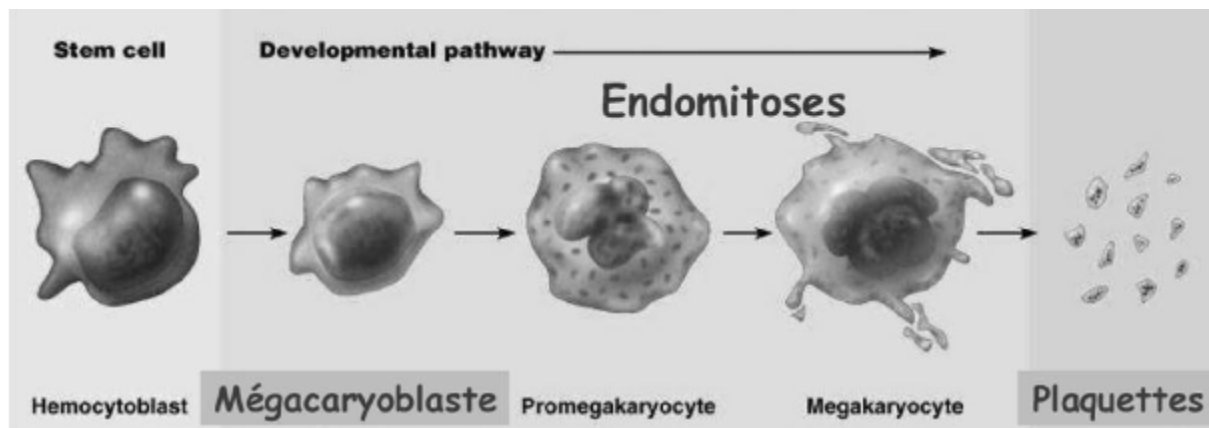


Figure 1: Processus de Mégacaryopoïèse (17)

II - Mécanismes physiopathologies :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune plurifactorielle, caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes d'origine immunologique. Cependant, alors que le taux de plaquettes est bas, la production médullaire n'est pas toujours augmentée, traduisant une implication centrale dans sa physiopathologie. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui impose la recherche et l'exclusion des thrombopénies d'autres origines (18).

La physiopathologie du PTI est complexe, associant des anomalies centrales de production plaquettaire, insuffisante en réponse à la thrombopénie périphérique, et une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée. Les cibles antigéniques principales des auto-Ac sont les glycoprotéines (GP) plaquettaires, dont les complexes GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), GPIb/IX (récepteur du facteur von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène). L'environnement et le terrain génétique interviennent dans la genèse de la pathologie, bien que le facteur déclenchant initial soit inconnu (19,20). De plus, cette réponse auto-immune est induite, et/ou entretenue, par un défaut de régulation de la réponse immunitaire.

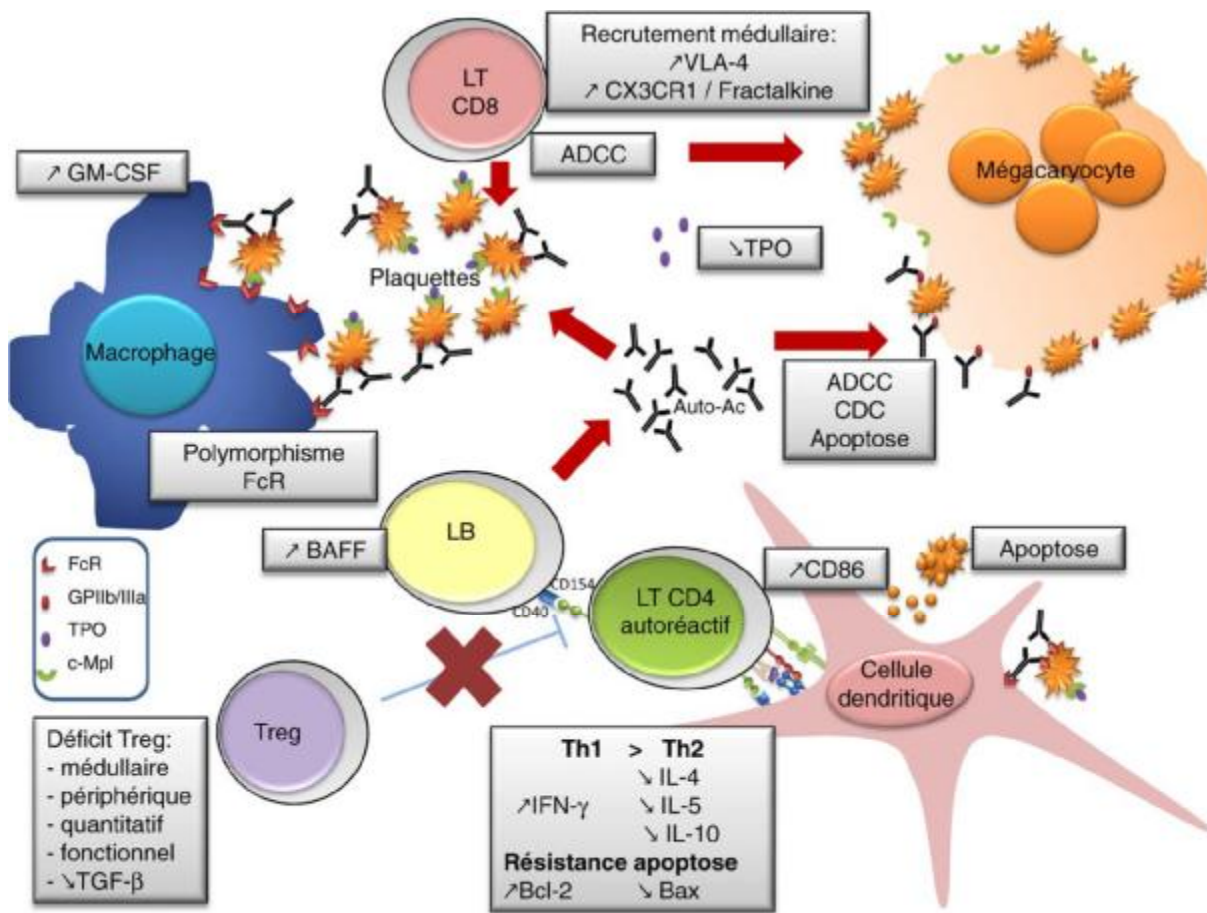


Figure 2 : l'ensemble des mécanismes physiopathologique du PTI. (21)

Ac : anticorps ; ADCC: cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ; CDC : cytotoxicité dépendante du complément ; TPO : thrombopoïétine ; c-Mpl : récepteur de la thrombopoïétine ; FcR : récepteur du fragment Fc des immunoglobulines ; LB : lymphocytes B ; Treg : lymphocytes T régulateurs ; VLA : very late antigen ; BAFF : B-cell activator factor of the TNF family.

Figure 2 : Les cellules dendritiques, et probablement de façon encore plus importante les macrophages spléniques, sont capables de présenter des auto-antigènes dérivés des plaquettes. Cela permet l'activation des lymphocytes T CD4+ autoréactifs, dont la coopération avec les LB entraîne une production d'auto-Ac. Ces auto-Ac, en reconnaissant certaines glycoprotéines membranaires, dont la GPIIb/IIIa, facilitent la phagocytose des plaquettes par le système phagocytaire splénique. Un défaut de production médullaire de plaquettes est lié, d'une part, une ADCC et CDC dirigées contre les mégacaryocytes qui expriment la GPIIb/IIIa, d'autre part, à une diminution des concentrations en TPO. Il existe aussi un déséquilibre de l'expression des molécules pro- et anti-apoptotiques responsables d'une apoptose accrue des mégacaryocytes et des plaquettes, et à l'inverse, d'une résistance des lymphocytes T autoréactifs. Un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif des Treg, se traduit par un défaut de régulation de la réponse immunitaire. L'orientation vers une réponse Th1 permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, dont le recrutement médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 et le récepteur de chémokine CX3CR1. L'augmentation de diverses cytokines dont BAFF qui active les LB, et GM-CSF, qui participe à l'activation des macrophages entraîne une hyperstimulation de ces cellules. Enfin, des prédispositions génétiques interviennent, notamment liées à un polymorphisme des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines et des glycoprotéines plaquettaires.

1- La prédisposition génétique :

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique liée aux antigènes leucocytaires humains (HLA) au cours du PTI. En effet, seule une association faible avec le HLA DR4 (DRB1*0410) a été démontrée, et ce, uniquement au sein de la population japonaise (22). Par ailleurs, une étude a rapporté un taux d'anticorps fixés à la surface des plaquettes plus important chez les patients atteints de PTI porteurs des allèles HLA B8 et DR3 (23).

Par ailleurs, un polymorphisme de gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MICA) a été identifié chez 51 patients atteints de PTI, comparés à 145 témoins sains (24). Ce polymorphisme pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité, MICA étant le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface de cellules natural killer (NK).

Les allo-antigènes plaquettaires humains (HPA) constituent un système diallélique situé sur les GP plaquettaires, notamment les GPI, II et III. Ces antigènes (Ag), impliqués principalement au cours des phénomènes d'allo-immunisation, ont été étudiés au cours du PTI. Ainsi, HPA-5b, un déterminant antigénique porté par la GPIa, est présent de façon significativement plus importante chez les patients présentant un PTI aigu (25) . HPA-2a, déterminant antigénique situé sur la GPIb, serait plus fréquent chez les sujets atteints de PTI chronique réfractaire (26) .

Un polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines (FcR) et de certaines cytokines a également été incriminé. Plusieurs types de récepteurs au fragment Fc des IgG sont définis selon leur affinité pour l'immunoglobuline (Ig) (récepteurs de forte affinité : Fc_{RI} ; de faible affinité : Fc_{RIIa}, Fc_{RIIb}, Fc_{RIIIa}, Fc_{RIIIb}) et le type de signal intracellulaire généré par la liaison à l'Ig, activateur dans tous les cas, sauf pour Fc_{RIIb} où le signal entraîne une

inhibition cellulaire. Certains allèles des récepteurs de faible affinité Fc_{RIIIa} et Fc_{RIIIb}, présents à la surface des monocytes et des cellules NK, prédisposent à la chronicisation du PTI chez l'enfant. Le mécanisme suspecté est une augmentation de l'affinité des FcR pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi la phagocytose et secondairement une diversification de la réponse auto-immune(12).

Un polymorphisme des gènes du tumor necrosing factor (TNF), associé à une diminution de la sécrétion de cette cytokine pro inflammatoire, pourrait protéger du PTI chronique. En effet, ce polymorphisme est présent de façon moins fréquente au cours du PTI chronique de l'enfant comparé à des sujets sains (12). Dans cette même étude, aucune différence n'a été montrée pour les gènes de l'interleukine (IL)-1 et de l'IL-6. Les études sur la fréquence de certains polymorphismes des gènes de l'IL-4 et IL-10 chez des enfants atteints de PTI chronique sont contradictoires (12,27). L'analyse du gène du transforming growth factor (TGF), une cytokine anti-inflammatoire capable notamment d'inhiber la thrombopoïèse, n'a révélé aucun polymorphisme (28).

B-cell activator factor of the TNF family (BAFF) est une cytokine appartenant à la famille du TNF, exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques (DC), les lymphocytes T (LT) et les granuleux. BAFF lie plusieurs récepteurs, BAFF-R, BCMA et TACI, exprimés principalement à la surface des lymphocytes B (LB). La stimulation du récepteur de BAFF (BAFF-R) joue un rôle dans le développement et la survie des LB. L'activation des récepteurs module la commutation de classe des Ig (29). Des taux élevés de BAFF participent à la stimulation de LB autoréactifs et sont impliqués dans plusieurs MAI, comme le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome de Goujerot-Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde (PR) (29).

L'existence préférentielle d'un polymorphisme du promoteur de BAFF a également été mise en évidence au cours du PTI (30). Cette mutation, à l'état homozygote, entraîne des taux élevés de BAFF. Elle est observée chez 28 % des patients atteints de PTI contre 10 % des sujets sains. Un polymorphisme identique est observé au cours du LED.

Ainsi, une prédisposition génétique est impliquée dans le PTI, faisant intervenir les systèmes HLA, MICA et HPA, des polymorphismes des gènes des FcR et des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Ces caractéristiques participent à la chronicisation du PTI en facilitant la réponse immunitaire et un environnement pro-inflammatoire. Cependant, les résultats de ces travaux sont discutables, compte tenu des faibles effectifs généralement étudiés et des risques de biais liés notamment à l'origine ethnique des sujets.

2- Facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement du PTI. En effet, chez l'enfant, une virose précède fréquemment la survenue de la maladie. Il existe une association entre PTI et diverses infections virales, notamment VIH, hépatite C, CMV et EBV (31).

Ces infections virales peuvent déclencher une dysrégulation cellulaire T (VIH), une stimulation polyclonale des LB (EBV) et, comme cela est montré chez la souris, stimuler le système phagocytaire mononucléé (32,33) .

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont été évoqués. Des études japonaises et italiennes ont montré que l'infection par *Helicobacter pylori* peut être associée au PTI et l'éradication de la bactérie peut occasionnellement entraîner une guérison de la thrombopénie (34,35).

Un autre phénomène de mimétisme moléculaire a également été clairement démontré au cours de la thrombopénie associée à l'infection par le VIH. En effet, des homologies de séquences entre la particule virale GP120 du VIH et la GPIIIa ont été identifiées, expliquant en partie la physiopathologie de la thrombopénie au cours du VIH (36). Des phénomènes de mimétisme moléculaire sont également identifiés entre la GPIIIa et une protéine d'enveloppe du VHC (37).

Une accélération de la clairance des plaquettes est favorisée par la fixation non spécifique à leur surface de complexes immuns dont la production est augmentée au cours d'infections chroniques. Les plaquettes ainsi opsonisées sont phagocytées par le système phagocytaire mononucléé splénique (38) . Ce dernier mécanisme rend probablement compte de certaines thrombopénies immunologiques observées au cours des infections virales chroniques par le VHC ou le VHB (39). Par ailleurs, on observe une diminution du taux de thrombopoïétine (TPO) proportionnellement à la réduction de la masse hépatique fonctionnelle au cours des hépatites chroniques liées au VHC, le taux de TPO n'étant cependant pas corrélé à l'albuminémie, au taux de prothrombine ou à la bilirubinémie (40).

3- Dysrégulation immunitaire :

a-Immunité humorale :

Les principales cibles antigéniques au cours du PTI sont les complexes GPIIb/IIIa et, plus rarement, GPIb/IX et GPIa/IIa (9,41) . Les Ac sont cependant souvent polyspécifiques et sont produits par des clones lymphocytaires B (LyB) ayant subi une mutation somatique, ce qui traduit le rôle important des lymphocytes T (LyT) dans leur genèse. Ces derniers étant nécessaires à ce processus, notamment via l'interaction CD40-CD154 au sein des organes lymphoïdes.

Les auto-Ac fixés aux plaquettes favorisent leur destruction par les macrophages spléniques, mais également hépatiques et médullaires. Les macrophages spléniques ne jouent pas seulement leur rôle de destruction des plaquettes recouvertes d'auto-Ac mais ils ont également un rôle important dans la réponse auto-immune car ils sont capables d'induire la prolifération de LyT spécifiques de la GPIIb/IIIa sans ajout concomitant de cette GP. Les macrophages spléniques sont en effet capables d'exposer et de présenter aux LyT des épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa (42) . Cette diversification épitopique se traduit par l'apparition de nouveaux auto-Ac dirigés contre d'autres peptides des GP. Ce mécanisme explique les multiples spécificités antigéniques observés au cours du PTI (41) et rendrait également compte de la cytotoxicité cellulaire directe également observée au cours du PTI et démontrée par le groupe d'Olson (43).

La maturation et la stimulation des LyB autoréactifs fait intervenir différentes cytokines dont l'une des plus importantes semble est BAFF.

L'inhibition des LyB est une voie thérapeutique comme le montrent les résultats observés avec les Ac monoclonaux anti-CD20 qui, en inhibant spécifiquement les LyB, permettent d'augmenter les chiffres de plaquettes chez plus de la moitié des patients atteints de PTI (44).

b- Immunité cellulaire :

Le PTI est associé à un déséquilibre des populations LyT avec une réponse de type Th1 caractérisée par l'augmentation de l'IL-2 et de l'IFN-gamma au détriment de la réponse Th2 (45). Le PTI est également caractérisé par un défaut d'apoptose comme le suggère les ratio intracellulaire élevé de Bcl-2, molécule anti-apoptotique et la diminution de Bax, molécule pro-apoptotique observés dans les LyT des patients atteints de PTI (45). Ces anomalies favoriseraient l'émergence de clones T

autoréactifs qui participeraient à l'activation des LyB et la résistance à l'apoptose entretiendrait la réponse auto-immune.

Il est enfin possible qu'un déficit en LyT régulateurs (LyTreg) participe à ces phénomènes même si les résultats concernant les anomalies qualitatives et quantitatives des LyTreg au cours du PTI sont discordants.

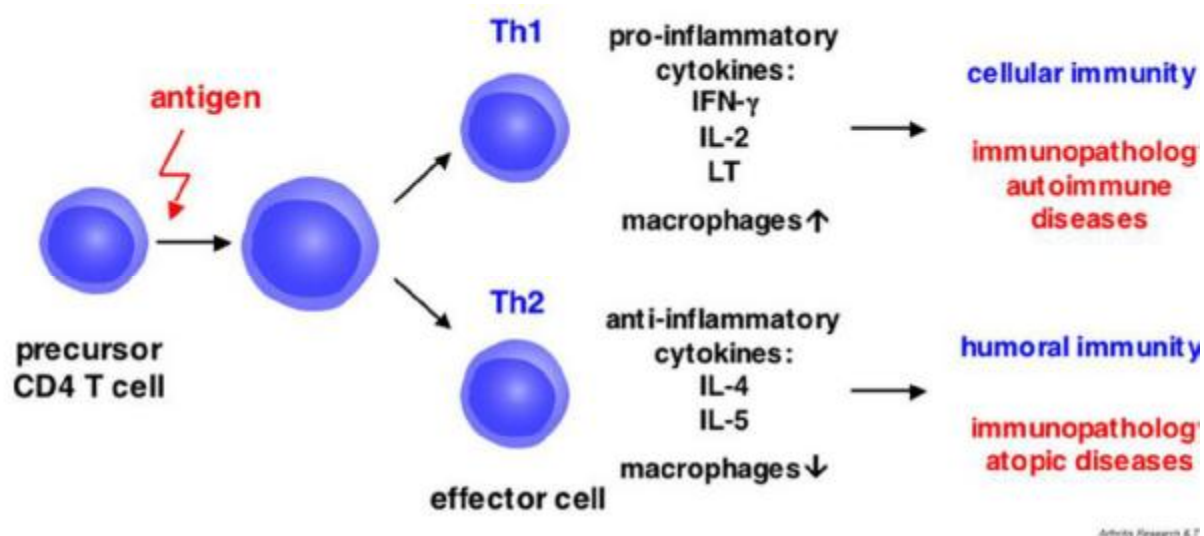


Figure 3: Orientation de la réponse immunitaire cellulaire (46)

c- Implication des LT régulateurs :

La présence de LT autoréactifs, reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, chez des sujets sains (47) mais également chez les sujets atteints de PTI, laisse supposer une rupture de la tolérance périphérique au cours du PTI. Cette rupture de tolérance pourrait être liée à un défaut quantitatif et/ou qualitatif en Treg. Les Treg constitutifs ou « naturels » sont une sous-population lymphocytaire T CD4+, d'origine thymique, exprimant de façon constitutive et intense le CD25, chaîne du récepteur de l'IL-2 (48).

Ils expriment très peu le CD127, récepteur de l'IL-7, ce qui permet de les distinguer des LT effecteurs activés. En effet, les LT effecteurs expriment le CD25 de façon importante après activation, mais aussi le CD127 (49).

Le facteur de transcription Foxp3 joue un rôle primordial dans la genèse des Treg et dans le maintien de leur fonction immunosuppressive en périphérie (48).

Les Treg sont donc définis par le phénotype CD4⁺CD25^{High}Foxp3⁺CD127^{Low}.

Après activation, ils acquièrent leurs fonctions inhibitrices, qu'ils exercent de façon non spécifique d'Ag et dépendante du contact intercellulaire. Les Treg sont impliqués dans l'immunorégulation des réponses immunitaires innée et adaptative. Ils agissent sur plusieurs types cellulaires (LT, LB, NK, DC et polynucléaires neutrophiles) en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions (50,51).

Par ailleurs, un déficit fonctionnel ou quantitatif des cellules Th3, LT régulateurs induits régulant la réponse immunitaire par sécrétion de TGF est suspecté au cours du PTI, comme le suggère la faible sécrétion de TGF1 après stimulation des cellules mononucléées sanguines de patients atteints de PTI par un mitogène (52).

Un lymphocyte T naïf périphérique se différencie sous l'influence du microenvironnement cytokinique en diverses populations aux implications physiologiques et physiopathologiques différentes.

Une population lymphocytaire induite en périphérie (iTreg) ou constitutive, provenant du thymus (nTreg) participe à la régulation de la réponse immunitaire.

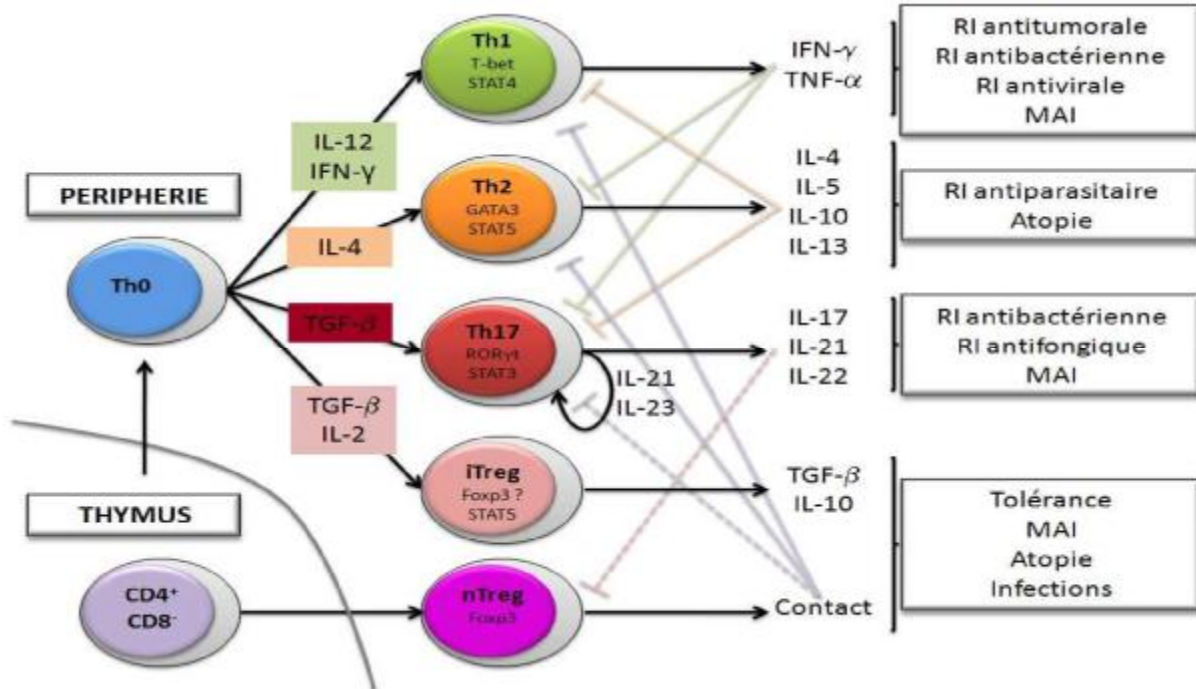


Figure 4: Differentes reponses immunitaires T(53)

(IL: interleukine ; iTreg: lymphocytes T regulateurs induits ; MAI: maladies auto-immunes ; nTreg: lymphocytes T regulateurs constitutifs ; RI: Reponse Immunitaire ; RORyt : retinoic acid-related orphan receptor- γ t; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription)

4- Réponse médullaire inadaptée

La destruction périphérique des plaquettes liée à un dérèglement de l'immunité cellulaire et humorale a longtemps été considérée comme le mécanisme physiopathologique exclusif du PTI. Il est ensuite démontré qu'il existe également un défaut de production médullaire.

Un des mécanismes pouvant rendre compte de ce mécanisme est une destruction des mégacaryocytes par des Ac antiplaquettes reconnaissant des épitopes exprimés précocement au cours de la thrombopoïèse.

Cela a été confirmé in vitro grâce à des expériences montrant que le sérum de patients atteints de PTI est capable d'inhiber la pousse de progéniteurs mégacaryocytaires de moelle de témoins sains (54).

Des études réalisées sur des biopsies médullaires prélevées chez des patients atteints de PTI ont montré également des signes marqués d'apoptose et de para-apoptose des mégacaryocytes (55).

Il a été également montré que la destruction des plaquettes n'avait pas lieu uniquement dans la rate mais également au niveau de la moelle osseuse par un mécanisme de cytotoxicité directe par des LyT cytotoxiques (56). Toutes ces données suggéraient qu'une des voies thérapeutiques du PTI pourrait viser à augmenter la production médullaire des plaquettes et pas seulement éviter leur destruction périphérique par une immunomodulation. Cette hypothèse a été confirmée in vivo par les résultats impressionnants obtenus avec l'utilisation d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) qui permettent d'augmenter le chiffre de plaquettes chez près de 80 % des malades atteints de PTI chronique (57,58).

