



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 35

PLACE DE LA SPLENECTOMIE DANS LA THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE (A PROPOS DE 99 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Hamza KETTANI
Né le 14 Février 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Thrombopénie immunologique; Splénectomie

Membres du Jury :

Madame Zoubida TAZI MEZALEK
Professeur de Médecine Interne

Madame Wafa AMMOURI
Professeur de Médecine Interne

Madame Mouna Fatima Zahra MAAMAR
Professeur de Médecine Interne

Monsieur Hicham HARMOUCHE
Professeur de Médecine Interne

Monsieur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Kamal DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique

**Président &
Rapporteur**

Co-Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge



MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENS OUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC + Directeur du Médicament**

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Doyen de FMPT



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques ***Doyen de la FMPT***
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – ***Directeur du CHIS-Rabat***
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie ***Directeur Hôpital My Ismail Meknès***
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUAMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Néphrologie
 Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
 Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie
 Neurologie



ORL

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. d'Enfants Rabat**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie - **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid
OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal *

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr.CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr.DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr.DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie



* ***Enseignants Militaires***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





Dédicaces



Maman,

Aucun mot ne pourrait assez te remercier pour tous tes sacrifices.

J'espère que tu es fière de ton fils.

Je t'aime.

Papa,

Tu as toujours été et seras toujours mon modèle.

J'espère t'avoir rendu fier.

Je t'aime.

Jaâfar,

Inchallah futur confrère, je suis fier d'être avant tout ton frère.

Je t'aime.

Grâce à vous, je suis devenu la personne que je suis maintenant.

Merci.

A toutes les personnes présentes dans mon cœur, amis et famille,

Ce travail vous est dédié.



Remerciements



A Notre Maître, Président du Jury et Directeur de Thèse,

Madame TAZI MEZALEK Zoubida

Professeur de Médecine Interne

Cher maître,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail et surtout d'avoir cru en moi depuis mon passage en sixième année au sein de votre service.

C'est un immense honneur que vous m'avez accordé en me dirigeant dans ce travail et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Vous êtes un exemple pour moi.

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

A Notre Maître et Co-Directeur de Thèse,

Madame AMMOURI Wafa,

Professeur de Médecine Interne

Cher maître,

Je vous remercie d'avoir contribué à l'élaboration de ce travail.

*Je vous remercie pour toute l'aide apportée et vos conseils qui m'ont été précieux dans
l'aboutissement de ce travail.*

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

A Notre Maître et Membre du Jury,

Madame MAAMAR Mouna,

Professeur de Médecine Interne

Cher maître,

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de votre collaboration et votre soutien.

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

***A Notre Maître et Membre du Jury,
Monsieur HARMOUCHE Hicham,
Professeur de Médecine Interne***

Cher maître,

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de votre collaboration et votre soutien.

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

.

***A Notre Maître et Membre du Jury,
Monsieur MASRAR Azlarab,
Professeur en Hématologie Biologique***

Cher Maître,

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de votre collaboration et votre soutien.

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

***A Notre Maître et Membre du Jury,
Monsieur DOGHMI Kamal,
Professeur en Hématologie Clinique***

Cher Maître,

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de votre collaboration et votre soutien.

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

Au Personnel du service de Médecine Interne de l'Hôpital Ibn Sina,

Qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail, je vous remercie.

*Une pensée particulière à **Madame Mounia et Monsieur Brahim,**
je vous remercie pour tout.*



Liste des abréviations



Abréviations

AAN	: Anticorps anti-nucléaires
Ac	: Anticorps
ACL	: Anticorps anti-cardiolipine
ADCC	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
Ag	: Antigène
AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
APL	: Anticorps anti-phospholipides
AR-TPO	: Analogues du récepteur de la thrombopoïétine
ASH	: American Society of Hematology
ATCD	: Antécédent
Auto-Ac	: Auto-anticorps
BAFF	: B-Cell Activator Factor of the TNF Family
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complément
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	: Cytomégalovirus
CO	: Corticothérapie
CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
DC	: Cellules dendritiques
DICV	: Déficit immunitaire commun variable
EBV	: Epstein Barr virus
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
ET	: Ecart-type
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization

FO	: Fond d'œil
GM-CSF	: facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
GP	: Glycoprotéine
GPRD	: General Practice Research Database
HAS	: Haute Autorité de Santé
Hb	: Hémoglobine
HP	: Helicobacter Pylori
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Intervalle de confiance
Ig	: Immunoglobuline
IgIV	: Immunoglobulines intraveineuses
IL	: Interleukine
IS	: Immunosuppresseurs
ITAM	: Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs
ITIM	: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs
LA	: Leucémie aigüe
LB	: Lymphocyte B
LES	: Lupus érythémateux systémique
LT	: Lymphocyte T
MAI	: Maladie auto-immune
MAIPA	: Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens
MAT	: Microangiopathie thrombotique
Med	: Médiane
Moy	: Moyenne
NR	: Non réponse
OPSI	: Overwhelming post-splenectomy infection

