

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 149

Le purpura thrombopenique immunologique (pti)
Revue de la litterature ET aspects diagnostiques
a propos de 32 cas chez l'adulte

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youssef BENABDEJLIL

Né le 08 Août 1983 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Thrombopénie – Hémorragie – Rituximab – Romiplostim - Eltrombopag.

JURY

Mme. N. BENKIRANE AGOUMI

Professeur d'Hématologie

Mme. C. BENABDALLAH GUEDIRA

Professeur d'Hématologie

Mr. A. BELMEKKI

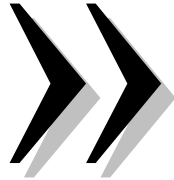
Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. T. BENOUACHANE

Professeur Agrégé de Pédiatrie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء من

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

A Allah

Le Tout miséricordieux, le très miséricordieux

Le Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé sur le droit chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Soumission, Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère Mère, Bahia

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

*A mon très cher Père, le Docteur BENABDEJLIL Jawad,
Gynécologue-Obstétricien*

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu m'as consenti pour mon éducation et mon bien être.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mon adorable frère SAAD,

A ma chère sœur SARAH

Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Saïdou, je serais toujours là pour toi...

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A ma grand-mère Lalla HABIBA

*Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long
de mes études.*

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

*A la mémoire de mes deux grands parents paternels et mon grand-père
maternel*

*J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous
partagiez ce bonheur.*

*Puisse dieu vous réserver sa dévotion à sa bien large miséricorde et
vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.*

*A Mes Oncles, A Mes Tantes,
A Mes Cousins et Cousines
A Tous les Membres de la Famille*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et
prospérité.*

À tous mes amis,

À tous ceux que j'aime

À toute ma promotion : 2002/2009

À tous mes anciens et mes jeunes.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être
humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et
social.*

À tous ceux que j'ai omis de citer....

Remerciements

A mon Maître Président et Rapporteur de thèse
Madame le professeur N. BENKIRANE AGOUMI
Professeur d'Hématologie à l'Hôpital IBN SINA
de Rabat

Cher Maître, vous me faites un très grand honneur en acceptant de présider ma thèse.

Je vous remercie du fond du cœur de votre hospitalité et de votre accueil chaleureux.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour moi un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité à vous, votre mari, vos enfants et vos petits enfants.

A mon Maître et Juge de thèse

Madame le Professeur C.BENABDALLAH GUEDIRA

Professeur d'Hématologie à l'Hôpital CHEICK-ZAID de Rabat

J'ai le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres du jury.

Veillez accepter mes remerciements et mon admiration pour vos qualités d'enseignante et votre compétence.

A mon Maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur A. BELMEKKI

Professeur agrégé d'Hématologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction

Mohammed V (H.M.I.M.V) de Rabat

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi mon jury de thèse.

Je tiens à vous remercier et à vous exprimer mon profond respect.

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur T.BENOUACHANE

Professeur agrégé de Pédiatrie à l'Hôpital d'Enfants de Rabat

J'ai le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de mon jury.

Veillez accepter mes remerciements et mon admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A decorative frame with a double-line border and a scalloped, ornate shape, centered on the page. The word "SOMMAIRE" is printed in the center of the frame.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	---

ETUDE THEORIQUE

HISTORIQUE	4
PHYSIOPATHOLOGIE	8
EPIDEMIOLOGIE	12
1- Incidence:	13
2- Age :	13
3- Sexe ratio :	13
4- Morbidité et mortalité :	13
ASPECTS CLINIQUES	15
1- Données générales :	16
2- Circonstances de découverte:	17
3- Anamnèse et examen physique :	17
4- L'examen du fond d'œil :	20
5-Diagnostic différentiel :	21
5-1-Le purpura vasculaire:	21
5-2-Le purpura thrombotique:	21
DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE	24
1- Données générales :	25
2- L'hémogramme :	26
3- Le Myélogramme :	27
4- Recommandations actuelles pour le diagnostic positif du PTI :	29
5- L'étude de l'hémostase :	30

6-Autres analyses préconisées :.....	30
7- Dosage de la thrombopoïétine (TPO) :	32
8-Diagnostic différentiel:.....	35
FORMES CLINIQUES	37
1- PTI et grossesse:.....	38
2- PTI de l'enfant :	41
3- PTI du sujet âgé :.....	43
FORMES ASSOCIEES	44
1- PTI et lupus :	45
2- PTI et syndrome des antiphospholipides (SAPL) :.....	45
3- PTI et hélicobacter pylori :.....	48
4- PTI et infections virales :	49
4-1- Cas du VIH :.....	49
4-2- Cas du VHC :	50
5- PTI et anémie hémolytique auto-immune :.....	51
6- PTI et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :	51
7-PTI et syndromes lymphoprolifératifs (SLP) :.....	52
8- Autres formes secondaires :	52
EVOLUTION ET PRONOSTIC	54
TRAITEMENT	56
1- Quand instaurer un traitement?	57
2-Traitement des urgences hémorragiques	59
3- Traitement de fond	59
4-Traitement des PTI chroniques réfractaires	61
5-Romiplostim au long cours dans le PTI chronique: efficacité et tolérance	66

6- Consensus sur le PTI : rapport d'un groupe de travail international.	67
7- Effet de l'éradication d'Helicobacter Pylori dans le purpura thrombopénique immunologique	70

NOTRE ETUDE

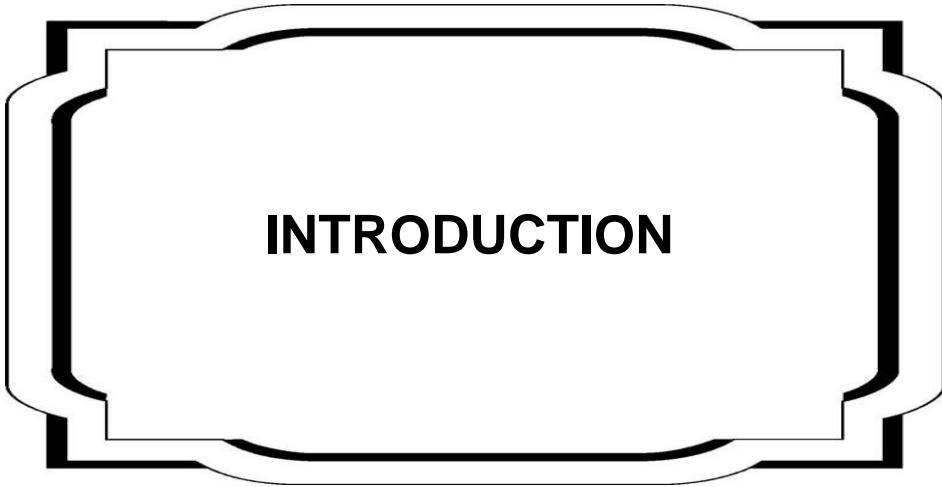
MATERIEL ET METHODES	72
NOS RESULTATS	75
1- Aspects épidémiologiques :.....	77
2- Aspects cliniques :.....	82
3- Aspects hématologiques :.....	87
DISCUSSION	97
CONCLUSION	102
RESUMES	104
ANNEXES	108
REFERENCES	115



ABBREVIATIONS

AAN	: Anticorps anti-nucléaires.
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 présentatrice d'antigène.
CRP	: C reactive protein.
DICV	: Déficit immunitaire commun variable.
EBV	: Epstein Barr Virus.
EDTA	: Ethylène diamine tetra-acétique.
él/mm³	: éléments/mm ³ .
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.

IFN-γ	: Interféron gamma.
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.
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.



INTRODUCTION

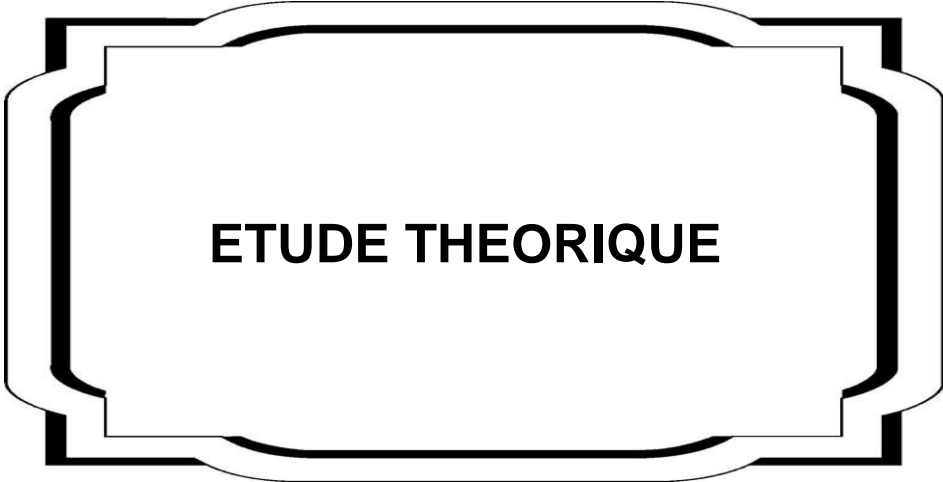
Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une hémopathie bénigne, caractérisée par la destruction immunologique des plaquettes autologues [1, 2, 3]. C'est la plus fréquente des cytopénies immunologiques (75%) [1, 2].

On parle de PTI persistant lorsque la maladie évolue 3 mois après le diagnostic et de PTI chronique lorsqu'elle évolue 12 mois après le diagnostic. Le PTI se présente principalement sous deux formes évolutives : aigue et chronique, la distinction entre les deux n'est pas toujours facile [1, 4, 5, 6, 7] :

La forme aigue est rencontrée plus volontiers chez l'enfant où une responsabilité virale est incriminée [8, 9, 10, 11], alors que la forme chronique intéresse dans la majorité des cas l'adulte [1, 4, 5, 7].

Par ailleurs et même si l'on relève des nuances sémiologiques, les PTI de l'adulte et celui de l'enfant ne représentent pas deux maladies autonomes, leur physiopathologie est vraisemblablement identique [12].

L'objectif de cette étude est de réaliser une revue actualisée de la littérature sur cette maladie et de rapporter dans une deuxième partie les cas de PTI répertoriés sur le registre des moelles osseuses du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat (HIS-R) pendant deux ans : 2007 et 2008.



ETUDE THEORIQUE



HISTORIQUE

En 1735, Paul Wherlhof, dans son livre «De Variolis et Anthracibus», avait décrit pour la première fois l'existence d'hémorragie cutanéomuqueuse post-infectieuse qu'il avait appelée à l'époque «purpura hemorrhagica» [4].

Partout, et durant le 19^{ème} siècle, beaucoup de rapports furent publiés mais sans grand succès, 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, Hensch différencia le purpura sec (simple dry) du purpura avec hémorragie cutanéomuqueuse (wet purpura) [4].

C'est vers le début du 20^{ème} siècle, que les auteurs ont commencé à s'intéresser au PTI et surtout à sa physiopathologie. 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 [4]. Le rôle de la rate restait inconnu même après la 1^{ère} splénectomie en 1916 [4, 5].

En 1938, Troland & Lee ont décrit une substance extraite de la rate, qu'ils nommèrent «thrombocytopen» et qui avait produit chez le lapin une thrombopénie transitoire [13].

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 [4]. Il conclut à l'existence d'un facteur humoral anti-plaquettes transmis de mère en fils [4].

Plus tard le même auteur s'injecta avec 9 volontaires le sérum d'un patient atteint de PTI. Tous développèrent de façon transitoire une thrombopénie, 1 seul fut splénectomisé et ne montra plus de syndrome hémorragique.

Harrington avait donc démontré le 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 après [4].

En 1965 Shulman et al. identifiaient ce facteur anti-plaquettaire comme une immunoglobuline IgG [1,4].

La caractérisation de ces anticorps a été poursuivie par de nombreux auteurs comme Mc Millan Carpathin et Siskind en 1969 et Mueller-Echhardi en 1975 [4].

En 1982, Van Leeuwen 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 (IIb-IIIa) comme première cible de ces auto anticorps [4, 14].

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 [15, 16].

Plus récemment, Sem pie et al 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 [17, 18].

Le traitement du PTI a connu une évolution considérable depuis Werlhof en 1775, passant du repos avec alimentation appropriée et une modération de prise de vin au traitement proprement dit [4].

En 1916 à Prague, Kaznelson et le Pr Schloffer firent pour la 1^{ère} fois la splénectomie chez des patients avec un PTI après en avoir fait la similitude avec certaines anémies hémolytiques [4, 19]. 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 [4, 20]. L'apparition des effets secondaires corrélés à ces autres traitements a fait préférer par la suite la corticothérapie comme traitement de 1ère intention [4, 20]. Plusieurs études dans ce sens furent entreprises prouvant le rôle des corticoïdes [20].

En 1980, Sarandun et al, introduisirent les Ig IV dans le traitement du PTI, leur efficacité fut tour à tour démontrée par des études randomisées [1].

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 [4, 20]. Ce qui a amené Imbach en 1985 à introduire le traitement par les Ig IV même si le mécanisme n'était pas clairement identifié [4].

Salam et al en 1984, publièrent la possibilité d'une efficacité des anticorps anti- D chez les patients ABO Rh+. Ces données furent confirmées plus tard [1, 4].

Actuellement, la recherche d'une parfaite connaissance du PTI, laisse des portes ouvertes, et chaque jour une donnée nouvelle s'ajoute sur les découvertes actuelles [4].

A decorative frame consisting of a thin black border with thick black bars at the corners and midpoints of the sides, enclosing the title text.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du PTI considérée comme un modèle d'auto-immunité médiée par les anticorps est assez largement élucidée (figure 1) [21]. Elle relève de plusieurs mécanismes bien documentés :

1- Destruction périphérique des plaquettes :

Les preuves qui plaident en faveur d'un mécanisme de destruction périphérique auto-immun des plaquettes par des auto-anticorps sont abondantes et anciennes. Les auto-anticorps sont dirigés le plus souvent contre les glycoprotéines de surface de la cellule : GP(IIb-IIIa), GP(Ib-IX) et GP(Ia-IIa). Les plaquettes ainsi sensibilisées sont ensuite détruites essentiellement par phagocytose ou de façon minoritaire par le système du complément. Ces auto-anticorps semblent être fabriqués par un petit nombre de clones B auto-réactifs [22].

2- Mécanisme centrale de la thrombopénie :

Des travaux récents viennent confirmer l'hypothèse ancienne d'une composante centrale au PTI. En effet les auto-anticorps vont sensibiliser les mégacaryocytes et entraver la production plaquettaire [23, 24] ; Cette donnée est étayée par des observations morphologiques d'apoptose mégacaryocytaire dans la moelle osseuse de patients porteurs de PTI [25].

De plus des études isotopiques menées dans les années 1980 avaient montré que, de façon surprenante, la réponse médullaire à la destruction plaquettaire était inadaptée à la destruction périphérique, puisque la production médullaire des plaquettes n'est pas augmentée dans une majorité des cas de PTI [29, 30]. Les taux de TPO (thrombopoïétine) sont le plus souvent normaux ou

modérément élevés [31] ce qui a conduit les thérapeutes chercheurs à préconiser l'emploi des agonistes thrombopoïétiques dans le traitement du PTI chronique.

3-Cytotoxicité :

Des mécanismes de thrombopénie indépendants des auto-anticorps ont été identifiés. Un mécanisme de destruction plaquettaire par réponse lymphocytaire T cytotoxique à été suggéré par les travaux d'Osslan et al [26]. Les lymphocytes T CD8 de patients porteurs de PTI sont capables de détruire des plaquettes autologues dans un contexte HLA [27]. Ces patients présentent un défaut d'apoptose en réponse aux corticoïdes [28]. L'importance relative de ce mécanisme dans les PTI sans auto-anticorps identifiés et/ou corticorésistants reste cependant inconnue à ce jour.

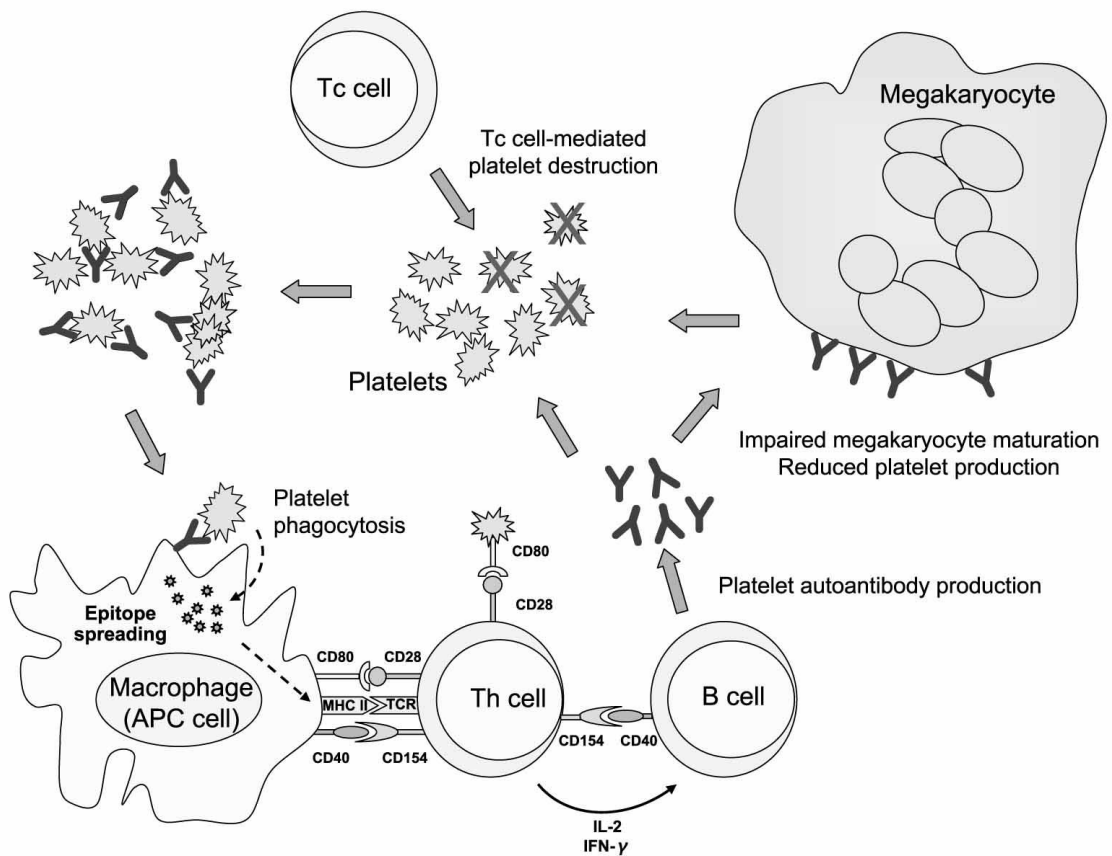
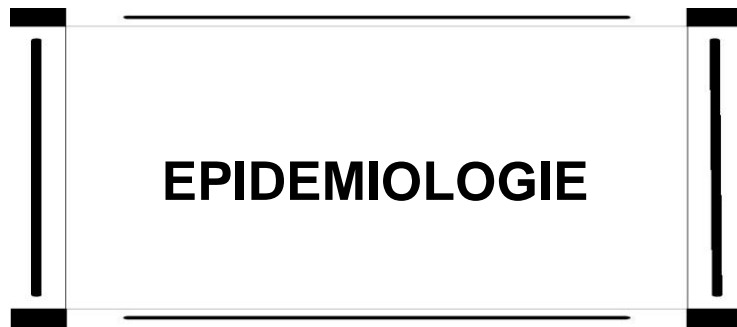


Figure 1 : Physiopathologie du PTI [21].



EPIDEMIOLOGIE

1- Incidence:

L'incidence annuelle du PTI chez l'adulte est moindre que chez l'enfant, estimée entre 1.5 et 2.5 cas pour 100000 [32, 33].

2- Age :

Hormis l'étude de Henrik Frederiksen qui parle d'une fréquence de survenue du PTI augmentant avec l'âge, tous les autres auteurs s'accordent sur le fait que le PTI est une maladie qui touche essentiellement l'adulte jeune avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40 ans et un taux de fréquence décroissant avec l'âge [34]. L'âge médian au diagnostic est de 55 ans [34].

3- Sexe ratio :

Le sexe féminin est plus fréquemment atteint avec un sexe ratio de 3 femmes pour un homme (3F/1H) [35].

4- Morbidité et mortalité :

L'histoire naturelle du PTI de l'adulte diffère des formes pédiatriques. Contrairement à ces dernières, qui ne se chronicisent que dans 25% des cas et où la normalisation totale et spontanée du taux de plaquettes est fréquente, l'adulte présente un taux de rémission complète spontanément faible (estimé entre 5 et 10%) [32, 36]. Ces rémissions sont de plus imprévisibles. Le PTI de l'adulte est donc pour l'essentiel une maladie chronique. Cependant, une majorité de patients maintient un taux de plaquette supérieur à 50 G/l sans manifestation hémorragique [36], ce qui leur permet d'avoir une survie superposable à celle de la population générale [37]. 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, du

fait, pour part égale, d'événements hémorragiques (1.5 - 4% d'événements/an [44]) et infectieux [37].

Le risque hémorragique augmente avec l'âge (0.4, 1.2 et 13%) par an à moins de 40, entre 40 et 60 et plus de 60 ans, respectivement [38]. Les femmes présentent plus ce risque que les hommes [38].

Le PTI chronique de l'adulte reste ainsi une maladie relativement bénigne pour une majorité de patients, tandis que le traitement du sous groupe des PTI réfractaires, qui compte pour un dixième des patients, reste encore un enjeu thérapeutique [39].



ASPECTS CLINIQUES

1- Données générales :

Les signes cliniques du PTI sont marqués par le syndrome hémorragique cutanéomuqueux isolé, l'absence de splénomégalie et d'hypertension portale.

Chez l'enfant c'est typiquement une forme aiguë avec une thrombopénie sévère et hémorragique qui survient souvent quelques jours ou semaines après une infection virale ou une vaccination. Le PTI est responsable d'un syndrome hémorragique brutal, mais régressif avec ou sans traitement et ne rechutant pas dans 80% des cas. Dans un peu moins de 20% la thrombopénie persiste 6 à 12 mois, avec des rémissions spontanées.