La TPO est le principal facteur de la thrombopoïèse. Elle est synthétisée par le foie et négativement régulée par la masse mégacaryocytaire.

Un récepteur de la TPO est situé sur les mégacaryocytes. La fixation de la TPO sur son récepteur induit une cascade de phosphorylations aboutissant à une augmentation de la croissance des mégacaryocytes.

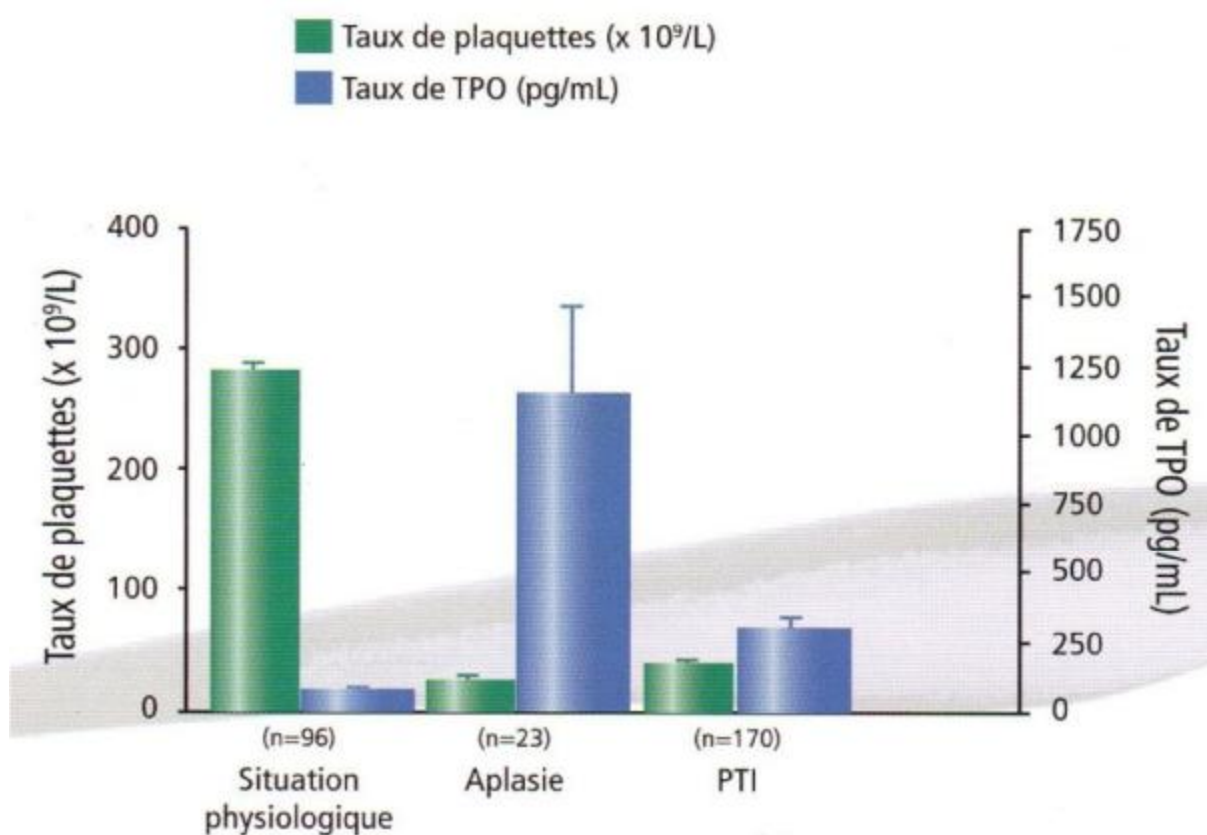


Figure 5 : Rationnel PTI/TPO (59)

NOTRE ETUDE

A- Objectifs :

Notre but est de :

- Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques du PTI.
- Etudier la réponse aux différents traitements utilisés au cours du PTI.
- Identifier les paramètres associés à une bonne réponse aux traitements et analyser les différents profils évolutifs.
- Discuter nos résultats en les comparant aux données de la littérature.

B- Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 30 patients atteints de purpura thrombopénique immunologique pris en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2012 à Décembre 2016.

I- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients ayant une thrombopénie immunologique, en l'absence de toute autre cause secondaire :

- Toxique ou médicamenteuse.
- Syndrome myélodisplasique.
- Carence vitaminique.
- Aplasie ou envahissement médullaire.
- Thrombopénie par consommation ou séquestration.

II- Recueil des données :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les données épidémiologiques, les manifestations cliniques et biologiques, ainsi que les traitements reçus et les aspects évolutifs. (Annexe 1)

III- Modalités d'étude :

1- Mode de recrutement :

Tous nos patients sont admis par la voie des urgences ou de la consultation pour syndrome hémorragique.

2- Examen clinique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique complet ayant comme buts :

- Préciser l'intensité et l'étendu du syndrome hémorragique.
- Evaluer le retentissement du syndrome hémorragique
- Rechercher un syndrome tumoral.

3- Explorations paracliniques :

Les examens paracliniques réalisés chez nos patients sont :

- Numération formule sanguine avec frottis
- Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène, D-dimères.
- Fonction rénale.
- Bilan hépatique.
- Sérologies : VIH, HVB, HVC.
- Bilan immunologique : FAN, C3-C4.
- Echographie abdominale.
- Myélogramme.

4- Modalités thérapeutiques et évolutifs :

Tous nos patients ont fait l'objet d'une ou plusieurs lignées thérapeutiques.

- La réponse complète est définie par un seuil de plaquettes normal ($>150000/\text{mm}^3$) avec absence du syndrome hémorragique.
- La réponse partielle est définie par un seuil de plaquettes $>30000/\text{mm}^3$ avec un syndrome hémorragique absent ou minime.
- L'échec du traitement est défini par une absence d'augmentation du nombre de plaquettes et/ou persistance du syndrome hémorragique.
- Un PTI chronique est défini par une durée d'évolution supérieure ou égale à 12 mois.
- La corticodépendance est définie par un taux de plaquettes inférieur à 30000 et/ ou persistance du syndrome hémorragique lors de la décroissance de la corticothérapie.
- La corticorésistance est définie par l'absence d'ascension du taux plaquettaire malgré une corticothérapie aux doses recommandées (1mg/kg/jr).

C- Résultats :

Notre étude concerne 30 cas pris en charge dans le service de médecine interne sur une période de 5 ans (de Janvier 2012 à décembre 2016).

I- Aspects épidémiologiques :

1- Sexe :

Sur les 30 cas étudiés, notre série comporte 19 femmes (63.33%) et 11 hommes (36.66%) soit un sexe ratio (F/H) de 1.7 (Figure 14)

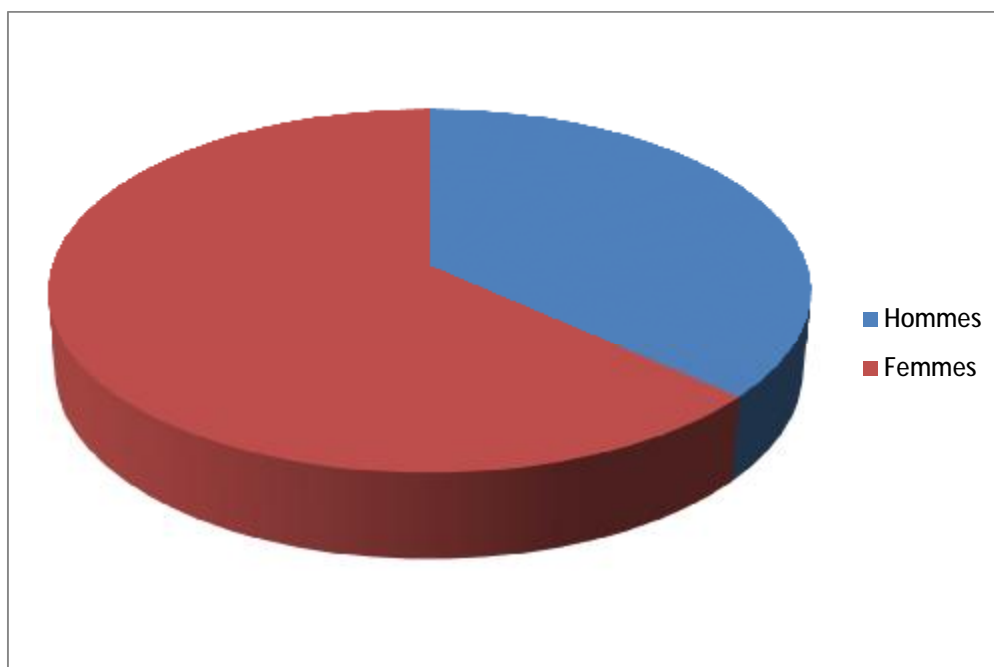


Figure 6 : Répartition des cas selon le sexe

Les 2 sexes sont atteints avec une nette prédominance féminine.

2- Répartition des cas selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 42 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 80 ans.

Nous avons réparti les cas selon 4 tranches d'âge : <20 ans, entre 20 et 40 ans, entre 40 et 60 ans et >60 ans. Nous avons alors obtenu les résultats suivants :

Tableau 1 : Répartitions des cas selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
<20 ans	6	20%
20-40 ans	8	26.66%
40-60 ans	13	43.33%
>60 ans	3	10%

Tous les âges semblent être concernés et les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans sont les plus touchés.

La tranche d'âge la moins touchée est celle des patients âgés de plus de 60ans.

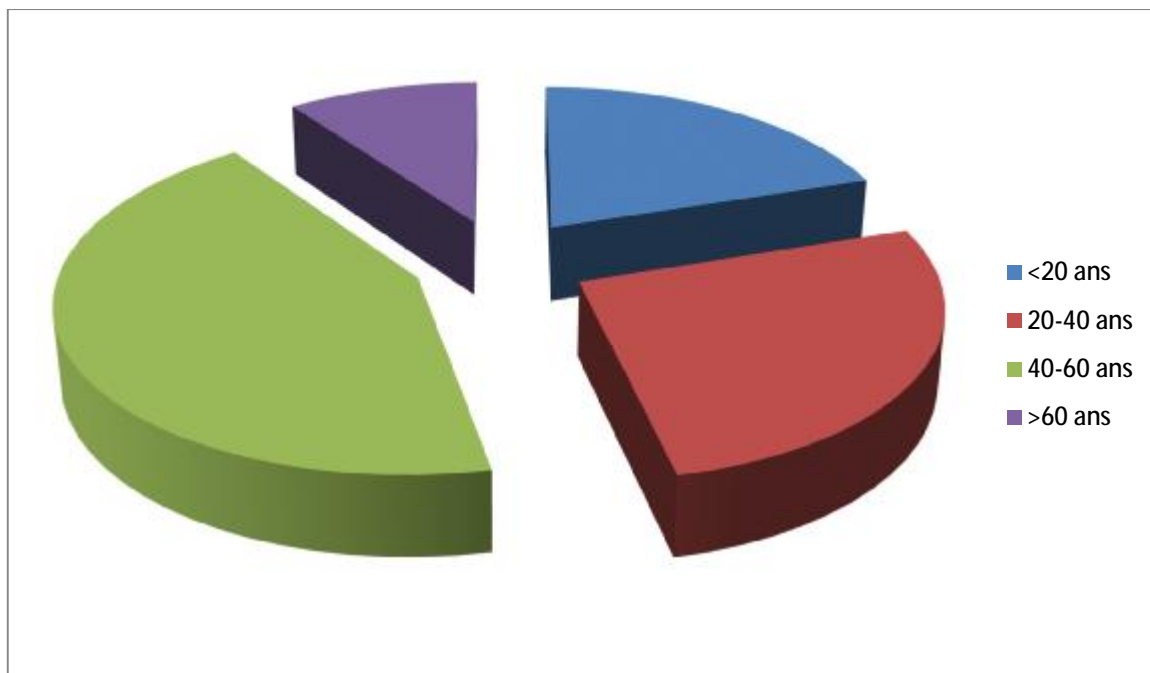


Figure 7 : Répartition des cas selon la tranche d'âge

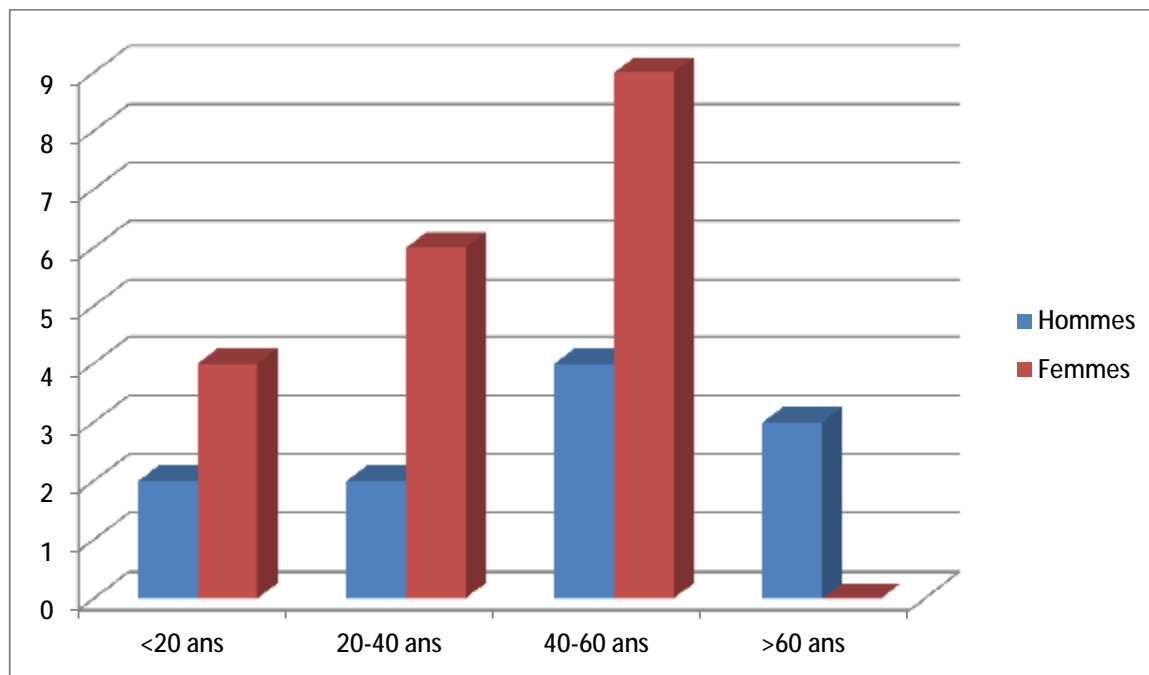


Figure 8 : Répartition des cas selon le sexe et la tranche d'âge

Les femmes sont les plus touchées dans toutes les tranches d'âge sauf après 60 ans.

II- Aspects cliniques :

1- Le motif d'hospitalisation :

Dans notre série, tous les patients ont été hospitalisés pour syndrome hémorragique (100%)

2- Le syndrome hémorragique chez nos patients :

La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux (86.66%des cas), associant dans des proportions diverses :

- Purpura pétéchial : 19 cas
- Purpura échyмотique : 11 cas
- Gingivorragies : 5 cas
- Epistaxis : 8 cas

Nous avons également noté 7 cas d'hémorragies viscérales (23.33%des cas) :

- Ménometrorragies : 4 cas
- Hématurie : 2 cas
- Hématémèse : 1 cas

Tableau 2 : Les signes hémorragiques

Syndrome hémorragique		Nombre de cas	Pourcentage
Cutanéo-muqueux	Viscéral		
Purpura pétéchiale		19	63.33%
Purpura échyмотique		11	36.66%
Gingivorragies		5	16.66%
Epistaxis		8	26.66%
	Ménometrorragies	4	13.33%
	Hématurie	2	6.66%
	Hématémèse	1	3.33%

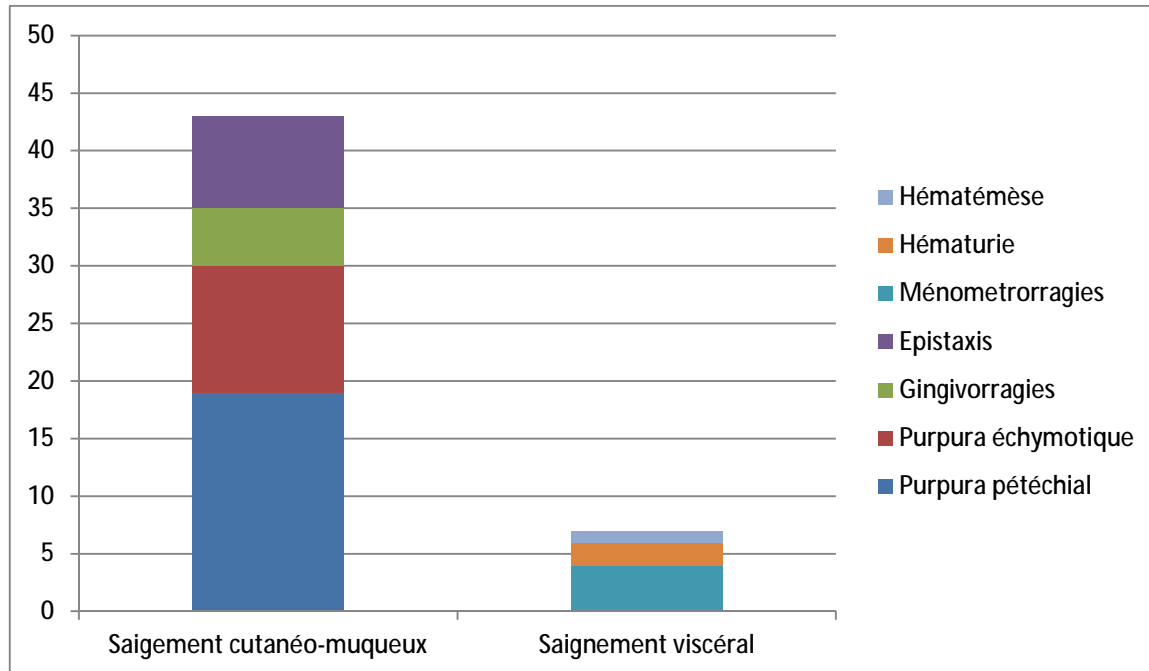


Figure 9 : Répartition des cas selon les signes hémorragiques

III- Paraclinique :

1- Hémogramme :

Une numération formule sanguine complète avec un taux de plaquettes sur frottis, a été pratiquée de manière systématique chez tous les malades.

a- Les plaquettes :

Le taux de plaquettes est compris entre 3000/mm³ (valeur min) et 46000/mm³ (valeur max) La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 15266/mm³

La thrombopénie (taux de plaquettes <150000) est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas). En fonction du seuil de la thrombopénie, nous avons réparti nos cas comme suit :

Tableau 3 : Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie

Taux de plaquettes (/mm ³)	Nombre de cas	Pourcentage
< 10000	13	43.3%
10000-30000	13	43.3%
30000-50000	3	10%
>50000	1	3.33%

La grande majorité des cas (86.6%) présente un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm³.

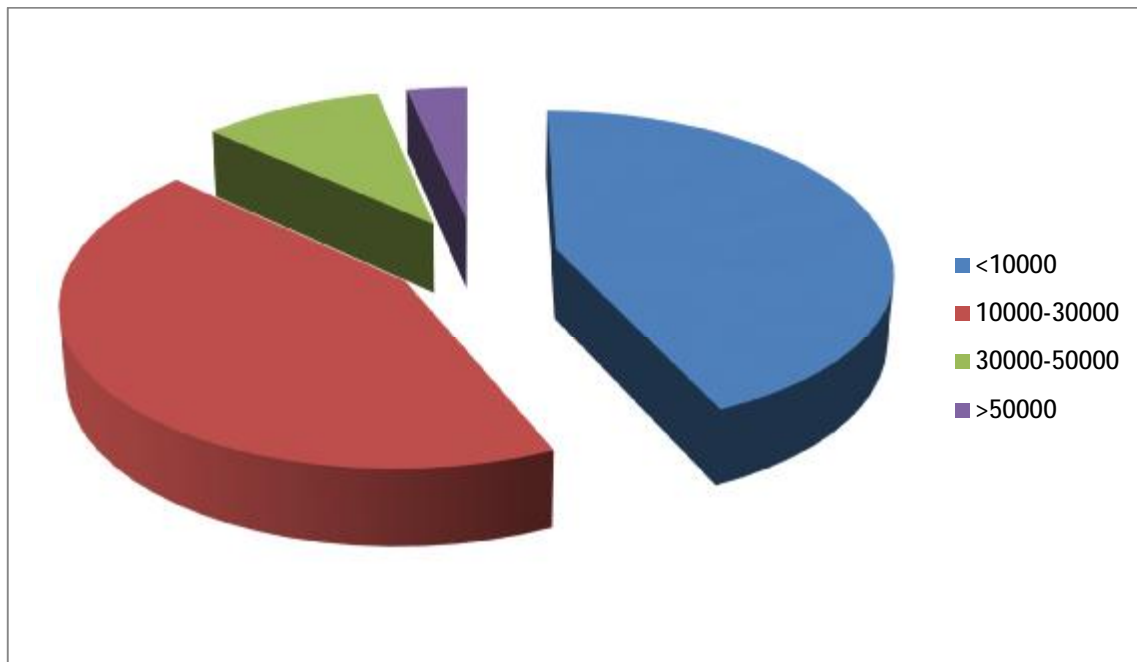


Figure 10 : Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie (/mm³)

b- Hémoglobine :

Sur les résultats de l'hémogramme, nous avons noté 12 cas d'anémie :

- Onze cas ont un caractère hypochrome microcytaire, avec un fer sérique et ferritinémie bas secondaires aux spoliations sanguines.
- On note la présence d'un cas d'anémie hémolytique autoimmune (normochrome normocytaire régénérative) dans le cadre d'un syndrome d'Evans.

2- Médullogramme :

Dans notre série, 20 patients (66.66% des cas) ont bénéficié d'un médullogramme pour divers indications :

- Age >60 ans : 3 cas
- Avant la splénectomie : 16 cas
- Anomalie d'une autre lignée : 1 cas (Syndrome d'Evans)

IV- Traitement et évolution :

Le traitement de nos patients était basé sur 3 types de thérapies :

- Les corticoïdes dans tous les cas
- La splénectomie dans 17 cas (56.66%)
- Le Rituximab dans 3 cas (10%)

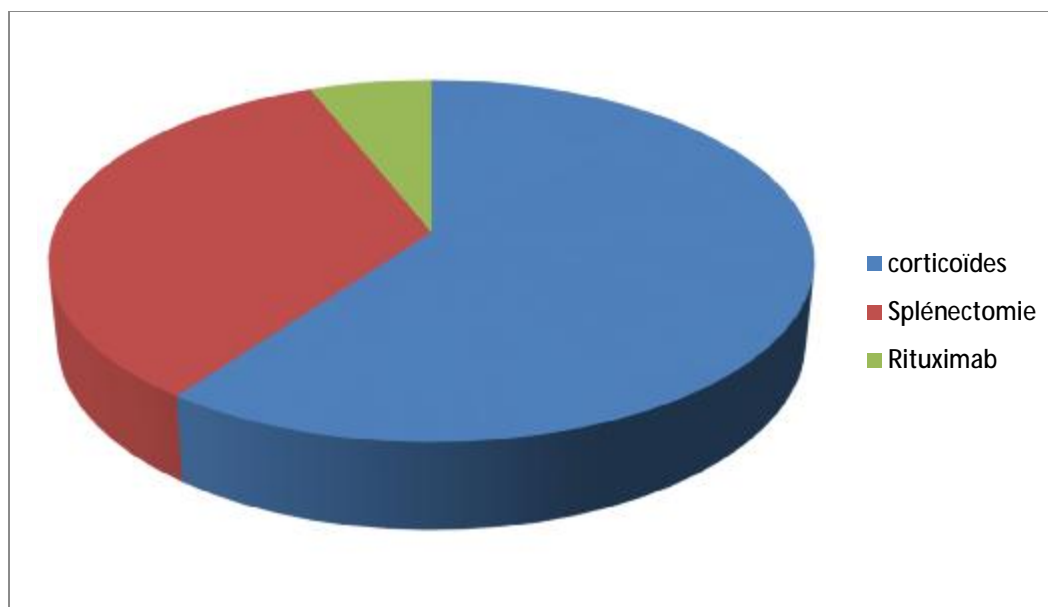


Figure 11 : Répartition des cas selon les différentes thérapies utilisées

1- Les corticoïdes :

1-1- Formes d'utilisation :

Les corticoïdes ont été utilisés sous forme de :

- Prednisone par voie orale d'emblée à la dose de 1mg/kg/jr puis diminution progressive des doses.
- Les bolus de méthylprednisolone, à la dose de 15mg/kg/jr (j1, j2 et j3) puis relais par voie orale par la prednisone à la dose de 1mg/kg/jr puis régression lorsque les saignements sont plus graves.
- La dexaméthasone à la dose de 40mg/j pendant 3 jours puis relais par voie orale par la prednisone à la dose de 1mg/kg/jr puis régression.

1-2- La corticothérapie en 1^{ère} intention :

En première intention, la corticothérapie a été utilisée chez tous nos patients :

- Sous forme de bolus de solumedrol chez 15 patients (50%).
- Sous forme de prednisone par voie orale d'emblée chez 15 patients (50%).

a- Aspects évolutifs après la corticothérapie en 1^{ère} intention :

Nous avons évalué la réponse pour une durée de traitement inférieur ou égal à 6 semaines.