OR	: Odds ratio
PNDS	: Protocole National de Diagnostic et de Soins
PQ	: Plaquettes
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
Q	: Quartile
RC	: Réponse complète
RP	: Rémission partielle
RTU	: Recommandation Temporaire d’Utilisation
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
Sd	: Syndrome
SMD	: Syndrome myélodysplasique
TA	: Thrombose artérielle
TCA	: Temps de céphaline activé
TI	: Thrombopénie immunologique
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TP	: Taux de Prothrombine
TPHA	: Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
TPO	: Thrombopoïétine
Treg	: Lymphocyte T régulateur
TSH	: Thyroid stimulating Hormone
TV	: Thrombose veineuse
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VHB	: Virus de l’hépatite B
VHC	: Virus de l’hépatite C
VIH	: Virus de l’immunodéficience humaine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Fiche d'exploitation de notre étude	8
Figure 2: Détermination du score hémorragique d'après Khellaf et al	9
Figure 3: Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie	17
Figure 4: Stratégie thérapeutique des 99 patients	23
Figure 5: Schéma résumant la physiopathologie de la thrombopénie immunologique d'après Audia et al.....	42
Figure 6: Pétéchies au niveau du membre inférieur chez un patient atteint de TI	45
Figure 7: Ecchymose spontanée au niveau du membre supérieur chez un patient atteint de TI	45
Figure 8 : Image d'un frottis médullaire normal	53
Figure 9: Frottis médullaires montrant des images de mégacaryocytes à différents stades de maturation	53
Figure 10: Prise en charge d'une TI nouvellement diagnostiquée.....	76
Figure 11: Prise en charge d'une TI persistante à chronique.....	78

Liste des tableaux

Tableau I : Aspects anamnestiques des 99 patients de l'étude	12
Tableau II: Aspects cliniques des 99 patients de l'étude	14
Tableau III: Aspects paracliniques des 99 patients de l'étude	16
Tableau IV : Profils évolutifs des traitements entrepris	24
Tableau V: Paramètres anamnestiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes des patients splénectomisés et non splénectomisés	26
Tableau VI: Paramètres cliniques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes des patients splénectomisés et non splénectomisés.....	27
Tableau VII: Paramètres paracliniques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes des patients splénectomisés et non splénectomisés.	28
Tableau VIII : Facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie	29
Tableau IX: Facteurs associés à l'indication de la splénectomie en analyses univariée et multivariée.	31
Tableau X: Principaux médicaments responsables de thrombopénies immunoallergiques	47
Tableau XI: Tableau résumant les différents examens à réaliser devant une TI reproduit à partir du PNDS français.....	57
Tableau XII: Etiologies des TI secondaires et leur fréquence.....	59



Sommaire



I. Introduction	1
II. Matériel et méthodes	4
A. Type d'étude	5
B. Sélection des patients	5
1. Critères d'inclusion et d'exclusion	5
a. Critères d'inclusion	5
b. Critères d'exclusion	5
2. Recueil des données	6
3. Paramètres recueillis	6
C. Analyse statistique	7
III. Résultats	10
A. Etude descriptive	11
1. Profil anamnestique	11
a. Le sexe	11
b. L'âge	11
c. Antécédents	11
2. Profil clinique	13
a. Circonstances de découverte	13
b. Le syndrome hémorragique	13
c. Score hémorragique	13

3. Profil paraclinique	15
a. Numération formule sanguine ou hémogramme	15
b. Médullogramme	15
c. Sérologies virales et syphilitique	15
d. Recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-phospholipides	15
4. Profils thérapeutiques et évolutifs	18
a. Protocoles des thérapeutiques utilisées	18
b. Traitements de 1 ^{ère} ligne	19
c. Traitements de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne	20
B. Analyse univariée	25
1. Paramètres anamnestiques associés à la splénectomie	25
2. Paramètres cliniques associés à la splénectomie	25
3. Paramètres paracliniques associés à la splénectomie	25
4. Facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie	25
C. Analyse multivariée	30
IV. Discussion	32
A. Epidémiologie	33
1. Incidence et prévalence globales	33
2. Age et genre	34
B. Physiopathologie	35