Chez l'adulte, l'évolution du PTI adulte est fréquemment chronique avec une thrombopénie persistante ou rechutant dans la majorité des cas et une forme réfractaire au traitement chez quelques patients, ce qui nécessite une prise en charge au long cours. Le PTI est une maladie bénigne au cours de laquelle la survenue d'accidents hémorragiques graves est exceptionnelle, la mortalité par toxicité des immunosuppresseurs est supérieure à celle par hémorragie sévère. Plusieurs patients vivent avec une thrombopénie sévère plusieurs années et peu de symptômes.

Le risque hémorragique est très faible y compris en présence d'une thrombopénie profonde. À chiffre de plaquette égal, il est beaucoup plus faible qu'en cas de thrombopénie centrale.

L'hémorragie intracrânienne est la complication la plus grave qui reste rare (0,2– 1% des cas), elle a un pronostic redoutable avec près de 40% de décès.

2- Circonstances de découverte:

A la différence de l'enfant, le début de la maladie est souvent insidieux chez l'adulte et peut évoluer à bas bruit [40, 41], la thrombopénie pouvant être découverte à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique ou présente un syndrome hémorragique discret [3].

3- Anamnèse et examen physique :

L'interrogatoire du patient est d'une importance capitale car il permet d'emblée d'éliminer certaines situations ou affections pouvant causer une thrombopénie telle une prise médicamenteuse (tableau I) [1, 2, 42, 43, 44], alcoolique ou des signes orientant vers une maladie de système surtout le lupus. Il permet également de vérifier l'existence d'une histoire familiale de thrombopénie ou de thrombopathie, la présence éventuelle de facteurs de risque hémorragiques tels une hypertension artérielle ou une affection gastro-intestinale [45,46].

Par ailleurs la présence ou non de grossesse chez la femme est un élément important à vérifier [43, 45, 46]. Il permet également de préciser le mode d'installation de l'hémorragie, ses caractéristiques ainsi que la présence de signes systémiques accompagnateurs [3, 45].

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 [1, 41].

Le syndrome hémorragique est le signe majeur retrouvé dans 85% des cas de PTI [42]. Il est d'apparition brutale et le plus souvent cutanéomuqueux survenant principalement lorsque les plaquettes sont inférieures à $30 \times 10^9/l$ [46].

Les saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie cérébro-méningée) surviennent lorsque la thrombopénie est inférieure à $10 \times 10^9/l$ et sont rares, ce qui explique que la mortalité est inférieure à 2% [46].

Le purpura cutané vient au premier rang des localisations hémorragiques [46, 47], il peut être pétéchial, ecchymotique ou sous forme d'éruption linéaires (vibices) [42, 45, 46]. Son caractère le plus souvent spontané, diffus, étendu et évolutif dans le temps est très évocateur [42]. De plus il se localise essentiellement au niveau des zones déclives (membres inférieurs, région lombaire) et des zones de suppression (thorax après effort...) [42].

Le saignement des muqueuses se voit fréquemment sous forme d'hémorragies conjonctivales, de gingivorragies spontanées ou provoquées lors du brossage des dents, de bulles hémorragiques dans la bouche, d'hématomes spontanés extensifs ou d'épistaxis dont la très fréquente bilatéralité permettra d'évoquer plus un trouble de l'hémostase qu'une anomalie locorégionale [1, 42, 45]. Des ménométrorragies chez la femme sont souvent présentes, et peuvent être le seul motif de consultation [1, 48, 49].

Les hémorragies profondes sont moins fréquentes, du moins lors du diagnostic, mais peuvent être la forme de découverte d'un PTI [42]. Leur présence signe une forme grave de la maladie, et devra souvent faire rechercher une lésion sous-jacente qui pourrait la favoriser et impliquera surtout une rapidité extrême dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique [2, 42, 45, 46]. Elles peuvent être digestives hautes (hématémèses, mélénas) et/ou basses (rectorragies), urinaires (hématurie), respiratoires (hémoptysie), rétiniennes ou autres [2, 45]. L'hémorragie cérébro-méningée est particulièrement grave et

comporte une très lourde mortalité [6, 50]. Ces hémorragies seraient plus fréquentes chez les sujets de sexe féminin [43, 45, 46].

Plusieurs scores pronostiques du risque hémorragique ont été proposés [51, 52] afin, notamment, d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une intervention thérapeutique rapidement efficace à la phase aiguë de la maladie.

C'est donc ainsi que la gravité des manifestations hémorragiques et le terrain qui conditionnent les indications thérapeutiques et non le chiffre de plaquettes en soulignant que les accidents hémorragiques graves sont exceptionnels lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $20 \times 10^9/l$.

Khellaf et al ont élaboré un score hémorragique (tableau II) [53] 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.

Les études évaluant les différents facteurs influençant la sévérité de l'hémorragie chez le malade atteint de PTI sont à la fois peu nombreuses et contradictoires. Plusieurs auteurs admettent, actuellement qu'à côté de la profondeur de la thrombopénie, l'installation aiguë et l'âge avancé des patients prédisposeraient au risque de survenue d'hémorragies sévères [34,54]. Guthrie et al. ont conclu dans leur étude que le risque hémorragique est le même et qu'il n'est pas modifié ni par l'âge ni par le sexe des patients [34].

A côté du syndrome hémorragique, un syndrome anémique peut-être noté en rapport avec l'importance ou le caractère prolongé du saignement [3].

Par ailleurs, l'existence de céphalées, d'autres signes méningés ou d'une baisse de l'acuité visuelle représentent un signe de gravité qui doit faire

rechercher et traiter le plus vite possible une éventuelle atteinte méningée et/ou oculaire [41,47].

L'examen physique doit être complet pour permettre une cartographie précise et complète des localisations hémorragiques et surtout pour diagnostiquer à temps les hémorragies menaçant le pronostic vital ou fonctionnel [43, 45, 46].

En règle, il n'y a pas de syndrome tumoral [42], les aires ganglionnaires sont libres, le foie et la rate sont de tailles normales [42, 49] ; La splénomégalie n'a été enregistrée que dans moins de 3% des cas de PTI [49]. Sa présence doit faire reconsidérer le diagnostic [40].

Un examen clinique complet appareil par appareil doit faire rechercher par ailleurs d'autres atteintes dont la présence fera penser à une éventuelle maladie générale [45, 46].

L'existence de thrombose artérielle et/ou veineuse peut venir émailler le tableau clinique, le syndrome des antiphospholipides (SAPL) doit alors être recherché [45].

4- L'examen du fond d'œil :

Il n'est pas systématique, il permet la recherche d'hémorragie intra rétinienne témoignant d'une atteinte cérébro-méningée [42, 45]. Il devrait être considéré comme étant un élément indissociable de l'examen physique dans des cas particuliers d'hémorragies extensives [43].

5-Diagnostic différentiel :

5-1-Le purpura vasculaire [2, 7] :

Il a un caractère palpable et infiltré, le plus souvent pétéchial. Il n'y a pas de thrombopénie et les tests de coagulations sont normaux. Il peut s'agir d'un purpura par fragilité vasculaire, d'une angiodermite purpurique pigmentée, d'une vasculaire ou parfois d'un purpura fulminans.

5-2-Le purpura thrombotique [1, 7] :

Il est infiltré et nécrotique. Les hémorragies cutanéomuqueuses sont exceptionnelles, la thrombopénie existe parfois. Il peut se voir dans une atrophie blanche idiopathique, une CIVD, un déficit en protéine C ou protéine S, une cryoglobulinémie, un SAPL ou au cours d'un syndrome myéloprolifératif.

Tableau I : Médicaments à rechercher dans le cadre d'une thrombopénie [2, 44].

<u>A-Mécanisme immunologique</u>	
- Quinine/Quinidine	- Ranitidine
- Sulfamides	- Cimetidine
- Ampicilline	- Danazol
- Diurétiques thiazidiques	- Procaïnamide
- Furosémide	- Carbamazépine
- Chlorthalidone	- Acétaminofène
- α -Méthyl dopa	- Phénylbutazone
- Héparines	- p-Aminosalicylate
- Digitaliques	- Rifampicine
- Aspirine	- Acétazolamide
- Acide Valproïque	- Anazoline
- Céphalosporines	- Composés arsenicaux
- Ticlopidine	- Zidovidine (AZT)
	- Trimétroprime-sulfaméthoxazole
<u>B- Mécanisme non immunologique</u>	
- Mitomycine C, Cisplatine, Ciclosporine	
<u>C- Mécanisme inconnu :</u>	
- Sels d'or, Indométacine	

Tableau II : Score hémorragique selon Khellaf et al [53].

Age		Utérus	
Age > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation*	4
Age > 75 ans	5	Ménométrorragies avec – 2 g d’Hb*	10
Peau		Tube digestif	
Purpura cutané localisé*	1	Hémorragie digestive sans perte Hb*	5
Purpura ecchymotique localisé*	2		
Purpura pétéchial 2 localisations (ex : Thorax+jambes)*	2	Hémorragie digestive avec – 2g Hb ou choc*	15
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4		
Muqueuses		Vessie	
Epistaxis unilatérale*	2	Hématurie macroscopique*	4
Epistaxis bilatérale*	3	Hématurie macroscopique avec perte Hb > 2g/dl*	10
Lésion purpurique intrabuccale isolée*	2	Système nerveux central	
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies*	5		
L’atteinte la plus sévère détermine le score		Saignement au fond d’œil	5
		Hémorragie cérébro-méningée*	15



DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

1- Données générales :

Bien que le PTI soit la cause la plus fréquente des thrombopénies immunologiques, il reste un diagnostic d'exclusion [2, 3, 42]. Le praticien doit éliminer les causes centrales de thrombopénie ainsi que les causes secondaires de thrombopénie immunologique, notamment :

- Thrombopénie associée à un lupus ou à un syndrome des anticorps antiphospholipides.
- Thrombopénie infectieuse ou post vaccinale.
- Thrombopénie médicamenteuse (thrombopénie induite à l'héparine, à la quinine...). (Tableau I)
- Thrombopénie au cours d'un syndrome lymphoprolifératif: Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et lymphome non-hodkinien (LNH) en particulier.

Des causes plus rares de thrombopénie doivent être évoquées :

- Déficits immunitaires : Déficit immunitaire commun variable (DICV), déficit en IgA.
- Les rares formes thrombopéniques de maladie de Willebrand (forme 2B) [55].
- Les patients qui présentent de façon concomitante une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) ont un moins bon pronostic [56].

D'une façon simplifiée, le diagnostic du PTI passe par trois étapes essentielles :

- 1- Reconnaître le syndrome hémorragique, s'il existe et évoquer la présence d'une thrombopénie [42].
- 2- Affirmer l'existence d'une thrombopénie et s'assurer de son origine périphérique [2, 57].
- 3- Confirmer enfin le diagnostic de PTI en éliminant les autres causes de thrombopénie périphérique [3, 48].

2- L'hémogramme : (Tableau IV)

L'hémogramme révèle une thrombopénie isolée, de sévérité variable et qui peut être profonde dans les formes aiguës. Le taux de plaquettes est inférieur à 150 Giga/L en dehors d'une grossesse [1]. Le MPV (volume moyen plaquettaire) peut être légèrement augmenté et l'analyse en microscopie des plaquettes montre une taille normale des éléments associée à des plaquettes de grande taille.

La thrombopénie du PTI est en générale isolée dans la plupart des cas témoignant de l'atteinte élective des plaquettes [42, 57]. Néanmoins, certaines perturbations peuvent être notées dans le cadre du PTI en dehors de toute autre situation pathologique :

- Une anémie, en rapport avec le syndrome hémorragique peut se voir [3]. Cette anémie a souvent les caractéristiques d'une anémie par carence en fer [47, 49]. Plus rarement, on peut observer une anémie aiguë traduisant une hémorragie massive [42, 45].

- Une hyperleucocytose avec polynucléose, une hyperlymphocytose ou même une lymphopénie peuvent être quelque fois observées dans un contexte d'infection récente [1]. Une légère éosinophilie peut parfois également apparaître.

Plusieurs formes de thrombopénie doivent être exclues :

- La pseudothrombopénie : L'hémogramme sur automate peut occasionnellement révéler à tort une thrombopénie sur les échantillons de sang prélevés sur EDTA [1, 46]. Une numération des plaquettes sur prélèvement citraté et un examen morphologique du frottis permettant l'observation d'agrégats plaquettaires permettent de redresser le diagnostic.
- Le purpura thrombotique thrombopénique : Le frottis sanguin permet par ailleurs d'exclure la présence de schizocytes écartant ainsi un purpura thrombotique thrombopénique [3].

La formule leucocytaire avec détection d'anomalies comme un envahissement blastique ou une myélémie majorée permet d'éliminer une étiologie leucémique de thrombopénie [1, 43, 46].

3- Le Myélogramme :

3-1- Indications du myélogramme :

La réalisation d'un myélogramme, le plus souvent par ponction sternale, n'est pas systématique [58, 59] mais il semble raisonnable d'avoir recours à cet examen en cas de doute diagnostique : Autres cytopénies, syndrome tumoral et de façon systématique au-delà d'un âge de 60 ans pour écarter un syndrome myélodysplasique. Le myélogramme est aussi indiqué en présence

d'organomégalie (SMG, HMG, ADP), d'anomalie de l'hémostase, de présence d'une anomalie des autres lignées et enfin chez les patients ne répondant pas aux corticostéroïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou pour lesquels une splénectomie est envisagée.

3-2- Résultats du myélogramme dans le PTI :

Le Myélogramme généralement normal montre une augmentation de mégacaryocytes qui se révèlent parfois en cluster en fin de frottis. Il montre en cas de PTI une moelle riche en mégacaryocytes normaux dans près de 86% [1, 3, 42, 57] des cas attestant du caractère périphérique de la thrombopénie et dans 14% des cas une diminution de mégacaryocytes [1, 3, 42, 57]. Par ailleurs, il permet de confirmer le respect des autres lignées écartant ainsi une hémopathie d'origine centrale [1, 43, 45]. Des images d'apoptose mégacaryocytaire peuvent se rencontrer.

Bien que le myélogramme soit, par excellence, le seul examen capable d'apporter la certitude sur l'origine périphérique de la thrombopénie, les principales recommandations actuelles américaines et britanniques le réservent à certaines indications particulières [45, 60] (paragraphe 4).

Le myélogramme permet d'exclure une thrombopénie centrale par atteinte de la MO :

- Insuffisance médullaire ou aplasie : idiopathiques, virales, toxique ou iatrogène.
- Envahissement médullaire : hémopathies malignes, métastases de tumeurs solides.
- Modification du tissu de soutien : myélofibrose.

- Thrombopoïèse inefficace : carences en vitamines B12, en folates, myélodysplasies.

4- Recommandations actuelles pour le diagnostic positif du PTI [64,67] :

L'interrogatoire, l'examen clinique, la présence à l'hémogramme d'une thrombopénie isolée et vérifiée par le frottis sanguin ainsi que l'élimination des autres causes de thrombopénie sont les éléments indispensables et suffisants pour poser le diagnostic de PTI (Evidence niveaux II-IV; grade B, C) (Tableau III). Le myélogramme n'étant indispensable que dans certaines indications particulières (Evidence niveau III) :

- Atypie de l'hémogramme (macrocytose, bi ou pancytopenie inexpliquée même discrète).
- Avant un traitement corticoïde, pour éliminer une hémopathie maligne, principalement une leucémie aiguë lymphoblastique.
- Sujet âgé de plus de 60 ans afin d'éliminer de prime abord une myélodysplasie qui est la première cause à évoquer à cet âge.
- Rechute du PTI après rémission complète ou en fin de traitement.
- Indication d'une splénectomie [45, 46, 61].

Il est tout de même important à signaler que malgré ces recommandations, il faut rester vigilant car dans une forme typique sans histoire clinique évocatrice avec une thrombopénie parfaitement isolée sur l'hémogramme et une négativité biologique du bilan sanguin, il ya toujours un risque certes faible mais réel de méconnaître une forme atypique d'aplasie médullaire ou de leucémie aiguë débutante [2].

5- L'étude de l'hémostase :

Elle montre que l'on est en présence d'une insuffisance plaquettaire isolée avec allongement du temps de saignement (TS) et irrétractilité du caillot [3, 47, 57].

La thrombopénie élective est à elle seule l'argument essentiel du diagnostic devant un purpura.

Par ailleurs, le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activé (TCA) et la fibrinogenémie ainsi que les autres tests explorant la coagulation sont normaux dans les PTI isolés (1, 3).

Le bilan d'hémostase permet également d'exclure le purpura thrombopathique [2, 7, 57] qui ne présente pas de particularité clinique par rapport au purpura thrombopénique. C'est une anomalie qualitative, constitutionnelle ou acquise des plaquettes. Le taux de plaquettes est sensiblement normal alors que la fonction plaquettaire perturbée entraîne un allongement du TS.

6-Autres analyses préconisées :

Le diagnostic peut être obtenu par la recherche d'anticorps anti GP [IIb-IIIa] ou d'anti GP[Ib] en cytométrie en flux ou immuno-analyse bien que ces tests ne soient ni spécifiques ni sensibles.

Un taux augmenté de réticulocytes plaquettaires signifie un turnover plaquettaire élevé.

Elle se fait par techniques immunohématologiques et immunochimiques, soit par les méthodes indirectes en deux temps, dérivées de la méthode de Dixon ou par les méthodes directes de mise en évidence et de quantification des

immunoglobulines liées aux plaquettes (PAIg) à l'aide d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux marqués par un composé fluorescent ou par un isotope (PIFT : platelet immunofluorescence test) [1, 3, 45, 46, 49].

Cette recherche d'auto-anticorps n'est pas de pratique courante car d'une part, nécessite des techniques spécialisées et n'est possible que dans quelques laboratoires spécialisées et d'autre part a un apport diagnostique limité en raison de sa faible spécificité vu que les PAlg sont souvent positifs en cas de thrombopénie non immune [1, 45, 46].

Plus intéressantes sont les techniques récentes permettant de mettre en évidence la cible antigénique de l'anticorps c'est-à-dire les GP membranaires [42, 49]. Ces techniques sont moins sensibles (50-60%) mais beaucoup plus spécifiques (90%) [43, 46].

L'étude des anticorps sériques libres, souvent faite par les techniques spécialisées ELISA, MAIPA (Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens), MACE (Modified Antigen-Capture Elisa), permet de définir la spécificité des anticorps anti-plaquettes souvent dirigés contre les glycoprotéines : GPIb-IIb-IIIa-IX [43, 62, 63]. Ces techniques de deuxième génération qui reposent sur la reconnaissance d'un complexe plaquette-anticorps-antigène posent encore des problèmes de faux positifs (autour de 20%) et manquent surtout de sensibilité (autour de 50%) [64]. De plus elles sont complexes et peu disponibles. Par ailleurs, bien qu'elles ne puissent, à ce jour, être considérées comme un outil diagnostique de routine, elles peuvent cependant être précieuses pour mettre en évidence le rôle d'une substance ou d'une paraprotéine dans le mécanisme auto-immun. La technique MACE pourrait également avoir un intérêt pronostique [65].

En pratique, ces recherches d'anticorps anti-plaquettes ne sont demandées qu'en cas d'échec du myélogramme à confirmer le caractère périphérique de la thrombopénie, devant des patients réfractaires aux traitements de première et seconde intention ou en cas de suspicion de prise de drogues potentiellement thrombopéniantes [43, 45, 46].

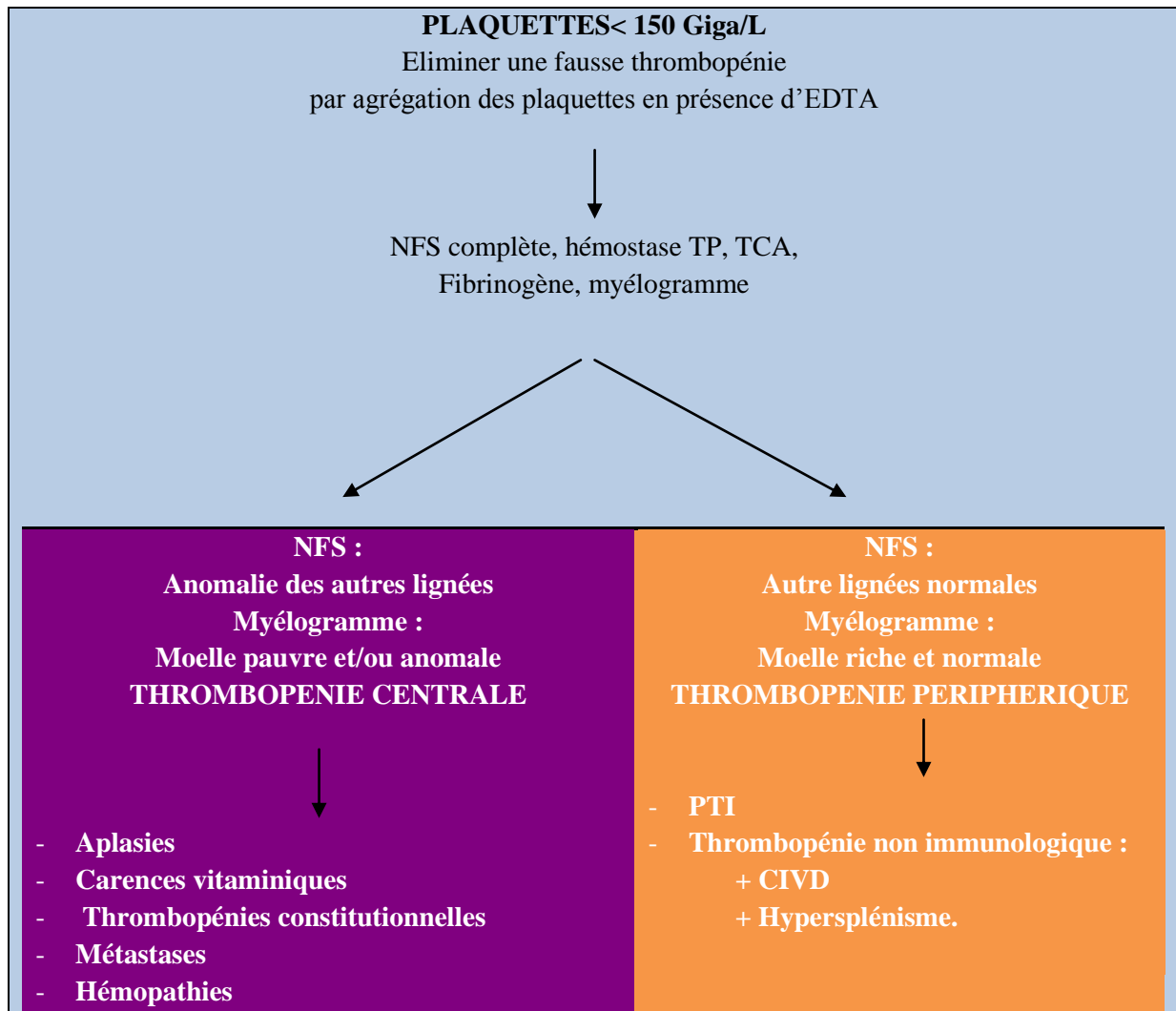
7- Dosage de la thrombopoïétine (TPO) :

Ce dosage est devenu actuellement très important mais n'est pas un examen de routine [66, 67]. Il permet, à priori, de distinguer entre une réduction de la production des plaquettes (TPO augmenté) et une augmentation de la destruction plaquettaire (TPO normal) [43, 45, 46].