Une réponse à la corticothérapie de 1^{ère} intention est observée chez 22 cas (73.33%).

Il s'agit d'une réponse complète chez 9 cas (30%) et d'une réponse partielle chez 13 cas (43.33 %).

Une rechute est survenue chez 10 cas (45.45% des répondeurs), il s'agit d'une rechute après une réponse complète chez 4 cas (18.18% des répondeurs) et d'une rechute après une réponse partielle chez 6 cas (27.27 % des répondeurs).

Tableau 4 : Evolution des patients sous corticothérapie de 1^{ère} intention

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
Réponse	22	73.33%
- Complète	9	30%
- Partielle	13	43.33%
Rechute	10	33.33%
- Après réponse complète	4	13.33%
- Après réponse partielle	6	20%
Echec	8	26.66%

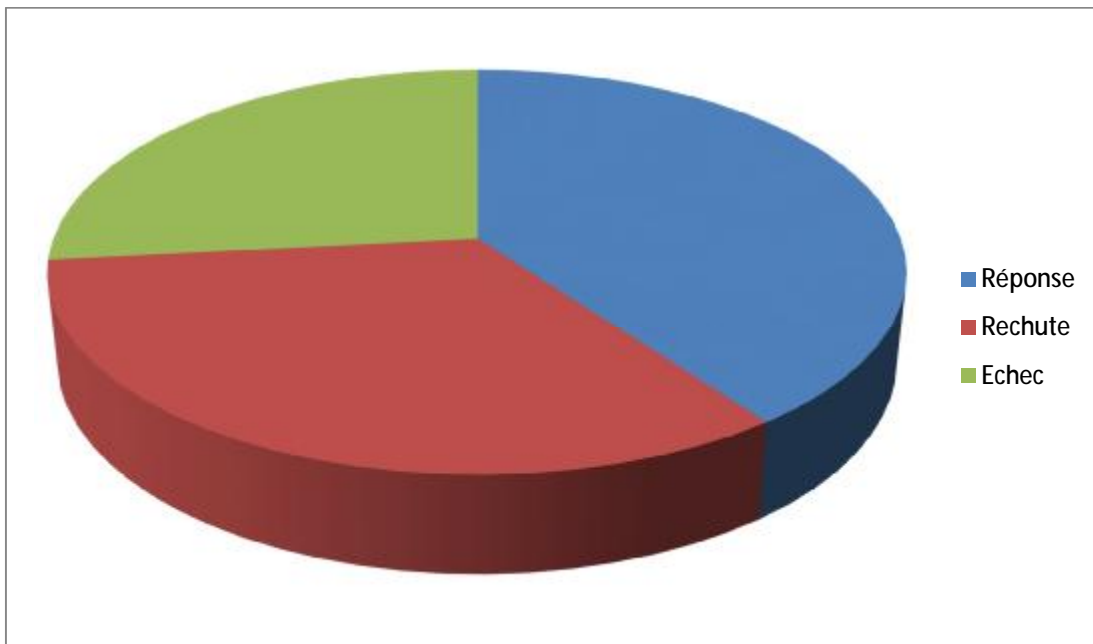


Figure 12 : Répartition des cas selon l'évolution sous corticothérapie de 1^{ère} intention

b- Caractéristiques des patients ayant une bonne réponse à la corticothérapie :

Nous avons étudié les aspects évolutifs selon 3 critères :

- L'âge
- La thrombopénie
- La forme de la corticothérapie reçue en 1^{ère} intention

Nous avons obtenu les résultats suivants :

▼ L'âge :

Tableau 5 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge

Evolution	Nombre de cas total	Nombre de cas pour chaque tranche d'âge			
		<20ans	20-40 ans	40-60 ans	>60ans
Réponse	22 cas	3 cas	6 cas	11 cas	2 cas
Echec	8 cas	3 cas	2 cas	2 cas	1 cas

- Le plus grand nombre de patients ayant répondu à la corticothérapie avaient un âge entre 40 et 60 ans.
- Le plus grand nombre de patient ayant présenté un échec à la corticothérapie avaient un âge jeune inférieur à 20 ans.

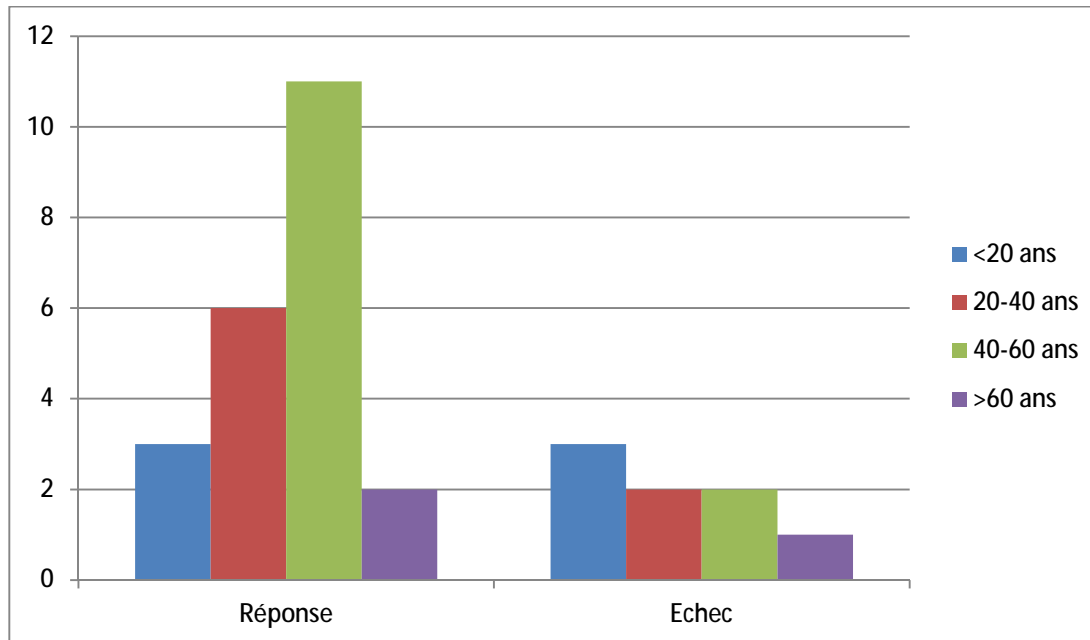


Figure 13 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge

▼ La thrombopénie :

Tableau 6 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie

Evolution	Nombre de cas total	Seuil de la thrombopénie			
		<10000 /mm ³	10000-30000 /mm ³	30000-50000 /mm ³	>50000 /mm ³
Réponse	22	7	12	3	0
Echec	8	6	1	0	1

- Le plus grand nombre de patients ayant répondu à la corticothérapie avaient un nombre de plaquettes au diagnostic entre 10000 et 50000/mm².
- Le plus grand nombre des patients ayant présenté un échec à la corticothérapie avaient au moment du diagnostic un nombre de plaquettes faible inférieur à 10000/mm³.

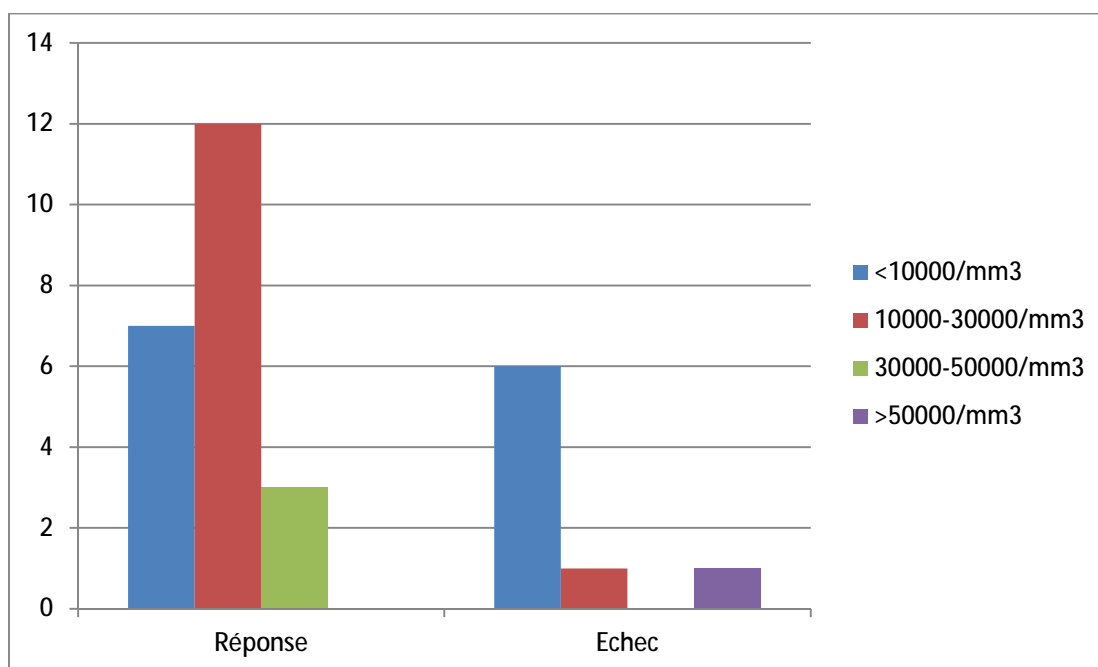


Figure 14 : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie

▼ La forme de la corticothérapie reçue en 1^{ère} intention :

Tableau 7 : répartition des patients selon l'aspect évolutif et la forme de corticothérapie reçue en 1^{ère} intention

Evolution	Nombre total de cas	Forme de corticothérapie reçue en 1 ^{ère} intention	
		Corticothérapie orale d'emblée	Bolus de solumedrol puis relais par corticothérapie orale
Réponse	22	13	9
Echec	8	2	6

- Le plus grand nombre de patients ayant répondu à la corticothérapie ont reçu en 1^{ère} intention la corticothérapie orale d'emblée.
- Le plus grand nombre de patients ayant présenté un échec à la corticothérapie ont été traités en 1^{ère} intention par un bolus de solumedrol puis relais par corticothérapie orale.

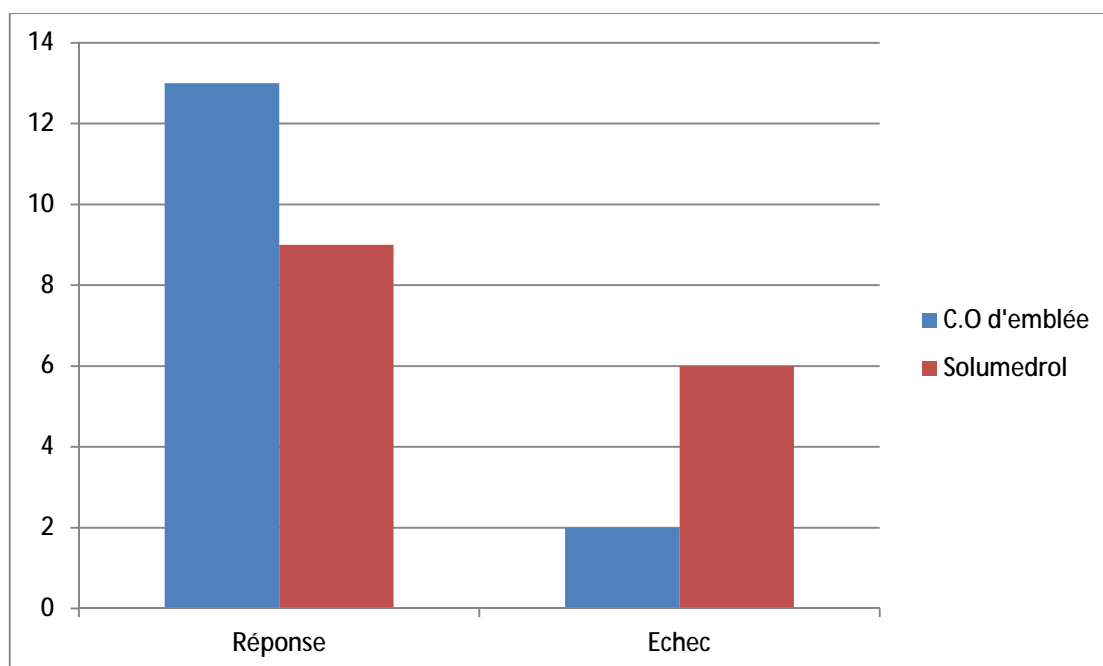


Figure 15 : répartition des patients selon l'aspect évolutif et la forme de corticothérapie reçue en 1^{ère} intention

1-3- La reprise de la corticothérapie :

Parmi les 18 patients ayant présenté un échec ou une rechute après réponse à la corticothérapie, 16 cas ont reçu une reprise de la corticothérapie, à base de dexaméthasone puis relais par corticothérapie orale (prednisone à la dose de 1mg/kg/jr puis régression) chez 12 cas (75%) et à base de solumedrole puis relais par la corticothérapie orale (prednisone à la dose de 1mg/kg/jr puis regression) chez 4 cas (25%).

Quinze de ses patients (93.75%) ont eu recours par la suite à d'autres types de thérapies (splénectomie/ Rituximab).

Un seul cas (6.25%) ayant reçu la dexaméthasone en 2^{ème} intention a présenté une réponse complète sans rechute.

2- La splénectomie :

- La splénectomie a été réalisée chez 17 patients (56.66%) après une durée d'évolution supérieure ou égale à 1an.
- Elle a été utilisée en 2^{ème} ligne.
- L'intervention a été réalisée par laparotomie.
- Tous les patients ont bénéficié d'une vaccination anti pneumocoque et anti héamophilus.
- Une corticothérapie à forte dose et de courte durée a précédé la splénectomie afin d'augmenter le nombre de plaquettes à un seuil compatible avec le geste chirurgical.

2-1- Evolution :

Parmi les 17 patients splénectomisés, 16 cas (94.11%) ont présenté une réponse complète à la splénectomie, dont 3 (18.75% des répondeurs) ont présenté une rechute. Un seul cas (5.88%) a présenté un échec à la splénectomie.

Le cas ayant un syndrome d'Evans a présenté une réponse complète définitive à la splénectomie.

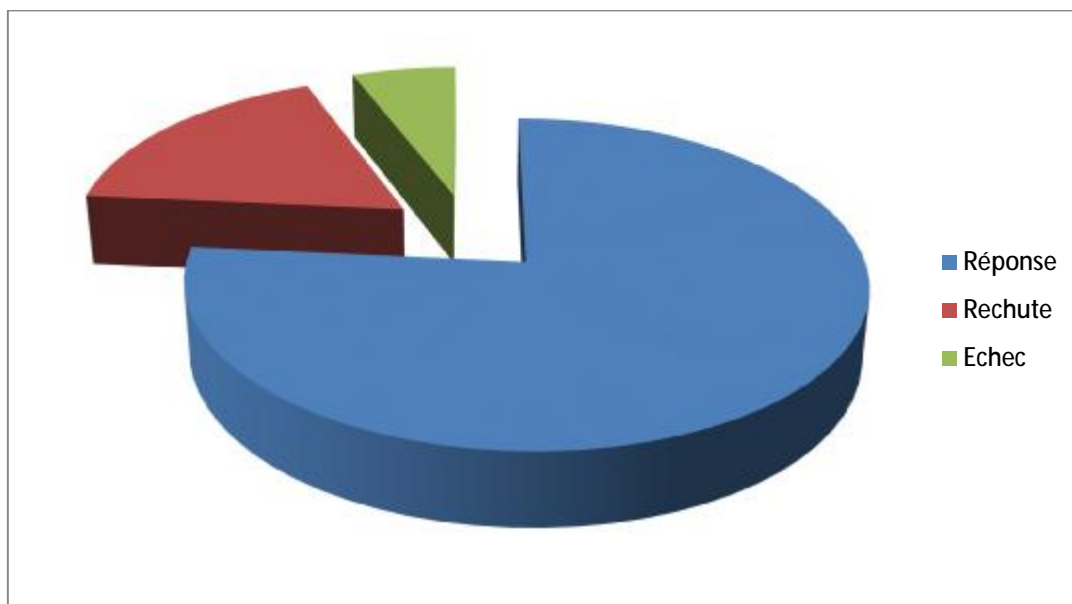


Figure 16 : Répartition des cas selon la réponse à la splénectomie

2-2- La corticothérapie post splénectomie :

Tous les patients ayant présenté une rechute après la réponse à la splénectomie ou un échec à celle-ci (4 cas) ont reçu une corticothérapie post splénectomie.

Nous avons alors comparé la réponse avant et après la splénectomie :

Tableau 8 : Comparaison de la réponse à la corticothérapie avant et après splénectomie

	Réponse à la corticothérapie	
	Avant la splénectomie	Après la splénectomie
1 ^{er} cas	Rechute (après réponse partielle)	Rechute (après réponse complète)
2 ^{ème} cas	Rechute (après réponse partielle)	Réponse complète
3 ^{ème} cas	Rechute (après réponse partielle)	Rechute (après Réponse complète)
4 ^{ème} cas	Echec	Rechute (après réponse complète)

- Un patient parmi les trois ayant présenté une rechute après la réponse à la corticothérapie a présenté une réponse complète à la corticothérapie après la splénectomie.

3- Rituximab :

Parmi les 30 patients étudiés, 3 cas (10%) ont bénéficié d'un traitement par Rituximab.

Il a été utilisé en 3^{ème} ligne après échec de la splénectomie ou rechute après réponse à celle-ci.

Le schéma de perfusion est de quatre injections de 375mg/m² à J1, J8, j15 et j21.

▼ Evolution :

- Deux patients ont reçu une cure complète et ont présenté une réponse complète au Rituximab.
- Une patiente est décédée après la 3^{ème} perfusion dans un contexte de sepsis sévère.

DISCUSSION

A- Aspects épidémiologiques :

1- Incidence et prévalence :

A travers une multitude d'études menées en Europe du nord et aux États-Unis d'Amérique. (60–62), les estimations d'incidence annuelle varient entre 1,1 et 12,5 pour 10^5 habitants chez les enfants et de 1,6 à 3,9 pour 10^5 habitants chez les adultes (61).

Ces grandes différences d'estimation sont dues à des différences méthodologiques quant à la définition et à l'identification des patients. Certaines estimations proviennent de résultats obtenus sur des échantillons et extrapolés avec une précision variable à la population générale.

Les données récentes les plus fiables proviennent de deux enquêtes populationnelles effectuées à partir de bases de données médico-administratives dans lesquelles les patients atteints de PTI étaient identifiés par des codes diagnostiques validés (62–64).

La première de ces études a été conduite dans une base de données de soins primaires britannique, la Clinical Practice Research Database (CPRD), et a inclus 1145 patients incidents en 15 ans (1990–2005), mesurant une incidence du PTI à 3,9 pour 10^5 habitants/an (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 3,7–4,1) (62).

La seconde étude, conduite dans les bases de l'Assurance Maladie française (65,66), a inclus 3771 patients incidents entre juillet 2009 et juin 2011, mesurant l'incidence du PTI nécessitant des soins à 2,9 pour 10^5 habitants/an (IC95 % : 2,8–3,1) (60).

L'incidence plus faible observée par rapport à l'étude britannique s'explique par le fait que cette étude n'incluait que les patients requérant un traitement ou une

hospitalisation pour PTI et ne prenait donc pas en compte les cas de PTI peu sévères.

Nous ne disposons pas de données réelles qui reflètent la prévalence et l'incidence du PTI dans notre contexte.

2- Age et sexe :

La prédominance de la maladie chez les femmes et dans la tranche d'âge des 18-40 ans est longtemps restée un dogme. Pourtant, dès 1999, Frederiksen et al. montraient dans une cohorte danoise de 221 patients nouvellement diagnostiqués que l'incidence du PTI était la plus importante chez les patients de plus de 60 ans (4,62 pour 10⁵ habitants/an contre 1,94 pour 10⁵ habitants/an chez les moins de 60 ans) (67).

Les deux études populationnelles réalisées au Royaume-Uni et en France avaient la puissance statistique suffisante pour démontrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie avec un pic modéré chez les enfants entre 1 et 5 ans et un pic majeur après 60 ans (60,62).

S'il existe globalement une légère prédominance féminine de la maladie, ces deux pics d'incidence sont caractérisés par une prédominance masculine. L'incidence est ainsi estimée en France à plus de 9,2 pour 10⁵ habitants/an chez l'homme de 75 ans et plus (contre 6,1 pour 10⁵ habitants/an chez la femme)(60).

Ces données ont depuis été confirmées par le registre prospectif CARMEN qui vise l'inclusion exhaustive des PTI incidents adultes dans le territoire Midi-Pyrénées (64,68).

Dans notre étude, nous avons noté une atteinte à prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1.7. Ce chiffre est similaire à une étude de Dr.KOUHEN réalisée au CHU de Fès portant sur 61 patients(69). Il est comparable à la série de Dr.

BENABDEJLIL réalisée au CHU de Rabat portant sur 32 patients (70), retrouvant un sexe ratio (F/H) de 1,6. Ceci concorde avec ce qui est communément rapporté dans la littérature, où le PTI est une pathologie qui touche les deux sexes avec une prédominance féminine (71).

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic a été de 42 ans.

Ce chiffre est comparable à l'étude de Dr. BENABDEJLIL (Rabat) où l'âge moyen était de 46 ans (70). Dans la littérature, il est de 55ans (67).

Les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans ont été les plus touchés dans notre étude, il est de même dans la série de Fès et dans les séries de Rabat (de Dr. BENABDEJLIL et de Dr. OLAGUI SMITH) (69,70,72).

Dans la littérature, l'incidence du PTI est plus importante chez les patients de plus de 60 ans (67).

Tableau 9: Tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries.

	Série de Dr. OLAGUI SMITH (Rabat) (72)	Série de Dr. BENABDEJLIL (Rabat) (70)	Série de Dr. KOUHEN (Fès) (69)	Notre série
Effectif	84	32	61	30
Age moyen	36 ans	46 ans	34 ans	42 ans
Sexe ratio (F/H)	4.1	1.6	1.7	1.7

3- Morbidité et mortalité

Le PTI chez l'adulte est généralement chronique (évoluant depuis plus de 12 mois) et d'installation insidieuse (18). Une majorité de patients maintient un taux de plaquettes supérieur à 50 G/l sans manifestation hémorragique, ce qui leur permet d'avoir une survie superposable à celle de la population générale. A l'inverse, les patients en dessous de 30 G/l ont une mortalité multipliée par quatre par rapport aux sujets sains de même âge (73)

La mortalité globale du PTI reste faible (< 1,5 % des patients) mais augmente considérablement avec l'âge. Dans un modèle prédictif à partir de 17 séries de la littérature, Cohen *et al.* soulignent la gravité probablement sous-estimée de cette maladie : la mortalité à 5 ans serait de 2,2 % avant 40 ans, de 4 % de 40 à 60 ans et estimée à 47,8 % après 60 ans (74). Les événements hémorragiques fatals concerneraient jusqu'à 12 % des patients selon les études, en cas de PTI réfractaire à la splénectomie avec un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm³ : cette augmentation est multifactorielle mais les événements hémorragiques et les infections liées aux immunosuppresseurs sont les plus fréquents (57).

Dans notre série, la morbi-mortalité est directement liée aux traitements utilisés. En effet, nous avons constaté un cas d'ostéonécrose fémorale bilatérale et 4 cas de diabète cortisonique. Une patiente est décédée dans un tableau de sepsis sévère. Cette patiente présentait un PTI corticodépendant, la splénectomie fut inefficace et son décès est survenu sans les suites de la 3^{ème} perfusion du Rituximab.

B- Aspects cliniques :

1- Circonstances de découverte :

Le début est souvent insidieux chez l'adulte, la thrombopénie pouvant être découverte à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique ou présente un syndrome hémorragique discret, et alors souvent non reconnu par le malade ou le médecin comme pathologique.

Elle peut également être révélée par un syndrome hémorragique, surtout chez le sujet âgé et l'enfant (75).

2- Anamnèse :

L'interrogatoire permet parfois de préciser l'ancienneté de la thrombopénie, ou lors d'interventions chirurgicales souvent alors banales comme une extraction dentaire ou une amygdalectomie (76)

Il est toujours indispensable d'analyser de manière exhaustive les médicaments reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie, même en cas de prise unique. (tableau1)

Il faut rechercher également la présence de comportements à risque pour l'infection par le VIH, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des anti-phospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes) (76).

Par ailleurs la présence ou non de grossesse chez la femme est un élément important à vérifier.

Tableau 10 : Principaux médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques (77)

Famille thérapeutique	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, HBPM
Anti-agrégants plaquettaires Anti-GpIIb/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban
Quinidiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques Antifongiques	Amphotéricine B, etambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Anti-hypertenseurs Anti-arythmiques Diurétiques	Alpha-methyl-dopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprenolol
Antalgiques AINS Médicaments antirhumatismaux	Diclofenac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
Chimiothérapies Immunosuppresseurs	Fludarabine, ciclosporine, interféron alpha, oxaliplatine, anticorps anti-CD20, tamoxifène
Anticomitiaux Psychotropes	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium, acide valproïque
Anti-histaminiques Anti-ulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole

DCI : dénomination commune internationale ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3- Examen physique :

Les caractéristiques du syndrome hémorragique sont communes à toutes les pathologies entraînant une anomalie de l'hémostase primaire : ce dernier peut être limité à un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique, plan, ne s'effaçant pas à la vitropression, prédominant aux membres inférieurs ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés aux membres et aux zones de pression (ceinture par exemple).