1. Destruction périphérique des plaquettes	35
a. Implication de la réponse humorale	35
b. Destruction splénique par les macrophages	36
c. Implication des lymphocytes T	37
d. Dysrégulation de la réponse immunitaire	38
2. Défaut de production médullaire	38
a. Les mégacaryocytes	38
b. Stimulation médullaire insuffisante non immunologique	39
3. Implication de facteurs génétiques et environnementaux	40
a. Facteurs génétiques	40
b. Environnement	41
C. Aspects cliniques	43
1. Circonstances de découverte	43
a. Une découverte fortuite	43
b. La survenue d'un syndrome hémorragique	43
2. Un diagnostic d'élimination	46
a. Interrogatoire du patient	46
b. Examen physique	48
D. Aspects paracliniques	48
1. Examens à réaliser systématiquement en urgence	49
a. Hémogramme	49

b. Frottis sanguin	50
c. Bilan d'hémostase	50
2. Autres examens systématiques à réaliser	50
a. Electrophorèse des protéines plasmatiques	51
b. Sérologies virales	51
c. Recherche d'anticorps anti-nucléaires	51
d. Autres bilans	51
3. Examens à réaliser en fonction du contexte clinique	52
a. Le myélogramme	52
b. Recherche d'anticorps antiphospholipides	54
c. Test de Coombs direct	54
d. Bilan thyroïdien	54
e. Echographie abdominale	54
f. Recherche d'une infection à Helicobacter Pylori	55
g. Recherche d'Ac anti-plaquettes	55
h. Etude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111	55
i. Autres bilans discutés en fonction du contexte	56
4. Examens inutiles	56
E. Diagnostic positif	58
F. Evolution d'une TI primaire	60

G. Prise en charge thérapeutique d'une TI primaire	60
1. Buts et principes du traitement	61
2. Traitements de première ligne	62
a. La corticothérapie	62
b. Les immunoglobulines intra-veineuses	63
3. Traitements de seconde ligne	64
a. La splénectomie	64
b. Le rituximab	69
c. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine	70
d. Le danazol	73
e. La dapsone	73
f. Les immunosuppresseurs	74
4. Les indications thérapeutiques	75
a. Traitement de la TI nouvellement diagnostiquée	75
b. Traitement de la TI persistante à chronique	77
H. Limites de notre étude	79
V. Conclusion.....	80
VI. Résumés.....	82
VII. Bibliographie	86



I. Introduction



La thrombopénie immunologique (TI) est une maladie auto-immune (MAI) plurifactorielle, caractérisée par une destruction accélérée des plaquettes d'origine immunologique et une production médullaire inadaptée [1].

La définition de la TI a été précisée par un groupe d'experts en 2009. En premier lieu, le terme de purpura thrombopénique idiopathique ou immunologique (PTI) a été modifié compte tenu de l'absence fréquente de purpura au cours de cette pathologie et du caractère immunologique de la destruction plaquettaire [2, 3]. Le taux de plaquettes en dessous duquel le diagnostic de TI doit être évoqué est de 100 G/L [2] et doit être interprété selon l'origine et l'existence de certaines circonstances physiologiques, tel que la grossesse, au cours de laquelle on retrouve fréquemment une diminution du chiffre plaquettaire en dessous de 150 G/L [4].

La TI peut être secondaire à une cause sous-jacente : pathologies dysimmunitaires (lupus érythémateux systémique, syndrome des antiphospholipides, déficit immunitaire commun variable), virales (virus de l'immunodéficience humaine, virus de l'hépatite C), hémopathies (leucémie lymphoïde chronique), post-médicamenteuse ou post-transfusionnelle [2]. Lorsqu'aucune cause à la thrombopénie n'est retrouvée, on parle de TI primaire ; il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

On distingue plusieurs phases évolutives au cours de la TI [2] :

- *La phase initiale* (TI nouvellement diagnostiquée) qui inclut les 3 mois suivant le début des symptômes.
- *La phase dite persistante* définie par une durée d'évolution comprise entre 3 et 12 mois d'évolution.
- *La phase chronique* définie par une durée d'évolution supérieure ou égale à 12 mois à compter du diagnostic.

Chez l'adulte, l'évolution se fait vers la chronicité dans 70 % des cas [5].

La présentation clinique est variable d'un individu à l'autre, d'un caractère asymptomatique à la présence de manifestations hémorragiques de gravité diverse (purpura pétéchial, ecchymoses, hématomes, hémorragies viscérales).

La mise en route d'un traitement doit être envisagée lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/L ou en cas de saignement sévère quel que soit le chiffre plaquettaire.

La réponse au traitement est définie par un taux de plaquettes supérieur à 30 G/L avec au moins doublement du taux mesuré avant initiation de la thérapeutique. On définit la réponse complète (RC) par un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L. La non réponse (NR) est définie par un taux de plaquettes restant inférieur à 30 G/L ou lorsque l'augmentation n'atteint pas le double du taux de plaquettes initial avant le traitement [2].

Parmi les traitements habituels de première ligne de la TI de l'adulte figurent les corticoïdes associés, en cas de syndrome hémorragique important, aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) [6, 7].

La TI pose essentiellement un problème thérapeutique vu la fréquence des rechutes, des formes corticodépendantes et réfractaires.

En phase chronique, la splénectomie est historiquement le seul traitement potentiellement « curatif » de la TI avec un taux global de réponse à long terme de 60% et seulement 15 % de rechutes [8]. Mais en cas de contre-indication ou de refus de la splénectomie par le patient, d'autres alternatives, comme le recours aux immunosuppresseurs, le rituximab, ou plus récemment, les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (AR-TPO), ont été validées par plusieurs études et par tous les groupes d'experts [9, 10].