Tableau III : Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature basée sur des études thérapeutiques [46].

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1 :</p> <p>Essais comparatifs randomisés de forte puissance</p> <p>Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</p> <p>Analyse de décision fondée sur des études bien menées scientifique établie</p>	<p>A : Preuve</p>
<p>Niveau 2 :</p> <p>Essais comparatifs randomisés de faible puissance</p> <p>Etudes comparatives non-randomisées bien menées</p> <p>Etudes de cohorte</p> <p>Scientifique</p>	<p>B : Présomption</p>
<p>Niveau 3 :</p> <p>Etudes cas-témoins</p> <p>de preuve</p>	<p>C : Faible niveau</p>
<p>Niveau 4 :</p> <p>Etudes comparatives comportant des biais importants</p> <p>Etudes rétrospectives</p> <p>Séries de cas</p>	

Tableau IV : Diagnostic de PTI [68].



8-Diagnostic différentiel:

Le diagnostic de PTI étant un diagnostic d'exclusion plusieurs tests vont être préconisés :

- Rechercher un antécédent familial pour exclure une thrombopénie congénitale.
- Rechercher un anticorps anti-facteur 4 PLT par test Elisa pour exclure une TIH si le patient est sous anticoagulants héparinés.
- Rechercher un désordre rénal, une thrombose et une anémie hémolytique en faveur d'un PTI. Le diagnostic de PTI peut être exclu par la pratique d'une protéolyse des multimères du FVW par la métalloprotéase ADAMTS13.
- Exclure une CIVD par test PDF, ou D-dimères et recherche de schizocytes.
- Rechercher un PTI secondaire à un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), à un LED ou une autre affection auto-immune.

Bien qu'habituellement non signalée, d'autres anticorps comme les anti-phospholipides, les anti-thyroglobulines, les anti-muscle lisse sont souvent présents chez les patients porteurs de PTI [1]. Lorsque leur titre devient significatif, la présentation clinique et en particulier la réponse thérapeutique se rapprochent plutôt de celles d'un PTI associé à une maladie générale, celle-ci pouvant se manifester ultérieurement au cours de l'évolution [1].

C'est la recherche des anti-phospholipides qui a suscité le plus d'intérêt des auteurs vu l'association fréquente avec le PTI et les implications diagnostiques et thérapeutiques qu'elle pourrait comporter [69]. La recherche du syndrome des

anti-phospholipides (SAPL) s'avère de ce fait très importante [69, 70]. Elle doit être pratiquée dès suspicion en dehors d'une grossesse et systématiquement devant un PTAI associé à une grossesse [11].

La recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN) est également recommandée en cas de PTI comme élément orientant vers la présence ou non d'une maladie de système notamment un lupus [45].

Le test de coombs érythrocytaire peut être utile parfois pour éliminer une anémie hémolytique associée [1].

La recherche d'une forme de PTI secondaire à une infection virale, les sérologies du VIH, des hépatites B et C, du cytomégalovirus et de l'Epstein Barr Virus (EBV) doivent être de pratique courante afin d'éliminer ces viroses qui sont fréquemment pourvoyeuses de thrombopénie très souvent résistante au traitement [7].

D'autres diagnostics différentiels peuvent être signalés :

- Thrombopénie immunoallergique : prise médicamenteuse (Tableau I: médicaments à rechercher dans le cadre d'une thrombopénie) [2, 44].
- Hypersplénisme.
- Hémorragies ou hémolyse intenses suivies de transfusions massives en culots globulaires sans transfusion de plaquettes.
- Thrombopénies multifactorielles.
- Cirrhoses.
- Syndrome d'activation macrophagique.
- Thrombopénies post greffe de moelle osseuse.



FORMES CLINIQUES

1- PTI et grossesse:

Le PTI survient chez l'adulte jeune avec une nette prédominance féminine [1, 45]. Son association à une grossesse est, donc une éventualité relativement fréquente [1]. Elle est estimée dans la littérature à 1/5000 grossesses [71]. Cette association comporte un risque foetal accru d'hémorragie, surtout que la grossesse peut déclencher ou aggraver un PTI [72].

Au cours de l'état gravidique, il existe un passage transplacentaire des anticorps maternels libres type IgG, entraînant une thrombopénie foetale qui comporte un risque hémorragique, surtout cérébro-méningé, et qui est majoré par le traumatisme obstétrical, dont dépend la voie d'accouchement [71].

En effet, avant de retenir le diagnostic de PTI, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie idiopathique gestationnelle qui est présent chez plus de 1% de femmes enceintes [73, 74, 75, 76]. Cette dernière est toujours modérée, ne présentant aucun risque materno-foetal [43, 46, 77, 78, 79]. Plus graves, restent les autres causes de thrombopénie durant la grossesse qu'il faudrait éliminer car le pronostic maternel et foetal y est mis en jeu (tableau IV) [45]. La profondeur de la thrombopénie doit faire penser à certaines complications de la grossesse comme la pré-éclampsie et la CIVD [43, 46].

De ce fait, certains examens comme l'analyse des urines, la fonction hépatique, les tests d'hémolyse et un monitoring de la tension artérielle doivent être réalisés afin d'éliminer une autre cause obstétricale responsable de la thrombopénie [46, 78, 80].

Durant la grossesse, la numération des plaquettes ne peut prédire l'atteinte fœtale et seul le taux d'anticorps plaquettaire maternels libres aurait une valeur prédictive [71,80].

La mortalité fœtale et néonatale reste importante variant entre 17 et 21% et relève de 3 factures essentielles : la prématurité, l'hémorragie cérébrale et la mort in utero par hémorragie maternelle [45, 71, 81, 82].

Sur le plan maternel, le risque est hémorragique. La mortalité maternelle est peu élevée et estimée à 0.6 des cas [45, 78, 80, 83].

Le diagnostic est souvent fait sur un bilan biologique systématique de grossesse car nombreuses sont les formes asymptomatiques [43, 80, 84].

Actuellement, il est recommandé de limiter les investigations paracliniques devant toute suspicion de PTI au cours d'une grossesse [45].

Si la corticothérapie permet une amélioration du taux plaquettes maternels, leur intérêt thérapeutique chez le fœtus reste à confirmer [71].

L'attitude obstétricale actuelle est très discutée, elle est conditionnée par le taux de plaquettes chez le fœtus [42, 45].

Ainsi, la grossesse [12] peut aggraver un PTI stable jusqu'alors, 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 nécessitera des mesures thérapeutiques spécifiques. Par ailleurs, avant de retenir le diagnostic de PTI, il est cependant nécessaire d'éliminer une « thrombopénie idiopathique gestationnelle » qui est présente chez plus de 1% des femmes enceintes : il s'agit d'une thrombopénie toujours modérée (en règle supérieure à 70000 $\text{él}/\text{mm}^3$) qui en général n'est jamais compliquée. Il n'y a alors aucun risque, ni pour la mère, ni pour l'enfant, et l'accouchement ne nécessite pas de précautions particulières.

Tableau V : les causes majeures de thrombopénie maternelle Durant la grossesse [45].

- 1- Fausse thrombopénie par agrégation plaquettaire due à l'EDTA.
- 2- Thrombopénie gestationnelle.
- 3- Pré-éclampsie et le HELLP syndrome.
- 4- Thrombopénie secondaire à :
 - Prise de drogue thrombopéniante.
 - Lupus, Syndrome des APL.
 - VIH.
- 5- CIVD.
- 6- Syndrome hémolytique Urémique et le purpura thrombotique thrombopénique.
- 7- Déficit en acide folique.
- 8- Anomalie congénitale des plaquettes.
- 9- Hypersplénisme
- 10- Atteinte de la moelle.

2- PTI de l'enfant :

Contrairement à l'adulte, la forme aiguë est retrouvée chez l'enfant dans plus de 85% des cas PTI [42]. Le PTI est souvent post infectieux, apparaissant 10 à 20 jours après une infection virale saisonnière documentée ou non, plus rarement après une vaccination [10, 42, 85, 86, 87].

Le diagnostic reste, comme celui de l'adulte, un diagnostic d'exclusion [2, 3, 42]. L'existence de formes graves est rare [42, 43]. Il apparaît à n'importe quelle période de l'enfance avec un pic à 5ans [42]. En période néonatale, le problème de diagnostic différentiel peut se poser avec un PTI maternel ou une thrombopénie allo-immune [45, 46, 87, 92]. Après l'âge de 10 ans, la forme chronique doit être envisageable [45, 93, 95].

Son mécanisme physiopathologique est plus en faveur d'une fixation non spécifique de complexes immuns, que d'auto anticorps dont la présence serait d'ailleurs en faveur d'une forme chronique [41].

La distinction entre les formes aiguë et chronique n'est cependant pas évidente. Des purpuras aigus peuvent survenir chez l'adulte non précédés par un processus infectieux viral et persister pendant 3 à 6 mois, voir plus avant de guérir spontanément [41, 67, 87, 92, 93].

A l'inverse, des purpuras manifestement post infectieux peuvent passer à la chronicité, y compris chez l'enfant [41, 66, 94].

Le bilan biologique comprend, l'hémogramme avec frottis.

Le bilan de coagulation est surtout demandé devant l'existence d'une possible infection à méningocoque [10, 45, 67, 85]. Les anticorps anti-plaquettes ne sont

en général pas nécessaires au diagnostic. La recherche de SAPL, est souvent réservée à l'enfant de plus de 10 ans [43, 45, 46].

Le myélogramme garde les mêmes indications que chez l'adulte [43, 45]. La recherche de l'infection à *Helicobacter pylori* est discutée [10, 45].

La guérison est le plus fréquemment spontanée en 6 à 8 semaines [1, 45, 88]. Parfois, on peut avoir recours à l'administration de fortes doses de corticoïdes ou d'immunoglobulines, traitements qui ne sont pas considérés comme pouvant modifier l'histoire naturelle de la maladie [1, 89, 90, 91].

En règle, comme expliqué plus haut, le PTI de l'enfant ne nécessite presque pas de traitement, sauf des cas isolés d'hémorragies graves et/ou de taux de plaquettes $< 10000 \text{ } \mu\text{l/mm}^3$ [45, 46, 92, 95].

3- PTI du sujet âgé :

Le PTI du sujet âgé, garde les mêmes caractéristiques que celui du sujet jeune, mais pose le problème de diagnostic et de traitement [1, 3].

En effet, 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 [1, 6, 43]. De ce fait, la pratique d'une étude cytologique de la moelle demeure obligatoire dans la conduite diagnostique de la moelle demeure obligatoire dans la conduite diagnostique d'un PTI après l'âge de 60 ans contrairement à l'adulte jeune [50, 96].

Sur le plan thérapeutique, comme dans toutes pathologies, le sujet âgé reste un terrain fragile, et une prise en charge adéquate du PTI et des autres tares souvent fragile, et une prise en charge adéquate du PTI et des autres tares souvent existant font la complexité de la prise en charge sur terrain [1, 49].

A decorative frame consisting of a thin black border with thicker black bars at the corners and midpoints of the sides, enclosing the text.

FORMES ASSOCIEES

1- PTI et lupus:

La coexistence d'un PTI et d'une connectivite, en particulier le lupus érythémateux disséminé est possible [47].

La fréquence de l'association a conduit à inclure la thrombopénie immunologique dans la série des critères diagnostiques de lupus de « l'American association of rheumatology » [6, 7, 97].

La thrombopénie survient 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 [1, 7]. Elle est souvent associée une anémie hémolytique auto-immune dans le cadre du syndrome d'Evans [97]. La physiopathologie de la thrombopénie du lupus fait l'objet de controverses résolues [1, 7, 97].

2- PTI et syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Parallèlement au PTI où les cibles des auto-anticorps sont les glycoprotéines de membrane plaquettaire, les anticorps anti-phospholipides, pouvant donner des anticoagulants circulants type lupique, ont parmi leurs principale cibles la $\beta 2$ glycoprotéine ($\beta 2$ -GP) et peuvent se lier à de nombreuses protéines, dont les phospholipides de la membrane plaquettaire et être responsables de manifestations thrombotiques souvent observées chez ces malades [69, 98, 99].

En dehors du cadre de la grossesse, où pathologie thrombotique et hémorragique peuvent se mêler, certains auteurs ont étudié cette association et comparé le SAPL et le PTI en dehors de la grossesse, ceci d'autant plus qu'il existe des zones de chevauchement entre ces 2 entités [69, 70].

Les similitudes et différences entre ces 2 entités peuvent se résumer dans le tableau V [69].

Certains auteurs recommandent de façon systématique la recherche des APL (anticorps lupique et IgG/IgM anti β_2 glycoprotéine I) lors du bilan initial d'un PTI [6, 69, 70, 98, 100].

La prise en charge des thrombopénies secondaires à un SAPL pose également le problème de la nécessité d'une prophylaxie anti-thrombotique après normalisation des plaquettes, mais notons en revanche qu'en cas de SAPL avec thrombopénie, celle-ci exercerait un effet « préventif » sur les thromboses et ne sera traitée qu'en dessous de 50000 $\text{él}/\text{mm}^3$ par des corticoïdes ou des gammaglobulines polyvalentes [70, 90, 101].

Tableau VI: Similitudes entre PTI et SAPL [69].

	PTI de l'adulte	Syndrome APL
<p><u>Epidemiologie :</u></p> <p>Enfant</p> <p>Adulte</p> <p>Age</p> <p>Sexe</p>	<p>PTI aigu dans 80% des cas</p> <p>PTI souvent chronique</p> <p>Enfants et femmes jeunes</p> <p>F>M</p>	<p>SAPL souvent transitoire</p> <p>SAPL primaire et secondaire</p> <p>Femme jeunes et patients âgés</p> <p>F>M</p>
<p><u>Biologie :</u></p> <p>Thrombopénie</p> <p>Détection d'aPL</p> <p>MAIPA</p>	<p>100% par définition</p> <p>30 à 70% selon technique</p> <p>=10% d'Ac anti2GPI</p> <p>75% sur les plaquettes</p> <p>50% dans le sérum</p>	<p>20 à 30% (< 50G/l dans 10% cas)</p> <p>100% par définition</p> <p>40 à 60%</p> <p>55 à 100% en cas de thrombopénie</p>
<p><u>Clinique :</u></p> <p>Sd hémorragique</p> <p>Sd thrombotique</p>	<p>Fréquent</p> <p>Rare sauf en cas d'aPL</p>	<p>Exceptionnel</p> <p>Fréquent</p>
<p><u>Evolution:</u></p> <p>SAPL → PTAI</p> <p>PTAI → SAPL</p> <p>→ Lupus</p>	<p>45% en cas d'aPL</p> <p>50% en cas d'aPL</p>	<p>Rare mais aggravation possible de la thrombopénie</p> <p>SAPL dit « secondaire »</p>

3- PTI et *Helicobacter pylori* :

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie gram+ que les hématologistes connaissent bien comme facteur étiologique du lymphome de MALT gastrique [92, 93]. Rappelons qu'en plus de son implication dans l'ulcère gastrique et certaines gastrites, l'HP est aussi clairement incriminé dans l'adénocarcinome de l'estomac [92, 93, 104]. De façon moins évidente, l'infection par *Helicobacter pylori* a été associée à certaines maladies auto-immunes comme la maladie de Biermer et le purpura thrombopénique immunologique [45, 104, 105, 106].

Kohda K. et al ont retrouvé cette association chez 14 patients sur 24 atteints de PTI et une augmentation du chiffre des plaquettes après éradication de l'infection. Cette réponse a été maintenue pendant une période moyenne de 20 mois [107, 108].

Par ailleurs, un travail américain a prospectivement étudié la prévalence de l'infection à HP et l'effet de son éradication sur le taux de plaquettes chez 74 patients avec PTI chronique réfractaire. 16 patients étaient traités par antibiotique et 14 avaient obtenu une éradication de l'infection. A trois mois, seul un patient traité avait une amélioration de son taux de plaquettes [109].

Jarque et al 2001, ont prouvé, par ailleurs l'absence d'amélioration du taux de plaquettes après éradication de l'HP. Les résultats sont donc contradictoires quant à ce point [110]. En pratique, la recherche l'HP est recommandée dans certaines situations, surtout devant une forme PTI réfractaire à tout traitement [45, 46, 107, 109]. Et l'éradication du HP est entrée dans le protocole thérapeutique du PTI.

4- PTI et infections virales :

Plusieurs viroses sont responsables de thrombopénies. Il s'agit notamment de VIH, VHB/C, CMV, EBV, dont la recherche sérologique devant tout PTI est recommandée [6, 46].

Les infections rhino-pharyngées, les angines hivernales ou printanières, la rubéole, la rougeole, la varicelle, les gastroentérites virales, peuvent être également incriminées [1, 6, 7].

Le mécanisme immunologique de destruction plaquettaire est le plus souvent mis en cause : fixation non spécifique à la surface des plaquettes de complexes immuns contenant des particules virales expression d'antigènes viraux sur la membrane plaquettaire, secondaire à une infection des mégacaryocytes, ou encore à l'induction d'un phénomène d'auto-immunité [1, 6].

Une place particulière doit être réservée à l'infection par le VIH et le VHC [1, 110].

4-1- Cas du VIH :

La place des thrombopénies dans l'histoire naturelle de l'infection et de la maladie n'est pas complètement définie [1, 6]. Celles-ci ont été en effet décrites comme pouvant survenir à n'importe quel moment de l'infection, depuis la phase de primo-infection jusqu'au stade SIDA quel que soit le mode de contamination. Sa présence ne semble pas modifier le pronostic quant à l'évolution vers le SIDA (1, 6, 50). En fait, l'existence du PTI dans l'histoire évolutive de l'infection à VIH, classe l'infection à VIH dans le stade B de la classification de l'infection à VIH [6].

Même si une diminution de la capacité des macrophages spléniques à épurer les particules opsonisées a pu être récemment démontrée chez certains patients, la destruction périphérique et immunologique des plaquettes est établie [1, 110].

Un mécanisme direct viral par mimétisme moléculaire semble être le plus probable. A côté de ce mécanisme immunologique, certains auteurs attribuent une grande part de cette thrombopénie à un mécanisme central par baisse de la production médullaire [2].

Le traitement fait appel aux mêmes objectifs que le PTI classique [1]. Des précautions doivent tout de même, être prise quant à l'instauration de médicaments pouvant encore déprimer l'immunité [1, 6].

4-2- Cas du VHC :

De nombreuses infections virales ont été décrites en association avec le PTI en particulier les hépatites virales A et B [1]. Le lien entre l'infection par le VHC et le PTI n'a pas été établi [111]. Néanmoins, la thrombopénie est considérée comme une manifestation extra hépatique liée au virus C [111]. Chez les malades atteints de PTI, la prévalence de l'infection par le VHC est élevée variant de 10 à 25%, mais cela pourrait être lié au risque élevé de contamination par le VHC chez ces malades (infections nosocomiales et transfusions) [112]. A l'inverse, la fréquence de la thrombopénie est élevée chez les malades atteints d'hépatite chronique C pouvant atteindre 41% [112].

Mais il ne s'agit généralement pas d'un PTI à proprement dit, puisque la recherche des anticorps anti-plaquettes est habituellement négative [112].

Il convient cependant de rechercher ces anticorps de manière systématique en cas de thrombopénie chez un malade atteint d'hépatite chronique C sans cirrhose ou fibrose extensive à la biopsie hépatique [113]. Cette recherche est d'autant plus importante que le traitement par l'interféron peut exacerber, parfois de façon sévère, un PTI préexistant [112, 114]. Un antécédent de PTI pourrait être considéré comme une contre indication à un traitement par l'interféron alpha chez les malades atteints d'hépatite chronique virale [112]. La corticothérapie peut s'avérer, parfois incontournable pour traiter la thrombopénie [114].

5- PTI et anémie hémolytique auto-immune :

Cette association est connue sous le nom de *syndrome d'Evans* [1].

L'évolution chronique est grave, la corticothérapie et la splénectomie sont efficaces [1]. La recherche d'un lupus érythémateux disséminé ou d'une hémopathie doit être systématique devant tout syndrome d'Evans [1].

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

L'association des maladies auto immunes et des maladies inflammatoires de l'intestin est bien connue [115]. 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 [115].

La prévalence de cette association est estimée à 0.1% - 0.48% [109]. Le PTI a été considéré comme étant une manifestation extra- digestive auto immune de la maladie de Crohn [115]. Certains traitements de la maladie de Crohn sont

potentiellement thrombopéniants [115]. Ces traitements doivent être menés avec beaucoup de précaution en cas d'association avec un PTI [115].

7-PTI et syndromes lymphoprolifératifs (SLP) [1] :

Au cours des SLP, une thrombopénie immune peut être notée dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les myélomes, la maladie de waldeström, la lymphadénopathie angio-immunoplastique, l'histiocytose maligne, etc...

La thrombopénie peut-être alors révélatrice de ces affections et peut modifier l'attitude thérapeutique ou le pronostic.

8- Autres formes secondaires [1] :

D'autres associations ont été décrites dans la littérature, leur mécanisme n'étant pas encore très bien élucidé, citons :

Les maladies thyroïdiennes : maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, spondylarthrite ankylosante.

Fibrose péricinusoïdale.

Le tableau ci-dessous (tableau VI) nous résume ainsi les maladies pouvant être associées au PTI.

Tableau VII : maladies pouvant être associées à un PTI [44].