Il peut aussi être plus sévère et alors caractérisé par des hématomes spontanés extensifs disséminés sur tout le corps, des bulles hémorragiques dans la bouche, des saignements muqueux : épistaxis (particulièrement évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales), gingivorragies, ménométrorragies.

Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. L'existence de telles hémorragies doit, du fait de leur caractère inhabituel, toujours faire rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu en favoriser la survenue, d'autant plus qu'elles sont isolées ou surviennent chez un malade dont la thrombopénie n'est pas extrême. Il peut s'agir d'hématuries, d'hémorragies digestives et surtout cérébro-méningées que l'on doit systématiquement évoquer en cas de céphalée ou d'anomalie de l'examen neurologique. La présence d'hémorragies rétiniennes lors de l'examen du fond d'oeil est considérée comme annonciatrice d'hémorragies graves, en particulier cérébro-méningées, surtout chez le sujet âgé (75).

L'examen physique est remarquable par sa pauvreté, en dehors du syndrome hémorragique, dont il faut apprécier l'importance, et de signes d'anémie qui en traduiraient la sévérité. Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif ou une infection par le VIH, et l'existence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes

stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme (75).



Figure 17 : Purpura pétychiale (78)



Figure 18 : Purpura ecchymotique (78)



Figure 19 : Bulles hémorragiques de la cavité buccale (78)

Dans notre étude, le mode de révélation de la maladie était le syndrome hémorragique chez tous nos patients (100%). Il a été retrouvé chez 82% des patients dans la série de Dr. KOUHEN (69) et chez 68% des patients dans la série de Dr. BENABDEJLIL (70). Dans la littérature la fréquence du syndrome hémorragique au diagnostic est estimée à 85% (79).

Le saignement cutané (purpura pétéchial et échyмотique) était le signe hémorragique le plus fréquent comme ce qui est décrit dans littérature (75).

Tableau 11 : Tableau comparatif (mode de révélation) entre les différentes séries

Mode de révélation	Série de Dr. KOUHEN (69)	Série de Dr. BENABDEJLIL (70)	Notre série
Découverte fortuite	18%	32%	0%
Syndrome hémorragique	82%	68%	100%
-Saignement cutané	60.7%	31.25%	73.33%
-Saignement muqueux	58.8%	53.12%	36.66%
-Saignement viscéral	11.6%	18.75%	23.33%

C- Aspects paracliniques :

1- Examens systématiques :

Devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique, il est indispensable d'éliminer d'abord des pathologies comme une leucémie aigue (LA), une microangiopathie thrombotique (MAT) ou encore une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) car elles mettent rapidement en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient et nécessitent une prise en charge immédiate.

Pour cela, trois examens sont à réaliser en urgence : hémogramme, frottis sanguin et bilan d'hémostase (59).

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié de ces trois examens de façon systématique.

a- Hémogramme :

La numération plaquettaire est un examen capital, dont les résultats influent sur les décisions d'ordre clinique et thérapeutique.

Les automates d'hématologie permettent d'obtenir une grande précision dans le comptage des plaquettes. Toutefois, certaines causes d'erreur ou artéfacts sont encore possibles et ne doivent pas être méconnues(80). Plusieurs alarmes sont prévues sur les automates et concernent généralement le nombre et la taille des plaquettes. Des petites plaquettes peuvent être prises pour des débris cellulaires. Les schizocytes ou les microcytes peuvent être confondus avec des plaquettes. Si le patient n'a aucune manifestation hémorragique ; il faut éliminer une fausse thrombopénie. cette dernière peut être due soit à une activation de la coagulation avec la présence d'un caillot ou micro caillot dans le tube de prélèvement ; soit à une agglutination artéfactuelle des plaquettes lié à l'anticoagulant utilisé (thrombo-agglutination en EDTA) ou à l'hyperviscosité du milieu (satellitisme plaquettaire) , ou non EDTA dépendante due à des agglutinines (80).

Il convient dans tous les cas de contrôler cette numération plaquettaire sur sang capillaire non anti-coagulé ou sur un autre anticoagulant (citrate).

Le taux d'hémoglobine est habituellement normal (13 à 17 g /dl pour l'homme, et 12 à 15 g/ dl pour la femme) sauf en cas d'anémie par carence martiale suggérant une thrombopénie ancienne du fait d'hémorragies importantes. Il n'y a en revanche pas de macrocytose orientant vers une hémolyse associée (6).

Dans notre étude, nous avons répartis les patients en 4 groupes selon le taux de plaquettes : inférieur à 10000/mm³, entre 10000/mm³ et 30000/mm³, entre 30000/mm³ et 50000/mm³ et supérieur à 50000/mm³.

Tous nos patients ont présenté une thrombopénie, le taux de plaquette était compris entre 3000/mm³ (valeur min) et 46000/mm³ (valeur max).

La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 15266/mm³, chiffre inférieur à celui de la série de Dr. KOUHEN (18 329/mm³) (69), et supérieur à celui de la série de Dr. BENABDEJLIL (Rabat) (9000/mm³) (70).

Tous nos patients ont présenté un syndrome hémorragique dont 86.6% avaient un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm³.

Ce seuil de 30000/mm³ est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique (4).

b- Frottis sanguin et bilan d'hémostase :

Sur le frottis sanguin, il faut rechercher un syndrome mononucléosique dans le cas d'une thrombopénie virale (81).

La réalisation du frottis sanguin permettra également d'apprécier la forme, la taille et la présence éventuelle d'agrégats plaquettaires. L'analyse du frottis sanguin par l'hémobiologiste est indispensable à la recherche de schizocytes dont la présence en grand nombre orienterait vers une micro-angiopathie thrombotique ou une carence en vitamine B12, et de cellules blastiques orientant vers une leucémie aigue (6).

L'étude de l'hémostase comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. Elle peut être complétée par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine, lorsque l'on suspecte la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), et par une recherche d'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, surtout lorsque le TCA est allongé de manière isolée (75).

Dans notre étude, les données de ces examens étaient en faveur d'un PTI. En effet, il n'existait pas d'anomalie de frottis sanguin ni de trouble de l'hémostase.

c- Les autres examens systématiques :

+Electrophorèse des protéines sériques :

Dans une suspicion de PTI, l'EPS est réalisée afin de rechercher une hypogammaglobulinémie qui orienterait le diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Cette pathologie associe dès l'enfance des infections respiratoires répétées à des cytopénies autoimmunes (essentiellement une thrombopénie auto-immune). Dans le cas d'un PTI, l'EPS ne présente pas d'anomalie (aucune hypogammaglobulinémie n'est retrouvée) (82).

Dans notre étude, l'EPS a été réalisée chez tous nos patients. Aucune hypogammaglobulinémie n'a été retrouvée.

+ Bilan hépatique et sérologie VIH :

La réalisation des tests hépatiques doit être systématique afin de rechercher des arguments en faveur d'une hépatopathie chronique. Une infection par les virus des hépatites B et C est recherchée car ils peuvent être associés à d'authentiques PTI, et leur présence peut modifier l'attitude thérapeutique à adopter.

Une sérologie du VIH doit être effectuée, même en l'absence de facteurs de risque évidents, après en avoir averti le malade et avec son accord. En cas de suspicion de primo-infection par le VIH, la sérologie du VIH doit être couplée à une recherche d'antigénémie P24, qui se positive plus précocement (75).

Nous avons effectué les sérologies hépatiques et du VIH chez nos patients. Elles étaient toutes négatives.

+ Recherche d'anticorps antinucléaires :

La recherche d'anticorps antinucléaires fait appel à une technique d'immunofluorescence indirecte. Lorsque cette recherche est positive, on réalise ensuite un test ELISA qui permettra d'identifier les ANA détectés et de mettre en

évidence des maladies auto-immunes comme un lupus érythémateux systémique ou un syndrome de Gougerot-Sjögren (83).

Dans notre étude, la recherche des anticorps antinucléaires a été effectuée chez tous nos patients et a été négative.

+Détermination du groupe sanguin et recherche des agglutinines irrégulières:

Ces examens doivent être systématiques, en particulier en cas d'une thrombopénie profonde, compliquée par un syndrome hémorragique qui pourrait nécessiter des transfusions en urgence.

2- Examens en fonction du contexte :

a- Myélogramme et biopsie médullaire :

L'étude du myélogramme permet le plus souvent d'affirmer la nature périphérique de la thrombopénie et d'éliminer une thrombopénie centrale. Dans les thrombopénies centrales, les mégacaryocytes sont en nombre diminué, voire absents, et présentent souvent des anomalies de maturation témoignant d'une dysplasie.

La moelle peut être riche mais infiltrée par des cellules anormales (des blastes ou des cellules extra hématopoïétiques métastatiques) (75).

La moelle est recueillie par ponction sternale ou iliaque postérieure et peut être réalisée sans précautions particulières, même en cas de thrombopénie profonde.

La réalisation du myélogramme est indispensable chez l'adulte dans les situations suivantes (84) :

- âge supérieur à 60 ans ;
- présence d'une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;

- anomalie de l'hémostase ;
- présence d'une anomalie des autres lignées ;
- absence de réponse à un traitement par corticoïdes ou par Ig ;
- et pour certains avant splénectomie.

Quand aucun de ces points n'est présent, de nombreuses équipes ne le réalisent pas systématiquement.

Chez l'enfant, il n'existe pas de consensus et certaines équipes le réservent aux tableaux atypiques ou lorsque la thrombopénie est résistante au traitement par IgIV, ou avant de proposer une corticothérapie (75).

Une biopsie médullaire n'est réalisée que dans les cas exceptionnels où le myélogramme ne permet pas de conclure. Contrairement au myélogramme, cet examen peut être compliqué par la survenue d'un hématome lorsque la thrombopénie est sévère, ce qui justifie de prendre certaines précautions (compression prolongée du site de ponction, voire corticothérapie préalable) (75).

Dans le cas d'un PTI, le myélogramme montre une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation et des lignées leucocytaire et érythrocytaire normales.

Dans notre série, 20 patients (66.66%) ont bénéficié d'un myélogramme, qui a montré une moelle normale et riche en mégacaryocytes et ceci quand l'indication se pose (âge > 60 ans, avant splénectomie, syndrome d'Evans).

Ceci répond aux recommandations de la haute autorité de santé (85).

b- La recherche d'anticorps antiphospholipides et bilan thyroïdien :

L'intérêt de la recherche d'anticorps antiphospholipides (anticorps antiprothrombinase, anticorps anticardiolipines et anti B2GP1) est discuté. En effet, leur présence peut faire discuter l'existence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), au cours duquel une thrombopénie immunologique est parfois présente (86).

Le SAPL est cependant surtout caractérisé par la survenue d'avortements répétés et/ou de thromboses veineuses et/ou artérielles récidivantes et en l'absence de manifestations thrombotiques, la découverte d'anticorps antiphospholipides isolés au décours d'une thrombopénie immunologique est un argument probablement insuffisant pour retenir le diagnostic de SAPL, car ils n'influencent ni l'évolution, ni la réponse aux traitements.

Une dysthyroïdie est recherchée, le cas échéant, par une mesure de la *thyroid stimulating hormone* (TSH) (75).

c- Test de coombs plaquettaire :

La recherche d'anticorps antiplaquettes peut être utile lorsqu'il existe un doute diagnostique, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée, car la découverte d'anticorps antiplaquettes est alors un argument supplémentaire, mais non absolu, en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie.

Elle n'est pas indispensable au diagnostic lorsque ce dernier n'est pas discutable.

Certaines glycoprotéines de la membrane plaquettaire fonctionnent comme des récepteurs pour des protéines jouant un rôle dans les phénomènes de l'hémostase primaire, et interviennent donc dans les fonctions d'agrégation et d'adhésion plaquettaires. Ces glycoprotéines expriment des sites antigéniques, ou « épitopes », reconnus par les anticorps antiplaquettes. Parmi elles, les glycoprotéines IbIX et surtout IIbIIIa qui expriment les épitopes reconnus par la plupart des autoanticorps responsables du PTI.

Les techniques utilisées pour rechercher les anticorps antiplaquettes permettent de mettre en évidence les anticorps présents dans le sérum du patient (test indirect) ou fixés sur les plaquettes autologues (test direct), et d'en déterminer l'isotype G, M, ou A (75).

d- Étude de la durée de vie des plaquettes :

La nature périphérique de la thrombopénie peut être confirmée par une mesure isotopique de la durée de vie des plaquettes. Cet examen consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. Ce test n'est pas réalisable lorsque la thrombopénie est très sévère. L'étude isotopique de la durée de vie des plaquettes est désormais exclusivement réalisée en transfusion autologue, en raison des risques de transmission d'agents infectieux inhérents à la pratique de l'allotransfusion. En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (environ 6 à 8 j), alors qu'elle est en général raccourcie en cas de thrombopénie périphérique (2 j). Dans ce dernier cas, cet examen permet également de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique), ce qui rend cet examen utile, selon certains auteurs, pour guider les indications thérapeutiques (87,88) . Cet examen lourd et coûteux doit cependant être réservé aux situations où le mécanisme de la thrombopénie est peu clair et/ou intriqué (75).

e- Autres examens :

D'autres examens ont été proposés tels que le dosage de la thrombopoïétine, la recherche de plaquettes réticulées ou l'étude du volume plaquettaire moyen. Ces examens ne sont cependant ni standardisés, ni validés et n'ont donc actuellement pas d'application en dehors de travaux de recherche (75).

Parmi ces tests, aucun n'est spécifique. Le diagnostic de PTI est donc avant tout un diagnostic d'élimination.

Au terme de cette démarche, il est habituellement facile de porter le diagnostic de PTI sur les éléments suivants :

- absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable

- examen clinique normal en dehors du syndrome hémorragique et notamment absence d'organomégalie
- thrombopénie isolée sans autres anomalies de la numération et du frottis sanguin
- absence d'anomalies de l'hémostase.
- myélogramme (s'il est réalisé) montrant une moelle normale et riche en mégacaryocytes (75).

3- Diagnostic différentiel :

a- Eliminer une thrombopénie centrale :

Le diagnostic de thrombopénie centrale est habituellement facilement éliminé devant l'absence d'anomalies des autres lignées sanguines et sur les données du myélogramme. Parmi elles, certaines thrombopénies congénitales sont cependant quelquefois difficiles à identifier. Celles-ci s'accompagnent habituellement d'une macrocytose des plaquettes qui, en l'absence d'anomalies grossières de leur morphologie, doit faire évoquer le diagnostic (75).

La maladie de Jean Bernard et Soulier est facile à reconnaître car la thrombopénie s'accompagne d'une thrombopathie responsable d'un syndrome hémorragique majeur.

L'anomalie de May-Hegglin est parfois plus difficile à identifier ; le diagnostic est évoqué en présence d'inclusions caractéristiques dans les polynucléaires neutrophiles, appelées corps de Döhle. Elle s'intègre dans le cadre plus large des thrombopénies constitutionnelles liées à une mutation du gène MYH9 et qui associent à des degrés divers une atteinte cochléaire (surdité de perception), oculaire (cataracte) et rénale (89,90)

La difficulté essentielle réside dans la reconnaissance de thrombopénies congénitales mal classées, qui peuvent simuler un PTI. Le diagnostic doit toujours être évoqué lorsque la thrombopénie est relativement modérée ($30 \text{ à } 80 \times 10^9$ plaquettes/l), qu'il existe une macrocytose plaquettaire et surtout que l'interrogatoire retrouve un syndrome hémorragique présent depuis l'enfance et la notion de thrombopénie chez les parents ou les frères et sœurs. C'est souvent l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes qui permet le diagnostic, ce qui évite la prescription des traitements médicaux ou chirurgicaux habituellement proposés au cours du PTI et ici totalement inefficaces. Une place à part doit enfin être faite, au sein des thrombopénies centrales, à la carence aiguë en folates, qui peut se traduire par une thrombopénie isolée d'installation brutale dont elle peut être le premier signe. Elle survient souvent dans un contexte de réanimation lourde (75).

b- Eliminer une anomalie par consommation :

Les thrombopénies par consommation sont observées au cours des CIVD et des microangiopathies thrombotiques.

Les CIVD sont caractérisées par une thrombopénie avec abaissement du TP et chute du fibrinogène, dont le taux est souvent inférieur à 1 g/l. Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine et par une augmentation du taux des D-dimères. La CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur : sepsis grave, cancer (en particulier prostatique et presque toujours métastatique), pathologies obstétricales, leucémie aiguë myéloïde à promyélocytes, accident d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire (91).

On regroupe sous le terme de microangiopathies thrombotiques le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de

Moschcowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). On en rapproche le syndrome *haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count*

(HELLP), chez la femme enceinte qui peut être précédé d'un tableau de pré-éclampsie et/ou éclampsie dans 70 à 80 % des cas (92).

Le PTT est dû à la formation de microthromboses disséminées entraînant une consommation des plaquettes et une hémolyse mécanique des globules rouges (93).

Il est lié au déficit d'une protéine ADAMTS 13, dont le rôle est de cliver les polymères de facteurs Willebrand. Ce déficit peut être, rarement, congénital ou plus souvent « immunologique » lié à la présence d'un anticorps exerçant un effet inhibiteur (94).

Au plan biologique, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë et à une anémie hémolytique mécanique (les réticulocytes sont augmentés de même que le taux des lactico-déshydrogénases (LDH) et de la bilirubine non conjuguée, le taux de l'haptoglobine est effondré). La présence en grand nombre sur le frottis sanguin de schizocytes, qui sont des globules rouges fragmentés, témoigne du caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche du déficit en protéine ADAMTS 13 dont le taux est habituellement inférieure à 5 % au cours du PTT, et la mise en évidence d'un anticorps ayant un effet inhibiteur sont actuellement réservés à de très rares laboratoires de recherche. Cet examen a une grande valeur diagnostique mais également un intérêt pronostique (95).

Le PTT peut accompagner une infection virale, en particulier par le VIH, compliquer l'évolution d'un lupus ou d'une greffe de moelle, ou s'observer au cours de certains cancers comme la linéite gastrique. Au cours du SHU, le tableau est voisin mais l'atteinte rénale est au premier plan (75).

c- Eliminer un hypersplénisme :

Les thrombopénies périphériques par anomalie de répartition sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont alors en rapport avec une splénomégalie, dont la cause la plus fréquente est l'existence d'une hypertension portale. La principale cause au Maroc est la cirrhose hépatitique virale C. La thrombopénie est alors modérée, avec un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$, et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée, volontiers macrocytaire. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques (75).

d- Eliminer les autres thrombopénies immunologiques :

Le PTI est en fait la principale cause de thrombopénie périphérique immunologique. Les thrombopénies immunologiques peuvent cependant être occasionnellement dues à la présence d'un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immunoallergique), ou encore à l'existence d'un alloanticorps (thrombopénie néonatale alloimmune et purpura post-transfusionnel) (75).

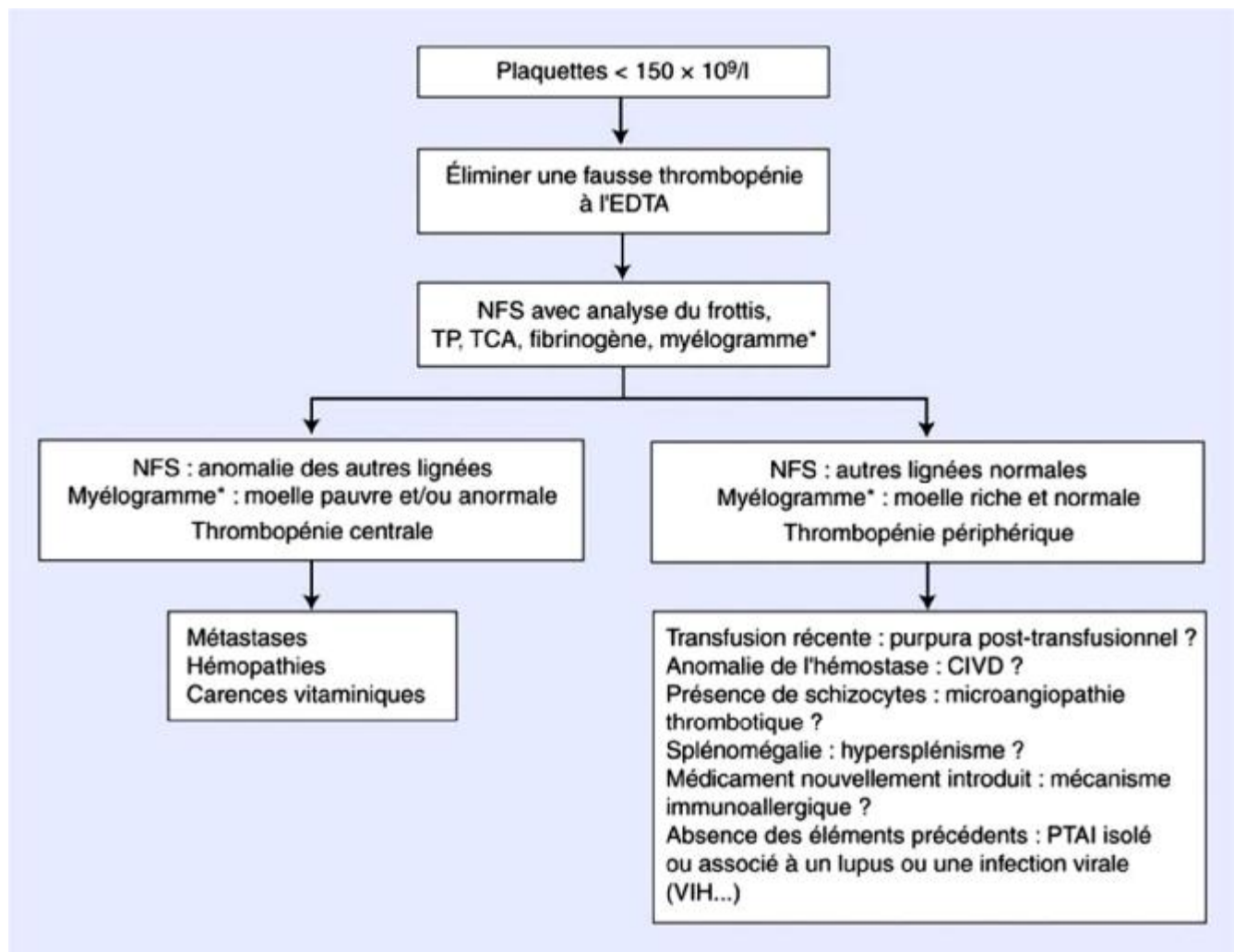


Figure 20 : Arbre décisionnel : Démarche diagnostique en présence d'une thrombopénie(75)

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; PTAI : purpura thrombopénique auto-immun ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; NFS : numération-formule sanguine ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique. * : la réalisation du myélogramme n'est pas obligatoire si le malade remplit toutes les conditions suivantes : âge inférieur à 60 ans ; absence d'organomégalie ; absence d'anomalies des autres lignées ; frottis sanguin normal ; hémostase normale. Le myélogramme devra également être réalisé en cas de non-réponse aux corticoïdes ou à un traitement par immunoglobulines.