Dans notre contexte marocain, où l'accès à ces thérapeutiques reste difficile du fait de leur accessibilité et leur coût, la splénectomie garde une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la TI.

Dans cette étude, nous avons réalisé un travail rétrospectif portant sur les patients suivis pour une TI au service de Médecine Interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat au Maroc de 2000 à 2017 et ayant bénéficié d'une splénectomie.

L'objectif principal de notre étude est de préciser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de la TI.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité de la splénectomie dans la prise en charge de la TI et de rechercher des facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie.



II. Matériel et méthodes



A. Type d'étude :

Ce travail consiste en une étude observationnelle rétrospective regroupant tous les cas de TI entre Janvier 2000 et Décembre 2017 au sein du Service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

B. Sélection des patients :

1. Critères d'inclusion et d'exclusion :

a. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus les patients adultes (âge > 16 ans), dont le diagnostic de TI était défini selon les critères de la conférence d'experts de 2009 soit une thrombopénie isolée au diagnostic <100 G/L [2], avec un recul d'au moins 12 mois.

b. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients qui présentaient une TI secondaire à une cause sous-jacente :

- Pathologies auto-immunes (LES, SAPL)
- Toxique ou médicamenteuse
- Pathologie lympho-proliférative
- Causes infectieuses
- Déficit immunitaire primitif

- Les dossiers incomplets ou inexploitable.

- Un recul inférieur à 12 mois.

2. Recueil des données :

La liste des patients potentiellement éligibles était obtenue à partir du registre du service.

Le recueil des données a été effectué par consultation rétrospective des dossiers d'hospitalisation.

Pour chaque patient, une fiche d'exploitation a été établie comportant les données épidémiologiques, les manifestations cliniques et biologiques, ainsi que les traitements reçus et les aspects évolutifs (**Figure I**).

3. Paramètres recueillis :

Pour chaque patient, nous avons recueilli les données :

- Epidémiologiques : âge, sexe, origine, année d'admission, antécédents.
- Cliniques : examen clinique complet à la recherche d'un syndrome hémorragique, anémique, infectieux avec détermination du score hémorragique selon Khellaf [7] (**Figure II**).
- Biologiques : numération formule sanguine avec taux de plaquettes et frottis, auto-anticorps (AAN, APL, ACL), sérologies syphilitique (TPHA, VDRL), virales (VIH, VHB et VHC), myélogramme.
- Thérapeutiques : corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses, splénectomie, rituximab, azathioprine, cyclophosphamide, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, danazol avec posologies et durée du traitement.
- Evolutives : Rémission, rechute, TI chronique.
 - La rémission complète était définie par un taux de plaquettes > 100 G/L deux fois à une semaine d'intervalle et en l'absence de signes hémorragiques.
 - La rémission partielle était définie par un taux de plaquettes compris entre 30 et 100 G/L deux fois à une semaine d'intervalle et en l'absence de signes hémorragiques.
 - L'échec de réponse au traitement était défini par un taux de plaquettes < 30 G/L ou la persistance du syndrome hémorragique.

C. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées via le logiciel SPSS statistics 21.

Les variables quantitatives de l'étude sont exprimées en moyenne, écart-type et en valeurs extrêmes ou en médiane et quartiles. Les variables qualitatives sont données en valeur absolue et en pourcentages.

Les caractéristiques des patients ont été comparées par analyse univariée via les tests de Student, de χ^2 et exact de Fisher selon le caractère quantitatif ou qualitatif de la variable d'intérêt.

Dans cette étude, une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Les facteurs associés à l'indication de la splénectomie ont été identifiés grâce à des modèles de régression logistique univariés, la force et la significativité de l'association étant représentées par l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 % (IC95 %).

Purpura thrombopénique idiopathique : FICHE EXPLOITATION

Nom malade :		N DOSSIER :	
Année prise en charge initiale :			
Age : ans/	Age sup à 65 ans : oui/non	/ Grossesse oui non Age gestationnel : SA	
Sexe : FEMME HOMME			
ORIGINE :			
ATCD : lupus/ Gougerot / sapi/THYROÏDITE/ BIERMER/AUTRES :			
Syndrome hémorragique : OUI/NON			
Score hémorragique (cocher sur le tableau les signes hémorragiques)			
Syndrome anémique oui/NON			
Syndrome infectieux OUI/NON			
NFS			
Taux plaquettes :/mm ³ , PQ<10000 /mm ³ , PQ<5000/mm ³ , PQ entre 30000 et 50000/mm ³			
PQ entre 10000 et 30000/ mm ³			
Taux HB : g/dl			
Médullogramme :			
AAN			
APL	ACL :	B2 gp1 :	cardioliipines :
Sérologie B	C	HIV	TPHA/VDRL
TRAITEMENT lors de la prise en charge initiale (entourer le traitement reçu)			
PREDNISONE ORALE	DOSE :	délai arrêt : mois	
METHYL PREDNISOLONE BOLUS 3J			
Ig IV			
SPLENECTOMIE	délai par rapport au Diagnostic :		
Refus splénectomie/	contre-indication splénectomie / Splénectomie en urgence		
RITUXIMAB :	posologie Protocole 100mg OU 375mg/m ²		
ANALOGUE THROMBOPEPTINE	TYPE		
AZATHIOPRIME			
MMF			
DANAZOL	AUTRES : Vincristine		