VIRUS :

- Infections rhinopharyngées aiguës, rubéole, rougeole, varicelle gastro-entérite virale
- oreillons, MNI, CMV, infection par VIH, hépatites A, B, C ou non A, non B, non C.

BACTERIES :

- Scarlatine, coqueluche, infections bactériennes sévères.

Connectivites

- Principalement le lupus.

Maladie thyroïdiennes

- Maladie de Basedow, thyroïde de Hashimoto.

Maladies hématologique

- Hémopathies lymphoïdes chroniques, lymphomes, maladie de Biermer, anémie hémolytique auto-immune, érythroblastopénie.

Autres maladies

- Syndrome de Sjögren, thymome, sarcoïdose, cancer, cryoglobulinémie, polyradiculonévrite.



EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution d'un PTI de l'adulte sous sa forme aiguë ou vers sa forme chronique est imprévisible [1, 6, 3]. Néanmoins, on sait que des guérisons spontanées, prolongées ou même définitives peuvent survenir en dehors de tout traitement plusieurs années après le diagnostic du PTI chez des malades qui ont résisté à tout les traitements proposés [1,43]. Cette évolution est cependant rare chez l'adulte puisque le plus souvent, la thrombopénie persiste ou s'aggrave [1].

Le PTI est une maladie de nature bénigne, les cas infantiles sont en majorité spontanément résolutifs [2, 57]. En revanche, chez l'adulte, la notion de guérison d'un PTI chronique est en fait discutable [1, 116]. Bien souvent, il ne s'agit que d'une rémission caractérisée par un chiffre de plaquettes normal mais avec persistance du processus de destruction immunologique des plaquettes compensée par une augmentation de la production plaquettaire [1]. Cette phase est appelée « thrombocytolyse compensée » [1, 2, 57].

Souvent, sous traitement bien conduit, les rémissions avoisinent les 2/3 [42]. Le passage, non exceptionnel, vers les formes chroniques réfractaires, rend malheureusement toute thérapie aléatoire et est l'objet de plusieurs recherches [1, 5].

Le caractère bénin de la maladie, marqué par la tolérance clinique, le plus souvent excellente des thrombopénies même sévères, rend difficile l'appréciation du pronostic global des PTI [2, 4, 117, 118].

En définitif, il semble établi que le pronostic de la maladie est fonction de l'intensité, de l'ancienneté et de la tolérance de la thrombopénie mais aussi de l'efficacité du traitement et de ces effets secondaires qui doivent, obligatoirement, entrer en considération dans toute attitude thérapeutique à envisager pour le patient [117, 118].



La publication récente d'importantes études rétrospectives d'observation et d'essais cliniques prospectifs conduit à une réévaluation de la prise en charge thérapeutique des PTI qui repose sur les recommandations de sociétés savantes [119, 120]. Ces travaux ont permis de mieux identifier le sous-groupe de patients susceptibles de bénéficier de nouvelles approches thérapeutiques et de définir des objectifs thérapeutiques plus proches du patient que l'augmentation du taux de plaquettes [121] tels que la réduction du risque hémorragique [51, 52] et l'amélioration de la qualité de vie [122]. Celle-ci n'est pas seulement altérée par les manifestations hémorragiques mais aussi par la toxicité des drogues utilisées. Ainsi, la fréquence des symptômes présentés dans les bras placebo d'essais prospectifs récents [123, 124] révèle l'existence probable de signes généraux associés au PTI (céphalées, asthénie, arthralgies), encore mal connus et dont la correction pourrait améliorer la qualité de vie des patients.

1- Quand instaurer un traitement?

1-1- Recommandations de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) et du BCSH (British Committee for Standards in Haematology) :

- Le traitement n'est pas indiqué si les plaquettes sont $>30 \times 10^9/L$ puisque leur surcroît de risque hémorragique est confirmé au dessous de ces chiffres [37]. À noter cependant qu'aucune cohorte prospective de PTI non traités n'a été conduite à ce jour. À l'inverse, hormis une comorbidité ou un mode de vie majorant le risque hémorragique, il ne semble pas nécessaire de traiter un patient présentant spontanément plus de 30 G/L plaquettes. Entre ces deux situations, s'étend une zone d'incertitude où la décision doit être adaptée à chaque patient.

- Traitement initial: cure courte de corticoïdes et/ou IgIV

- Traitement après échec du traitement initial: splénectomie
- -Autres options thérapeutiques: IgIV, alkaloides, anti-D, danazol, azathioprine, cyclosporine
- Patients réfractaires: rituximab

1-2-Options thérapeutiques au cours du PTI : (schéma 1)

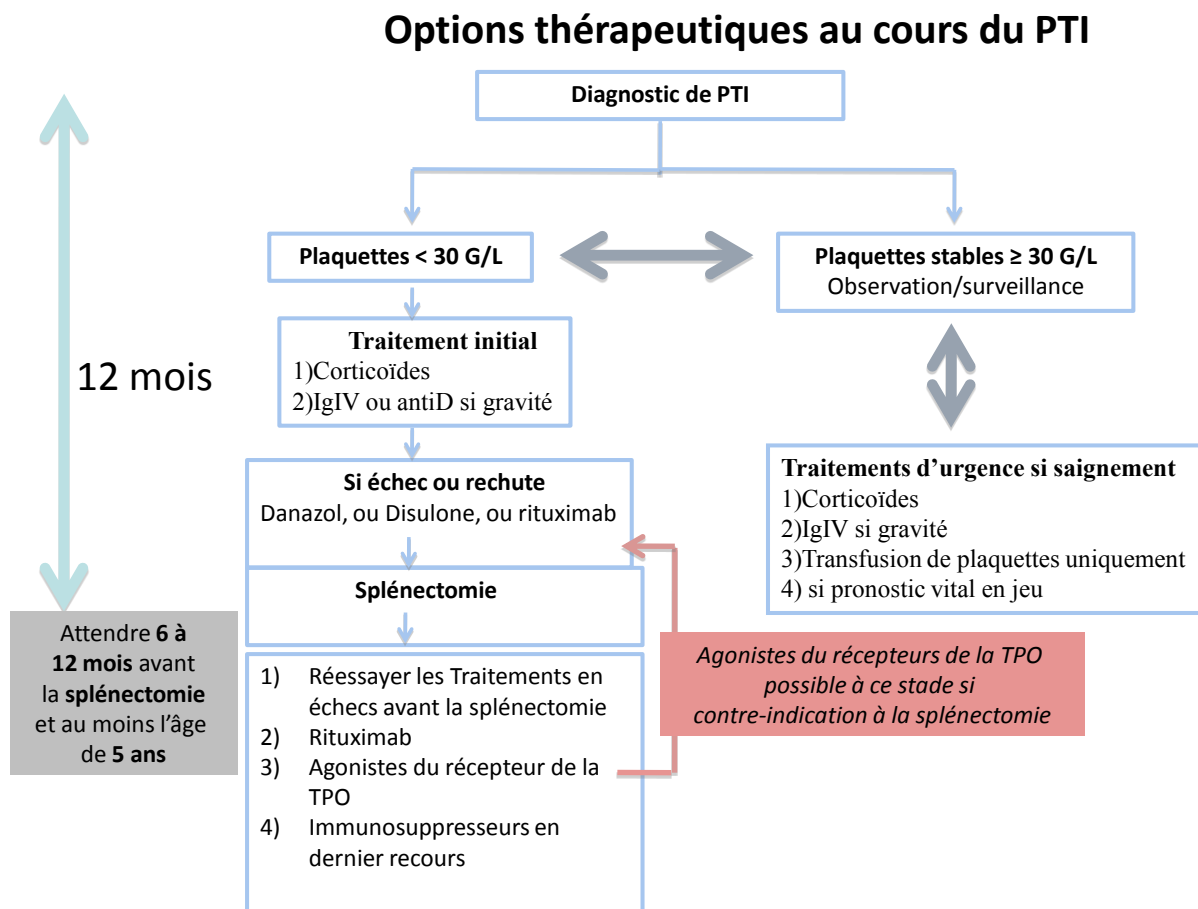


Schéma 1 : Options thérapeutiques au cours du PTI [149].

2-Traitement des urgences hémorragiques :

Le traitement des urgences hémorragiques doit être distingué des options de traitement de fond. La prise en charge des saignements mettant en jeu le pronostic vital, en pratique neuroméningés ou gastro-intestinaux, repose sur l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou de corticostéroïdes en bolus intraveineux. Les IgIV présentent l'inconvénient d'un coût plus élevé, mais offrent un meilleur taux de réponse (proche de 80%), une réponse plus précoce et plus importante en termes de taux de plaquettes, comme l'a confirmé un important essai multicentrique [125]. Toutefois, la réponse aux IgIV est transitoire (15-20 jours) et leur avantage sur les corticostéroïdes en termes de réduction du risque hémorragique n'est pas prouvé. En cas de saignement non contrôlé engageant le pronostic vital, outre le recours aux transfusions massives de plaquettes, certains auteurs ont utilisé du facteur VII activé recombinant [126, 127].

3- Traitement de fond :

La place de la corticothérapie orale comme traitement de fond de première ligne n'a pas été remise en cause par les études récentes [125]. Ce traitement permet d'obtenir une réponse complète chez la majorité des patients (70%), mais cette réponse ne sera soutenue que chez une minorité d'entre eux (15%). Des taux de réponse intéressants ont été également rapportés avec l'utilisation de fortes doses de dexaméthasone sur des schémas courts (40 mg/j en quatre jours) [128, 129], mais aucune étude contrôlée n'a comparé ces deux approches. Enfin, la durée optimale de corticothérapie reste débattue: Une corticothérapie prolongée chez ces patients est associée à un risque de mortalité infectieuse égalant le risque de décès hémorragique [37], ce qui plaide en faveur de

l'utilisation de schémas courts. Enfin, la corticothérapie n'a qu'un effet suspensif, sans influencer sur l'évolution au long cours de la maladie [125]. Le traitement classique de deuxième ligne repose sur la splénectomie. Elle est proposée aux patients réfractaires aux corticoïdes ou en rechute, mais peut être discutée chez les patients corticodépendants, du fait des toxicités importantes d'une corticothérapie prolongée chez l'adulte. La splénectomie normalise le taux de plaquettes chez deux tiers des patients [130], mais ce traitement n'est pas systématiquement curatif: l'existence d'un authentique plateau du risque de rechute à long terme est en effet controversée, certains auteurs constatant l'existence de rechutes tardives [131, 132]. Seul l'âge est prédictif de la réponse à la splénectomie, les patients jeunes en tirant le plus de bénéfice. À l'inverse, la durée d'évolution du PTI n'est pas pronostique du succès de la splénectomie [130]. Il est donc toujours temps de l'envisager. La réalisation d'une survie isotopique de plaquettes à ce stade n'est pas impérative, la corrélation entre destruction à prédominance splénique et efficacité de la splénectomie étant débattue [130, 133, 134]. Cet examen peut, en revanche, trouver sa place en cas de rechute post splénectomie, afin de rechercher une rate accessoire, éventualité désormais rare grâce aux progrès de la chirurgie, notamment laparoscopique [135]. La mortalité de la procédure est désormais faible, estimée à 0,2% [130] et peut être réduite si le taux de plaquettes est remonté au-dessus de 20 G/L [136] soit par les IgIV, soit peut-être par les analogues de la TPO chez les patients non répondeurs aux IgIV [137]. Les recommandations de prophylaxie du risque infectieux restent cependant de mise, notamment la vaccination anti-pneumococcique.

Outre -Atlantique où le recours à la splénectomie est moins systématique [138], l'utilisation alternative d'anti-D pour éviter la splénectomie est une option, puisqu'une réponse soutenue peut être observée chez deux tiers des patients non splénectomisés dans certaines séries [139, 140].

4-Traitement des PTI chroniques réfractaires :

Le PTI chronique réfractaire est désormais défini de façon consensuelle comme un PTI évoluant depuis plus de 1an, avec moins de 30 G/L plaquettes ou nécessitant un traitement pour une autre raison. Du fait des débats sur la splénectomie Outre-Atlantique [138], celle-ci n'est pas requise pour être considérée comme réfractaire. Ces patients sont minoritaires (10% environ) mais concentrent les risques hémorragiques et iatrogènes, notamment infectieux, avec une mortalité cumulative entre 6 et 15%, justifiant le recours historique à des traitements parfois toxiques: androgènes (danazol), immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide), voire cytotoxiques (vincristine) [141]. Tous ont été évalués dans des séries rétrospectives non contrôlées, ce qui ne permet pas à ce jour de hiérarchiser ces options. Jusqu'à peu, l'objectif thérapeutique dans cette situation consistait à concilier risque hémorragique et toxicité, notamment infectieuse.

L'éradication d'*Helicobacter pylori* peut élever les taux de plaquettes chez certains patients selon certains auteurs [142]. Celle-ci peut être très intéressante dans les pays à forte endémicité.

L'émergence de nouvelles approches thérapeutiques, notamment par rituximab ou agonistes de la TPO (agonistes de la thrombopoïétine), constitue à cet égard une avancée significative.

Le riluximab, anticorps chimérique anti-CD20, est désormais utilisé dans plusieurs pathologies auto-immunes [143]. L'expérience du rituximab dans le PTI chronique repose sur des séries rétrospectives (colligées par Arnold et al. [144]), incluant pour moitié des patients non splénectomisés, avec un taux de réponse proche de 50%, un délai médian de réponse de trois à huit semaines et une durée moyenne de réponse de dix mois. Le fait d'être splénectomisé ne semble pas influencer sur la probabilité de réponse. Ces résultats intéressants ont été récemment confirmés par un essai prospectif multicentrique conduit chez 60 patients porteurs de PTI chronique mais non splénectomisés qui ont reçu quatre administrations hebdomadaires de rituximab [145], avec une bonne tolérance (1/60 infections sévères). Un tiers des patients n'a pas répondu. Un autre tiers a obtenu une réponse non durable. Enfin, le dernier tiers des patients était toujours en réponse à deux ans. En analyse multivariée, seul un jeune âge était prédictif de la réponse au rituximab. Il semble donc que ce traitement puisse également reculer, voire épargner la splénectomie de certains patients, notamment les plus jeunes, dont le risque infectieux cumulé postsplénectomie est, a priori, le plus important. Le rituximab pourrait également à l'avenir être évalué en traitement de première ligne, comme le suggèrent les premiers résultats encourageants d'un essai randomisé italien comparant la dexaméthasone seule à une combinaison rituximab-dexaméthasone, résultats présentés en session plénière lors de l'édition 2008 du congrès de l'ASH (Zaja F et al., résumé n° 1, ASH 2008).

L'utilisation d'agonistes de la TPO a pour rationnel l'existence d'une mégacaryopoïèse insuffisante dans la majorité des PTI. Le développement clinique de la première génération d'agents thrombopoïétiques, des facteurs de croissance recombinants, a été interrompu en phase précoce du fait de leur

caractère immunogène [146]. Une deuxième génération d'agents, dotés à la fois d'une meilleure biodisponibilité et d'une moindre immunogénicité, a été mise au point, dont deux sont désormais disponibles en pratique clinique. Il s'agit du romiplostim, un pepfbody (molécule de fusion entre un peptide et un anticorps), et de l'eltrombopag, qui est un analogue non peptidique. Le romiplostim est un petit peptide qui agit comme un agoniste du récepteur à la TPO sans avoir pour autant d'homologie de séquence avec celui-ci. Sa bio-disponibilité autorise un schéma d'administration en injections sous-cutanées hebdomadaires. Les études de phase I ont montré une augmentation dose-dépendante du taux de plaquettes chez des patients atteints de PTI, avec un profil de tolérance acceptable [147-148]. Deux essais de phase III ont été récemment publiés, comparant le romiplostim à un placebo chez des patients atteints de PTI chroniques réfractaires avec un taux de plaquettes inférieur à 30 G/L, l'un avant splénectomie et l'autre après splénectomie [123]. Les patients recevant ou long cours des corticostéroïdes ou d'autres immuno-suppresseurs pouvaient continuer ces traitements pendant l'étude. Le traitement était globalement bien toléré, puisque les effets secondaires rapportés étaient similaires dans les deux bras de chaque étude. Chez les patients non splénectomisés, le taux de réponse soutenue (plaquettes \geq 50 G/L pendant six semaines sur les huit dernières semaines de traitement) atteint 61% chez les patients non splénectomisés, et 38% chez les patients splénectomisés, pourtant lourdement prétraités. L'incidence de la réponse plaquettaire globale atteint 78,6% chez les patients splénectomisés et 87,8% chez les patients non splénectomisés. Les traitements concomitants ont pu être diminués ou interrompus chez 87% des patients traités par romiplostim. Enfin, il n'a pas été observé dans ces essais d'immunisation contre le romiplostim ou la TPO. L'efficacité et la tolérance à long terme du romiplostim

restent à déterminer, mais ces premiers résultats sont d'ores et déjà encourageants, ce dont témoigne l'enregistrement récent du romiplostim par la FDA. Une étude d'extension incluant des patients ayant un PTI chronique et ayant participé auparavant à une étude de développement sur le romiplostim est actuellement en cours. Une analyse à trois ans des données de 142 patients inclus a été récemment rapportée (Kuter et al. résumé n° 402 ASH 2008). La durée médiane du traitement était de 65 semaines (1 à 156 semaines). Vingt pour cent des patients répondeurs ont interrompu le traitement, dont 7% seulement du fait d'effets secondaires. Un taux de plaquettes supérieur à 50 G/l avec doublement du taux de déport a été atteint chez 87% (124/142) des patients. Chez deux tiers d'entre eux, le taux de plaquettes est resté de façon quasi continue supérieure à 20 G/l. Dans le tiers restant, les plaquettes oscillaient, mais restaient supérieures à 20 G/l la moitié du temps. À la date de l'analyse, 54 et 35% des patients ont maintenu de façon constante un taux de plaquettes supérieur à 50 G/l pendant plus de 25 et 52 semaines respectivement. Au cours de cette phase d'extension, l'incidence des saignements, y compris des plus sévères, a décliné de façon constante. Enfin, malgré l'existence de dépôts réticuliniques chez certains patients, aucun cas de myélofibrose n'a été constaté.

L'eltrombopag a été évalué dans un essai multicentrique contrôlé de phase II chez 118 patients porteurs de PTI chroniques [124]. L'eltrombopag a permis une ascension dose-dépendante du taux de plaquettes et une réduction des signes hémorragiques, avec 80% de réponse au plus haut palier de dose que les patients aient été splénectomisés ou non. Une analyse à plus long terme de cette molécule portant sur 165 patients a été rapportée à l'ASH 2008 (Saleh et al., résumé n° 401). Cette analyse retrouve des taux de réponse identiques chez les

patients réfractaires lorsqu'ils sont comparés aux non-réfractaires. Avec un recul de neuf mois, l'incidence des événements hémorragiques était réduite de moitié sur l'ensemble de la cohorte, et ce, tout au long de la période de traitement.

Ces résultats ont conduit à un essai de phase III dont les premiers résultats ont été rapportés lors du même congrès (Cheng G et al., résumés n° 400 et 3432 ASH 2008). Dans cet essai, 197 patients porteurs d'un PTI chronique avec un taux de plaquettes inférieur à 30 G/l en échec d'un traitement antérieur, ont été randomisés entre un groupe eltrombopag (dose initiale: 50 mg/j) et un groupe placebo. Les résultats confirment l'efficacité de l'eltrombopag pour augmenter le taux de plaquettes, mais seulement 24% des patients ont pu maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L sur une période supérieure à 25 semaines. Le traitement a permis de réduire l'incidence des saignements, et ce, y compris chez les patients antérieurement splénectomisés ou recevant des traitements concomitants. Ces derniers ont d'ailleurs fréquemment pu être diminués ou arrêtés. Des perturbations du bilan hépatique ont été constatées chez 13% des patients recevant de l'eltrombopag (contre 7% dans le groupe placebo), ainsi que quelques cas de cataractes. Là encore, il n'y a pas eu de cas de myélofibrose.

Ces essais confirment donc que la famille des agonistes de la TPO devrait offrir à terme une arme supplémentaire pour épargner la splénectomie aux patients qui refusent ce geste ou n'y sont pas éligibles et, surtout, pour diminuer la mortalité hémorragique et infectieuse des patients réfractaires après splénectomie.

5-Romiplostim au long cours dans le PTI chronique: efficacité et tolérance :

Le PTI chronique est rarement mortel mais compromet la qualité de vie par les saignements cutanéomuqueux qu'il induit. Pour passer un cap, la corticothérapie, les immunoglobulines polyvalentes ou anti-D sont efficaces. Une réponse durable peut être obtenue après splénectomie ou à l'aide encore des corticoïdes, du rituximab, du danatrol, de l'azathioprine, traitements non dénués d'effets secondaires. Le romiplostim stimule la thrombopoïèse car il comporte 4 copies d'un peptidomimétique de la thrombopoïétine fixés à deux fragments constants d'immunoglobuline. Plus de 80% des patients splénectomisés ou non répondent à ce traitement délivré par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire. Bussel et al nous rapporte leur expérience chez 142 patients traités pendant une moyenne de 69 semaines (jusque 156) par des injections hebdomadaires effectuées le plus souvent (63%) par le patient lui-même. Seuls 18 (13%) des 142 malades n'obtenaient pas de réponse (plaquettes $>50\,000$ $\text{él}/\text{mm}^3$ avec doublement du taux initial) tout au long de l'étude, soit en moyenne 433 jours pour les dix patients ayant poursuivi les injections. C'est donc 87% des patients qui répondaient avec des ajustements posologiques faibles en fréquence et importance. 13 patients (9%) présentaient des effets secondaires importants incluant des hémorragies sévères et des thromboses (7 cas), aucune complication létale n'ayant été enregistrée. Ce travail souligne donc l'efficacité et l'innocuité du romiplostim au long cours dans le PTI chronique [150].

6- Consensus sur le PTI : rapport d'un groupe de travail international.