Tableau12 : Étiologies des thrombopénies (75)

Thrombopénies d'origine centrale

Aplasia médullaire idiopathique

Envahissement médullaire par une hémopathie maligne ou un carcinome (métastase médullaire)

Aplasia postchimiothérapique

Myélodysplasie

Carences vitaminiques (folates et vitamine B12)

Intoxication alcoolique aiguë

Thrombopénies constitutionnelles

Thrombopénies d'origine périphérique

- *Thrombopénies par consommation :*

-CIVD

-Transfusion massive

-Échanges plasmatiques

-Circulation extracorporelle

- Microangiopathies thrombotiques :

- purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT, syndrome de Moschcowitz)

- syndrome hémolytique et urémique

- HELLP syndrome

- *Thrombopénies par anomalie de la répartition*

-Hypersplénisme

-Hypothermie sévère

- *Thrombopénies par destruction immunologique*

-Purpura thrombopénique auto-immun isolé ou associé à un lupus

-Une hémopathie lymphoïde, une infection virale (VIH en particulier), une dysthyroïdie

-Thrombopénie post greffe et thrombopénie néonatale par transmission d'autoanticorps

-Thrombopénie par alloanticorps : thrombopénies néonatales alloimmunes, purpura post-transfusionnel

- Thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuses

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

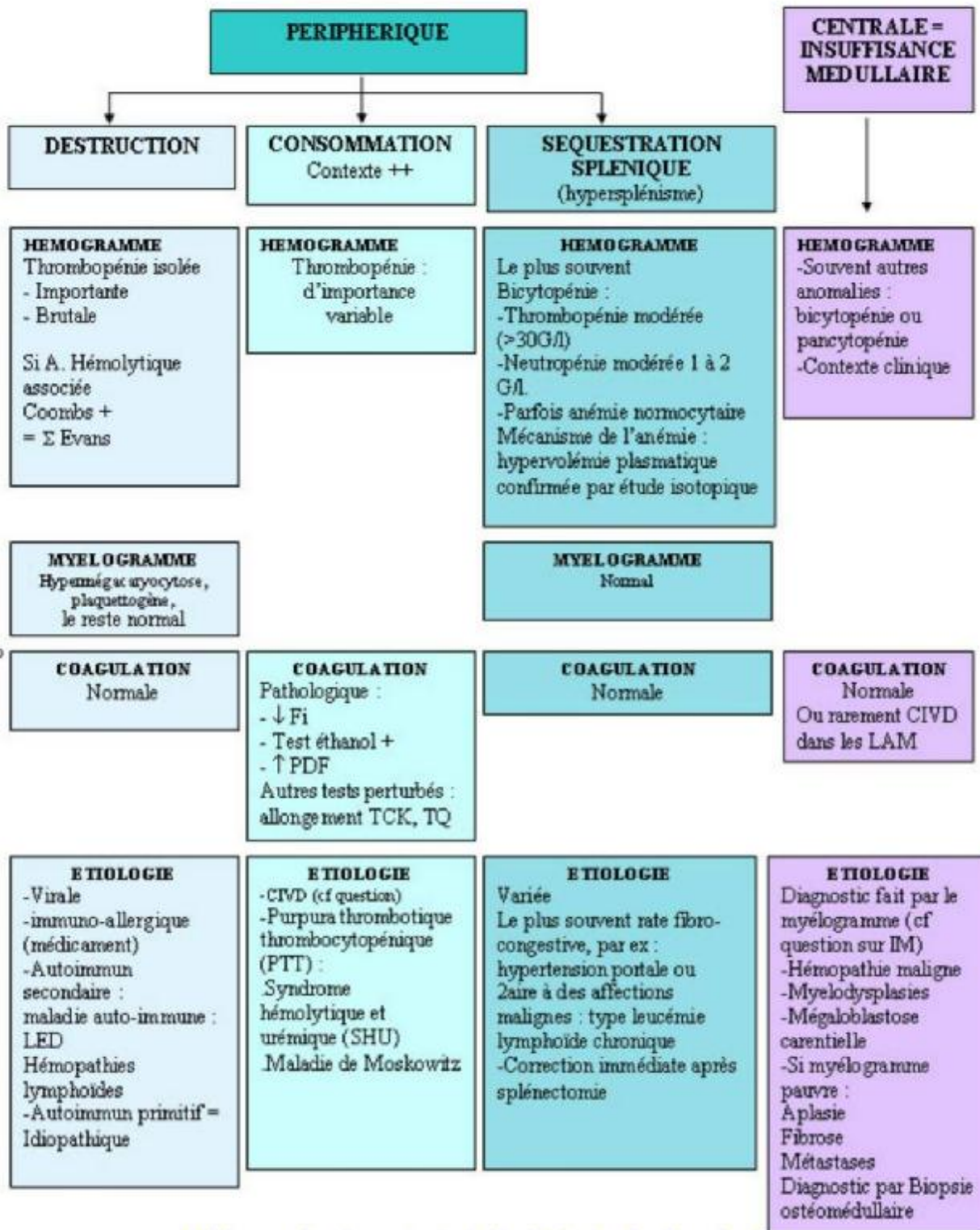


Figure 21: diagnostic différentiel devant une thrombopénie (96).

D- Diagnostic de gravité :

L'analyse de la gravité immédiate d'une thrombopénie immunologique se base sur les critères suivants :

1- L'intensité de la thrombopénie :

Les formes sévères du PTI sont définies par un taux de plaquettes inférieur à 30 G/L avec des manifestations hémorragiques cutanées ou des muqueuses. Ce seuil de 30 G/L est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique (4).

2- L'expression clinique de la thrombopénie :

Le syndrome hémorragique est variable d'un sujet à l'autre pouvant aller du purpura isolé localisé à l'hémorragie menaçante notamment rétinienne ou cérébrale (97).

Plusieurs scores pronostiques du risque hémorragique ont été proposés afin, notamment, d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une intervention thérapeutique rapidement efficace à la phase aiguë de la maladie.

Khellaf et al ont élaboré un score hémorragique (tableau 13) (98) tenant compte de ces différentes données afin de poser au mieux les indications respectives d'un traitement par IgIV ou corticoïdes. Il est ainsi proposé de traiter le patient par IgIV lorsque le score est supérieur à 8.

3- L'existence de facteurs aggravants :

- Une thrombopathie associée
- Des troubles de l'hémostase associés
- Le terrain (âge > 60 ans, existence de facteurs de risque vasculaire : HTA, lésions artérielles), patient sous anticoagulants, une infection associée, une intervention neurochirurgicale récente, une lésion digestive, utérine...

Tableau 13 : Score hémorragique de Khellaf (98)

Âge		Saignement gastro-intestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétechial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétechial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétechial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

E- Les formes cliniques :

1- PTI de l'enfant :

La présentation habituelle du PTI chez l'enfant est bien connue. Il s'agit d'un enfant entre 1 et 8-10 ans, chez qui, brusquement, alors qu'il est en parfaite santé, survient un purpura cutanéomuqueux en l'absence de tout autre signe clinique.

Le PTI de l'enfant pose deux problèmes : d'une part le risque d'hémorragie grave viscérale ou cérébro méningée dont l'incidence est de l'ordre de 0,1 à 0,9 % des cas, et d'autre part son retentissement sur la qualité de vie des enfants (99). Cette maladie auto-immune rare atteint chaque année 2 à 6/100000 enfants de moins de 15 ans. Le garçon durant les premières années est un peu plus souvent atteint, puis vers 10 ans, le sex-ratio s'inverse peu à peu.

L'évolution vers la chronicité se passe dans environ 20 à 25 % des cas (100).

Elle est caractérisée par une thrombopénie parfois profonde, intermittente ou constante, entraînant un risque d'hémorragie viscérale ou intracrânienne sévère. La sévérité du syndrome hémorragique est évaluée chez l'enfant par le score pédiatrique de Buchanan(101) , et son retentissement sur la vie quotidienne par des échelles de qualité de vie spécifiques.

Les formes sévères de PTI chronique (moins de 25 % des cas de PTI chronique) sont définies par un risque hémorragique élevé, une asthénie marquée, ou une altération de la qualité de vie justifiant d'une escalade thérapeutique(2) : Ces formes sont associées le plus souvent, de façon constante ou intermittente, à un score de Buchanan ≥ 3 ou un taux de plaquettes < 10 G/L.

Comme chez l'adulte, le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination. Chez l'enfant il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle, en particulier si le début est précoce (avant 18 mois de vie), si la thrombopénie est

modérée ou de découverte fortuite, s'il existe un contexte syndromique ou des antécédents familiaux, et si la thrombopénie ne répond pas de façon claire aux traitements de première ligne du PTI (corticoïdes, IgIV). L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (85).

Un myélogramme doit être discuté en cas d'anomalies cliniques ou hématologiques associées : organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général, anomalies des autres lignées, une anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale, PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV ou corticoïdes), avant corticothérapie, avant splénectomie.

Le myélogramme est principalement destiné à exclure une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, situations où il est néanmoins exceptionnel que la thrombopénie soit strictement isolée. Le myélogramme peut ne pas être réalisé si cette décision est argumentée dans le dossier clinique (85).

Lorsqu'il n'existe pas de syndrome hémorragique sévère (score de Buchanan 0 à 2) (Tableau 14) et que le nombre de plaquettes est supérieur à $10 \times 10^9 /L$, aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme ou une lésion susceptible de saigner, ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires (85).

Tableau 14 : Score hémorragique utilisable chez l'enfant d'après Buchanan
et al (101)

	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
peau	-	Rares pétéchies ou ecchymoses	Pétéchies ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis >15 minutes	Epistaxis répétées	-
Buccal	-	Pétéchies du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

2- PTI du sujet âgé :

Devant un syndrome hémorragique du sujet âgé, l'orientation se fait plus vers les atteintes centrales que périphériques notamment les leucémies, les aplasies médullaires et les syndromes myélodysplasiques(6,102) . De ce fait, la pratique d'une étude cytologique de la moelle demeure obligatoire dans la conduite diagnostique d'un PTI après l'âge de 60 ans contrairement à l'adulte jeune (6).

Dans notre étude, 3 cas avaient un âge supérieur à 60 ans, ils ont tous bénéficié d'un myélogramme.

Le sujet âgé nécessite une prise en charge adéquate vu la fragilité du terrain, l'augmentation du risque hémorragique et des effets secondaire du traitement(6,102).

3- PTI et grossesse

L'évolution d'un PTI stable jusqu'alors est imprévisible en cas de grossesse et un PTI peut se révéler au décours d'une grossesse.

Le nouveau-né d'une mère atteinte de PTI peut présenter une thrombopénie néonatale qui nécessite des mesures thérapeutiques spécifique (103).

La découverte d'une thrombopénie chez une femme enceinte impose d'en faire le diagnostic, selon une démarche voisine de celle adoptée en dehors de la grossesse. Avant de retenir le diagnostic de PTI, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie « idiopathique » gestationnelle, présente chez plus de 1 % des femmes enceintes : il s'agit d'une thrombopénie toujours modérée (en règle supérieure à $70 \times 10^9/l$), qui n'est jamais compliquée et qui s'aggrave au cours de la grossesse. Il n'y a en règle pour ces taux de plaquettes aucun risque, ni pour la mère, ni pour l'enfant, et l'accouchement ne nécessite pas de précaution particulière. Le diagnostic est difficile car le tableau est voisin de celui d'un PTI. Il repose sur les éléments suivants : thrombopénie isolée modérée non compliquée d'hémorragie, absence d'anticorps antiplaquettes, absence d'argument pour une autre cause et en particulier un SHU ou un HELPP syndrome, nombre de plaquettes normal avant et après la grossesse(75).

Sur le plan thérapeutique, pour la mère, il y a indication à traiter dans les mêmes situations qu'en dehors de la grossesse, c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque hémorragique (103). Il est cependant habituel de traiter la mère dans les 3 dernières semaines de la grossesse lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$ afin de permettre un accouchement dans les meilleures conditions. Seuls les corticoïdes et les IgIV peuvent être employés. Dans les exceptionnels cas graves, une splénectomie peut être proposée en cours de grossesse. Pour le fœtus, le risque d'hémorragie fœtale, très faible, existe surtout pendant le travail. Il n'y a cependant

pas d'indication à proposer une césarienne, sauf si des raisons obstétricales le justifient. Il est important de dénombrer les plaquettes du nouveau-né dès la naissance sur le sang du cordon, mais également dans les jours qui suivent la naissance en raison du risque de thrombopénie retardée par transfert passif transplacentaire de l'anticorps antiplaquettes de la mère à l'enfant. La thrombopénie néonatale, si elle est présente, est toujours résolutive en 2 à 8 semaines mais peut justifier le recours à des traitements spécifiques (corticoïdes ou IgIV) lorsqu'elle est inférieure à $50 \times 10^9/l$ (75)

4- Formes associées :

a- PTI et Lupus :

La coexistence d'un PTI et d'une connectivite, en particulier d'un lupus érythémateux disséminé, est possible. La fréquence de l'association a conduit à inclure la thrombopénie immunologique dans la série des critères diagnostiques de lupus de l'American Rheumatism Association (75).

La thrombopénie survient souvent au cours de l'évolution du lupus mais il existe des formes hématologiques où la thrombopénie est au premier plan et peut révéler la maladie (104). Elle est alors souvent associée à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans).

Les signes cliniques attribuables à la thrombopénie ne sont pas différents de ceux observés au cours des PTI isolés, sauf dans le cas où elle fait partie d'un SAPL, alors considéré comme secondaire puisque associé au lupus. Dans cette situation, les patients sont surtout exposés à des complications thrombotiques veineuses ou artérielles plutôt qu'à des problèmes hémorragiques (75).

La physiopathologie de la thrombopénie du lupus fait l'objet de controverses non résolues. La destruction immunologique des plaquettes semble due à la fixation

spécifique d'anticorps antiplaquettes reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire, de manière analogue à ce qui est observé au cours du PTI (105) . Il a également été suggéré que des anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine pourraient jouer un rôle(47).

b- PTI et syndrome des antiphospholipides :

Le SAPL est défini par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements à répétition dus à des thromboses artérielles placentaires (86) . Ces manifestations cliniques s'associent au plan biologique à la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticorps antiprothrombinase et anti B2GP1).

Les cibles épitopiques reconnues par ces anticorps semblent en fait le plus souvent exprimées par un complexe formé par des phospholipides associés à une protéine, souvent alors la b2 GPI (75).

Le SAPL peut être associé à un lupus (SAPL secondaire) ou isolé (SAPL primaire).

La thrombopénie, parfois sévère, constituait initialement l'un des critères diagnostiques du syndrome mais n'a pas été retenue dans les dernières classifications(75).

Il est admis que le mécanisme de la thrombopénie est périphérique et immunologique, car la moelle osseuse est normale et riche en mégacaryocytes, il existe fréquemment une augmentation des IgG associées aux plaquettes, le bilan ne montre pas d'argument en faveur d'une consommation ou d'un trouble de la répartition, et les traitements habituellement proposés en cas de thrombopénie immunologique se sont occasionnellement montrés efficaces. Sa cause est en revanche discutée et les différentes études publiées aboutissent à des résultats

contradictoires : pour certains la thrombopénie serait directement imputable aux anticorps antiphospholipides, alors que pour d'autres elle serait due à la présence d'anticorps antiplaquettes distincts, dirigés non pas contre des structures phospholipidiques mais contre des antigènes exprimés par les glycoprotéines spécifiques de la plaquette (106) .

Tableau 15 : Le PTI et le SAPL : les similitudes et les différences (107)_

	PTAI	SAPL
Epidémiologie : Enfant/Adulte :	Enfant : PTI aigu 80% Adulte : le plus souvent PTI chronique.	Enfant : SAPL souvent transitoires Adulte : SAPL primaires et secondaires
Age :	Plusieurs pics : enfants et Femmes jeunes	Femmes jeunes et patients âgés
Sexe :	F > M	F > M
Biologie :		
-Thrombopénie :	100% par définition	20 à 30% (<50 G/L dans 10% des cas)
-Détection d'APL	30 à 70% selon technique avec 10% d'AC anti β 2GP1	100% par définition
-Détection par MAIPA	75% sur les plaquettes et 50% dans le sérum	- 40 à 60% - 55 à 100% en cas de thrombopénie
Clinique :		
-Sd hémorragique :	Fréquent	Exceptionnel
-Sd Thrombotique :	Exceptionnel	Fréquent

c- PTI et Infection à l'HP :

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. De nombreuses manifestations extradiagnostiques ont été rattachées à l'infection par *Helicobacter*, parmi lesquelles le PTI (31). Une équipe italienne a aussi décrit il y a une vingtaine d'années la correction de la thrombopénie et la disparition des anticorps antiplaquettes chez des patients atteints de PTI après éradication d'une infection par *Helicobacter pylori* (108). Depuis lors, plus d'une trentaine d'études ont été menées et ont abouti à des résultats contradictoires.

Un lien fort entre l'infection par *Helicobacter pylori* et la survenue d'un PTI a été mis en évidence dans des études japonaises et italiennes. Ce lien pourrait être lié à un phénomène de mimétisme moléculaire. Certains anticorps anti*Helicobacter*, notamment anti-CagA, pourraient reconnaître certains déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires. Des résultats négatifs ont cependant été rapportés dans des études françaises, américaines et espagnoles sans qu'aucune donnée génétique ou bactériologique convaincante puisse expliquer ces résultats discordants (75).

d- PTI et Infections virales :

- PTI et Infection par le virus de l'immunodéficience humaine :

La survenue d'une thrombopénie était naguère un événement très fréquent au cours de l'infection par le VIH (109). Elle est devenue plus rare depuis la mise à disposition de traitements antiviraux très actifs tels que les antiprotéases.

- La thrombopénie peut être centrale, par défaut de production, en particulier à un stade avancé de l'infection. Les causes en sont multiples et souvent intriquées : infections opportunistes, infiltration de la moelle par un lymphome, toxicité des médicaments en particulier antiparasitaires ou antiviraux (110). Les thrombopénies centrales peuvent également être secondaires à une toxicité médullaire du VIH, qui

entraîne une perturbation des mécanismes de régulation de l'hématopoïèse, peut-être par le biais d'un défaut de synthèse des facteurs de croissance hématopoïétiques par le microenvironnement médullaire (75).

- La thrombopénie peut également être d'origine périphérique immunologique. Bien que volontiers observée à un stade précoce de la maladie, la thrombopénie immunologique peut survenir à tous les stades de la maladie. Le traitement précoce des patients infectés par le VIH explique probablement la diminution de sa fréquence. Parfois, elle révèle l'infection par le VIH, ce qui justifie qu'une sérologie soit systématiquement proposée en présence d'une thrombopénie immunologique, après en avoir averti le patient et avec son accord. L'existence d'une thrombopénie périphérique immunologique ne constitue pas un facteur évolutif aggravant de la maladie VIH. Son mécanisme est discuté. Elle pourrait être secondaire à la fixation non spécifique sur la plaquette de complexes immuns qui pourraient contenir des anticorps anti-VIH.

D'autres données suggèrent qu'il pourrait exister une réactivité croisée des anticorps dirigés contre une glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la gp 120, et une glycoprotéine de la membrane plaquettaire, la GPIIIa (109) .

La démarche diagnostique à adopter lors de la survenue d'une thrombopénie chez un patient infecté par le VIH est comparable à celle proposée au cours du PTI, en se souvenant que les mécanismes périphérique et central coexistent souvent chez un même patient, l'un et l'autre prédominant selon les stades évolutifs de la maladie due au VIH (75).

- PTI et infection au virus de l'hépatite C :

Les liens éventuels entre l'infection par le VHC et la survenue d'un PTI sont discutés (31). Dans des études menées principalement dans des populations Américaines ou asiatiques, la prévalence de l'infection par le VHC serait plus élevée

chez les patients atteints de PTI que celle observée dans la population générale. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les séries européennes (111).

Ces différences pourraient être liées au fait qu'il est difficile, devant une thrombopénie associée à une infection par le VHC, de faire la part de ce qui pourrait être lié à un éventuel mécanisme immunologique auto-immun ou à un déficit de production médullaire par défaut de synthèse de thrombopoïétine, à l'importance de la fibrose hépatique ou à une séquestration splénique des plaquettes secondaire à l'hypertension portale (75).

e- PTI et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

L'association des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires de l'intestin est bien connue (18) . L'anémie hémolytique auto immune dans la maladie de Crohn a été décrite par certains auteurs, mais l'association PTI maladie de Crohn ne semble pas être aussi fréquente. La prévalence de cette association est estimée à 0,1%- 0,48% (18).

Le PTI a été considéré comme étant une manifestation extra-digestive auto immune de la maladie de Crohn. Certains traitements de la maladie de Crohn sont potentiellement thrombopéniants. Ces traitements doivent être menés avec beaucoup de précaution en cas d'association avec un PTI (18).

f- PTI et syndromes lymphoprolifératifs :

Au cours des syndromes lymphoprolifératifs, une thrombopénie immune peut être notée dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les myélomes, la maladie de Waldenstrom, la lymphadénopathie angio-immunoplasique, l'histiocytose maligne. La thrombopénie peut être révélatrice de ces affections. Elle peut en modifier l'attitude thérapeutique ou le pronostic (45).

g- PTI et anémie hémolytique autoimmune :

Cette association est connue sous le nom de syndrome d'Evans (6) . L'évolution chronique est grave, la corticothérapie et la splénectomie sont efficaces (7). La recherche d'un lupus érythémateux disséminé ou d'une hémopathie doit être systématique devant tout syndrome d'Evans (6).

Notre étude a comporté un cas présentant un syndrome d'Evans. Il a présenté une réponse complète à la corticothérapie en 1^{ère} intention puis une rechute. Il a ensuite été splénectomisé et a présenté une réponse complète définitive.

h- Autres maladies associées :

D'autres associations ont été décrites dans la littérature, leurs mécanismes n'étant pas encore très bien élucidés (112) :

Tableau 16 : PTI et autres maladies associées (112).

Infections virales :	-Infections rhinopharyngées aiguës, rubéole, rougeole, varicelle, gastro-entérite Virale. - Oreillons, MNI (mononucléose infectieuse), hépatites A, B.
Infections bactériennes :	Scarlatine, Coqueluche, infections bactériennes sévères
Maladies thyroïdiennes :	- Maladie de basedow, thyroïdite de Hashimoto.
Maladies hématologiques :	Hémopathies lymphoïdes chroniques, Lymphomes - Maladie de Biermer, Erythroblastopénie
Autres maladies :	- Syndrome de Sjögren - Sarcoidose - Cryoglobulinémie - Polyradiculonévrite

F- Aspects thérapeutiques et évolutifs :

I- Evolution et pronostic :

1- Evolution du PTI :

Dans l'histoire naturelle d'un purpura thrombopénique immunologique, on peut identifier trois périodes d'évolution (figure 11). Le passage d'une période à l'autre diffère selon les sujets est imprévisible au moment du diagnostic du PTI. On parle ainsi de:

- PTI nouvellement diagnostiqué pour une évolution inférieure à 3 mois
- PTI persistant pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic.

Lors de cette période, une rémission spontanée est possible. Cependant il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme du PTI.

- PTI chronique pour une durée d'évolution dépassant 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%) (85).

Un PTI sévère est caractérisé par la présence de signes hémorragiques assez sévères pour requérir un traitement ou une intervention.

On parle aussi de PTI chronique réfractaire si le PTI est résistant à la splénectomie (échec ou rechute) la fréquence des PTI devenant persistants (durant plus de trois mois) ou chroniques (plus de 12 mois) a été estimée à 30 % chez l'enfant et 70 % chez l'adulte (113). Les études populationnelles ont confirmé cette évolution (60). Une numération plaquettaire très basse au diagnostic pourrait être associée à une fréquence moindre de passage à la chronicité (114) .

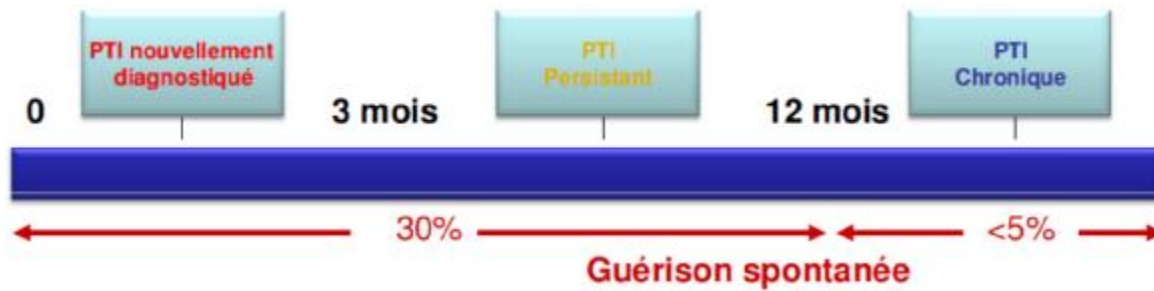


Figure 22 : Evolution du PTI (2)

2- Pronostic du PTI :

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique et non par la numération plaquettaire. D'une manière générale, la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9 /L$. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation) est plus rare qu'au cours des thrombopénies centrales et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur. Les patients atteints de PTI ne nécessitent généralement pas de traitement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à $30 \times 10^9 /L$, sauf en cas de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant ou chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités associées (85).

II- Traitement du PTI :

1- Buts et principes du traitement :

Le traitement du PTI a longtemps été basé sur les résultats d'études rétrospectives non contrôlées et sur des avis d'experts. La situation a beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies où plusieurs études prospectives contrôlées ont été publiées (115).

Il n'en reste pas moins que si le traitement de première ligne du PTI nouvellement diagnostiqué est désormais bien codifié et relativement consensuel, il n'en est pas de même pour les traitements de deuxième ligne et la place respective des différents traitements et notamment de la splénectomie, du rituximab et des agonistes de la thrombopoïétine (TPO) reste débattue (116).

Pour aider les cliniciens, un consensus international, des recommandations de l'American society of hematology et en France des recommandations du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte ont été publiées (85,117).

Il existe un consensus international pour définir un seuil du nombre de plaquettes ≥ 30 G/l comme seuil de sécurité permettant d'éviter des complications hémorragiques graves. Certains patients peuvent néanmoins rester en abstention thérapeutique malgré un chiffre de plaquettes inférieur à ce seuil, dès lors qu'ils sont asymptomatiques et indemnes de comorbidités.

Les indications thérapeutiques sont en effet basées surtout sur l'importance des signes hémorragiques plus que sur le chiffre de plaquettes. Il est en revanche parfois nécessaire de relever le seuil de plaquettes. On considère qu'un traitement est indiqué à 50 G/L chez le sujet âgé et/ou en cas de comorbidités associées et/ou de nécessité d'un traitement au long cours par antiagrégant ou anticoagulant, situations au cours desquelles le risque hémorragique est potentiellement plus important (118).