Evolution

Rémission : oui / non plaquettes de contrôle (lors dernière cons): délai de suivi en mois :

PTI chronique persistant plus de un an ; oui / non

Grossesse : accouchement voie basse / Césarienne

PTI chez bébé OUI/NON

PQ POST PARTUM :

Première Rechute :

Oui/non délai rechute : <2ans ou plus de 2 ans, précoce <6 mois

Taux plaquettes lors de la rechute : score hémorragique

Traitement rechute : splénectomie/ RITUXIMAB/ AUTRES :

Deuxième rechute :

oui/non délai rechute : ans <2ans ou plus de 2 ans,

Taux plaquettes lors de la rechute : score hémorragique

Traitement lors de la rechute : splénectomie/ RITUXIMAB/ danazol/ Azathioprine/ MMF / analogue thrombopoetine/dapsone

Rémission oui/non Délai de suivi : mois ou année

Autres complications :

PQ lors de la dernière consultation : Date

Figure 1: Fiche d'exploitation de notre étude :

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

*Pour chaque rubrique, seul le score le plus élevé est pris en compte. Un traitement par IgIV associées aux corticoïdes est proposé pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en monothérapie en première intention en cas de score hémorragique ≤ 8 .

Figure 2: Détermination du score hémorragique d'après Khellaf et al [7].



III. Résultats



A. Etude descriptive :

1. Profil anamnestique (Tableau I) :

a. Le sexe :

Notre série comprenait 83 femmes (83,8%) et 16 hommes (16,2%). Le sexe ratio était de 5F/1H.

b. L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 40 ± 16 ans [16-81]. Un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge 20-40 ans avec 47 cas (47,5%).

c. Antécédents :

Parmi les 99 patients inclus, 21 cas (21,2%) étaient déjà suivis pour une TI dont 4 patients (4%) avaient une TI depuis l'enfance, suivis en Pédiatrie.

Parmi ces 21 patients suivis pour une TI, 7 cas (7,1%) avaient déjà bénéficié d'une splénectomie comme thérapeutique pour la TI. Le délai de la splénectomie par rapport au diagnostic était de $44 \text{ mois} \pm 33$ [12-120] en moyenne.

Les autres antécédents retrouvés chez nos patients étaient :

- Un diabète de type II : 4 cas (4%).
- Une hypertension artérielle (HTA) : 4 cas (4%).
- Un diabète de type II associé à une HTA : 4 cas (4%).
- Un tabagisme chronique : 4 cas (4%).
- Une hypothyroïdie : 2 cas (2%).
- Un retard mental : 2 cas (2%).
- Une tuberculose ganglionnaire : 1 cas (1%).
- Une maladie de Biermer : 1 cas (1%).
- Une maladie de Behçet : 1 cas (1%).
- Un néo du col utérin : 1 cas (1%).
- Un gliome cérébral : 1 cas (1%).

Tableau I : Aspects anamnestiques des 99 patients de l'étude

Variables	Patients
	Total = 99
	n (%)
	Moy $\pm$ ET
Sexe féminin	83 (83,8)
Sexe masculin	16 (16,2)
Age (ans)	40 $\pm$ 16
Age < 20 ans	8 (8,1)
20-40 ans	47 (47,5)
40-65 ans	34 (34 ,3)
>65 ans	10 (10,1)
ATCD de TI	21 (21,2)
ATCD de splénectomie	7 (7,1)
Grossesse	3 (3)

n : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage, ATCD : Antécédent, TI : Thrombopénie immunologique

2. Profil clinique (Tableau II) :

a. Circonstances de découverte :

Dans notre série, 92 patients (92,9%) ont été hospitalisés pour syndrome hémorragique et 7 patients (7,1%) ont été hospitalisés pour investigation diagnostique d'une thrombopénie isolée découverte fortuitement dont 2 patientes (2%) dans le cadre d'une grossesse.

b. Le syndrome hémorragique :

Le principal motif d'hospitalisation était le syndrome hémorragique retrouvé chez 92 cas (92,9%).

La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux chez 90 patients (90,9%), associant dans des proportions diverses :

- Purpura pétéchial et/ou ecchymotique : 88 cas (88,9%).
- Bulles hémorragiques endo-buccales et/ou gingivorragies : 57 cas (57,6%).
- Epistaxis : 38 cas (38,4%).