Au cours du congrès de l'EHA de 2007 à Vienne, une conférence de consensus s'est attachée à clarifier les définitions, critères de réponse et d'évolution du PTI. Il faut dire que cela bouge dans cette pathologie avec surtout l'arrivée de nouvelles drogues et stratégies thérapeutiques. Cette actualité nécessite d'harmoniser les principales définitions afin que les cliniciens puissent rapidement se faire une opinion sur l'intérêt de tel ou tel traitement dans telle ou telle situation. Rodeghiero et al nous conseillent ainsi de parler de thrombopénie immune primitive. En effet, le purpura est inconstant au moment du diagnostic et le mécanisme immunologique contribue à définir cette affection qui se développe de novo sans contexte immunopathologique clinique préalable. Le seuil de 100 000 plaquettes/mm³ est retenu et, en l'absence de critères clinique ou biologique spécifique actuellement disponible, le diagnostic de PTI (on peut garder l'abréviation qui a fait ses preuves) reste une procédure d'exclusion. On parlera de PTI secondaire dans toutes les autres situations. Trois phases évolutives sont distinguées : diagnostic récent, dans les trois mois ; PTI persistant, 3 à 12 mois à partir du diagnostic et PTI chronique, après 12 mois. Le terme de PTI sévère s'adresse aux formes nécessitant un traitement ou un ajustement thérapeutique. La rémission ou réponse complète se définit par un taux de plaquettes > 100 000 él/mm³ en l'absence de saignement ; la réponse correspond à un taux > 30 000 él/mm³ avec un doublement du taux de plaquettes par rapport au taux précédent, toujours en l'absence de saignement. Le délai de réponse se calcule entre le moment où le traitement est débuté et celui où la réponse est obtenue.

Les non répondeurs ont un taux de plaquette inférieur à 30 000 $\text{él}/\text{mm}^3$ ou une absence de doublement de la concentration cellulaire ou bien encore un syndrome hémorragique. La perte de réponse se définit, chez un patient répondeur à l'acquisition des critères de non réponse. Quand faut-il évaluer la réponse ? Le tableau VIII nous en livre le détail : ce délai dépend du type de traitement employé. La durée de réponse se mesure entre le moment où la réponse est obtenue et celui où elle est perdue ou bien correspond à la durée observée de réponse. La corticodépendance correspond à la nécessité de maintenir ou répéter le traitement pendant plus de deux mois dans le but d'éviter les saignements ou de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 30 000/ mm^3 . Les patients corticodépendants sont considérés comme non répondeurs. Le PTI réfractaire se définit par l'association des critères suivants : absence ou perte de réponse après splénectomie, nécessité d'un traitement pour limiter le risque hémorragique dans un PTI authentiquement primitif, sans autre cause associée de thrombopénie. Chez ces patients réfractaires, la réponse correspond à la possibilité de maintenir un taux de plaquettes suffisant pour éviter les saignements. Une réduction de la iatrogénicité, notamment en remplaçant efficacement les corticoïdes, n'est pas un critère de réponse mais doit être prise en compte. A l'exception du PTI réfractaire, ces définitions s'adressent au patient adulte comme à la population pédiatrique et nous serviront donc à mieux comparer les résultats pour mieux prendre en charge cette hémopathie fréquente [151].

Tableau VIII : Délai de la réponse au traitement du PTI [151].

Traitement	Doses	Délai de réponse initiale	Délai de réponse maximale
Prednisone	1-4 mg/kg po par jour x 1-4 wk 40 mg po ou iv par jour x 4 d for 4-6 cures tous les 14-	4-14 jours	7-28 jours
Dexamethasone	28 j	2-14 jours	4-28 jours
IVIg	0.4-1 g/kg par dose iv (1-5 doses)	1-3 jours	2-7 jours
Anti-D	75 µg/kg par dose iv	1-3 jours	3-7 jours
Rituximab	375 mg/m ² par dose iv (4 doses hebdomadaires)	7-56 jours	14-180 jours
Splenectomy		1-56 jours	7-56 jours
Vincristine	jusque 2 mg/dose iv (4-6 doses hebdomadaires)	7-14 jours	7-42 jours
Vinblastine	0.1 mg/kg per dose iv (6 doses hebdomadaires)	7-14 jours	7-42 jours
Danazol	400-800 mg po par jour	14-90 jours	28-180 jours
Azathioprine	2 mg/kg po par jour	30-90 jours	30-180 jours
Romiplostim	3-10 µg/kg sc par semaine	5-14 jours	14-60 jours
Eltrombopag	50-75 mg po par jour	7-28 jours	14-90 jours

7- Effet de l'éradication d'Helicobacter Pylori dans le purpura thrombopénique immunologique :

Cela fait déjà plus de 10 ans qu'un travail Italien suggérait que l'éradication d'Helicobacter Pylori (HP) pouvait réduire la thrombopénie voir entraîner une rémission chez les patients atteints de PTI. De nombreuses études ont plus ou moins confirmé ces résultats mais aucun d'entre elles n'était randomisé. Le PTI est cependant, avec certaines anémies ferriprives « inexplicables », l'une des deux affections extradiigestive où la détection et l'éradication d'HP est recommandée. Stasi et al nous livrent une méta-analyse de 25 études où 696 patients étaient évaluable pour l'effet de l'éradication d'HP sur la thrombopénie. L'incidence de l'infection (50% au total) variait d'un pays à l'autre ; elle était particulièrement élevée au Japon et faible aux Etats-Unis. Les pourcentages de rémissions complètes et de réponses globales (doublement du taux de plaquettes ou obtention d'un taux $\geq 30\ 000$ $\text{él}/\text{mm}^3$) étaient respectivement de 42,7% et 50,3%. Chez les patients avec une thrombopénie importante ($<30\ 000$ $\text{él}/\text{mm}^3$) ces valeurs étaient de 20,1% et 35,2%. Les facteurs influençant la réponse étaient : une durée d'évolution brève de la maladie, une incidence élevée de l'infection dans la population concernée, une thrombopénie plutôt modérée. Pas mieux qu'une étude randomisée, cette méta-analyse suggère quand même que la détection et l'éradication d'HP doit faire partie de la prise en charge du PTI [152].





MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une durée de deux ans allant du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2008 qui relate principalement les données diagnostiques du PTI. Elle concerne à la fois les renseignements cliniques et épidémiologiques fournies par les services cliniques et les résultats des analyses biologiques permettant de porter le diagnostic du PTI.

Pour effectuer ce travail, nous avons consulté les registres du laboratoire d'hématologie de l'hôpital IBN SINA de Rabat, ce qui nous a permis de colliger 32 cas de PTI.

Pour chaque malade, les renseignements justifiant la demande d'examens hématopathologiques sont recueillis sur une fiche d'exploitation remplie par le praticien prescripteur (figure 1). La prescription est accompagnée d'un prélèvement de moelle osseuse et de celui du sang périphérique.

N° d'ordre de la demande :.....

Nom, Prénom :..... Age :..... Origine :.....

N° d'entrée :..... Service :..... Date :.....

RESUME CLINIQUE :

Syndrome Anémique

Syndrome Fébrile.....

Syndrome Hémorragique.....

Organomégalie.....

Autres renseignements Cliniques.....

Figure 1 : Fiche de demande d'examen hématopathologique.



NOS RESULTATS

Trente deux (32) cas ont été dénombrés répartis comme suit :

- 14 cas en 2007
- 18 cas en 2008

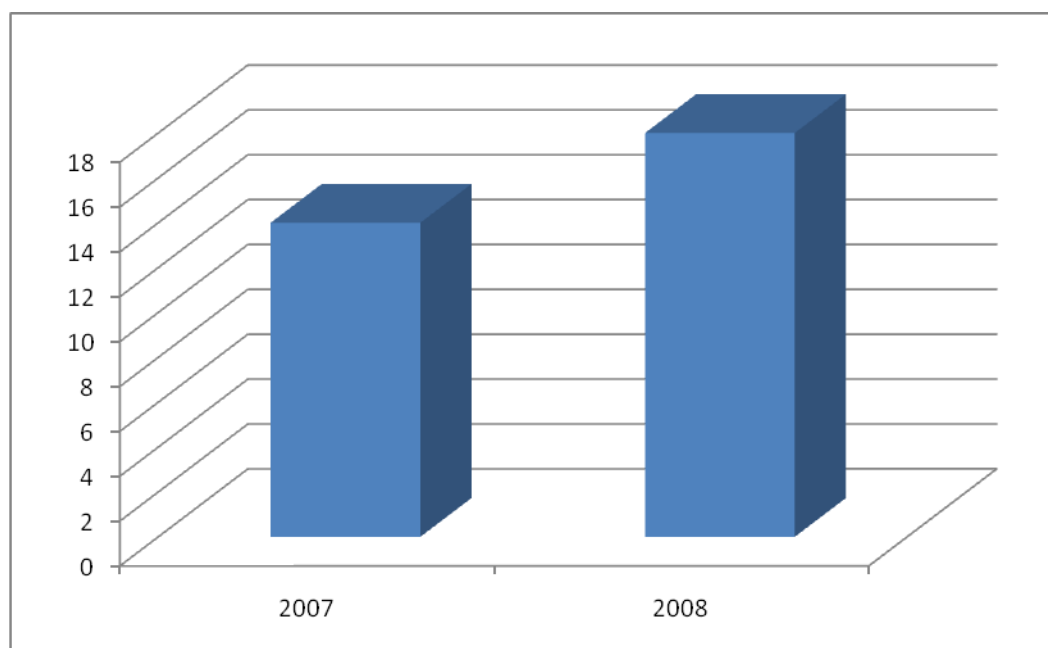


Figure 2: Nombre de cas de PTI par année.

I- Aspects épidémiologiques :

1- Répartition des cas selon le service par lequel ils sont adressés :

Tableau I : Nombre de cas selon les services hospitaliers.

	Nombre de cas
Service de Médecine	31
Service de chirurgie	1 (Uro A)
Total	32

La quasi totalité des cas provient d'un service de médecine interne, ce qui reflète la contribution d'une équipe multidisciplinaire commune comme c'est le cas dans la plupart des pathologies.

2- Répartition des cas selon le sexe :

Sur les 32 cas dénombrés, nous avons noté 20 cas de femmes atteintes de PTI (62%) et 12 cas hommes (38%) soit un sexe ratio (F/H) de 1.6.

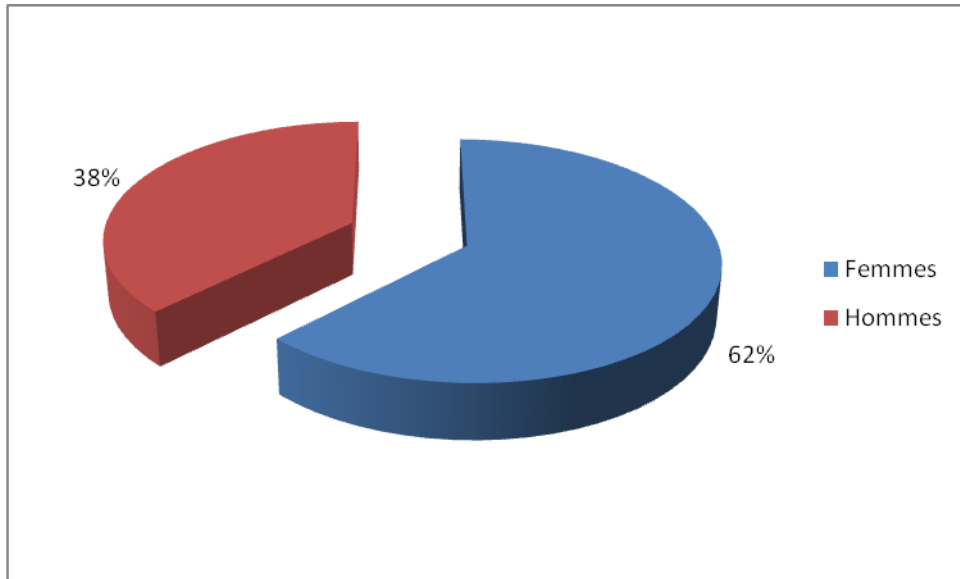


Figure 3 : Répartition des cas en fonction du sexe

Les deux sexes sont donc atteints avec une nette prédominance féminine.

3- Répartition des cas selon l'âge :

Nous avons répartis les cas selon des 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 II : Nombre de cas par tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage (%)
< 20 ans	2	6
20-40 ans	9	28
40-60 ans	15	47
> 60 ans	6	19

L'âge médian des malades au moment du diagnostic est de 46 ans (avec des extrêmes allant de 17 à 80 ans).

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

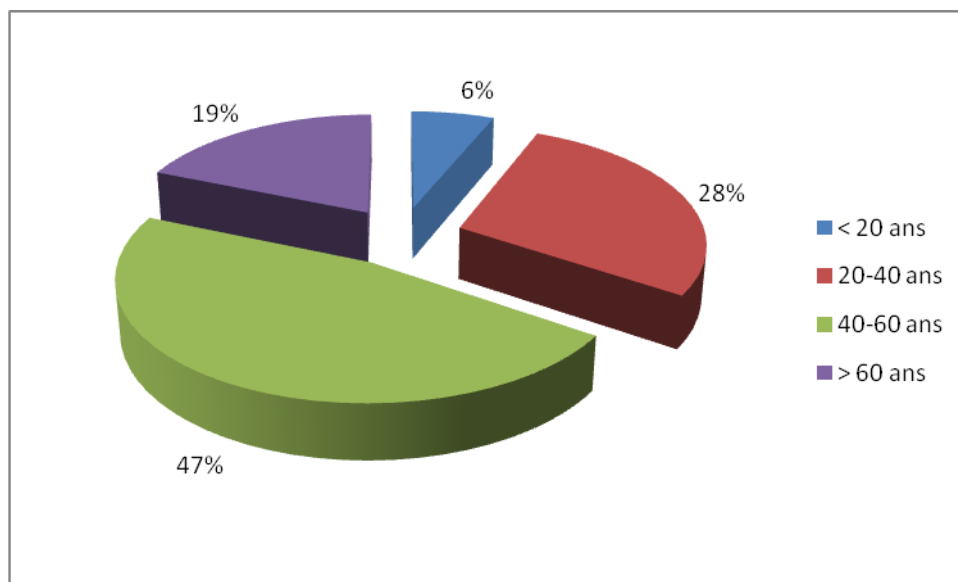


Figure 4: Répartition des cas par tranche d'âge.

4- Répartition géographique :

A travers notre série nous avons pu constater que l'hôpital IBN SINA de Rabat recevait des cas de patients atteints de PTI originaires de plusieurs régions du Maroc. Ainsi, nous avons pu dénombrer selon l'origine géographique des patients au Maroc ce qui suit :

Tableau III: Nombre de cas selon les régions du Maroc

Région du Maroc	Nombre de cas
Région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër	18
Région de El gharb-Charada-Bnihssen	3
Région de Marrakech-Tansift-El haouz	3
Région de Fès-Boulemane	2
Région de Meknès-Tafilalt	2
Région du Grand Casablanca	1
Région de Tanger-Tetouan	1
Région de Souss-Massa-Darâa	1
Région de Laâyoune-Boujdour-Sakia Lhamra	1

Répartition des cas selon les régions du Maroc

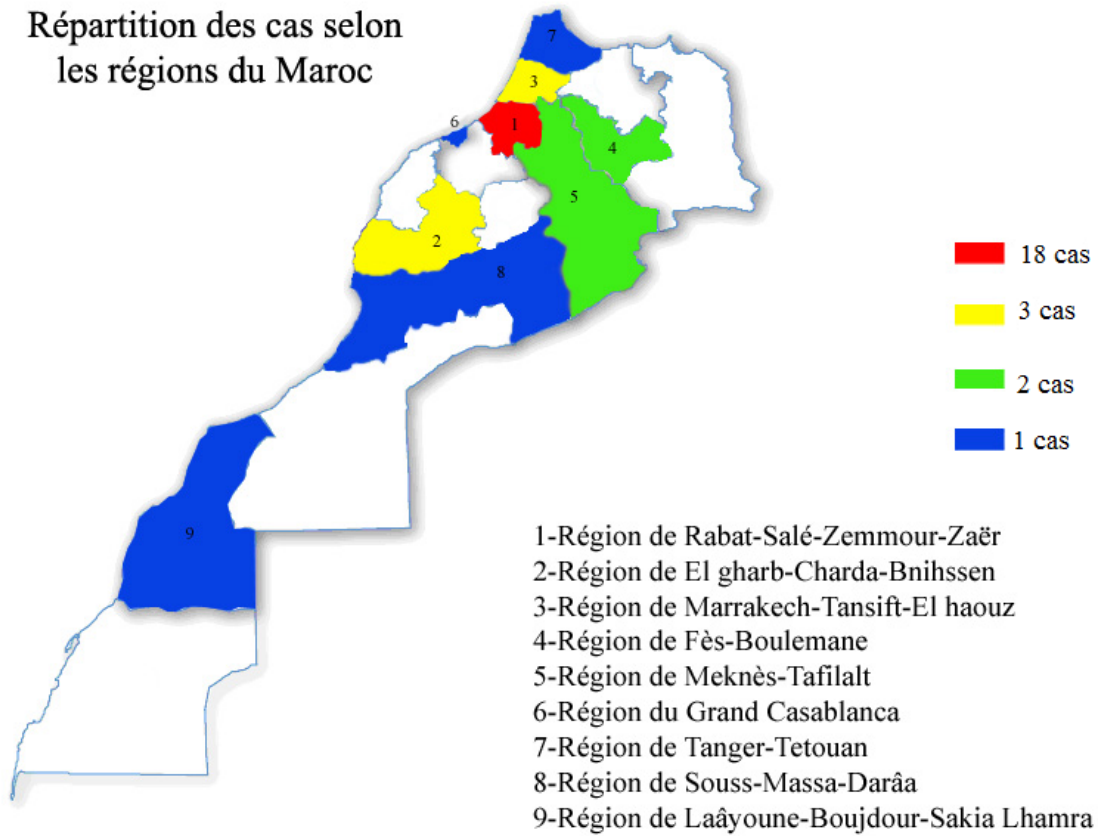


Figure 5: Répartition des cas selon les régions du Maroc

L'origine géographique de nos patients est principalement de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaïr.

II- Aspects cliniques :

1- Motif d'hospitalisation :

L'exploitation des demandes d'analyses cytopathologiques de la MO révèle :

- Suspicion de PTI : 1 cas
- Thrombopénie à explorer : 7 cas
- Syndrome hémorragique : 24 cas (75%), précisé dans 18 cas et non-précisé dans 6 cas.

2- Le Syndrome hémorragique chez nos patients

Tableau IV: Signes hémorragiques.

			Nombre de cas (N°cas dans la série)	Pourcentage (%)
Syndrome Hémorragique			24	75
Cutanéo-muqueux		Autres		
Superficiel	Profond			
Purpura pétéchial			4 (6, 14, 20, 30)	16.6
Purpura ecchymotique			6 (11, 18, 21, 30, 34, 35)	25
Gingivorragies			8 (3, 12, 13, 18, 23, 24, 34, 35)	33.3
Epistaxis			8 (3, 6, 7, 13, 18, 23, 24, 34)	33.3
Bulles hémorragiques endobuccales			1 (21)	4
	Hématurie		2 (7, 8)	8.3
	Rectorragies		1 (7)	4
	Ménométrorragies		1 (17)	4
		Hématome sous-dural	1 (33)	4
		Hémorragie rétinienne	1 (33)	4
Pas de Syndrome hémorragique			8	25

Le principal motif d'hospitalisation était le syndrome hémorragique retrouvé chez 75% des cas.

La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux superficiel, associant dans des proportions diverses :

- Purpura : 10 cas
 - Purpura cutané pétéchial : 4 cas
 - Purpura ecchymotique : 6 cas
- Gingivorragies : 8 cas
- Epistaxis : 8 cas
- Bulles hémorragiques dans la cavité buccale : 1 cas

Dans le syndrome hémorragique cutanéomuqueux, on a noté également des hémorragies profondes :

- Hématurie : 2 cas
- Ménométrorragies : 1 cas
- Rectorragies : 1 cas

D'autres hémorragies ont également été signalées:

- Hématome sous-dural : 1 cas
- Hémorragie rétinienne : 1 cas

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux est retrouvé chez 22 patients soit 68%. Le purpura cutané (pétéchial ou ecchymotique) vient au premier rang des localisations hémorragiques.

L'absence de syndrome hémorragique est retrouvée chez 8 patients soit 25%.

2-1- Relation entre syndrome hémorragique et sexe :

Sur les 24 cas de syndrome hémorragique, nous retrouvons 17 (71%) femmes pour 7 hommes (29%). Les femmes font donc plus d'hémorragies que les hommes.

2-2- Relation entre syndrome hémorragique et âge :

Sur les 24 cas de syndrome hémorragique, nous avons réparti les cas selon les tranches d'âge comme suit :

Tableau V : Syndrome hémorragique selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage(%)
<20 ans	2	8.3
20- 40 ans	8	33.3
40-60 Ns	10	41.7
>60 ans	4	16.7

Ainsi, le syndrome hémorragique est plus fréquent chez la tranche d'âge 40-60 ans, sa fréquence ne semble pas augmenter avec l'âge.

2-3- Relation entre la sévérité du syndrome hémorragique, l'âge et le sexe :

Les bulles hémorragiques endo-buccales, l'hématurie, les rectorragies, les ménométrorragies, l'hématome sous-dural ainsi que l'hémorragie rétinienne sont considérées comme des hémorragies sévères.

- Les bulles hémorragiques endo-buccales ont été signalées chez une femme de 63 ans (cas n°19)
- L'hématurie a été notée chez 2 cas, le premier était un homme de 56 ans (cas n°5) et le deuxième, une femme de 65 ans cas n°6).
- Sur le cas des ménométrorragies, il s'agit d'une femme de 23 ans (cas n°15).
- Concernant l'hématome sous-dural et l'hémorragie rétinienne, il s'agit du même cas : une femme de 50 ans (cas n°30).

Au total, sur les 5 patients ayant présentés une hémorragie grave, on note 4 femmes avec une moyenne d'âge de 50 ans et un homme de 56 ans. De ce fait les hémorragies sévères sont plus fréquentes chez les femmes que les hommes et semblent plus toucher les sujets de plus de 50 ans.

III- Aspects Hématologiques :

Une numération formule sanguine complète avec taux de plaquettes, ainsi qu'un taux de réticulocytes et un prélèvement de moelle ont été pratiqués de manière systématique chez tous les malades.

1- Les plaquettes :

La thrombopénie (taux de plaquettes <150 G/l) est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas). En fonction du seuil de la thrombopénie, nous avons réparti nos cas comme suit :

Tableau VI : Nombre des cas de PTI selon le seuil de la thrombopénie.