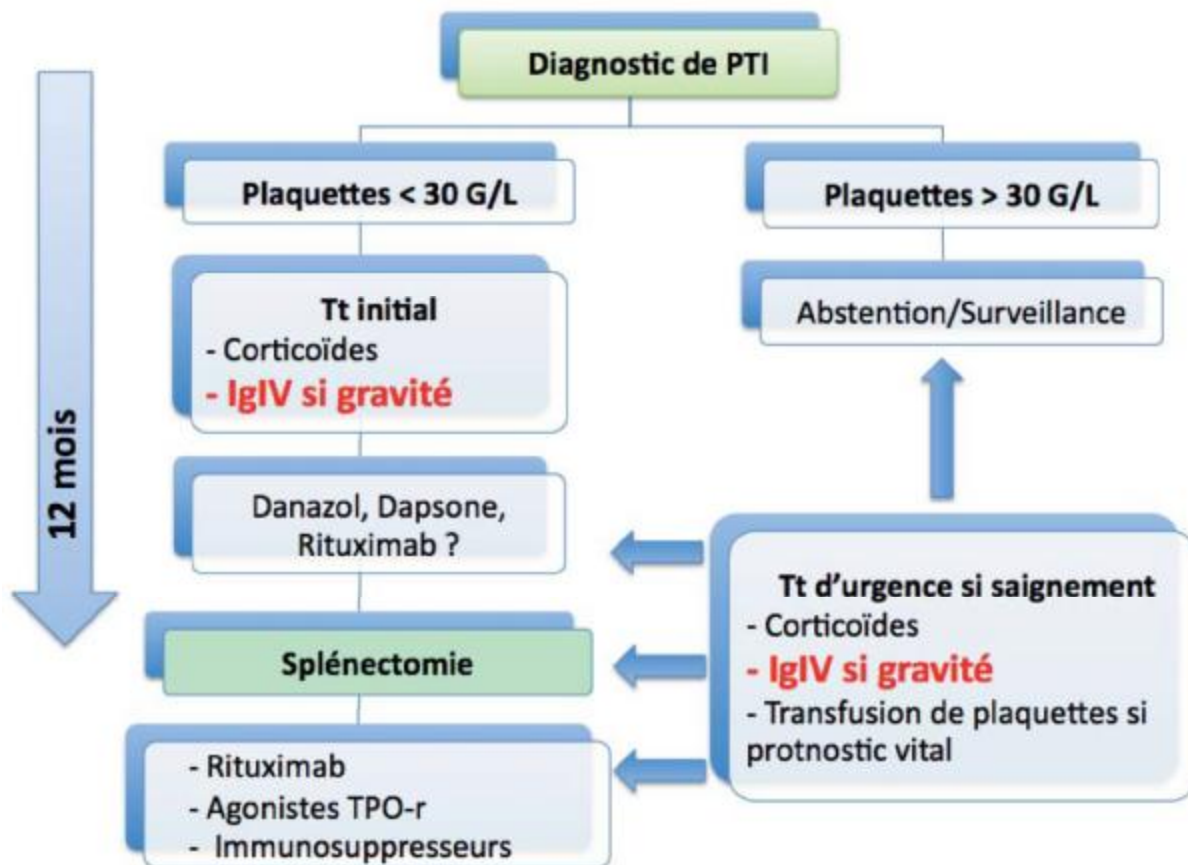


Figure 23 : Stratégie thérapeutique au cours du PTI(85)

Quelle que soit la gravité du syndrome hémorragique, il faut toujours essayer d'obtenir une hémostase locale lorsque cela est possible et éviter les gestes invasifs (ponction lombaire, pose de cathéters centraux, sondage urinaire) non indispensables, en discutant les indications au cas par cas (75).

Les choix thérapeutiques sont en outre guidés par les effets secondaires potentiels des traitements (en particulier chez l'enfant) et par la connaissance de la possibilité de guérisons spontanées, c'est-à-dire sans traitement ou après une courte corticothérapie ou un traitement unique par les IgIV, traitements considérés comme ne modifiant pas l'histoire naturelle de la maladie. Les guérisons spontanées surviennent surtout dans les premiers jours ou semaines après le diagnostic. On admet que la maladie peut être considérée comme chronique, c'est-à-dire justifiant

un traitement curatif, après au moins 6 mois d'évolution. Des guérisons spontanées plus tardives ont cependant été décrites. Ces considérations expliquent qu'il est fréquent au cours des premiers mois d'évolution, lorsque le risque hémorragique est considéré comme absent ou modéré, et alors même que la thrombopénie peut être sévère, de proposer une abstention thérapeutique (75).

Selon la HAS, Les objectifs de la prise en charge du PTI sont :

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement.
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements.
- -Améliorer ou du moins maintenir une qualité de vie la meilleure possible.
- -Maintenir l'insertion familiale, scolaire et/ou socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle (85).

L'objectif majeur du traitement est d'obtenir un taux optimal de plaquettes (un taux optimal de plaquette est celui qui prévient les saignements chez un patient donné) avec un minimum d'effets secondaires. (Ne pas chercher à restaurer les taux de plaquettes à des niveaux normaux)

Tableau 17 : Les objectifs selon les différentes phases de PTI (85).

Nouvellement diagnostiqué	Obtenir rapidement un taux sécuritaire de plaquettes et assurer une qualité de vie acceptable avec le minimum d'effets indésirables
Persistant ou chronique	Essayer d'éviter plus de traitements nocifs comme la splénectomie, l'immunosuppression ou la corticothérapie au long terme
Réfractaire	Tenter d'élever assez les taux de plaquettes pour prévenir les saignements cliniquement significatifs avec le moins de signes indésirables

2- Les moyens thérapeutiques :

a- Les corticoïdes :

La corticothérapie est souvent utilisée en première intention au cours du PTI à la posologie de 1 mg/kg/j d'équivalent prédnisone (57,84,113).

Elle pourrait agir en diminuant la phagocytose des plaquettes opsonisées, en augmentant la production médullaire plaquettaire, et peut-être grâce à une diminution de la production des autoanticorps antiplaquettes (119).

À cette posologie, une ascension significative du chiffre de plaquettes est observée au cours de la première semaine, et une normalisation en 7 à 20 jours chez 60 % des patients. Une réponse tardive est plus rare (75).

La corticothérapie est habituellement administrée à pleine dose pendant 3 semaines, puis interrompue en quelques jours. L'administration de la corticothérapie sur une longue période est inutile, car lorsqu'il existe une corticodépendance, celle-ci est habituellement observée avec une posologie élevée incompatible avec la poursuite prolongée du traitement. Une rechute survient fréquemment à l'arrêt de la corticothérapie : seulement 20 % à 30 % des patients adultes restent en rémission complète à l'arrêt du traitement.

La fréquence des rechutes n'est pas influencée par la prolongation du traitement. Il a été proposé d'administrer les corticoïdes à plus forte dose, soit par voie orale sous forme de dexaméthasone à la posologie de 40 mg/j pendant 4 jours, soit par voie veineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg/bolus, sans dépasser la dose de 1 g et en répétant les bolus à une ou deux reprises (120-123).

Ces modes d'administration augmenteraient la fréquence et peut-être la durée de la réponse, mais aucun travail prospectif randomisé ne permet de l'affirmer (75).

L'existence d'une contre-indication aux corticoïdes, un diabète ou une hypertension artérielle par exemple, peut conduire à privilégier une autre voie thérapeutique, telle que les IgIV (75).

b- Les immunoglobulines à forte dose :

L'injection intraveineuse de fortes doses d'Ig humaines (IgIV) pendant 2 jours à la posologie de 1 g/kg/j permet d'obtenir une augmentation du chiffre de plaquettes à plus de 50 G/L en 24 à 48 heures chez plus de 70 % des patients (124). Ce schéma d'administration doit supplanter dans les situations d'urgence le schéma (0,4 g/kg/j pendant 5 j) du fait d'une plus grande rapidité d'action.

Une rechute survient cependant entre 2 et 4 semaines après l'arrêt du traitement, avec la même fréquence qu'après les corticoïdes.

Une posologie réduite à 1 g/kg est efficace chez l'adulte dans 60 % des cas, une deuxième injection de 1g/kg devant être réservée aux patients ne répondant pas à cette première dose de 1 g/kg (125) .

Les bolus de méthylprednisolone ont été proposés comme une alternative moins coûteuse. Une étude prospective contrôlée a cependant montré une supériorité des IgIV avec une fréquence de réponse plus élevée, un délai d'obtention de la réponse un peu plus rapide et une durée de réponse plus prolongée (121) . Il faut néanmoins souligner qu'aucun accident hémorragique n'a été observé dans le groupe de patients traité par corticoïdes. La prescription d'IgIV ne doit donc pas être systématique, mais réservée aux formes les plus sévères (126).

L'utilisation d'un score hémorragique pourrait aider à mieux définir les patients devant relever en priorité d'un traitement par IgIV(127) .

Afin d'essayer d'obtenir des rémissions prolongées, il a été proposé de répéter les injections d'IgIV toutes les 3 à 4 semaines pendant 6 mois, dans l'espoir d'induire une immunomodulation prolongée (128). Une augmentation prolongée

pendant quelques semaines du nombre de plaquettes est ainsi obtenue chez 40 % des patients, mais cet effet n'est qu'exceptionnellement définitif. Le coût élevé d'un tel schéma thérapeutique doit le faire réserver aux rares patients atteints d'un PTI symptomatique résistant à tous les autres traitements (75).

La tolérance immédiate est en règle bonne si la vitesse de perfusion n'est pas trop rapide. De rares cas de méningite aseptique ont été signalés et une toxicité rénale réversible est possible, en particulier dans les situations à risque suivantes : sujets âgés, diabète, insuffisance rénale préexistante, insuffisance cardiaque ou prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (75).

Dans ces situations, il est préférable de diminuer les doses quotidiennes et d'espacer les injections et il est possible que le risque d'atteinte rénale soit plus faible avec l'utilisation d'IgIV dépourvues de saccharose. Grâce aux méthodes d'inactivation virale utilisées pour préparer les concentrés d'Ig disponibles, le risque de transmission de maladie virale connue peut être considéré comme nul. La transmission d'agents transmissibles non conventionnels est très improbable (75).

La principale limite à l'utilisation des IgIV est représentée par leur coût élevé et leur effet le plus souvent transitoire.

Le mode d'action des IgIV est discuté. Il est démontré que l'effet immédiat est dû à une diminution de la phagocytose des plaquettes sensibilisées, secondaire à une saturation ou une modulation de la fonction des récepteurs pour le fragment Fc des Ig des macrophages spléniques (129).

Les rémissions prolongées occasionnellement observées après traitement par les IgIV pourraient être dues à une modulation du réseau idiotypique (75).

c- Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus (D) d'origine humaine :

Leur utilisation, à un prix inférieur à celui des IgIV polyvalentes, pourrait représenter une alternative thérapeutique chez les patients de phénotype érythrocytaire Rhésus positif (75).

L'administration d'Ig anti-D entraînerait une « diversion phagocytaire », c'est-à-dire une destruction préférentielle par les macrophages spléniques des hématies Rh-positives recouvertes d'anticorps plutôt que des plaquettes opsonisées (75).

À la posologie de 25 à 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, une augmentation du nombre de plaquettes, moins rapide cependant qu'avec les IgIV, est observée chez 50 % des malades, au prix d'une hémolyse habituellement modérée (130). Il est possible qu'à la dose de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, les Ig anti-D soient aussi souvent efficaces que les IgIV, avec un délai d'action similaire, une simplicité d'utilisation supérieure et pour un coût inférieur (131,132).

Des accidents exceptionnels, mais mortels, d'hémolyse intravasculaire ont cependant été rapportés, en particulier chez des sujets âgés, ce qui pourrait représenter un frein au développement de ce produit dans cette indication (133).

La disponibilité de ces préparations étant actuellement limitée, leur emploi doit être réservé en priorité à la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus foetomaternelle. Pour contourner cet obstacle, il a été testé dans cette situation un anticorps monoclonal anti-D produit par génie génétique, de disponibilité en théorie illimitée. Les résultats ont été malheureusement décevants, malgré un pouvoir opsonisant satisfaisant de l'anticorps testé (134).

d- La splénectomie :

La rate joue un rôle central dans la physiopathologie du PTI car il s'agit d'un site important de production des autoanticorps antiplaquettes et du lieu principal de destruction des plaquettes opsonisées. Ces faits expliquent que la splénectomie soit efficace chez 65 % des patients (135). La réponse est habituellement observée dans les 2 semaines qui suivent la splénectomie.

Il est possible de prédire, au moins en partie, son efficacité en réalisant une scintigraphie avec les plaquettes autologues marquées à l'indium 111 : la splénectomie est d'autant plus souvent efficace que la destruction des plaquettes est localisée dans la rate (88). Un effet favorable peut cependant être observé chez 30 % à 40 % des malades chez qui la destruction des plaquettes est localisée pour tout ou partie en dehors de la rate et des résultats contradictoires ont été rapportés par d'autres auteurs, remettant en cause l'intérêt de la réalisation systématique de cette exploration avant splénectomie(87). De plus, en cas d'échec de la splénectomie ou de rémission partielle, la réadministration des traitements qui s'étaient précédemment avérés inefficaces (et en particulier la corticothérapie) peut être couronnée de succès (136,137). Pour ces raisons, l'étude isotopique est considérée le plus souvent inutile pour porter l'indication opératoire (75).

Confiée à un chirurgien entraîné, la splénectomie n'est qu'exceptionnellement compliquée gravement, même lorsqu'elle doit être pratiquée avec un nombre de plaquettes très diminué. La mortalité a été évaluée à moins de 1 % dans certaines séries en utilisant la voie conventionnelle « à ciel ouvert » et avec une fréquence encore plus faible par la voie coelioscopique largement adoptée par la majorité des équipes quand les conditions anatomiques le permettent (135).

Il est cependant conseillé d'administrer des corticoïdes ou des IgIV dans les jours précédant l'intervention chez les malades initialement sensibles à ces thérapeutiques, afin de limiter le risque hémorragique (138).

Les patients splénectomisés, surtout lorsqu'il s'agit d'enfants, sont exposés à la survenue d'infections graves, en particulier à *Streptococcus pneumoniae*, mais également à *Haemophilus influenzae* et à méningocoque (84,113). La vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* doit être systématique, de préférence dans les 15 jours précédant la splénectomie(139) . Chez l'enfant, les pédiatres proposent également une vaccination contre le méningocoque. Il est par ailleurs conseillé de proposer à ces patients une pénicillinothérapie, dont la durée n'est pas codifiée (pendant plusieurs années, voire définitivement pour certains).

Chez les patients âgés ou fragiles chez qui la splénectomie risque d'être compliquée, une irradiation splénique (140) ou une embolisation de l'artère splénique (141) ont été proposées comme alternative. Des travaux supplémentaires sont indispensables pour confirmer l'intérêt de ces approches thérapeutiques.

En cas de succès initial, une rechute survient dans environ 15 % des cas dans les mois qui suivent l'intervention, ou plus rarement plus tard. La rechute est parfois liée à la présence d'une rate accessoire laissée en place pendant l'intervention et devenue hyperplasique (142). Sa présence peut être suspectée du fait de la présence de corps de Jolly sur les frottis sanguins , et sera confirmée par les épreuves isotopiques et/ou la tomodensitométrie. L'ablation de la rate accessoire ne permet pas toujours d'obtenir la correction de la thrombopénie (75).

Le risque de thrombose au décours de la splénectomie a été mal évalué. La réelle incidence des complications thrombotiques est mal connue, leur physiopathologie reste débattue et il est impossible de proposer des mesures de prévention basées sur des preuves solides. Une des hypothèses avancées pour

expliquer la majoration du risque thrombotique après splénectomie est la perte du rôle de filtre de la rate comme le suggèrent les études ayant montré dans cette situation une augmentation de la quantité de microparticules circulantes d'origine plaquettaires et érythrocytaires ayant des propriétés pro-thrombotiques (143,144).

Il est nécessaire d'informer les patients et les médecins sur le risque potentiel de complications, notamment infectieuses, afin de les prévenir (éducation, antibiothérapie, vaccinations courantes et importance de la recherche vaccinale) (145).

e- Le Rituximab :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal (anti-CD20) dirigé contre le lymphocyte B. Ce traitement permet d'obtenir des réponses immédiates dans près de 50 % des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie et avec un profil de tolérance qui paraît satisfaisant. Il subsiste des interrogations sur la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme du médicament d'autant que d'exceptionnelles infections mortelles du système nerveux central à virus JC ont été rapportées au cours d'autres maladies auto-immunes, mais uniquement chez des patients ayant été traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur lourd et prolongé (85).

Les effets indésirables connus sont :

- Pendant l'administration du produit, un risque allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance rapprochée pendant au moins 6 à 8 heures après la perfusion, en particulier lors de la première injection. Il existe également au décours de la perfusion du médicament un risque rare de maladie sérique.

- Un risque non évalué de tératogénicité impliquant une contraception orale tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt, en l'absence de

données précises concernant les grossesses sous antiCD20, des neutropénies et des hypogammaglobulinémies prolongées signalées chez l'enfant. Les données concernant la sécurité d'emploi du rituximab chez l'enfant sont limitées.

-Un risque infectieux difficilement quantifié nécessitant un suivi post-traitement prolongé ; des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés lors de l'utilisation du rituximab dans le traitement de maladies auto-immunes (LED et vascularite)(85).

Le schéma thérapeutique habituel est de 4 perfusions de 375 mg/m² à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines.

Si ce traitement est administré chez un patient non splénectomisé, il est recommandé de vacciner le patient 2 semaines avant le traitement par antiCD20 contre le pneumocoque (Pneumo23°) et l'Haemophilus influenzae (Act HiB) et contre le méningocoque chez les sujets jeunes au cas où il serait nécessaire d'effectuer secondairement une splénectomie. Avant de débiter un traitement par rituximab, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de rituximab. Si une vaccination par un vaccin non vivant s'avère nécessaire au cours du traitement, celle-ci devra être terminée au moins 4 semaines avant le prochain traitement par rituximab. Les vaccins viraux vivants ne sont pas recommandés au cours du traitement par rituximab, ou en cas de déplétion en lymphocytes B (85).

f- Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine :

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI et en particulier la mise en évidence d'une production médullaire inadaptée a conduit au développement de molécules visant à augmenter la production médullaire de plaquettes (115).

Cette production est essentiellement sous la dépendance d'un facteur de croissance principalement produit par le foie, la TPO, qui agit après fixation à son récepteur MPL exprimé à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes. Dans un premier temps, des molécules recombinantes mimant l'action de la TPO endogène ont été développées mais cette voie de recherche a dû être abandonnée car des volontaires sains ayant reçu ces produits ont développé des thrombopénies sévères prolongées liées à l'apparition d'anticorps anti-TPO résultants d'une immunisation croisée entre les molécules recombinantes et la TPO endogène (115).

Les industriels ont contourné cet obstacle majeur en développant des peptides ou de « petites molécules » non peptidiques n'ayant aucune homologie de séquence avec la TPO endogène et agissant comme des agonistes du récepteur de la TPO (115).

Deux molécules, le romiplostim (Nplate® Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA) et l'eltrombopag (Revolade®, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA) sont commercialisées et ont obtenu une AMM aussi bien aux USA qu'en Europe. Elles ont en effet prouvé leur efficacité dans des études contrôlées randomisées avec une méthodologie irréprochable (115).

Le romiplostim est constitué de quatre copies identiques d'un même peptide liées à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine (IgG1). Il se lie à la portion extra-membranaire du récepteur MPL entraînant par le biais d'une cascade de phosphorylation impliquant notamment la voie Jak/Stat un signal de prolifération,

de différenciation et de survie de la lignée mégacaryocytaire. Il est administré par injection hebdomadaire sous-cutanée (115).

L'eltrombopag est une petite molécule non peptidique qui agit au niveau de la portion transmembranaire du récepteur MPL et donc à un site différent du romiplostim.

Ce traitement est administré en une seule prise orale à distance des repas (115).

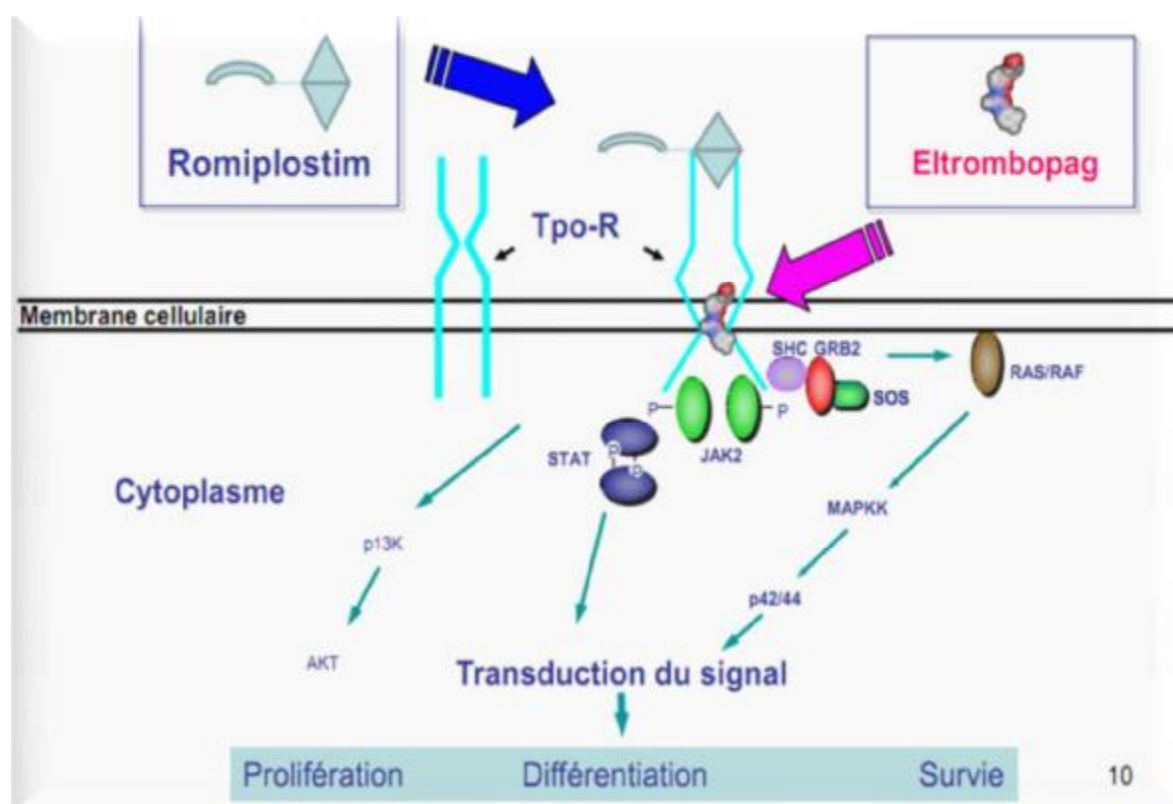


Figure 24 : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO (146)

Dans des études de phase III, ces deux molécules ont une efficacité globale comparable de l'ordre de 70 à 80 % de réponse à court terme avec plus de 50 % de réponses prolongées et soutenues en utilisant des critères de réponses très stricts (147,148).

Une étude conduite en France chez 72 patients ayant reçu du romiplostim avant sa mise sur le marché dans le cadre d'une ATU nominative a confirmé dans une population de malades non sélectionnés dont certains présentaient des comorbidités qui les auraient exclus des études pivotales initiales ces excellents résultats (149).

En cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'un des produits, une étude rétrospective a été conduite en France et portant sur une cinquantaine de malades montre qu'un changement d'agoniste est pertinent en cas d'échec ou d'intolérance après l'essai d'un premier agoniste avec une probabilité importante de réponse lorsqu'un deuxième agoniste est testé (150).

Une fluctuation parfois importante des plaquettes sous dose stable de romiplostim ou d'eltrombopag est observée chez certains patients. Chez les patients répondeurs, la réponse perdue sous traitement à moyen et long terme (avec plus de 5 ans de recul chez certains patients sous romiplostim) et il ne semble pas exister de phénomène de tachyphylaxie (115).

Une étude de phase II a été menée chez 21 adultes atteints de PTI chronique et présentant une numération plaquettaire inférieure à 30G/L (151,152). Dans cette étude, 17 patients ont reçu six injections de romiplostim à une dose fixe comprise entre 1 et 6 µg/kg et à une semaine d'intervalle et 4 patients ont reçu le placebo. Au terme des six semaines de l'étude, 88% des patients traités par romiplostim à la dose d'1 µg/kg ont retrouvé une numération plaquettaire normale (comprise entre 50G/L et 450G/L) contre 38% chez ceux traités avec une dose de 3 µg/kg. Par ailleurs, aucun effet indésirable grave n'a été déclaré au cours de cette étude.

Sur la base de ces résultats, la dose d' 1 µg/kg de poids corporel réel de romiplostim a été retenue comme dose initiale (dose d'attaque) à administrer en une injection hebdomadaire par voie sous-cutanée(152) .

L'augmentation de la posologie de romiplostim s'effectue de façon progressive.

La posologie doit être augmentée par palier de 1 µg/kg par semaine jusqu'à ce que le patient atteigne une numération plaquettaire supérieure ou égale à 50G/L. Un dosage hebdomadaire de la numération plaquettaire doit être réalisé jusqu'à obtention d'une numération plaquettaire stable (\geq 50G/L pendant au moins 4 semaines à la même posologie). Ensuite ce dosage doit être réalisé mensuellement.

La dose maximale hebdomadaire de romiplostim est de 10 µg/kg (152).

Le profil de tolérance du romiplostim et de l'eltrombopag est bon à court et moyen terme. Il existe un risque de cytolyse hépatique avec le romiplostim obligeant à une surveillance des transaminases mais la cytolyse est régressive à l'arrêt du traitement et aucune hépatite grave n'a été rapportée.

Une des inquiétudes liées à l'utilisation de ce type de produit est le risque d'induire des thromboses, en particulier chez les patients chez qui une grande fluctuation du chiffre de plaquettes est observée. Il n'est cependant pas apparu de différence significative du risque thrombotique entre les groupes de patients traités par agonistes du récepteur de la TPO et les patients traités par placebo (115).