Outre le syndrome hémorragique cutanéomuqueux, nous avons noté des hémorragies d'origine viscérale chez 25 patients (25,3%) :

- Hématurie : 9 cas (9,1%).
- Hémorragies d'origine digestive : 6 cas (6,1%).
- Ménométrorragies : 12 cas (12,1%).
- Saignement au fond d'œil (FO) : 2 cas (2%).

c. Score hémorragique :

Le calcul du score hémorragique de Khellaf [7] a été réalisé chez tous nos patients.

La moyenne du score hémorragique était de $8,4 \pm 4,6$ avec un minimum de 2 et un maximum de 32.

Un score hémorragique supérieur ou égal à 8 a été retrouvé chez 49 patients (49,5%).

Tableau II: Aspects cliniques des 99 patients de l'étude

Variables	Patients
	Total = 99
	n (%)
	Moy $\pm$ ET
Découverte fortuite	7 (7,1)
Sd hémorragique	92 (92,9)
Sd hémorragique cutanéomuqueux	90 (90,9)
Purpura pétéchial et/ou ecchymotique	88 (88,9)
Bulles hémorragiques et/ou gingivorragies	57 (57,6)
Epistaxis	38 (38,4)
Sd hémorragique viscéral	25 (25,3)
Ménométrorragies	12 (12,1)
Hématurie	9 (9,1)
Saignement digestif	6 (6,1)
Saignement au fond d'œil	2 (2)
Score hémorragique ≥ 8	49 (49,5)
Score hémorragique	8,7 $\pm$ 5,4
n : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage, Sd : Syndrome	

3. Profil paraclinique (Tableau III) :

a. Numération formule sanguine (NFS) ou hémogramme :

Une NFS complète, avec un taux de plaquettes sur frottis, a été pratiquée chez tous nos malades.

Une thrombopénie (taux de plaquettes < 100 G/L) était retrouvée chez tous nos patients. Les taux de plaquettes retrouvés étaient compris entre 1 G/L (valeur minimale) et 96 G/L (valeur maximale) avec une médiane de 6 G/L [2 ;10].

Les patients étaient répartis en 4 groupes selon leurs chiffres plaquettaires (**Figure 3**) : plaquettes inférieures à 10 G/L, plaquettes entre 10 et 30 G/L, plaquettes entre 30 et 50 G/L, et plaquettes supérieures à 50 G/L. Soixante-quinze patients (75,8%) avaient un chiffre plaquettaire inférieur à 10 G/L.

Une anémie (Hb < 12 g/dl) était notée chez 60 patients (60,6 %). Le taux d'hémoglobine moyen était de $11,6 \pm 2,6$ g/dl [4-15,8].

Aucune leucopénie ou lymphopénie n'a été retrouvée.

b. Médullogramme :

Un médullogramme a été réalisé chez tous nos patients confirmant l'origine périphérique de la thrombopénie.

c. Sérologies virales (VIH, VHB, VHC) et syphilitique :

Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié des sérologies virales (VIH, VHB, VHC) et syphilitique. Ces sérologies étaient négatives.

d. Recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) et d'anticorps anti-phospholipides (APL) :

Une recherche d'AAN et d'APL a été pratiquée chez tous les patients. Le résultat était négatif dans 100 % des cas.

Tableau III: Aspects paracliniques des 99 patients de l'étude

Variables		Patients
		Total = 99
		n (%)
		Moy $\pm$ ET/ Med [Q1 ; Q3]
Taux de plaquettes (G/L)		6 [2 ; 10]
Plaquettes	<10 G/L	75 (75,8)
	10 - 30 G/L	19 (19,2)
	30 - 50 G/L	4 (4)
	> 50 G/L	1 (1)
Taux d'hémoglobine (g/dl)		11,6 $\pm$ 2,6
Hémoglobine < 12 g/dl		60 (60,6)
n : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage, Med : Médiane, Q : Quartile, Sd : Syndrome		