Taux de plaquettes(G/L)	Nombre de cas	Pourcentage(%)
<10	19	60
10-30	8	25
30-50	3	9
>50	2	6

Le taux de plaquettes est compris entre 2 G/l (valeur min) et 82 G/l (valeur max).

La valeur médiane de la thrombopénie est de 9 G/l.

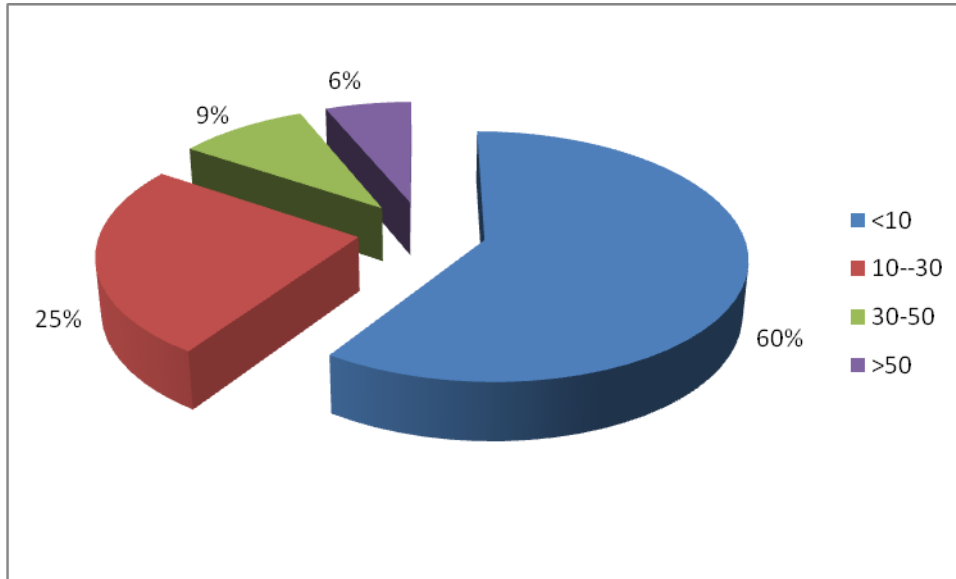


Figure 6 : Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie (G/l).

- Relation entre le seuil de la thrombopénie et l'âge :

Tableau VII: Moyenne de la thrombopénie selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	N° cas dans la série	Taux de plaquettes (G/l)	Moyenne de la thrombopénie (G/l)
< 20 ans	2	12, 21	10, 28	14
20-40 ans	10	1, 2, 4, 9, 10, 15, 22, 23, 24, 28	24, 7, 4, 3, 34, 10, 8, 3, 78, 5	17.6
40-60 ans	14	3, 5, 7, 8, 11, 13, 14, 16, 17, 25, 26, 27, 30, 31	3, 9, 50, 2, 2, 9, 14, 10, 10, 15, 42, 9, 6, 4	13.2
> 60 ans	6	6, 18, 19, 20, 29, 32	11, 16, 16, 3, 82, 6	22.3

La thrombopénie semble être plus sévère chez les sujets dont l'âge est compris entre 40 et 60 ans et son seuil diminue après 60 ans.

=> La profondeur de la thrombopénie n'augmente pas avec l'âge.

- Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :

Sur les 24 cas ayant présenté un syndrome hémorragique, 100% ont une thrombopénie < à 30 G/l.

- Relation entre le seuil de la thrombopénie et la sévérité du syndrome hémorragique :

Concernant nos cas d'hémorragies sévères nous avons retrouvé :

1er cas (cas n°5) : Hématurie + rectorragies : Il s'agit d'un homme de 56 ans, la thrombopénie est de 9 G/l.

2ème cas (cas n°6) : Hématurie : Femme de 65 ans, thrombopénie à 9 G/l.

3ème cas (cas n° 15): Ménométrorragies : Femme de 23 ans, thrombopénie à 9 G/l.

4^{ème} cas (cas n°19) : bulles hémorragiques endo-buccales : femme de 63 ans, thrombopénie à 5 G/l.

5^{ème} cas (cas n° 30): Hémorragie rétinienne, hématome sous-dural : Femme de 50 ans, thrombopénie à 6 G/l.

La moyenne de la thrombopénie dans ces cas est de 7.6 G/l.

La sévérité de la thrombopénie ne semble pas être corrélée à la sévérité des manifestations hémorragiques vu que dans certains cas, nous avons des thrombopénies profondes à 2 G/l (2 cas) sans qu'une hémorragie sévère ne se soit manifestée.

2- L'Hémoglobine :

Sur les résultats de l'hémoграмme, nous avons dénombré 20 cas d'anémie

Tableau VIII: Résultats de l'hématimétrie chez les patients anémiques.

N°d'ordre	Sexe	Hb (g/dl)		MCV (Fl) 80 à 98Fl	MCH (pg) 27-32pg	Rétic (%)
		Hb (F) 12-16g/dl	Hb (H) 13-18g/dl			
1	F	9.5		67	21	2
2	F	11.6		77.3	25.9	2
3	M		10.6	83	28.4	
6	F	9.7		86	30	
9	F	10		70	22.1	1
13	F	10.5		72	24	
14	M		9.6	89.8	31.5	1
15	F	9.3		76.4	24.9	0.5
16	F	9.4		87.5	30.5	2
18	M		12.1	75.2	25.1	
19	F	12.5		81	28	1
20	M		10	74	23	4
21	F	8.1		66.7	21.2	4
22	M		12.4	91.7	32.5	1
23	F	8.9		82.7	27.4	
26	F	11.5		80.9	27.3	
27	F	10.6		89.4	30.3	
30	F	7.1		82.2	30.5	4.5
31	F	11.6		75.5	25.4	2
32	F	10		82	28	1

On note 15 cas anémiques de sexe féminin, la moyenne d'hémoglobine étant de 10 g/dl et 5 cas de sexe masculin la moyenne d'hémoglobine étant de 10.94 g/dl.

De plus, sur les 20 cas anémiques, nous avons relevés ce qui suit :

- 9 cas d'anémie hypochrome microcytaire (MCV<80 FL et MCH<27pg) soit 45% (le fer sérique ainsi que la ferritinémie n'ont pas été rapportés)
- 11 cas d'anémie normochrome normocytaire soit 55%.

3- Les Leucocytes :

Nous avons réparti nos cas selon le taux de GB comme suit :

Tableau IX: Répartition des cas selon le taux de GB :

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<4 G/l (Neutropénie)	0	0
4-10 G/l (Normale)	13	41
>10 G/l (Hyperleucocytose)	19	59

Au total, nous retrouvons 19 cas d'hyperleucocytose soit 59% .

Cette hyperleucocytose était en totalité à prédominance polynucléaires neutrophiles.

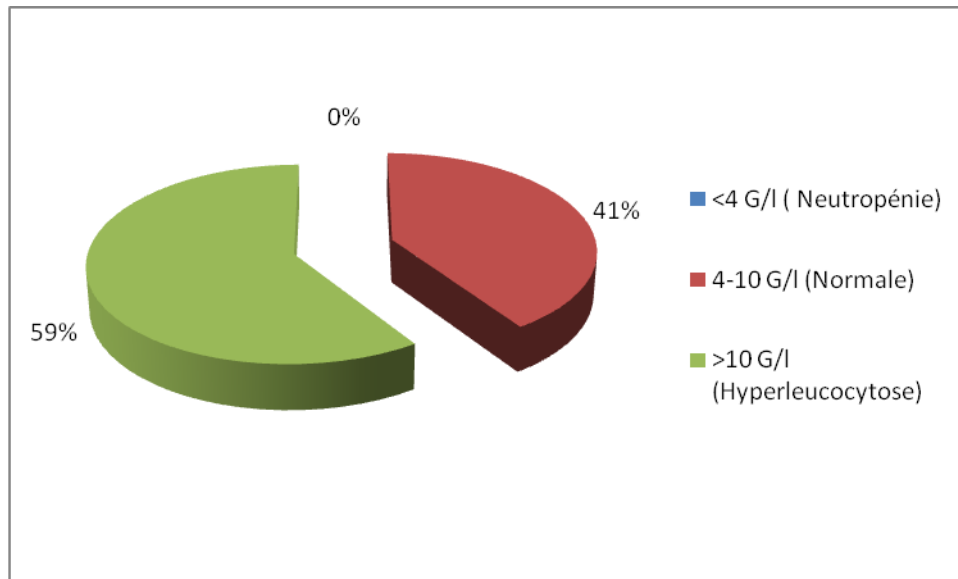


Figure 7: Répartition des cas selon le taux de leucocytes.

4- Vitesse de sédimentation (VS) :

La vitesse de sédimentation était habituellement normale ou peu accélérée. Trois malades avaient une VS à la 1^{ère} heure très accélérée en rapport avec un syndrome infectieux associé :

- Cas n°14: 80 mm
- Cas n°16: 109 mm
- Cas n°23 : 80 mm

5- Médullogramme :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une ponction médullaire.

Dans la majorité des cas, le myélogramme a révélé une moelle osseuse richement cellularisée avec une répartition normale ou élevée des mégacaryocytes ainsi qu'un diagramme cellulaire normal.

Une histiocytose à petits lymphocytes T est rencontrée dans 1 cas (cas n°6, figure n°7).

Une expansion mégacaryocytaire est également retrouvée (cas n°6, figure 8)

Une réaction cellulaire modérée lymphoplasmocytaire ou éosinophilie est quelque fois reconnue.

Dans de rares cas un histiocyte blanc ou spumeux ou même un pseudogauché est rencontré (Cas n°10, figure 9).

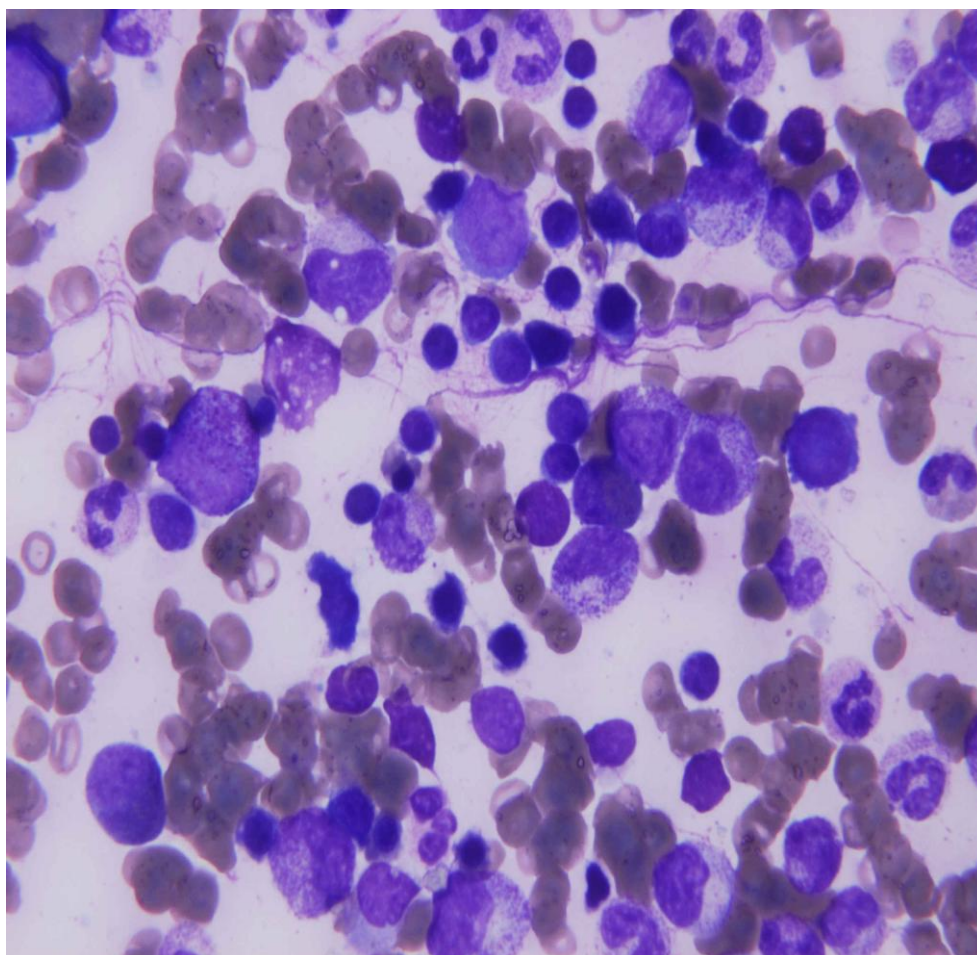


Figure 8: Lymphocytose à petits lymphocytes T.

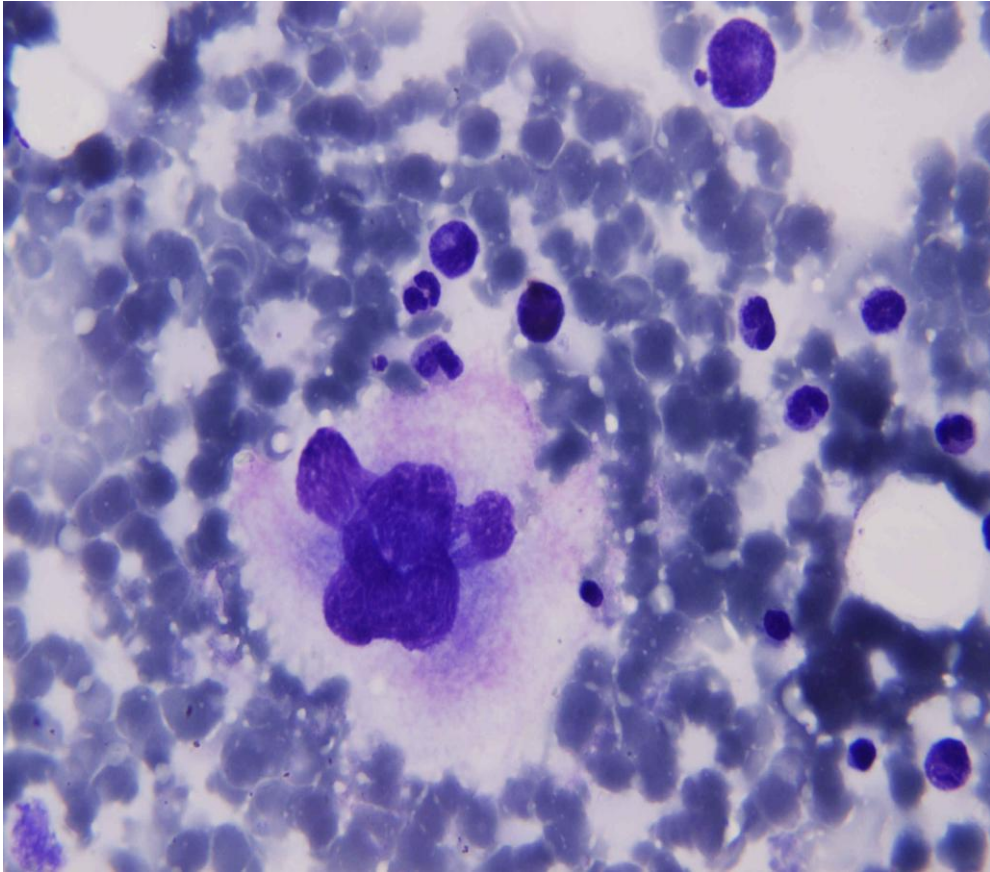


Figure 9: Expansion mégacaryocytaire.

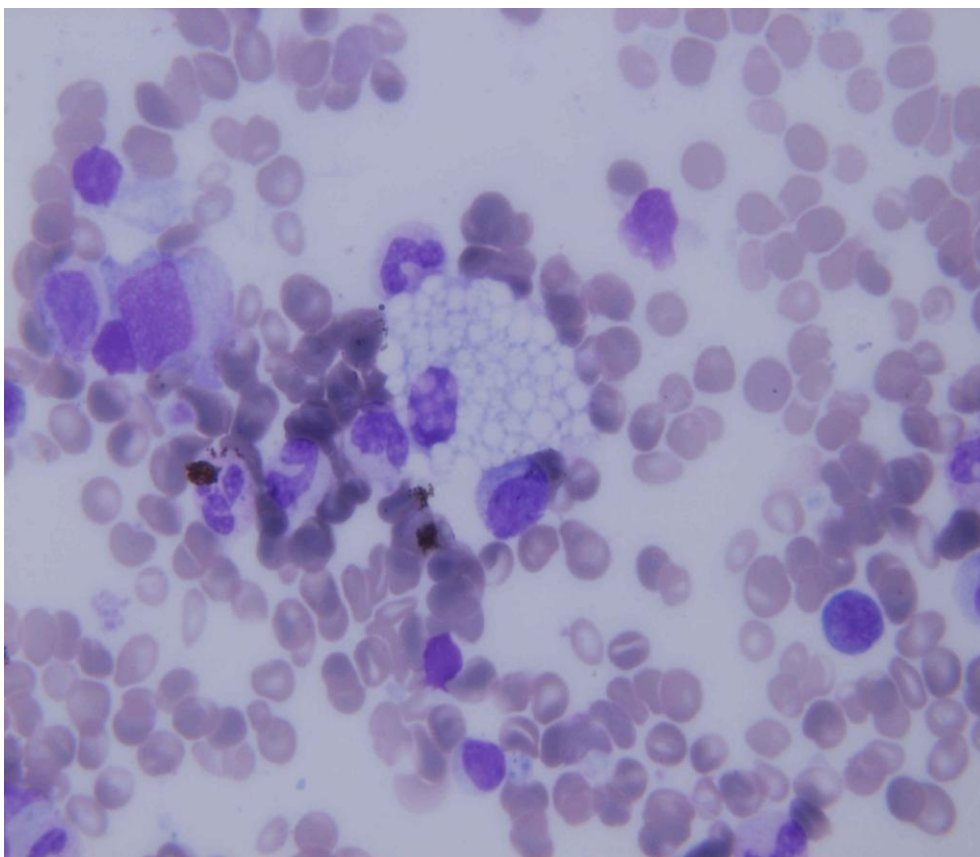


Figure 10: Histiocytes spumeux dans le PTL.



DISCUSSION

A travers le travail que nous avons effectué, nous avons pu constater que le diagnostic du PTI était le fruit d'une activité multidisciplinaire au CHU IBN SINA de Rabat, il implique les cliniciens principalement les internistes et les biologistes hématologues.

1-Sur le plan épidémiologique:

- Nous avons noté une atteinte à prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1.6. Rappelons que le sexe ratio était de 3 femmes pour 1 homme (3F/1H) dans la littérature [35]. Nos données qui restent dans la même tendance que la littérature sont très certainement imputables à la taille de notre série.
- L'âge médian au moment du diagnostic est de 46 ans. Dans la littérature, il est de 55 ans [34]. L'âge médian dans notre série se rapproche de celui de la littérature. De plus, les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans sont les plus touchés (15 cas soit près de 50% des cas); ceci se démarque de la littérature où on relève que le PTI est une maladie qui touche essentiellement l'adulte jeune avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40 ans et un taux de fréquence décroissant avec l'âge [34].

2-Sur le plan clinique :

Le principal mode de révélation de la maladie est le syndrome hémorragique cutanéomuqueux retrouvé chez 22 patients soit 68%, il est de 85% dans la littérature [42]. Le purpura cutané (pétéchial ou ecchymotique) vient au premier rang des localisations hémorragiques comme ce qui a été décrit dans la littérature [46,47].

- Relation entre risque hémorragique âge et sexe :

Dans notre série les hémorragies sont plus fréquentes chez les sujets de sexe féminin et leur fréquence ne semble pas augmenter avec l'âge; rappelons que la littérature rapporte un risque hémorragique qui augmente avec l'âge et chez les femmes par rapport aux hommes [38]. Cependant certaines données de la littérature comme celle de Guthrie et al ne retrouvent pas de différence entre les âges et le sexe sur la fréquence du syndrome hémorragique [34].

Concernant les hémorragies sévères dans notre série, elles sont plus fréquentes chez les femmes et semblent plus toucher les sujets de plus de 50 ans ce qui rejoint la littérature [43,45, 46] [34,54].

3-Sur le plan biologique,

Tous nos patients (100%) ont présentés une thrombopénie ; le taux de plaquettes est compris entre 2 G/l et 82 G/l. La valeur médiane de la thrombopénie est de 9 G/l.

- Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :

24 cas ont présenté un syndrome hémorragique, 100% ont une thrombopénie < à 30 G/l. Dans le PTI, le syndrome hémorragique cutanéomuqueux survient le plus souvent lorsque les plaquettes sont inférieures à $30 \times 10^9/l$ [46].

Par ailleurs, nous avons 8 cas ayant présenté une thrombopénie isolée sans manifestation hémorragique (cas n° 3, 7, 17, 20, 24, 25, 26, 29), leur thrombopénie médiane est de 15 G/l : le PTI peut être révélé par un hémogramme en dehors de toute hémorragie [3].

- Relation entre le seuil de la thrombopénie et la sévérité du syndrome hémorragique :

Les sujets de notre série ayant présenté une hémorragie sévère sont au nombre de 5 (cas n° 5, 6, 15, 19, 30), tous ont présentés une thrombopénie inférieure à 10 G/l. La littérature nous rapporte que les saignements viscéraux graves comme les hématuries ou les hémorragies cérébro-méningées surviennent lorsque la thrombopénie est inférieure à $10 \times 10^9/l$ [46]. Nous avons noté au total 14 cas présentant une thrombopénie $<10G/l$ dont 5 avec une hémorragie sévère ; nos résultats recourent ceux de la littérature : l'intensité de la thrombopénie prédisposerait au risque de survenue d'hémorragies sévères [34,54].