Une autre inquiétude tient au risque d'induire une myélofibrose. Un excès de dépôts médullaires de réticuline, à distinguer d'une fibrose collagène, a été observé chez 3 à 4 % des patients traités. Un seul cas de dépôt collagène a été rapporté. Les dépôts de réticuline seraient réversibles à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas (153).

Parmi les effets secondaires fréquemment observés pour les 2 molécules on trouve également les céphalées, arthralgies, douleur au point d'injection, asthénie et rhinite (10 à 79 % des cas) (154).

Outre les incertitudes qui demeurent sur la tolérance à très long terme de ces produits en cas d'utilisation très prolongée, plusieurs éléments limitent leur utilisation à large échelle. On soulignera d'une part leur coût particulièrement élevé. Un autre élément limitant tient à leur effet purement « suspensif », une rechute du nombre de plaquettes survenant dans la grande majorité des cas dans les 10 jours après l'interruption du traitement. Dans de rares cas, les agonistes de la TPO pourraient cependant induire une « tolérance immunologique » et entraîner une rémission durable de la maladie en favorisant l'expansion de populations de LyT régulateurs (155).

En France, le romiplostim et l'eltrombopag ont obtenu une AMM chez l'adulte présentant un PTI chronique réfractaire aux autres traitements après échec de la splénectomie ou ayant une contre-indication à la splénectomie (115).

g- Le Danazol :

Le danazol est un agoniste des androgènes. Ce traitement de fond peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie. Il serait plus efficace chez le sujet âgé et nécessite d'être administré de façon prolongée (jusqu'à 1 an) avant de conclure à son inefficacité. Il est utilisé à une posologie ≤ 400 mg/j. Ce traitement, contre-indiqué en cas d'adénome de prostate ou de cancer de prostate, a une toxicité hépatique. Un rôle carcinogène hépatique a été suspecté mais non démontré. Il peut avoir un effet virilisant très gênant, en particulier chez l'enfant (y compris le petit garçon) et chez la femme jeune. Enfin, il peut entraîner des accidents thrombotiques (85).

h- La Dapsone :

La dapsone est un sulfamide antilépreux qui agirait au cours du PTI par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Il entraîne en effet une hémolyse modérée à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps. Le délai d'action est habituellement de 2 à 3 semaines. A l'instar du danazol, Il peut s'agir d'une solution d'attente après échec d'un traitement de première ligne avant d'envisager une éventuelle splénectomie. Comme le danazol, il a néanmoins peu de chance d'être efficace chez des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire à la splénectomie. En cas de réponse, le maintien d'une faible dose permet parfois d'obtenir des réponses très prolongées (85).

Ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD (10 % des hommes afro-américains, 1 % à 2 % des méditerranéens) et d'intolérance connue aux sulfones. La dose habituelle est chez l'adulte d'un comprimé à 100 mg/jour. Le patient doit être averti du risque d'allergie inhérent à cette famille médicamenteuse survenant habituellement en début de traitement et impliquant l'arrêt immédiat en cas de fièvre, prurit, rash cutané, sensation de malaise anormal (85).

La surveillance biologique consiste à vérifier l'apparition d'une hémolyse importante et à surveiller les transaminases. La ferritinémie doit être dosée périodiquement car la dapsone contient du fer. Enfin, il existe un risque de méthémoglobinémie pouvant justifier pour certaines équipes une surveillance de celle-ci(85).

i- Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs sont efficaces chez environ 50 % des malades, mais cette efficacité est souvent dépendante de la poursuite du traitement(57). Ils agissent principalement en diminuant la production des anticorps. Du fait de leur

oncogénicité potentielle et des risques infectieux liés à l'immunosuppression, leur utilisation au cours du PTI doit être exceptionnelle, en particulier chez les sujets jeunes (57,156).

Une exception peut être faite pour les alcaloïdes de la pervenche qui, administrés sur une courte période, sont habituellement bien tolérés et permettent parfois d'obtenir une rémission transitoire chez des patients résistants aux traitements de première ligne (corticoïdes, IgIV notamment) (157-159), avec néanmoins un risque de syndrome douloureux abdominal.

Une rechute est très fréquente à l'arrêt du traitement et la toxicité neurologique périphérique est un frein à une utilisation prolongée, en particulier chez le sujet âgé (75).

L'azathioprine (Imurel®) administrée à la posologie de 100 à 150 mg/j permet d'obtenir une réponse dans plus de 50 % des cas après plusieurs mois de traitement (160). Seul un traitement prolongé de 12 à 18 mois au minimum peut faire espérer une rémission persistante.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) administré per os est également efficace mais ses effets secondaires potentiels sont plus sévères, avec un risque élevé de toxicité vésicale, d'aménorrhée définitive, et surtout d'induction de néoplasie. L'administration mensuelle de cyclophosphamide à forte dose permettrait d'obtenir plus de 60 % de réponses complètes (161).

La ciclosporine a été rapportée comme efficace dans plusieurs études portant sur de faibles effectifs de patients (162). Le coût du produit et sa toxicité potentielle, notamment rénale, doivent le faire réserver aux PTI sévères.

Des résultats intéressants ont également été rapportés avec le mycophénolate mofétil, dont le mode d'action est proche de celui de l'azathioprine (163).

Des polychimiothérapies contenant du cyclophosphamide ou l'association de plusieurs immunosuppresseurs ont été également proposées (164).

Leurs indications relèvent d'un avis spécialisé auprès du centre de référence ou du réseau de compétence(85).

j- L'autogreffe de la moelle osseuse :

L'autogreffe de moelle consiste à administrer de fortes doses de cyclophosphamide après recueil de cellules souches CD34+ qui seront réinjectées après la chimiothérapie. Le taux d'efficacité est d'environ 45 % sur de petites séries, mais avec la possibilité de survenue d'accidents infectieux fatals(85).

k- La Transfusion des plaquettes :

Elles ne sont justifiées que dans les cas les plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel, combinées à une corticothérapie IV et à une perfusion d'IgIV dans le but d'interrompre un saignement majeur et menaçant. Les plaquettes transfusées sont vouées à une destruction périphérique rapide(85) .

l- Traitements adjuvants :

L'acide tranexamique :

Cet agent hémostatique peut-être utile, notamment en cas de règles abondantes chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L. Par voie orale, chez l'adulte : la dose est selon les cas à traiter de 2 à 4 g/24h à répartir en 2 ou 3 prises (soit 4 à 8 comprimés par jour). Chez l'enfant, la dose est de l'ordre de 20 mg/kg/jour(85).

Minirin® (acétate de desmopressine)

Il permettrait de diminuer les saignements muqueux. Il est nécessaire d'avoir au préalable éliminé une maladie de Willebrand de type IIb(85).

3- Les indications thérapeutiques :

a- Abstention thérapeutique avec une surveillance biologique et clinique :

En cas de thrombopénie modérée (plaquettes > 30G/L) et asymptomatique, les patients atteints de PTI n'ont habituellement pas besoin d'être traités.

Ce seuil peut être augmenté (à un seuil à définir par le médecin spécialiste) :

- En cas de comorbidité.
- En cas de prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (antiagrégant plaquettaire, anticoagulant).
- Chez le sujet âgé.
- En cas de nécessité d'acte chirurgical.
- En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement (85).

Tableau 18 : Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie (85)

Détartrage dentaire	≥ 20-30G/L
Extractions dentaires	≥ 30G/L
Anesthésie dentaire régionale	≥ 30G /L
Chirurgie mineure	≥ 50G /L
Chirurgie majeure	≥ 80G/L
Neurochirurgie majeure	≥ 100G /L

b- Les indications pour un traitement au cours du PTI :

Un traitement est proposé au cours du PTI dans les cas suivants :

- Nombre de plaquettes < 30G/L avec saignement ou en cas de risque hémorragique.
- Nombre de plaquettes < 50G/L et prise d'un traitement perturbant l'hémostase : antiagrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 60 ans.
- Avant un geste chirurgical.
- En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement (85).

c- Traitements de première ligne :

Les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie < 30G/L avec saignement ou risque de saignement. Ces traitements ont un effet limité dans le temps et ils n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI (85).

c-1- La corticothérapie :

-Prédnisone : (la prednisolone doit être évitée en raison d'une moins bonne biodisponibilité) :

Les corticoïdes sont le traitement de première ligne. Chez l'adulte, on utilise la prédnisone à 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines que l'on peut arrêter en quelques jours. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70 % de réponse en moyenne), mais de manière transitoire, et ils n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc à éviter car elle est grevée d'un risque élevé d'effets secondaires sans bénéfice sur le pronostic à long terme. Les corticoïdes sont ainsi très rarement indiqués au cours du PTI chronique, sauf pour faire augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes lorsque la thrombopénie est

symptomatique. La prise au long cours de corticoïdes doit être réservée aux seules formes hémorragiques réfractaires à tous les autres traitements, avec recherche de la dose minimale efficace. La dose ne devra alors pas dépasser 0,15 mg/kg/j. Il n'y a pas lieu de traiter préventivement l'ostéoporose cortisonique en cas de traitement corticoïde de moins d'1 mois (85).

-Dexaméthasone per os : Utilisée chez l'adulte à la dose de 40 mg/jour pendant 4 jours et chez l'enfant à celle de 10 mg/m²x2/j pendant 4 jours, elle a été proposée en alternative à la prédnisone mais aucune étude ne permet d'affirmer la supériorité d'un tel schéma d'administration(85).

-Méthylprednisolone par voie veineuse : Utilisée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour à J1 +/- J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas, mais avec un effet très transitoire, ce qui invite à prescrire au décours une cure de prédnisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours.

c-2- Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses Chez l'adulte :

Elle est indiquée uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes :

- saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie de novo
- traitement des accidents hémorragiques aigus graves des formes chroniques chez un patient connu comme étant cortico-résistant.
- -Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient corticorésistant.
- Contre-indication aux corticoïdes : diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection en cours.

c-3- Perfusion intraveineuse d'Anti-D :

Peu utilisée en raison du manque de disponibilité du produit, ce traitement n'est utilisable que chez les patients qui sont Rhesus D(+), non anémiques et non splénectomisés (68).

d- Traitements d'urgence :

Les traitements d'urgence au cours du PTI sont réservés aux patients nécessitant une remontée rapide du nombre des plaquettes (saignements mettant en jeu leur pronostic vital : saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif ou des voies génito-urinaires, par exemple) ou en préparation à une intervention chirurgicale urgente. Dans ces situations, les traitements de première ligne doivent être utilisés en combinaison : IgIV et corticoïdes à forte dose par voie veineuse, voire anti-D et vincristine pour certains, et en y associant des transfusions de plaquettes sans oublier les mesures générales ; notamment :

- Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie.
- -Suspendre les traitements antiagrégants ou anticoagulants dans la mesure du possible.
- Contrôler la pression artérielle.
- Eviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, etc) (85).

e- Traitement du PTI après 3 mois d'évolution :

L'objectif des traitements de seconde ligne est de maintenir un nombre de plaquettes $> 30 \times 10^9 /L$ voire $> 50 \times 10^9 /L$ en cas de traitements antiagrégants et/ou anticoagulants concomitants et chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidité associée. Un nombre de plaquettes plus bas peut parfois être toléré, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques, en

particulier si le patient est connu comme étant répondeur à la corticothérapie, ce qui permet alors d'augmenter rapidement et transitoirement le chiffre de plaquettes en cas de survenue d'un saignement ou si le contexte l'exige (intervention chirurgicale programmée par exemple).

Chez environ 10 % des patients atteints de PTI, le nombre de plaquettes ne leur permet pas d'avoir une hémostase normale après plusieurs lignes de traitement médical et la splénectomie. Dans cette situation, le pronostic peut être sévère, avec une mortalité pouvant atteindre 10 %. Un certain nombre de traitements sont alors possibles ; leurs indications relèvent d'un avis spécialisé.

Les différentes recommandations disponibles laissent un large choix quant aux traitements possibles face à un PTI persistant ou chronique (85,165,166).

Les études populationnelles françaises récentes ont montré un léger recul du recours à la splénectomie entre 2009(202 splénectomies) et 2012 (175 splénectomies) (167). Le rituximab était le traitement de deuxième ligne le plus utilisé entre 2009 et 2011 chez l'adulte quel que soit l'âge, et la classe des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine représentait dès leur commercialisation le troisième traitement non corticoïde le plus utilisé durant la première année suivant le diagnostic (168).

Dans notre étude, tous nos patients ont été traités par corticostéroïdes en 1^{ère} intention, il est de même dans la série de Dr. KOUHEN (69)et dans la série de Dr. OLAGUI SMITH (72).

Une réponse est survenue chez 73.33%. Il s'agit d'une réponse complète chez 30% des cas, et d'une réponse partielle chez 43.33% des cas.

Dans la littérature, la corticothérapie permet une normalisation du taux des plaquettes dans 60% des cas (75).

Une rechute est survenue chez 45.45% des patients répondeurs (33.33% des cas), dans la littérature la rechute survient chez 70% des patients répondeurs (120,121).

En étudiant les différentes caractéristiques des patients ayant eu une bonne réponse à la corticothérapie, nous avons remarqué une meilleure réponse chez les patients ayant un âge moyen entre 40 et 60 ans, un taux de plaquettes entre 10000/mm³ et 50000/mm³ et ayant reçu la corticothérapie orale d'emblée en 1^{ère} intention.

La reprise de la corticothérapie après échec ou rechute n'a pas montré de bons résultats comme ce qui est décrit dans la littérature (123).

Le recours à la splénectomie était chez 56.66% de nos patients avec une réponse sans rechute chez 76.47% des cas. Ce chiffre est comparable aux données de la littérature où on rapporte que la splénectomie est efficace chez 65% des patients atteints de PTI (135).

La corticothérapie reçue après rechute ou échec de la splénectomie a montré son efficacité dans 25% des cas (1 cas sur 4).

Le recours au Rituximab dans notre étude était uniquement chez 3 patients (10%), il a été efficace chez 2 cas sur 3 (une patiente décédée dans un contexte de sepsis sévère). L'efficacité du Rituximab est de 50% dans la littérature (85).

Tableau 19 : Tableau comparatif (Modalités thérapeutiques et aspects évolutifs)
entre les différentes séries

	Série de Dr. OLAGUI SMITH (70)	Série de Dr. KOUHEN (69)	Notre série
Corticostéroïdes	100%	100%	100%
Réponse complète	42.9%	54.5%	30%
Réponse partielle	34.5%	19.5%	43.33%
Echec	22.6%	26%	26.66%
Rechute	-	18%	33.33%
Splénectomie	35.71%	9.8%	56.66%
Réponse complète	53.3%	80%	94.11%
Réponse partielle	23.3%	0%	0%
Echec	23.4%	20%	5.88%
Rechute	0%	20%	17.64%
Rituximab	0%	17.64%	10%
Réponse complète	-	55.5%	66.66% (un décès)
Réponse partielle	-	11.1%	0%
Echec	-	33.3%	0%
Rechute	-	11.11%	0%

III- Schéma résumant les modalités thérapeutiques et les aspects évolutifs dans notre étude (Figure 25) :

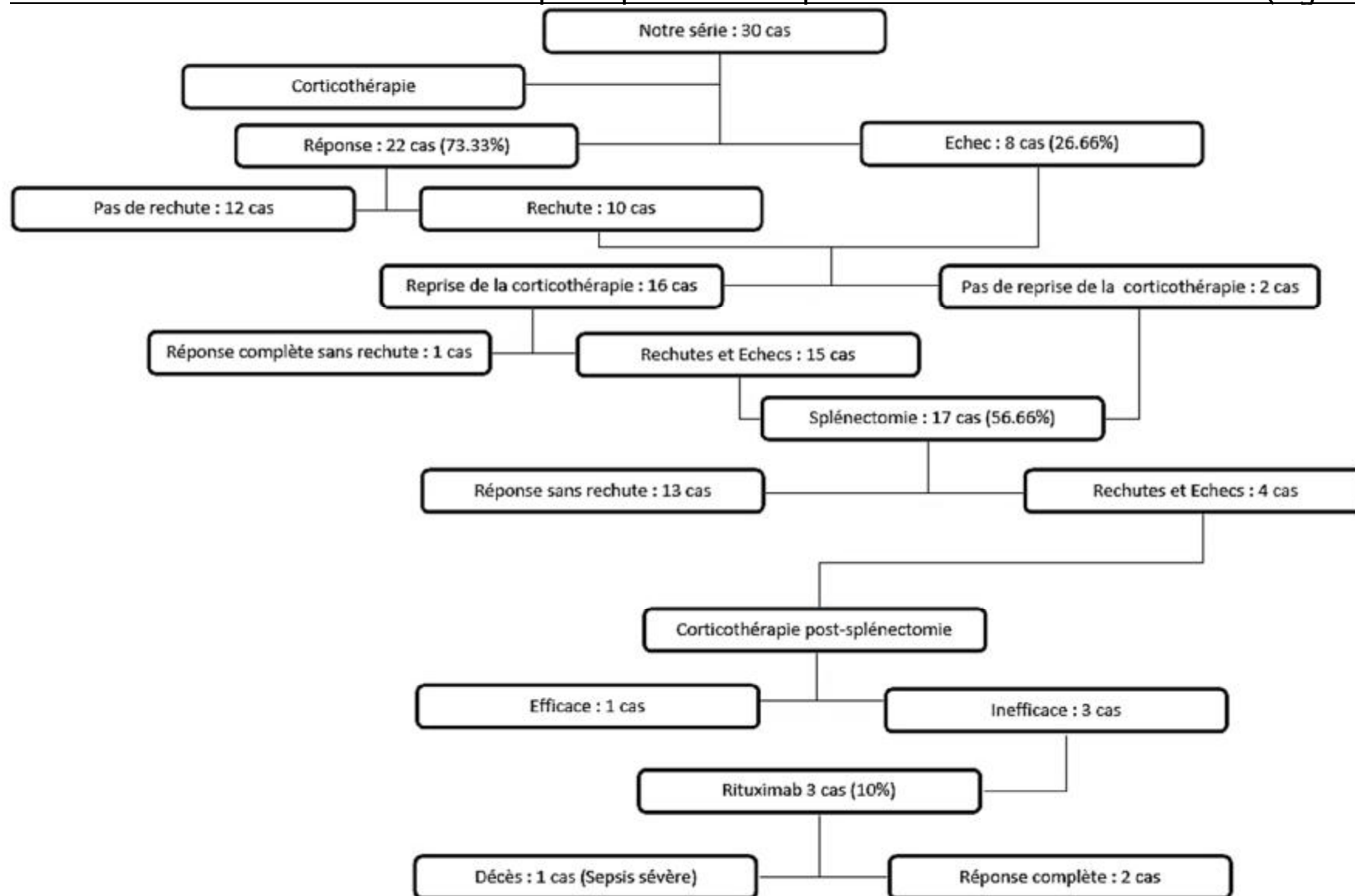


Figure 25 : Schéma résumant les modalités thérapeutiques et les aspects évolutifs dans notre série.

G- Suivi du PTI

I-Objectifs du suivi :

Les objectifs du suivi du PTI sont :

- Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse, aggravation/progression puis maintien de la rémission).
- Dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes.
- Limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements.
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles (85).

II- Rythme et contenu des consultations :

La fréquence de suivi doit être adaptée à l'état clinique. Chez les patients stables avec ou sans traitement (plaquettes supérieures à $30 \times 10^9 /L$), la surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant peut être envisagée au rythme de tous les 2 à 3 mois (85).

1- Suivi du PTI :

La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par le terrain, l'importance de la thrombopénie et l'existence de signes hémorragiques et peut aller d'une surveillance très rapprochée (1 à 2 fois par semaine en période instable pour surveiller l'efficacité d'un traitement nouvellement institué chez un patient ayant une thrombopénie profonde symptomatique) jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable.

Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser une NFS en cas de saignement ou avant chaque manœuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire) (85).

2- Suivi du traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs :

Le suivi comprend :

- kaliémie, calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun.
- dosage pondéral d'Ig G, A, M et, pour certains, phénotypage lymphocytaire(90).

H- Qualité de vie et éducation thérapeutique :

I-L'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et à favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales (85).

Elle est assortie d'une information pouvant en particulier porter sur :

1- Les précautions simples qui peuvent éviter la survenue de saignements plus graves :

- Eviter la pratique de tous les sports violents ainsi que toute activité où il existe un risque important de traumatisme, ainsi que la plongée sous marine.
- Ne pas prendre d'aspirine ni aucun médicament contenant de l'aspirine. De même, la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est

déconseillée. En revanche, en cas de douleur, la prise de paracétamol est sans risque.

- D'une manière plus générale, le patient doit signaler à son médecin la présence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament.
- Les soins dentaires doivent être prudents et encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde.
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.
- Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste, sauf les rappels de vaccination antipneumococcique par le pneumo23® chez les splénectomisés, dont l'intérêt n'est pas contestable.
- Eviter la consommation d'alcool en quantité importante.
- Une information par le médecin spécialiste est souhaitable si une grossesse est envisagée.
- Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin qu'il puisse proposer la solution la plus adaptée à chaque cas. (85)

2- Le patient devra connaître les signes annonciateurs d'une hémorragie grave, dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence :

- Purpura important et extensif.
- Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent.
- Saignements spontanés des gencives ou dans la bouche.
- Sang dans les selles ou dans les urines.
- Mal de tête inhabituel par son intensité ou sa durée.
- Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots.
- Hématomes importants pour des traumatismes minimes. (85)

II-La qualité de vie des patients atteints de PTI :

1- Pourquoi étudier la qualité de vie des patients atteints de PTI ? :

Au-delà du taux de plaquettes qui reste le critère majeur d'efficacité d'un traitement, il y a un retentissement majeur sur la qualité de vie, d'un nombre important de paramètres liés au PTI : les variations du taux de plaquettes peuvent être source d'anxiété, les manifestations hémorragiques considérées comme non graves par le médecin peuvent avoir un impact considérable sur la vie sociale du patient qui a peur de saigner du nez. Les patients peuvent développer une image corporelle négative devant les ecchymoses, la prise de poids, les lipodystrophies, la virilisation (169).

De plus, les bilans et les hospitalisations répétées, la contrainte du régime recommandé pour une corticothérapie, la crainte des infections, l'altération de l'activité professionnelle ou scolaire, doivent également être pris en compte dans la démarche thérapeutique (169).

Le but du traitement du PTI doit aller alors, au-delà d'éviter les saignements mais bien améliorer la qualité de vie en limitant les effets indésirables des traitements, la « médicalisation » (bilans, consultations, hospitalisations) et les contraintes (régime,...). Cette amélioration de la qualité de vie nécessite l'utilisation d'outils adaptés (170).

2- Les outils d'évaluation de la qualité de vie :

Le questionnaire SF-36 (*Short-Form 36-items*) est un autoquestionnaire non spécifique proposé au patient pour évaluer sa qualité de vie et portant sur huit domaines : le patient est interrogé sur son état de santé physique, son moral, ses douleurs physiques, le retentissement social de sa maladie...

Utilisé dans d'autres maladies chroniques, il a été proposé à des patients atteints de PTI sévère et multitraités issus de trois centres de référence américains (171).

Pour la plupart des domaines, les résultats étaient moins bons que dans la population générale, ainsi que chez les patients traités par rapport aux non traités (rôle du traitement ou maladie plus grave ?). Ils étaient moins mauvais que chez les patients atteints de polyarthrite ou de cancer mais similaires aux résultats observés chez les diabétiques (171).

À côté de ces échelles utilisables dans toute maladie chronique, des outils plus spécifiques du PTI ont été développés (170).

Ainsi, les travaux de Mathias *et al.*, menés à l'occasion d'une étude ouverte visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du romiplostim, ont abouti à l'élaboration de l'« ITP-PAQ » (*Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*), questionnaire constitué de 10 échelles de qualité de vie et 44 items explorant les conséquences physiques (fatigue, complications hémorragiques, effets secondaires des traitements), les conséquences psychologiques (peur de saigner, peur des infections, image corporelle négative en rapport avec les ecchymoses, la prise de poids, la virilisation), les conséquences sur la vie sexuelle, l'activité sociale et professionnelle [7,9]. Élaboré à partir des données de la littérature, de rencontres avec des groupes de patients et de l'opinion d'experts, il apporte plus d'informations sur les symptômes liés au PTI et sur le retentissement professionnel que le SF-36. Les plaintes les plus fréquentes rapportées dans l'ITP-PAQ sont éloquentes : la fatigue concerne 93 % des patients, les effets secondaires des traitements 87 %, la peur, le stress et l'anxiété 73 %, le retentissement professionnel 87 % avec 67 % d'absentéisme, le retentissement sur la sexualité dans 67 % des cas (169).

Les auteurs proposent un modèle conceptuel dans lequel le PTI est source de symptômes (épisodes hémorragiques, fatigue, ...) et de complications iatrogènes (corticoïdes, ...) qui vont déterminer la qualité de vie (169). Ce type d'évaluation est forcément subjectif, mais permet de rappeler l'importance d'une prise en charge globale du patient (170).

CONCLUSION

Le PTI est la cytopénie autoimmune la plus fréquente de l'adulte.

Son incidence annuelle varie de 1.6 à 3.9 pour 10⁹ habitants chez les adultes.

Le PTI survient chez les 2 sexes avec une légère prédominance féminine. Il touche tous les âges avec un pic majeur après 60 ans.