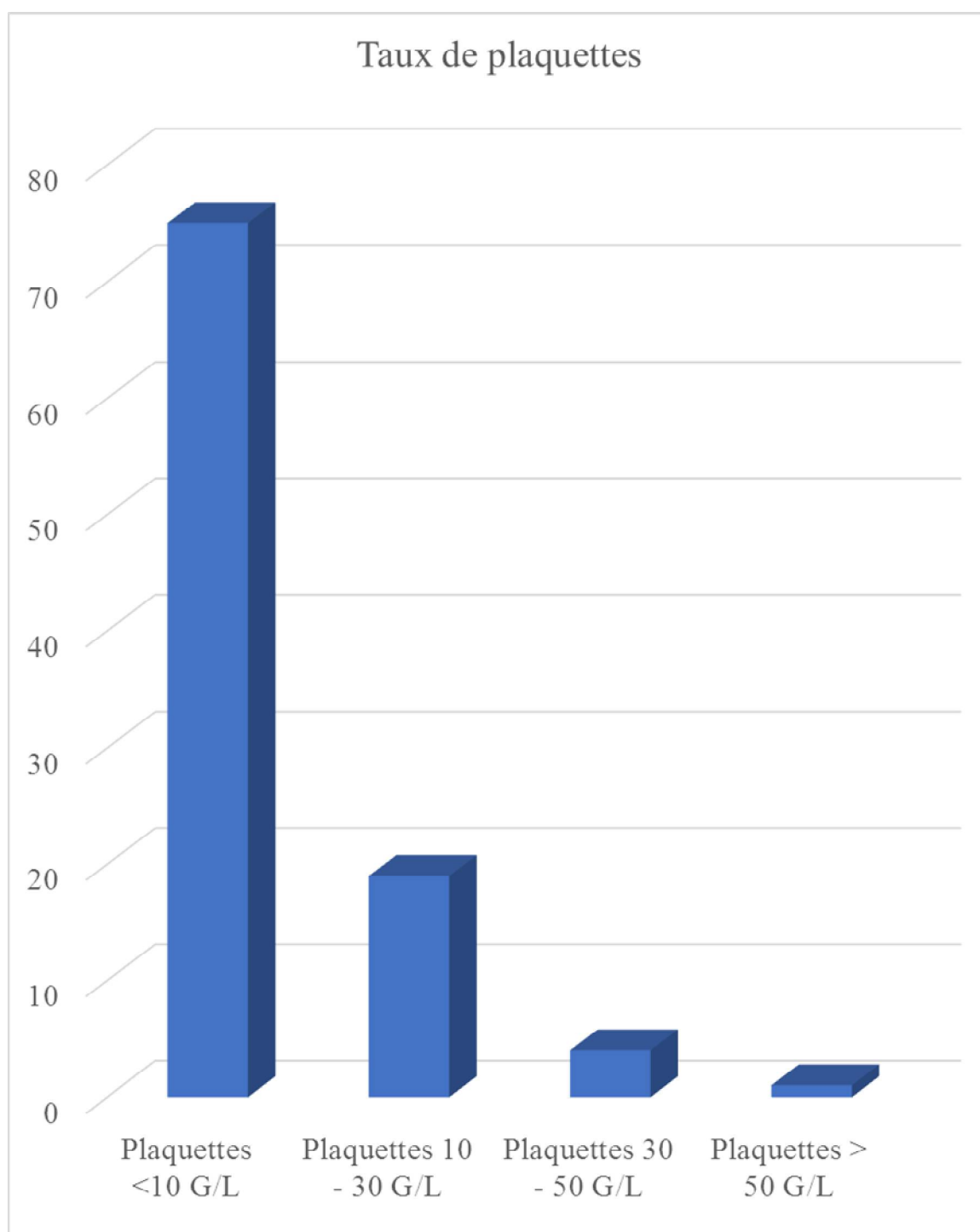


Figure 3: Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie

4. Profils thérapeutiques et évolutifs :

a. Protocoles des thérapeutiques utilisées :

➤ Les corticoïdes :

Les corticoïdes étaient utilisés sous forme de :

- Prednisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg/j puis diminution progressive des doses.
- Bolus de méthylprednisolone par voie IV à la dose de 15 mg/kg/j (J1, J2 et J3).

➤ Les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) :

Les IgIV étaient utilisés en association avec les corticoïdes chez les patients ayant un score hémorragique >8, ou lorsque le pronostic vital était mis en jeu.

Cette thérapeutique était prescrite à la dose de 2g/kg en dose totale répartie sur 2 ou 4 jours.

➤ La splénectomie :

La splénectomie était proposée en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

L'intervention a été réalisée par laparotomie ou laparoscopie selon les indications chirurgicales.

Tous les patients ont bénéficié d'une vaccination anti-pneumococcique et d'une vaccination anti-Haemophilus Influenzae.

➤ Le Rituximab :

Le Rituximab était utilisé en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

Deux protocoles thérapeutiques ont été utilisés :

- Protocole Rituximab 1g à J1 et J15.
- Protocole Rituximab 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines.

➤ **Les immunosuppresseurs (IS) :**

Plusieurs agents IS ont été utilisés en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, pour les TI réfractaires aux corticoïdes et/ou à la splénectomie et/ou au rituximab.

Les différents types d'IS utilisés étaient :

- Le cyclophosphamide :

Il était administré en bolus à la dose de 0,6 g/m² de surface corporelle toutes les 4 semaines en perfusion IV lente, pour une durée de traitement de 6 mois.

- L'azathioprine :

Cette molécule était administrée par voie orale à la dose de 2 à 3 mg/kg/j.

➤ **Le danazol :**

Il était administré par voie orale à une posologie de 400 mg/jour, pour une durée de traitement de 12 mois.

➤ **Les analogues du récepteur de la thrombopoïétine :**

Ils étaient utilisés en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients atteints d'une TI chronique et réfractaire.