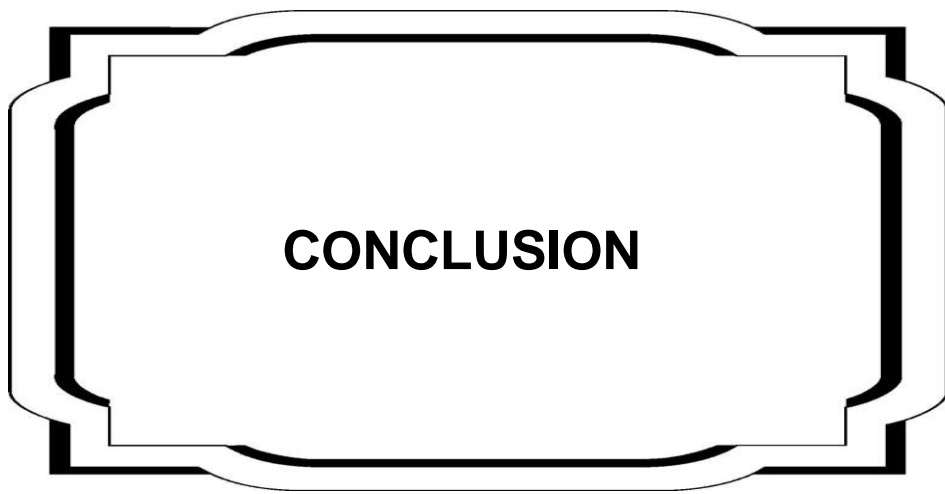
- Hémoglobine et leucocytes :

A part la thrombopénie retrouvée dans tout les cas l'hémogramme de nos patients a présenté :

- Une anémie chez 20 cas (62.5%) qui à 45% était hypochrome microcytaire. Cette dernière serait plus en rapport avec l'ancienneté du saignement ayant engendré une carence martiale, les autres cas d'anémies seraient en rapport avec le saignement.
- Une hyperleucocytose est observée chez 19 cas (59%) à prédominance polynucléaires neutrophiles : nous savons que dans cette pathologie une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile peut-être quelque fois observée [1].

- Myélogramme :

Malgré les différentes recommandations qui réservent de plus en plus les études de la moelle à des indications précises, le myélogramme est resté pour nous un examen de référence pour affirmer l'origine périphérique de la thrombopénie [45], il a été réalisé chez tous nos patients. Les résultats ont montré dans tout les cas une moelle de richesse normale ou augmentée en mégacaryocytes ce qui est en faveur de l'origine périphérique de la thrombopénie. Il faut cependant reconnaître que la ponction sternale reste un examen invasif et traumatisant pour le malade. De ce fait et sur la base des recommandations de la littérature, il serait raisonnable de penser à réserver dorénavant cet examen à des indications particulières, mais à condition d'avoir des hématologistes avertis et entraînés à l'interprétation du frottis sanguin périphérique. Il ne faut cependant jamais hésiter à réaliser une ponction de la moelle à chaque fois qu'il y a une atypie ou un doute diagnostique même minime.



CONCLUSION

Le PTI est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Il peut survenir même chez le sujet très âgé mais présente deux pics d'incidence maximale chez l'enfant de moins de 10 ans quel que soit le sexe et chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine.

Sa principale manifestation est le saignement cutanéomuqueux. Les hémorragies sévères en particulier cérébro-méningées sont rares.

Le diagnostic du PTI repose sur la numération plaquettaire, la détection d'anticorps antiplaquettaires, la ponction de la moelle qui permet de reconnaître l'origine périphérique de la thrombopénie et l'élimination de toutes les autres étiologies de ce tableau clinico-biologique.

Parmi les facteurs pronostiques nous citerons l'âge avancé des patients, le sexe féminin qui prédisposeraient au risque de survenue des hémorragies sévères. Enfin l'évolution sous traitement est un facteur pronostique important.

La meilleure compréhension de la physiopathologie faisant intervenir à la fois une réponse immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'un défaut de production médullaire a permis le développement de nouvelles voies thérapeutiques. Les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses dans les formes les plus graves constituent le traitement de première ligne. La splénectomie garde une place prépondérante dans la prise en charge des formes chroniques graves. Le développement des biothérapies et en particulier des anticorps anti-CD20 et l'apparition de nouvelles molécules visant à augmenter la production des plaquettes, pourraient bouleverser la prise en charge du PTI et rendre les indications de la splénectomie plus rares. La poursuite d'essais thérapeutiques est néanmoins indispensable pour mieux cerner l'intérêt médico-économique de ces nouveaux traitements et leur innocuité à long terme, en cas d'utilisation prolongée.



Résumé

THESE N°: 149 : Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) : Revue de la littérature et aspects diagnostiques à propos de 32 cas chez l'adulte.

Auteur : Mr. Youssef BENABDEJLIL.

MOTS CLES: Thrombopénie – Hémorragie – Rituximab- Romiplostim- Eltrombopag.

L'objectif de notre étude sur le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est de faire une revue de la littérature de la maladie et de rapporter l'expérience du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital IBN SINA de Rabat (HIS-R) en la matière.

Le PTI est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes. Le PTI est la cytopénie immunologique la plus fréquente et reste un diagnostic d'élimination reposant sur la confirmation d'une thrombopénie périphérique acquise pour laquelle une prise médicamenteuse, une infection virale, une maladie auto-immune comme le lupus doivent être écartées.

Il existe deux présentations évolutives principales : une forme aiguë plus volontiers rencontrée chez l'enfant et une forme chronique intéressant la majorité des adultes.

Sa physiopathologie fait intervenir une réponse immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'un défaut de production médullaire.

Le traitement est essentiellement basé sur les résultats d'études non contrôlées. La prednisone et les immunoglobulines intraveineuses sont les traitements de première ligne. La splénectomie reste le traitement de référence chez les patients atteints de PTI chronique. De nouvelles voies thérapeutiques et en particulier le rituximab et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont en cours de développement avec des résultats très prometteurs.

Notre étude pratique a concerné la description des aspects épidémiologiques, cliniques, hématologiques et pronostiques du PTI de l'adulte chez 32 cas répertoriés sur le registre des moelles osseuses du laboratoire d'hématologie de l'HIS-R.

Summary

Thesis N°149: Immune Thrombopenic Purpura: Revue of publications and diagnosis aspects in 32 cases of adults.

Author: Youssef BENABDEJLIL.

Key Words: Thrombopenie, haemorrhage, Rituximab, Romiplostim, Eltrombopag.

The objective of our study about the Immune Thrombopenic Purpura (ITP) is to make a revue of publications relative to the disease and to report the experience of the laboratory of haematology in IBN SINA University Hospital in Rabat in this matter.

Immune thrombopenic purpura is an autoimmune disease characterized by a peripheral destruction of platelets. ITP is the most frequent of cytopenies autoimmune in adults.

There are two main evolutive presentations: an acute form found frequently in children and a chronic form affecting a majority of adults.

Its pathophysiology involves humoral and cellular immunity associated with an inappropriate platelet production.

The treatment of ITP is still based on uncontrolled studies. Prednisone and intravenous immunoglobulins remain the first line treatments. Splenectomy remains the best “curative” treatment for adults with chronic ITP. However, most patients are reluctant to undergo surgery and new treatments give promising results. Among them, rituximab and thrombopoietin receptor agonists could replace splenectomy in the near future.

Our study has covered the description of epidemiological, clinical, haematological aspects as well as the prognosis of ITP in 32 cases of adults found in the files of bone marrows in the laboratory of haematology in IBN SINA university hospital.

ملخص

أطروحة رقم: 149 : الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية: مراجعة الأدبيات وجوانب تشخيصية حول 32 حالة عند الكبار.

المؤلف : يوسف بنعبد الجليل.

الكلمات الأساسية: قلة الصفيحات – نزيف دموي – ريتوكسيماب-روميبلوستيم التلرومبوباتك.

الهدف من دراستنا حول الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية (PTI) هو مراجعة أدبيات المرض وتقديم تجربة مختبر الدمويات لمستشفى ابن سينا بالرباط (HIS-R) في الموضوع. تعد الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية (PTI) مرضا ذاتي المناعة، يتصف بتدمير محيط الصفيحات. والفرغرية قليلة الصفيحات هي فقر الخلايا المناعية الأكثر انتشارا وتبقى تشخيصا لإفراز يقوم على تأكيد قلة الصفيحات المحيطة المكتسبة يتعين معها استبعاد أخذ الأدوية والدمج الحموي والمرض ذاتي المناعة مثل الذأب. هناك حالتان أساسيتان قابلتان للتطور: نوع حاد أكثر إرادية يوجد عند الطفل ونوع مزمن يهيم معظم فئات الكبار.

تقتضي الفيزيولوجيا المرضية للفرغرية جوابا ذي مناعة خلطية وخلوية وكذا عيبا في الإنتاج النخاعي. ويعتمد العلاج أساسا على نتائج الدراسات غير المراقبة. وتوجد البردنيوزون والغلوبلين المناعي داخل الوريد في مقدمة العلاجات. ويظل استئصال الطحال الأمثل عند المرضى المصابين بالفرغرية (PTI) المزمنة وتوجد قيد البحث طرق علاجية جديدة خاصة الريتوكسيماب وشواذ قابض مكون الصفيحات التي أنتت بنتائج تبعث على التفاؤل. انصبت دراستنا العملية على شرح الجوانب الوبائية والسريرية والدموية والتشخيصية لفرغرية (PTI) الكبار لدى 32 حالة أحصيت في سجل النخاع العظمي لمختبر الدم بمستشفى ابن سينا بالرباط.



**Base de données I :
Résultats épidémiologiques et renseignements cliniques**

N° cas	Année	Nom, Prénom	Sexe	Age	origine	Service	Renseignements cliniques
	2007						
1		Salloum Mina	F	32	Sidi slimane	MA	Gingivorragies,epistaxis
2		Moustati aicha	F	40	Shoul	MA	Sd A, Sd hémor
3		Bouzaidi Adil	M	45	Salé	MA	Suspicion de PTI
4		Assous Abdelkbir	M	22	Ksar Lakbir	ME	Epistaxis, Purpura pétécial
5		Adali med	M	56	Casablanca	ME	Epistaxis, Rectorragie,Hématurie
6		Laaboun Fatima	F	65	Temara	UroA	Anémie, thrombopénie, hématurie
7		Bahjaoui Allal	M	53	Souk Larbaa	MA	Thrombopénie
8		Barbry Rkia	F	48	Fes	MA	Thrombopénie, Sd hémorragique
9		Talchi Meriam	F	36	Laayoun	MA	Anémie, purpura écchymotique, thrombopènie
10		Bounif Ikkal	F	22	Fes	MA	Gingivorragie, thrombopènie
11		Benhim Saadia	F	46	marrackech	MA	Gingivorragie, epistaxis
12		Jebbar Mohcine	M	17	Midelt	MA	Purpura pétécial
13		Magfourri Badda	F	50	Midelt	MA	Anémie,Thrombopénie, Sd hémorragique
14		Khartoum Driss	M	45	Rabat	RM	Sd hémorragique, Sd anémique, Sd infectieux
	2008						
15		Ourlim Rahma	F	23	Rachidia	MA	Ménomérorragies
16		Azmi Malika	F	46	Salé	MA	Purpura ecchymotique, epistaxis, gingivorragies, sd infectieux
17		Afcir Fatima	F	50	Imintanout	MA	Thrombopénie
18		El Habchaoui Lahcen	M	71	Salé	MA	Purpura pétécial
19		Saadouni Fatima	F	63	Rabat	MA	Bulles hémorragiques cavité buccale, Purpura ecchymotique
20		El Khamar Driss	M	68	Rabat	MA	Thrombopénie
21		Guerrouan Asmae	F	17	Rabat	MA	Epistaxis, gingivorragies, thrombopénie
22		Guaamouche Miloud	M	34	Rabat	MA	Sd hémorragique : Epistaxis, gingivorragies
23		El Attafi Samira	F	33	Salé	MA	Erysipèle membre inférieur, sd anémique, Sd hémorragique
24		Ziou Ziou Mohamed	M	38	Rabat	MA	Thrombopénie
25		El Moua Aïcha	F	57	Rabat	MA	Thrombopénie
26		Tmidan Saadia	F	46	Sidi Yahya	MA	Thrombopénie
27		Khallouk Chaliana	F	54	Rabat	MA	Purpura ecchymotique et pétécial.
28		Ingin Abdellah	M	27	Kenitra	MA	Sd hémorragique
29		Raïssi Brahim	M	65	Agadir	MA	Thrombopénie
30		Chraa Fatma	F	50	Essaouira	MA	Anémie, hémorragie rétinienne, hématome s/s dural
31		Lamsouni Malika	F	50	Rabat	MA	Epistaxis, gingivorragies, ecchymoses
32		Azizi Jnia	F	80	Salé	MA	Gingivorragies, Ecchymoses

**Base de données II :
Résultats hématologiques**

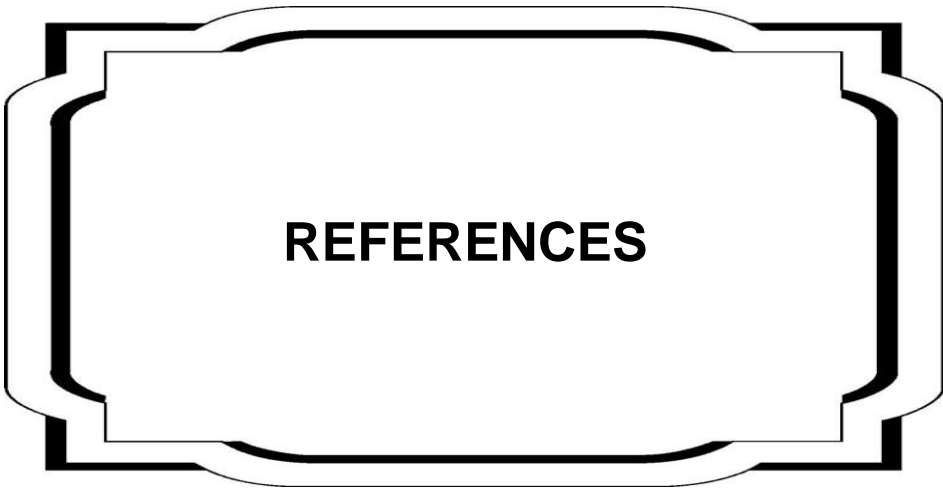
N°	Hgb (g/dL)	MCV (FL)	MCH (Pg)	RDW (%)	GB (G/L)	Neut (%)	PTL (G/L)	Retc (%)	VS	Compte rendu myélogramme
1	9.5	67	21	20.1	11.8	95.7	24	2	15	Moelle de cellularité moyenne montrant d'assez nombreux mégacaryocytes. La lignée granuleuse est à maturation, la lignée erythroblastique est normoblastique. Le rapport G/E est conservé normal. On observe une petite réaction cellulaire associée faite d'éosinophiles et de plasmocytes.
2	11.6	77.3	25.9	15	4	63	7	2	17	L'aspiration n'a ramenée qu'un échantillon peu cellularisé, mégacaryocytes ++. La lignée granuleuse est à maturation, le rapport G/E est légèrement diminuée. On note une réaction cellulaire associée faite d'éosinophiles et quelques rares plasmocytes. Conclusion : Aspect compatible avec un PTI.
3	10.6	83	28.4	14.9	27	68	3			Aspect de la moëlle compatible avec un PTI.
4	14.6	92	32	12	11	95	4	3	10	Le frottis montre une cellularité à peine moyenne avec d'assez nombreux mégacaryocytes. La lignée granuleuse est à maturation. Il existe à côté des lignées myéloïdes une population de petits lymphocytes.
5	13.4	83	29.1	12.7	20.4	86	9		13	L'aspiration a ramenée un échantillon de richesse normale avec de nombreux mégacaryocytes. La lignée granuleuse est à maturation. Le rapport G/E est conservé normal. Il existe une réaction cellulaire associée faite de lymphocytes, plasmocytes et quelques éosinophiles.
6	9.7	86	30	13.7	11.4	68	9			L'aspiration a ramenée un échantillon de MO de cellularité normale. Mégacaryocytes ++. Le diagramme cellulaire montre une lignée granuleuse à maturation et un rapport G/E conservé normal.

7	13	82.6	27.4	13.4	4	94.2	50	<1	23	Sur les lames examinées, on observe quelques grumeaux de moëlle osseuse qui présentent une cellularité normale avec d'assez nombreux mégacaryocytes++. Le diagramme cellulaire montre une lignée granuleuse à maturation couvrant 50% environ des éléments. Les érythroblastes sont à 36% et il existe une petite lymphocytose associée. Conclusion : Cytologie cellulaire d'aspect morphologique normal compatible avec un PTI.
8	13.7	81	27.9	13.1	7.8	75.4	2	1	38	Frottis de cellularité à peine moyenne. Mégacaryocytes +à++. Le diagramme cellulaire est essentiellement granuleuse. Cette lignée est à maturation et représente 70% des éléments. Les érythroblastes sont à minima (5à6%) et on observe des mitoses tardives. IL existe une hyperéosinophilie évaluée à 8%. Conclusion : Aspect compatible avec un PTI.
9	10	70	22.1	17	11.8	52.3	3	1	5	L'aspiration a ramenée un échantillon peu cellularisé. Les mégacaryocytes sont rares. Le diagramme cellulaire est conservé normal. Conclusion : aspect compatible avec un PTI
10	13.9	85.7	29.6	12.8	6.6	61	29	0.5	7	L'aspiration n'a ramenée qu'un échantillon de cellularité à peine moyenne contrastant avec un grand nombre de mégacaryocytes. Le diagramme cellulaire est conservé normal avec un rapport granuleux/érythroblastes normal. Il existe une petite lymphocytose associée et quelques plasmocytes.
11	13.1	80	28.1	13.6	11.6	59	2	1	8	Le myélogramme montre un rapport Gr/Eb à la limite supérieure de la normale. La lignée granuleuse est à maturation. La lignée érythroblastique est normoblastique. Pas de réactions cellulaires associées. Conclusion : Aspect évoquant une thrombopénie périphérique dans les limites de l'échantillon.
12	13.3	82	29.3	12.6	8.3	84	10			Le frottis médullaire est richement cellularisé, les mégacaryocytes sont très nombreux. Le diagramme cellulaire montre à côté des lignées myéloïdes une hyperéosinophilie évaluée à 6%, une lymphocytose moyenne à 18% et de rares plasmocytes réactionnels. Conclusion : Aspect compatible avec un PTI

13	10.5	72	24	15.6	12.5	87	9			Frottis très richement cellularisé avec de nombreux mégacaryocytes. La lignée granuleuse est à maturation à 70% des éléments et les érythroblastes à 15-17%. Il existe une petite réaction cellulaire associée et quelques plasmocytes. Conclusion : MO et sang évoquant un PTI.
14	9.6	89.8	31.5	13.9	10.8	95.6	14	1	80	L'aspiration a ramenée un échantillon de cellularité moyenne avec d'assez nombreux mégacaryocytes. Le diagramme cellulaire testé montre une lignée granuleuse à maturation couvrant 68% des éléments et des érythroblastes à 16%. Il existe une réaction cellulaire associée faite d'une lymphocytose à 5%, d'une éosinophilie à 5% et d'une plasmocytose à 6%.
15	9.3	76.4	24.9	22.9	10.5	53.5	9	0.5	8	Frottis de MO richement cellularisé, nombreux mégacaryocytes, diagramme cellulaire normal : aspect d'une thrombopénie sévère périphérique compatible avec un PTI.
16	9.4	87.5	30.5	13.7	12.4	87.1	10	2	109	Frottis de MO richement cellularisé avec de nombreux mégacaryocytes. La lignée granuleuse est à maturation présentant une hypergranularité évoquant une toxicité myéloïde. Les érythroblastes couvrent 20 à 25% environ des éléments. Il existe de rares plasmocytes Conclusion : MO réactionnelle, population mégacaryocytaire en faveur d'un PTI
17	15.7	83.5	28.9	13.2	8.2	61.3	10	1	8	Frottis de cellularité normale avec répartition normale des mégacaryocytes. Le diagramme cellulaire montre une lignée granuleuse à maturation couvrant 60 à 65% des éléments. On retiendra une petite réaction cellulaire associée faite de plasmocytes et d'éosinophiles. Conclusion : Aspect compatible avec un PTI
18	12.1	75.2	25.1	16.1	5.9	64.6	16		13	L'aspiration n'a ramené que peu de cellules. Les rares grumeaux analysés montrent une population mégacaryocytaire abondante, une lignée granuleuse à maturation et une lignée érythroblastique normale. Un ensemble compatible avec un PTI.
19	12.5	81	28	13	13.3	91	5	1	13	Frottis richement cellularisé avec mégacaryocytes à +++. Le diagramme cellulaire montre une lignée granuleuse à maturation couvrant 60 à 65% des éléments. Il existe une petite réaction cellulaire associée (lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles et macrophages.) Conclusion : Aspect compatible avec un PTI.

20	10	74	23	25	11.4	74	3	4	25	Le frottis est de cellularité moyenne ; Mégacaryocytes à++.La lignée granuleuse est à maturation.Rapport granuleux/ Erythroblastes 73/17. La cytologie médullaire normale est compatible avec un PTI.
21	8.1	66.7	21.2	23.4	16.6	55.5	28	4	5	Frottis de richesse normale, mégacaryocytes à + à ++. La lignée granuleuse est à maturation, elle couvre 65% environ des éléments et la lignée érythroblastique 20-25%. Conclusion : cytologie médullaire normale compatible avec un PTI.
22	12.4	91.7	32.5	14.8	43	64.3	8	1	18	L'aspiration est très diluée par le sang périphérique. Le diagramme testé est sans particularité en dehors d'une érythroblastique. Cette lignée couvre environ 40% des éléments, elle est normoblastique. Conclusion : Cet aspect reste compatible avec un PTI.
23	8.9	82.7	27.4	16.8	13.3	52.6	3		80	Frottis médullaire richement cellulaire, mégacaryocytes+++ à ++++. Le diagramme cellulaire montre une lignée granuleuse à maturation avec un rapport Gr/Ery normal. Il existe une réaction cellulaire associée faite de lymphocytes (3%), plasmocytes (6%) et d'éosinophiles (7%). Conclusion : Aspect compatible avec un PTI.
24	15.4	83.2	28.9	12.4	8.7	65	78			L'aspiration a ramené un échantillon de cellularité normale. Les mégacaryocytes sont à ++à+++. Le diagramme cellulaire montre une lignée granuleuse à maturation avec un rapport granuleux/érythroblastes augmenté : 75/14 Il existe de rares éosinophiles plasmocytes et lymphocytes associés.
25	12.3	84.1	26.4	10.4	7.3	68	15			L'aspiration a ramenée un échantillon de cellularité moyenne dilué par le sang périphérique. Les mégacaryocytes sont présents en harmonie avec la cellularité. Le diagramme cellulaire montre un rapport granuleux/érythroblastes normal 55/15. Il existe une petite plasmocytose (3 à 4%) associée. Conclusion : Cet aspect est compatible avec un PTI.
26	11.5	80.9	27.3	14.8	14.9	78.2	42			L'aspiration a ramenée un frottis de richesse normale avec de nombreux mégacaryocytes. Le diagramme cellulaire montre un rapport Gr/Ery=55-60/16-20. Il existe une réaction cellulaire associée faite de lymphocytes à 10%, d'éosinophiles à 6% et de plasmocytes à 4%. Conclusion : Aspect compatible avec un PTI.