La principale manifestation clinique du PTI est le saignement cutanéomuqueux. Les hémorragies sévères sont rares. Aucun examen ne peut confirmer le diagnostic de PTI. IL s'agit alors d'un diagnostic d'élimination. On retient le diagnostic de PTI devant une thrombopénie <100000/mm³ après exclusion de toutes les autres étiologies possibles.

La physiopathologie du PTI est complexe : elle fait intervenir à la fois une réponse immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'un défaut de production médullaire, d'où la diversité des voies thérapeutiques.

Les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses dans les formes les plus sévères constituent le traitement de 1^{ère} lignée.

La splénectomie reste le traitement de référence du PTI chronique.

Les anticorps anti CD20 ont trouvé leur place dans le traitement du PTI chronique. Leur efficacité a été prouvée.

Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ont montré des résultats très positifs dans différentes études, notamment dans le traitement des formes réfractaires du PTI.

A travers l'étude réalisée, on peut retenir que dans notre contexte, le PTI est une pathologie qui touche les 2 sexes avec une prédominance féminine, et tous les âges avec une fréquence plus importante pour les patients entre 40 et 60 ans. Il se manifeste essentiellement par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Le traitement de 1^{ère} lignée repose sur la corticothérapie qui donne une réponse chez la majorité des cas. En revanche, les rechutes, les formes réfractaires et corticodépendantes sont fréquentes. Le recours à la splénectomie est fréquent après un an d'évolution. Elle constitue le traitement de référence des formes chroniques. L'utilisation des anticorps anti CD20 a montré son efficacité mais reste limité à cause de son cout élevé.

RESUMES

Résumé

- Introduction et objectifs :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la cytopénie autoimmune la plus fréquente de l'adulte. Il est défini par une thrombopénie inférieure à $100.000/mm^3$ en l'absence de toute autre cause et / ou maladie associée.

Le traitement du PTI est difficile en raison de la fréquence des rechutes. Les lignes thérapeutiques utilisées comprennent essentiellement : les corticoïdes, la splénectomie, les AC anti CD20 et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.

Le but de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du PTI et identifier les paramètres associés à une bonne réponse aux traitements.

- Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 30 patients pris en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sur une période de 5 ans allant de Janvier 2012 à Décembre 2016.

- Résultats :

Il s'agit d'une population d'un âge moyen de 42 ans, avec des extrêmes allant de 18 ans à 80 ans. Le sexe ratio femme / homme est de 1.7.

Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome hémorragique dans 100% des cas. Il s'agit le plus fréquemment de purpura cutané (pétéchial et échyмотique) dans 73.33% des cas. Nous avons retrouvé 7 cas d'hémorragies viscérales.

Les corticoïdes, qui constituent le traitement de 1^{ère} lignée ont été utilisés chez tous nos patients sous forme de bolus de solumedrol, la dexaméthasone, et la prednisone par voie orale.

Une réponse est observée chez 73.33% des patients. Il s'agit d'une réponse complète dans 30% des cas, et d'une réponse partielle dans 43.33% des cas. Une rechute est survenue dans 33.33% des cas.

Les critères de meilleure réponse constatés sont : l'âge entre 40 et 60 ans, un taux de plaquettes au diagnostic entre 10000/mm³ et 50000/mm³ et la prednisone par voie orale en 1^{er} lignée. La reprise de la corticothérapie après échec ou rechute n'a pas montré de bons résultats.

La splénectomie a été réalisée chez 17 patients, dont 14 (76.47%) ont présenté une rémission complète.

La corticothérapie après rechute ou échec de la splénectomie était efficace dans 25% des cas.

Le Rituximab a été utilisé chez 3 patients (10%) selon le schéma de 4 injections hebdomadaires de 375mg/m² avec 2 bonnes réponses (une patiente décédée dans un contexte de sepsis sévère avant la 4^{ème} injection)

- Conclusion :

Les taux de rechute et d'échec à la corticothérapie restent importants et imposent alors le recours à d'autres lignées thérapeutiques.

La splénectomie reste le traitement de référence du PTI chronique.

Le rituximab trouve sa place dans le traitement de PTI chronique. Son efficacité a été prouvée. Son utilisation reste limitée dans notre contexte à cause de son coût élevé.

Summary

- Introduction and purposes:

The immune thrombopenic purpura (ITP) is the adults' most frequent autoimmune cytopenia. It is defined by a plate number less than $100000/\text{mm}^3$ in the absence of any other cause and/ or associated disease.

The treatment of ITP is not fully codified yet, the therapeutic lines include essentially: corticosteroids, splenectomy, the anti CD20, agonists of thrombopoietin receptors.

The aim of this study is to examine the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary aspects and to identify the parameters associated to a good response to treatments.

- Materials and methods:

We performed a retrospective study of 30 patients in the Internal medicine department of the Moulay Ismail hospital in Meknes over a 5-years period from January 2012 to December 2016.

- Results:

It affects adults that are 42 years old in average, with extremes ranging from 18 years to 80 years, and the gender ratio of women to men is 1.7.

The diagnosis referred to the presence of a haemorrhagic syndrome in 100% of the cases. Most frequently Cutaneous Purpura (petechial and ecchymotic) in 73.33% of the cases, 7 cases of visceral hemorrhage has been found.

Corticosteroids, which is the first line of treatment, have been used in all our patients in the form of bolus Solu-Medrol, dexamethasone and prednisone taken orally.

A response was observed in 73.33% of patients, a full response in 33% of cases and a partial response in 43.33% of cases, a relapse occurred in 33% of cases.

The best response has been observed in patients between 40 and 60 years of age, a platelet rate of between 10,000 / mm³ and 50,000 / mm³ at diagnosis, and treated as first line in the form of oral corticosteroid therapy from the outset.

Resumption of corticosteroid therapy after failure or relapse did not show positive results.

Splenectomy was performed on 17 patients, 14 of whom (76.47%) had complete remission.

Corticotherapy received after relapse or failure of splenectomy has shown its effectiveness in 25% of cases.

Rituximab was used on 3 patients (10%) on a 4-weekly pattern of injections, using 375mg / m². two positive responses were observed (one patient died in a severe sepsis situation before the 4th injection).

- conclusion:

ITP is an autoimmune disease that affects an average age-predominantly female population.

The rates of relapse and failure of corticosteroid therapy remain high and require other therapeutic lines.

Splenectomy remains the primary treatment for chronic ITP.

Rituximab has its place in the treatment of chronic ITP, its effectiveness is proven, however, its use is limited in our context due to its high cost.

مطبق

مقدمة وأهداف:

تعرفو فيقظيلة طد فيجلته ناعية، هض الخليا ذاتيالم ناعية لأكثرًا ننتشلء نللبلالغين و هي عيلة ة عن نهس في عدظله فأنح (قل من 100.000 فيالمليمتو المكعب) في غيب سب آخرأو/و هض موتبط. علاجهار و خاضعلا تفاق إليوم ناهذا.

و العلاجلالمستعملة أساسا هيالستروويدت، استئصال الأطحال، مضادك ص د 20 و منبهلمستقبلات التو و موبو و يتين إلىهدف من هذا العمل هو راسةلاجو البوبا نية،السروية،شبهالسروية العلاجيوة التطور ية هذا الهض، و كذلك يد المعلمتالموتبطة لاسدجالبلج يدة للعلاج.

الأدوية والمنهج:

قم نابوراسللمتعدادية شملت 30 هو ايضا تمعلاجهم في صلحة الطالباط ني مستش في مولاييدماعيل بمكنل، في الة قولقممودة ما بينينا و 2012 و دجنو 2016.

النتائج:

وراسدنا شملت ية مرالساك نهتو وسطموها 42سنة، و يواوح ما بين 18 و 80سنة،نسبلا نساء إليو جال تساوي

1,7

اقترح التشخيص عن طويقو و متملاز لمنقرا فيته نجمع يع الموضى و هي عيلة عرف و يجلادية في أغلب الحالات (73,33%) كمتاو جد 7 حالئلذف الحشوي.

الستروويدت، والتي تكون العلاج لأولي استعملت لانهم يع الموضى على شكل بلعلاسولوميدرو واليوكساميتازون، الويد نيز و لون عن طويقالقم.

لوحظللاستجابة لدى 73,33% من الموضى، موزعته يرلستجابيلكماملة في 30% من الحالات، استجابيل نية في 43,33% نهها، كما عدل انتكلل في 33,33% من الحالات.

لاحظنا أن ألسن معدللاستجابة كان عدد الموضى الذين توارو عمل هم بين 40 و 60سنة، و لدهم معظله فأنح عدد التشخيص بين 20.000 و 50.000 فيالمليمتو المكعب أخذ و للستروويدت عن طويقالقم مباشرة كعلاج أولي. استئصال الأطحال هو أيضا و لستجابة 14 حالة 76,47% هذا العلاجل فكماملة.

الستروويدت المتلقاة بلعلا نتكاسة أو فشل استئصال الأطحال أبدتفجلدها في 25% من الحالات.

الريتوكسيمبلاستعمل لدى 3 مريضى 10% عبل ة عن 4 قن سبوعية (357مليغرام في المتو المربع) وحققت استجابة كاملة في حالتين (فاة الحالة الثالثة فيدياق تسد ممحا دقب اللد قنة الابعة)

خاتمة:

الو ريفقلا يلة طلف بحالته ناعية هي مرض ذاتي المناعية، صيد في الغللسا كنمق وسطة العموم، مع نشل هأكثوبين الإنت.

معدلات الانتكالا فشلهت وويدت تظله همة وتستو جلال جوء إلى علاجت أخرى.

يظل استئصال الطحال العلاج لأساسي للحالات المزمنة.

لوريتوكسيمبلاستعمله ضمن علاج الحالات المزمنة، حيث تم إثباته، لكن استعماله يظل محدودا نظرا لتكادفت الخالية.

ANNEXES

Annexe1: Fiche d'exploitation:

Fiche d'exploitation N° :

Identité	<p>-Nom et prénom :</p> <p>-Age :</p> <p>-Sexe :</p> <p>-N° de dossier : -</p> <p>Téléphone :</p> <p>-Lieu de résidence :</p> <p>-Couverture sociale :</p>	
ATCD	<p>Généraux</p> <p>Tuberculose <input type="checkbox"/></p> <p>Diabète <input type="checkbox"/></p> <p>Tabagisme chronique <input type="checkbox"/></p> <p>Manifestations cardio-vasculaires <input type="checkbox"/></p> <p>Autres :.....</p> <p>Génico-obstétricaux :</p> <p>Autres :</p> <p>.....</p>	<p>HTA <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>ATCD de transfusion <input type="checkbox"/></p> <p>Comportement à risque <input type="checkbox"/></p> <p>Pathologie connue :</p> <p>Hépatopathie <input type="checkbox"/></p> <p>Néphropathie <input type="checkbox"/></p> <p>Entéropathie <input type="checkbox"/></p> <p>Maladie de système <input type="checkbox"/></p>

Circonstances de découverte Et signes cliniques	+Mode de révélation : (date :) Fortuite Syndrome hémorragique +SdTumoral +Sd fébrile +Examen du fond d'œil +Autres RC	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> -Saignement cutané : Ecchymose <input type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> -Saignement muqueux : Gingivorragies <input type="checkbox"/> Epistaxis <input type="checkbox"/> -Saignement digestif : Méléna <input type="checkbox"/> Rectorragies <input type="checkbox"/> Hématémèse <input type="checkbox"/> -Saignement neuroméningé <input type="checkbox"/> -Hématurie <input type="checkbox"/> -Ménometrorragies <input type="checkbox"/> à Score Hémorragique= ADP <input type="checkbox"/> SMG <input type="checkbox"/> HMG <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
--	--	--

<p>3^{ème} lignée :</p> <p>-Délai par rapport à la 2^{ème} lignée :..... :.....</p> <p>-Indication :</p> <p>+Corticodépendance <input type="checkbox"/></p> <p>Seuil :.....</p> <p>+Corticorésistance <input type="checkbox"/></p> <p>+Rechute après arrêt <input type="checkbox"/></p> <p>Délai :.....</p> <p>+Autre :.....</p>	<p>-Corticothérapie</p> <p>+Bolus <input type="checkbox"/> -Type :..... -Dose :..... -Durée :.....</p> <p>+C.O <input type="checkbox"/> -Type :..... -Dose :.....</p> <p>-Romiplostim <input type="checkbox"/> - Dose :..... -Protocole :.....</p> <p>-Splénectomie <input type="checkbox"/></p> <p>-Rituximab <input type="checkbox"/></p> <p>->Evolution :</p> <p>Réponse complète <input type="checkbox"/></p> <p>Réponse partielle <input type="checkbox"/></p> <p>Echec <input type="checkbox"/></p> <p>->Délai de réponse (jours)</p> <p>RC :</p> <p>RP :</p>
--	---

RÉFÉRENCES

1. François Lefèvre. Thrombopénie autoimmune. Revue du Praticien, 2001, N°51 :1558-1563.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113:2386-93.
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) et la Société française d'hématologie. Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en hématologie. Purpura thrombopénique auto-immun. Décembre 2004.
4. Godeau B. Purpura thrombopénique immunologique:physiopathologie et traitement. Transfus Clin Biol 2009;16:101-5.
5. Lmbach.P, Kuhne.T, Signer.E.Historical aspects and present Knowledge of ITP.British Journal of Hematology 2002, 119: 894-900.
6. Bierling Ph. le PTAI chronique de l'adulte physiopathologie, pronostic et traitement. Ann. Med. Intern 1989; 133, N° 6: 425-436.
7. Troland CE, Lee FC. Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with ITP that reduces that number of blood platelets. Journal of the American medical association 1938, N°111: 221-226.
8. Bierling P. Purpura thrombopénique immunologique.Dreffus B, Ed l'hématologie Flammarion médecines\ sciences 1992: 1178\96.
9. Van Leeuwen EF, Van Der Ven JTH. Specificity of auto antibodies in auto immune thrombocytopenia. Blood 1982, N°59, 23-26.
10. Kiefel V, santoso S, Weisheit M. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. Blood 1987, N°70:1722-1726.

11. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-14.
12. Forster CB Zhus, Erichsen. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood immune TP: a pilot study. *British Journal of Hematology* 2001, N°113:596-599.
13. Tamary H, Kapliasky C, Levyl. Chronic ITP: long term follow-up. *Acta paediatrica* 1994, N°83: 931-934.
14. Fehr J, Hofman V, Kappers U. Transient reversal of thrombocytopenia in ITP by high-dose intravenous gammaglobulin. *NEJM* 1982, N°306: 1254-1258.
15. GROUPE D'ÉTUDE DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES (GECAI). Le purpura thrombopénique immunologique. 2007, 1-8.
16. JANDROT-PERRUS M, NURDEN P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *Revue de médecine interne*. 2010, 31S, S319-S323.
17. <http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/bouamoud/Chap2.pdf> [Consulté en 2012-2013].
18. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
19. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:511-4.
20. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.
21. S. Audia et al. / *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 350-357.
22. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, et al. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:3616-22.

23. Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, et al. Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes. *Tissue Antigens* 1985;26:132–7.
24. Maia MH, Peixoto Rde L, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa Pdo S, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol* 2009;70:179–83.
25. Castro V, Oliveira GB, Origa AF, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Thromb Haemost* 2000;84:360–1.
26. Thude H, Gatzka E, Anders O, Barz D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang* 1999;77:149–53.
27. Wu KH, Peng CT, Li TC, Wan L, Tsai CH, Lan SJ, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005;128:849–52.
28. Atabay B, Oren H, Irken G, Kizildag S, Tunali S, Turker M, et al. Role of transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:885–9.
29. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol* 2006;18:263–75.
30. Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Muhle C, Martinez-Gamboa L, et al. Highlevel serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007;136:309–14.

31. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:557–73.
32. Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier JP. Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood* 2004;104:2102–6.
33. Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Preat V, et al. Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2005;4:247–52.
34. Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:206–11.
35. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231–40.
36. Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N, Bierling P. Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 1996;103:19–23.
37. Zhang W, Nardi MA, Li Z, Borkowsky W, Karpatkin S. Role of molecular mimicry of hepatitis C-virus (HCV) protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009 Apr 23;113:4086–93.
38. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:212–8.
39. Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. *Hepatol Res* 2002;24:23.

40. Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, et al. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2516–20.
41. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1024–32.
42. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the antiplatelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009;7: 322–9.
43. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123–4.
44. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146: 25–33.
45. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110:2924–30.
46. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar1703.pdf> [Consulté en 2012-2013].
47. Fillion MC, Proulx C, Bradley AJ, Devine DV, Sekaly RP, Decary F, et al. Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow-derived cells. *Blood* 1996;88:2144–50.

48. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133:775–87.
49. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med* 2006;203: 1693–700.
50. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007;13:108–16.
51. Askenasy N, Kaminitz A, Yarkoni S. Mechanisms of T regulatory cell function. *Autoimmun Rev* 2008;7:370–5.
52. Andersson PO, Olsson A, Wadenvik H. Reduced transforming growth factor-beta1 production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;116: 862–7.
53. Sylvain Audia. Etude physiopathologique de la reponse immunitaire au cours de la throm- bopenie immunologique (purpura thrombopenique immunologique). Sciences agricoles. Uni- versite de Bourgogne, 2010. Francais. <NNT : 2010DIJOS073>. <tel-00687984>.
54. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364–9.
55. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500–6.
56. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 2008;112:1078–84.

57. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-56.
58. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
59. KHELLAF M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*. 2010, 31, 329-332.
60. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308-15.
61. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-80.
62. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145:235-44.
63. Moulis G, Germain J, Adoue D, Beyne-Rauzy O, Derumeaux H, Sailler L, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med* 2016;32:e21-2.
64. Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie* 2014;69:437-48.
65. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;36:411-7.

66. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30:616–24.
67. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909–13.
68. Moulis G, Comont T, Germain J, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Clinicalepidemiology and first-line treatment in immune thrombocytopenia adults. Results of the Carmen Prospective Cohort. *Blood* 2015;126:3473 [abstract].
69. PROFESSEUR BONO WAFAA, LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE Étude rétrospective à propos de 61cas, par Docteur Kouhen Nisrine, 2013.
70. Mme. N. BENKIRANE AGOUMI, Le purpura thrombopénique immunologique, revue de la littérature et aspects diagnostiques, a propos de 32 cas chez l'adulte, par M Youssef Benabdejlil, 2009.
71. Moulis G, et al. Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Med Interne* (2017).
72. Pr Adnaoui, Analyse rétrospective de 84 cas de patients atteints de purpura thrombopénique auto immun, par M OLAGUI SMITH Mohamed, 2004.
73. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006; 76: 210-6.
74. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-8.
75. Godeau B., Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-020-C-10, 2008.

76. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104: 956-960.
77. GEORGE JN, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998, 129, 886-890.
78. KHELLAF.M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique et actualités : Hôpital Henri MONDOR Service de Médecine Interne ; Cytopénies Auto-immunes ; *NEJM* 2007 :3-11.
79. Douglas B, Cines MD, Victor S Blanchette. ITP, *NEJM* 2002, vol 346, N°13: 995-1008. *Hématologie*, 13-020-c, 1997, N°10 : 8p.
80. NAKULL-AQUARONNE D., EI-YAKINE A., STARK B., BAYLE J. Les pièges de la numération automatique des plaquettes. *Revue française des laboratoires* 2002 ; 347 : 21-25.
81. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101(1): 71-7.
82. GODEAU B. & VARET B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext. 2010.
83. PETITPIERRE S. et al. Utilité de la recherche d'autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Revue de médecine suisse.* 2009, 5, 823-831.
84. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
85. HAS / Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades Octobre 2009.

86. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
87. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999;106:430-4.
88. Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997;97:547-50.
89. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004:390-406.
90. Kunishima S, Saito H. Congenital macrothrombocytopenia. *Blood Rev* 2006;20:111-21.
91. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004;124:567-76.
92. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:838-45.
93. Murrin RJ, Murray JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2006;20:51-60.
94. Coppo P, Veyradier A, Monge M. Purpura thrombotique thrombocytopenique acquis idiopathique. Une maladie autoimmune à part entière. *Presse Med* 2006;35:1876-86.
95. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody feature (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic

- microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007;109:2815-22.
96. Sotto.J.J. Conduite à tenir devant une thrombopénie ; faculté de médecine de Grenoble. *Corpus medical* 2005; N°335: 565-704.
97. GODEAU B. et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008, 112, 4, 999-1004.
98. Score hémorragique d'après Khellaf et al, *Hematologica* 2005,90(6),829-32.
99. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:4003—8.
100. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174—80.
101. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141:683—8.
102. Proven.D. Fifty years of ITP: Management of refractory ITP in adults. *British Journal of Haematologie* 2002, N°118: 933-944.
103. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-11.
104. Arnal C, Piette JC, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Schaeffer A, et al. Severe autoimmune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: outcome and treatment in 67 patients. *J Rheumatol* 2002;29:75-83.
105. Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;119:354-8.

106. Godeau B, Piette JC, Fromont P, Intrator L, Schaeffer A, Bierling P. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997;98:873-9.
107. Berthou.C. Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) .(Item 335) *ECN* 2006 ; C (17): 1-87.
108. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
109. Bierling P, Bettaieb A, Oksenhendler E. Human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21:68-75.
110. LevineAM, ScaddenDT, Zaia JA, KrishnanA. Hematologic aspects of HIV/AIDS. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001: 463-78.
111. Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, Deforges L, Duval J, Dhumeaux D, et al. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 1995;23:635-9.
112. Bierling P. In: *Traité de Médecine*, P. Godeau. Paris: Médecine- Sciences. Flammarion. 1996 : 2573-76.
113. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicitmethods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
114. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospectivecohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*2016;101:1039-45.
115. Bertrand Godeau, *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - FÉVRIER 2013 -* 449 BIS.

116. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012;120:960-9.
117. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
118. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol* 2011;86:980-4.
119. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanism of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320:974-80.
120. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
121. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359:23-9.
122. Godeau B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P. High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids. *Am J Hematol* 1995;48: 282-4.
123. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated

- patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109: 1401-7.
124. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sang* 2004;86:8-14.
125. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0,5 and 1 g/kg b. w. *Br J Haematol* 1999;107:716-9.
126. Newland AC. Treatment of adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2002;359:4-5.
127. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005;90:829-32.
128. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic auto-immune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1993;82: 1415-21.
129. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch J. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291: 484-6.
130. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89: 2689-700.
131. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i. v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112:1076-8.

132. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 g/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489-94.
133. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:1532-7.
134. Godeau B, Oksenhendler E, Brossard Y, Bartholeyns J, Leaute JB, Duedari N, et al. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with a monoclonal anti-Rh (D) antibody. *Transfusion* 1996;36: 328-30.
135. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.
136. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003;120:1079-88.
137. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Longterm observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-42.
138. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005;80:95-100.

139. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440-3.
140. Caulier MT, Darloy F, Rose C, Camier G, Morel P, Bauters F, et al. Splenic irradiation for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura in patients with contra-indications to splenectomy. *Br J Haematol* 1995; 91:208-11.
141. Kimura F, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, et al. Long-term results of initial and repeated partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1323-6.
142. Godeau B, Bierling P. Persistance d'une rate accessoire après splénectomie pour purpura thrombopénique auto-immun : à propos de deux cas. *Rev Med Interne* 1991;12:28-31.
143. Sewify EM, Sayed D, Abdel Aal RF, Ahmad HM, Abdou MA. Increased circulating red cell microparticles (RMP) and platelet microparticles (PMP) in immunethrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2013;131:e59-63.
144. Fontana V, Jy W, Ahn ER, Dudkiewicz P, Horstman LL, Duncan R, et al. Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP. *Thromb Res* 2008;122:599-603.
145. Mahévas M, et al. Complications de la splénectomie au cours du purpura thrombopénique immunologique. Revue de la littérature et mesures de prévention. *Rev Med Interne* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.11.002>.
146. KHELLAF M. Les nouveautés thérapeutiques dans le purpura thrombopénique immunologique: les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 13-15.

147. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of longterm treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161-71, Erratum in: *Blood* 2009;113:4822.
148. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377(9763):393-402.
149. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118:4338-45.
150. Khellaf M, Viallard JF, Cheze S, et al. Intérêt de l'alternance des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (étude Switch) au cours du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Med Int* 2012;33(suppl1):S59-S60.
151. KUTER DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood*. 2007, 109, 4607-16.
152. MICHEL M. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine : actualités et perspectives. *Hématologie*. 2006, 12, 5, 305-314.
153. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009;114:3748-56.
154. Dadfarnia T, Lee S. Progression of romiplostim myelofibrosis to myeloproliferative neoplasm. *Blood* 2014;123:1987.
155. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116:4639-45.
156. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79:504-22.

157. Facon T, Caulier MT, Wattel E, Jouet JP, Bauters F, Fenaux P. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus IV injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *Br J Haematol* 1994;86:678-80.
158. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol* 2006;81:423-5.
159. Sikorska A, Słomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Górski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 2004;26:407-11.
160. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
161. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85: 351-8.
162. Zver S, Zupan IP, Cernelc P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure. *Int J Hematol* 2006;83:238-42.
163. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81:19-25.
164. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110:3526-31.

165. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immunethrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
166. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
167. Michel M, Suzan F, Adoue D, Bordessoule D, Marolleau J-P, Viallard J-F, et al. Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. *Br J Haematol* 2015.
168. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Sailler L. Exposure to non-corticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase in the era of thrombopoietin receptor agonists in France. A nationwide population-based study. *Autoimmun Rev* 2015;14:168–73.
169. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13.
170. la communication de M. Hamidou / *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 6-8.
171. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83:150-4.