27	10.6	89.4	30.3	13.3	9.3		9			Frottis de cellularité moyenne avec des mégacaryocytes en harmonie avec la cellularité. Le diagramme cellulaire montre une augmentation du rapport G/E. On retiendra une petite éosinophilie associée. Conclusion : Aspect évoquant un PTI
28	14.2	83.4	28.9	12.7	15.9	87.4	5		9	Frottis médullaire très richement cellularisé avec de nombreux mégacaryocytes. La lignée granuleuse est à maturation avec un rapport G/E=45/40. Il existe une petite réaction associée faite de lymphocytes 10%, éosinophiles 6%, plasmocytes 2%. Conclusion : Aspect compatible avec un PTI
29	15	85	30	15	12.6	76	82	2	10	L'aspiration n'a ramenée qu'un échantillon de cellularité à peine moyenne avec de rares mégacaryocytes. Le diagramme cellulaire est sans particularité.
30	7.1	82.2	30.5	12.8	9.1		6	4.5		Frottis médullaire richement cellularisé avec de très nombreux mégacaryocytes. Le diagramme cellulaire révèle une lignée granuleuse à maturation avec un rapport G/E=46/43. On note une réaction cellulaire associée faite de lymphocytes à 5%, d'éosinophiles à 4% et de plasmocytes à 2%. Conclusion : Aspect en faveur d'un PTI.
31	11.6	75.5	25.4	15.5	8.6	75.2	4	2	20	L'aspiration a ramenée un échantillon de cellularité moyenne avec mégacaryocytes en harmonie avec la cellularité. Le diagramme cellulaire montre un rapport Granuleux/ Erythroblastes conservé (normal). Il existe à côté des lignées myéloïdes une réaction cellulaire faite de lymphocytes (entre 20 et 30%) Conclusion : Aspect de la MO compatible avec un PTI
32	10	82	28	15.1	8.5		6	1	23	Les frottis de MO sont de cellularité moyenne, les mégacaryocytes à ++. La lignée granuleuse est à maturation et couvre 60% des éléments, les Ery 18%. Il existe une réaction cellulaire moyenne hétérogène associée : Plasmocytes 2%, éosinophiles 4-5% et de très rares mastocytes.

A decorative frame with a double-line border and a central rectangular area. The frame has a slightly irregular, hand-drawn appearance with rounded corners and a small notch on each side. The word "REFERENCES" is centered within the frame.

REFERENCES

- [1] Bierling Ph. Purpura thrombopénique immunologique. Dreffus B, ed l'hématologie Flammarion médecines/sciences, 1992:1178/96
- [2] François Lefèvre. Thrombopénie autoimmune. Revue du Praticien, 2001, N°51 :1558-1563.
- [3] Godeau B, Bierling. PTAI. Encyclop.Med.Chir,Elsevier paris. Hématologie, 13-020-c, 1997, N10: 8p.
- [4] Paul Imbach, Thomas Kühne, Eric Signer ; Historical aspects and present knowledge of ITP. British Journal of Hematology, 2002, 119:894-900.
- [5] Bierling Ph. Le PTAI chronique de l'adulte physiopathologie, pronostic et traitement. Ann.Med.intern, 1989, 133, N°6 :425-436.
- [6] Bierling P. Pathologie de l'hémostase primaire. Thrombopénie. Traité de médecine, 1996, P.Godeau, 3eme éd, pp: 2573-2578.
- [7] Shuman M., Syndromes hémorragiques : anomalies des fonctions plaquettaires et vasculaires. CECIL, traité de Médecine Interne, 1997, ed 1:977-985.
- [8] Aggarwal A., Catlett J. Rituximab : An anti CD20 antibody for the treatment of chronic refractory ITP. Southern Medical Journal, 2002, vol 95, N°10: 1209-1212.
- [9] Ahn Y.S., Rocha R. Long term danazol therapy in AITP : unmaintained remission and age dependent reponse in women. Annals of Internal Medecine, 1989, vol 111: 723-9.
- [10] Buchanan G.R., The non treatment of childhood ITP. Eur.J.Peditrics, 1987, vol 146: 107-112.

- [11] Galindo M. Khamashta M.A. Splenectomy for refractory thrombopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, 1999, vol 38:848-853.
- [12] Godeau B, Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. *Encycl méd chir* (Elsevier, Paris), *Hématologie*, 13-O20-C-1997 ;10 : 8p.
- [13] 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.
- [14] Van Leeuwen EF, Van Der Ven JTH, specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood*, 1982, N°59, 23-26.
- [15] Kiefel V, Santoso S, Weisheit M; Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*, 1987, N°70: 1722-1726.
- [16] Mc Millan R, Tani P, Millard F. Platelet-associated and plasma antiglycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood*, 1987, vol 70, issue 4:1040-1045.
- [17] Forster CB Zhus, Erichsen, Polymorphisms in inflammatory cytokines and fcy receptors in childhood immune TP: a pilot study. *British Journal of hematology*, 2001, N° 113:596-599.
- [18] Semple JW, Milev Y, Cosgrave D. ; Differences in serum cytokines levels in acute and chronic AITP, relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood*, 1987, N°87: 4245-4254.
- [19] Tamary H, Kapliasky C, Levyl., Chronic ITP: long term follow-up. *Acta paediatrica*, 1994, N°83:931-934.

- [20] Fehr J, Hofman V, Kappers U. Transient reversal of thrombocytopenia in ITP by high-dose intravenous gammaglobulin. *NEJM*, 1982, N°306:1254-1258.
- [21] Stasi et al, *Thromb Haemost* 2008, Physiopathologie of ITP
- [22] Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic Analysis of Autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood* 2002; 100:1388-98.
- [23] Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95.
- [24] 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.
- [25] Houwerzijl EJ, Blom NR, van der want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 03:500-6.
- [26] Raphaël Itzykson, Emmanuel Raffoux, Service des maladies du sang, Hôpital Saint-Louis, Université Paris-VII, *Hématologie* 2009 ; 15(2) : 148-53.
- [27] Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-Cell Mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura *Nat Med* 2003 ; 9 : 11234.

- [28] Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik L, Disturbed Apoptosis of T-Cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2005; 93: 139-44.
- [29] Ballem PJ, Segal GM, Stralton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic auto-immune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80: 33-40.
- [30] Stoll D, Cines DB, Aster RH, Murphy S. Platelet Kinetics in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood* 1985; 65 : 5848.
- [31] Nichol JL. Thrombopoietin levels after chemotherapy and in naturally occurring human diseases. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 203-8.
- [32] Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122: 966-74.
- [33] Segal JB, Powe NR, Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2377-83.
- [34] Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909- 913.
- [35] SEGAL JB. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2377-83. Epub 2006 Jul 27.

- [36] Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly : clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006; 76: 210-6.
- [37] Portielje JE, Westendoro RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-54.
- [38] Cohen YC, Duloegovic 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; 160:630-8.
- [39] Mc Millan R, Durette C, Longterm outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104:956-60.
- [40] Lilleyman JS. Management of childhood ITP. *British Journal of Haematology*, 1999, vol 105..871-875.
- [41] Paola D., Buchanan G.R., ITP, the pediatric clinics of North America, 2002, vol 49, N°5,viii 911-928.
- [42] Douglas B, Cines MD, Victor S Blanchette. ITP, *NEJM* 2002, vol 346, N°13: 995-1008. *Hematologie*, 13-020-c, 1997, N°10 : 8p.
- [43] D. Provan. Fifty years of ITP: Management of refractory ITP in adults. *British Journal of Haematologie*, 2002, N°118: 993-994.
- [44] Bierling P. In: *Traité de Médecine*, P. Godeau. Paris: Médecine- Sciences. Flammarion. 1996 : 2573-76.
- [45] Guidelines for the investigation and management of ITP in adults, children and pregnancy. *British Journal of Haematology*,2003, N° 120: 574-596.

- [46] Francesco Rodeghiero. ITP an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica/ Journal of Haematology*, 2003, vol 88(10).
- [47] Harmouche H., Tazi Z., Aouni M.; PTAI. *Esperance Medicale*, 1999, tome 6, N°54 : 482 – 486
- [48] Khouri I, Tuan B, Grant K. ITP, *NEJM*, 2002, N 347/ 449-450
- [49] Marie JP, Simon D, Baurelou E.; PTAI: diagnostic and treatment strategies. *Presse Médicale*, 1997, vol 26, N°9, 431-438.
- [50] McMillan R., Chronic ITP. *NEJM*, 1981, N°304: 1135-1147.
- [51] Khe af M, Michel M, Schaffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe auto-immune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005; 90:829-32.
- [52] Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007; 138:245-8.
- [53] Score hémorragique d'après Khellaf et al, *Hematologica* 2005,90(6),829-32.
- [54] E., Portielje A. Morbidity and mortality in adults with ITP. *Blood*, 2001, vol 97, N° 9 : 2549-2554.
- [55] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995-1008.
- [56] Naron A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132:125-37.

- [57] Wantier JL.,PTI,diagnostic,evolution,traitement. Revue du Praticien,1995, Vol 45, N°7, 909-910.
- [58] Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346(13): 995-1008.
- [59] Cooper N, Bussel J: The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol 2006; 133(4): 364-74.
- [60] Georges JN, Wolf SH. A practice guideline developed by explicit methods for the American society of Hematology. Blood, 1996, N°88:3 – 40.
- [61] Mc Farland. Pathophysiology of platelet destruction in ITP. Blood Reviews, 2002, vol 16: 1-2.
- [62] Escher R, Muller D, Vogel M. Recombinant human natural autoantibodies against GPIIb/IIIa inhibit binding of autoantibodies from patients with AITP. British Journal of Haematology, 1998, N°102: 820-828.
- [63] Masataka Kuwana, Lunichi K, Yasuo I.;Autoreactive T cells to platelet GpIIb-IIIa in ITP. J. Clin. Invest (JCI), 1998, vol 102, N°7: 1393-1402.
- [64] McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura assays and epitopes. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25 (Suppl 1):S57-61.

- [65] Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A. Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase *modified antigen capture Elisa* test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:4562-4.
- [66] Buchanan G.R., De Alarcon P.A. Acute ITP- management in childhood. *Blood*, 1997, vol 89: 1464-1465.
- [67] Chaabouni M., Loulou F., Sghairoun D. PTI de l'enfant à propos de 52 cas. *Tunisie Médicale*, 1998, vol 76, N° 11 : 389-396.
- [68] Godeau B, Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Hématologie*, 13-020-C-1997;10;8p.
- [69] Boehlen F., Kulme T. PTAI et syndrome des anticorps antiphospholipides: différences et similitudes. *Hématologie* 2003, vol 9: 117-24.
- [70] Diz K, Hachihane G. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with ITP: a prospective cohort study. *Blood* 2001.
- [71] El Hajjoui Samira, Nabil S., Alaoui M.T. PTAI et grossesse. *Maternité des orangers de Rabat. Tunisie Médicale*, 2003, vol 81, N°03 : 213-216.
- [72] Morreilli E et col. PTI et grossesse. *Gynec-obst. Biol. Reprod.*, 1984, vol 13: 165-72.
- [73] Cines DB, Dusak. ITP and pregnancy. *NEJM* 1982, vol 306: 826-31.
- [74] Gill K.K., Kelton JG. Management of ITP in pregnancy. *Semin.Hematol.*, 2000, vol 37:275- 289.

- [75] Ghidini A., Sepuideravada W. Gynecol complication of fetal blood sampling. *Ann. J Obstet*, 1993, vol 77:272- 7.
- [76] Sainio S, Jousti L., ITP in pregnancy. *Acta Obstet.Gynecol Scand.*, 1998, vol 77: 272-7.
- [77] Bohlfield P., Forestier J. Fetal thrombocytopenia a restrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood* 1994, vol 84: 1851- 1856.
- [78] Mc Crae K.R., Samuels P., Schreiber A.D. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992, vol 80: 2697-2714.
- [79] Peleg D., Hunter SK., Perinatal management of women with ITP. Survey of United States perinatologists. *Ann.J.Obstet.Gynecol.*,1999,vol 180: 645-649.
- [80] M. Chibani, H.Mabrouk, F.M.Sadek. PTAI et grossesse. *Revue Française de Gynecologie Obstétrique*, 1996, vol 91, N°6.
- [81] David D.M., Stanmilio M.D. Selection of delivery method in pregnancies complicated by autoimmune thrombopenia: a decision analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1999, vol 94: 41-47.
- [82] Letsky E.A., Graves M.; Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*,1996, vol 95: 21-26.
- [83] Burrows R.F., Kelton J.G. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *NEJM*, 1993, vol 329: 1463-1466
- [84] Weber K.E., Mittal R., Singouin C.; A restrospective 11 year analysis of obstetrical patients with ITP., *Blood*, 2003, Aug 28.

- [85] Blanchette V., Freeman J., Garvey B. Management of chronic ITP in children and adults. *Seminars in Hematology*, 1998, vol 35: 36-51.
- [86] Blanchette V.S., Luke B. A prospective randomized trial of high dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy and no therapy in childhood. *Journal of Pediatrics*, 1993, vol 123: 989-995.
- [87] Yenicesu Idil, Yetgin S., virus-associated ITP in childhood; *Pediatric-Hematology and Oncology*, 2002, vol 19, N°6: 433-437.
- [88] Tarantino M.D., Madden R.M., Fennewald D.L; Treatment of childhood acute ITP with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *Journal of Pediatrics*, 1999, vol 134: 21-26.
- [89] Buchanan G.R., Holtkamp C.A. Prednisone therapy for children with newly diagnosed ITP: a randomised clinical trial. *Annals of Pediatrics Hematology*, 1984, vol 6: 355-361.
- [90] Dameshek W., Ebbes S. Recurrent acute ITP. *NEJM*, 1963, vol 269 :647.
- [91] Vesly S., Buchanan G.R., Cohen A.; Self-reported diagnostic and management strategies in childhood ITP: result of a survey of pediatric. *Journal Pediatrics Hematology Oncology*, 2000, vol 22: 55-61.
- [92] Blanchette V., Childhood chronic ITP, *Blood Reviews*, 2002, vol 16, N°1:23-26.
- [93] Blanchette V., Carcao M., approach to the investigation and management of ITP in children. *Sem. Haematol.* 2000, vol 37:299-314.

- [94] Dieckerhoff R., Von Ruecker A. The clinical course of ITP in children who did not receive intravenous Ig or sustained prednisone treatment. *Journal of Pediatrics*, 2000, vol 137: 629-632.
- [95] Chastagner P. Conduite à tenir initiale devant un PTAI aigu. *Archives de Pédiatrie*, 1997, vol 4, N°sup2.
- [96] Georges JN, Wolf SH. A practice guideline developed by explicit methods for the American society of hematology. *Blood*, 1996, N°88: 3-40.
- [97] Tan E, Cohen A.S., Fries J.F. The criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*, 1982, vol 25 : 1271-1277.
- [98] Aucin T., Kverder T. The antiphospholipid syndrom. *NEJM*, 2002, vol 347: 145-146.
- [99] Pujol M., Ribera Vilardi M., Hight platelet auto-antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Haematology*, 1995, vol 89: 137-4.
- [100] Jerrold S.,levine MD., Ware D.B. The antiphospholip syndrome. *NEJM* 2003, vol 346, n°10:752-763.
- [101] Branch D.W., Khamashta J., Antiphospholipide syndrome, obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet.Gynecol*, 2003, vol 101: 1333-1344.
- [102] Giovanni E, Giuseppe L. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in ITP. *Blood*, 2001, vol 97, N°3:813 – 814.
- [103] Keith R. Mc Crae. Helicobacter pylori and ITP: many questions, few answers.*Blood*, 2004, vol 103, N°3: 752 - 753

- [104] Dinio Veneri, Michele G. Correspondance: ITP, Helicobacter Pylori infection and HLA classe II. Blood 2002, vol 100, N°5: 1925-1927.
- [105] Jukka R. and Tino K.correspondance: Helicobacter Pylori and ITP in children. Blood 2003, vol 101, N°4:1660 – 1660.
- [106] Mac M.D., Mehdi K. AITP and helicobacter Pylori infection; Archives Internal Medecine, 2002, vol 162: 1033-1036.
- [107] Kohda K., Niitsu Y. Helicobacter pylori infection and ITP. Departement of Gastroenterology and Hematology. Nippon Rinsho 2003, vol 61(4): 644 - 9
- [108] Kohda K., Kuga T., Kogowa Y.; Effet of Hp eradication onplatelet recovery in Japanese patient with chronic ITP and secondary AITP.British journal of Haematology.2002, vol 81 N°6: 312 - 319
- [109] Michel M., Cooper M, Jean C. Does Helicobacter Pylori initial or perpetuate ITP? Blood 2004, vol 103: 890-896.
- [110] Jarque I., Andrew R., Liopis I.; Absence of platelet response after eradication of Hp infection in patients with chronic ITP. British Journal of Hematology, 2001, vol 115:1002-1003.
- [111] Sandeep R., Howard A., Liebman L.; Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon α . American Journal of Hematology, 2001, vol 68, issue 3: 202- 209.
- [112] Jean Charles Duclos Vallée.; Traitement des manifestations extra hépatiques associées à l'infection par le virus C Gastro-entérologie clinique et biologique, 2002, vol 26 :76-81.

- [113] Mikio K., Shinzokato Y., Yuka O.; A role of antibody mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2003, vol 37, issue 6: 1267-1276.
- [114] Bacq Y., Sapey T., Gruel Y. Exacerbation d'un PTAI au cours du traitement par l'interferon á chez une femme atteinte d'hépatite chronique virale C. *Gastro-Entérologie clinique et biologique*, 1996, vol 20, N°3 :303-306.
- [115] Michael S.B., Kevin R.D. Crohn's colitis and ITP. *Postgrad Medecine Journal (PMJ)*, 2000, vol 76: 299-301.
- [116] Yunfeng Cheng, Raymond W., Initial treatment of ITP with high-dose dexamethasol. *NEJM*, 2003, vol 349: 831-6.
- [117] Djubegovic B., Cohen Y. The natural history of refractory ITP. *Blood* 2001, vol 98: 2282-2283.
- [118] Yael C; Cohen M.D; Benjamin D. The bleeding risk and natural history of ITP in patients with persistent low platelets counts. *Archives Internal Medecine*, 2000, vol 160: 1630-1638.
- [119] 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.
- [120] George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996 ; 88 : 3-40.

- [121] Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008 ; 93: 98-103.
- [122] Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clin Ther* 2007 ; 29: 950-62.
- [123] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 2008 ; 371 : 395-403.
- [124] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J* 2007 ; 357 : 2237-47.
- [125] Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults With untreated severe auto immune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial, *Lancet* 2002 ; 359 : 23-9.
- [126] Barnes C, Blanchette V, Canning P, Carcao M. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus Med* 2005 ; 15 : 145-50.
- [127] Wrobel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokol A, Grotthus E. Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 729-30.

- [128] Borst F, Keuning JJ, van Hjlsteijn H, Sinnige H, Vreugdenhi G. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults *Ann Hematol* 2004 , 83 : 764-8.
- [129] Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, 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.
- [130] 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.
- [131] Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001 ; 112 : 637-40.
- [132] Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003 ; 72 : 94-8.
- [133] Louwes H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, de Wolf JT. Effects of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann Hematol* 2001 ; 80 : 728-32.
- [134] Najean Y, Rain JD, Billotey. 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.

- [135] Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ON. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2007 ; 193 : 580-3 (discussion 583-584).
- [136] 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.
- [137] Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005; 191 : 1063-7.
- [138] Rodeghiero F, Ruggeri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol* 2008 ; 83 : 91.
- [139] Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, et al. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002 ; 99 : 1922-7.
- [140] George JN, Raskob GE, Vesely SK, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol* 2003 ; 74: 161-9.
- [141] George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1664-72.

- [142] Franchini M, Cruciani M, Mengo'i C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 60 : 237-46.
- [143] Levesque MC, St Clair EW. B cell-directed therapies for auto-immune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 13-21 (quiz 22-13).
- [144] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 25-33
- [145] Godeau B, Porcher R, Fain O, 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 : 999-1004.
- [146] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007 ; 109:4607-16.
- [147] Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl j Med* 2006; 355: 1672-81.
- [148] Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody. in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006 ; 135 :
- [149] Professeur Bertrand Godeau : Option thérapeutique au cours du PTI.

- [150] Bussel, J. B., D. J. Kuter, V. Pullarkat, R. M. Lyons, M. Guo, and J. L. Nichol. 2009. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113:2161-71.
- [151] Rodeghiero, F., R. Stasi, T. Gernsheimer, M. Michel, D. Provan, D. M. Arnold, J. B. Bussel, D. B. Cines, B. H. Chong, N. Cooper, B. Godeau, K. Lechner, M. G. Mazzucconi, R. McMillan, M. A. Sanz, P. Imbach, V. Blanchette, T. Kuhne, M. Ruggeri, and J. N. George. 2009. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113:2386-93.
- [152] Stasi, R., A. Sarpatwari, J. B. Segal, J. Osborn, M. L. Evangelista, N. Cooper, D. Provan, A. Newland, S. Amadori, and J. B. Bussel. 2009. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 113:1231-40.

الفرقية قليلة الصفيحات المناعية
مراجعة الأدبيات وجوانب تشخيصية حول 32 حالة عند الكبار

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : يوسف بنعبد الجليل
المزاداد في: 08 غشت 1983 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: قلة الصفيحات – نزيف دموي – ريتوكسيماب روميبلوستيم – التلرومبوباتك .
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: نجية بنكيران أكومي
و مشرفة

أستاذة في علم الدم
السيدة: شهرزاد بنعبد الله كديرة

أستاذة في علم الدم
السيد: عبد القادر بلمكي
أستاذ مبرز في علم الدم
السيد: توفيق بن وشان
أستاذ مبرز في طب الأطفال

أعضاء