Deux molécules ont été utilisées :

- Le romiplostim était administré à la dose d'1µg/kg comme dose initiale en une injection hebdomadaire sous-cutanée. La posologie était secondairement ajustée selon la numération plaquettaire.

- L'eltrombopag était administré à la dose de 50 mg/j par voie orale, puis la posologie était adaptée selon la numération plaquettaire.

b. Traitements de 1^{ère} ligne :

➤ **La corticothérapie :**

Quatre-vingt-neuf patients (89,9%) avaient reçu un bolus de méthylprednisolone avant de démarrer une corticothérapie par voie orale.

Tous nos patients avaient reçu une corticothérapie par voie orale à la dose de 1 mg/kg/j.

Le délai d'arrêt des corticoïdes était, en moyenne, de $7,3 \pm 6,9$ mois [1-36].

Après mise en route du traitement, 63 cas (63,6 %) étaient en rémission complète, 25 cas (25,2 %) étaient en rémission partielle, et 11 patients (11,1 %) étaient corticorésistants.

Parmi les patients répondeurs, une rechute est survenue chez 41 cas (41,4 %) après un délai moyen de 18 mois. Au total, 52 patients (52,5 %) ont eu besoin d'un traitement de seconde ligne et 47 patients (47,4 %) n'ont plus eu recours à un traitement avec un recul moyen de 14 mois.

➤ **Les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) :**

Parmi les 99 patients étudiés, 7 patients (7,1%) ont bénéficié d'un traitement par IgIV. Ce traitement était utilisé en association avec les corticoïdes chez les patients ayant un score hémorragique > 8.

c. Traitements de 2^{ème} et 3^{ème} ligne :

➤ **La splénectomie :**

Parmi les 99 patients étudiés, 49 patients (49,5%) avaient bénéficié d'une splénectomie. Elle a été réalisée chez 47 cas après échec de corticothérapie et chez 2 cas après échec de rituximab.

Le délai de la splénectomie par rapport au diagnostic était de 1 mois au minimum, et 312 au maximum, avec une médiane de 12 mois [4 ;36].

Tous les patients étaient en rémission clinique après la splénectomie. Trente-neuf patients (79,5 %) étaient en rémission complète, et 10 patients (20,4 %) étaient en rémission partielle. Une rechute est survenue chez 17 patients (34,6 %) après un délai de 18 ± 12 mois avec des extrêmes allant de 2 à 36 mois.

Au total, une rémission clinique durable était observée chez 32 patients (65,3 %) avec un recul de 38 mois en moyenne, alors que 17 patients (34,6 %) ont nécessité une alternative thérapeutique.

➤ **Le Rituximab :**

Seize patients (16,1 %) ont bénéficié d'un traitement par Rituximab. Parmi eux, 13 cas avaient bénéficié du protocole Rituximab 375 mg/m² (S1, S2, S3 et S4) et 3 cas avaient bénéficié du protocole Rituximab 1g à J1 et J15.

Les indications thérapeutiques étaient l'échec de la splénectomie chez 11 cas et l'échec de la corticothérapie chez 5 cas.

Parmi ces 16 patients, 15 patients (93,7 %) avaient répondu au traitement (11 patients [68,7 %] étaient en rémission complète et 4 patients [25 %] étaient en rémission partielle) et 1 patient (6,2 %) était en échec thérapeutique. Chez les patients ayant répondu, une rechute est survenue chez 5 cas (33,3 %) après un délai moyen de 18 mois.

Au total, 10 patients (62,5%) n'ont plus eu recours à un autre traitement avec un recul moyen de 22 mois, et 6 patients (37,5 %) ont nécessité une alternative thérapeutique.

➤ **Les immunosuppresseurs (IS) :**

Sept patients avaient reçu des IS.

Le cyclophosphamide a été utilisé chez 5 cas. Il était indiqué chez les patients en échec de splénectomie. Trois cas (60 %) étaient en rémission clinique, et 2 cas (40 %) étaient en échec thérapeutique. Ces deux patients en échec thérapeutique sont décédés des suites d'un choc hémorragique.

L'azathioprine a été administrée chez 2 patients (2 %) après échec de splénectomie. Ces 2 patients étaient en rémission partielle après la mise en route du traitement. Une rechute était survenue chez ces 2 patients après un délai moyen de 6 mois.

➤ **Le danazol :**

Le danazol a été utilisé chez un seul patient après échec de splénectomie et de rituximab. Le patient n'a pas répondu au traitement et était en échec thérapeutique. Un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine a été prescrit pour ce patient.

➤ **Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine :**

Trois cas (3 %) ont bénéficié de cette thérapeutique. Tous les patients étaient en échec de splénectomie et de rituximab.

Sur ces 3 patients, 1 cas était en rémission complète, 1 cas était en rémission partielle, et 1 cas était en échec thérapeutique.

La **Figure 4** résume la stratégie thérapeutique des 99 patients.

Le **Tableau IV** résume les profils évolutifs des traitements entrepris.

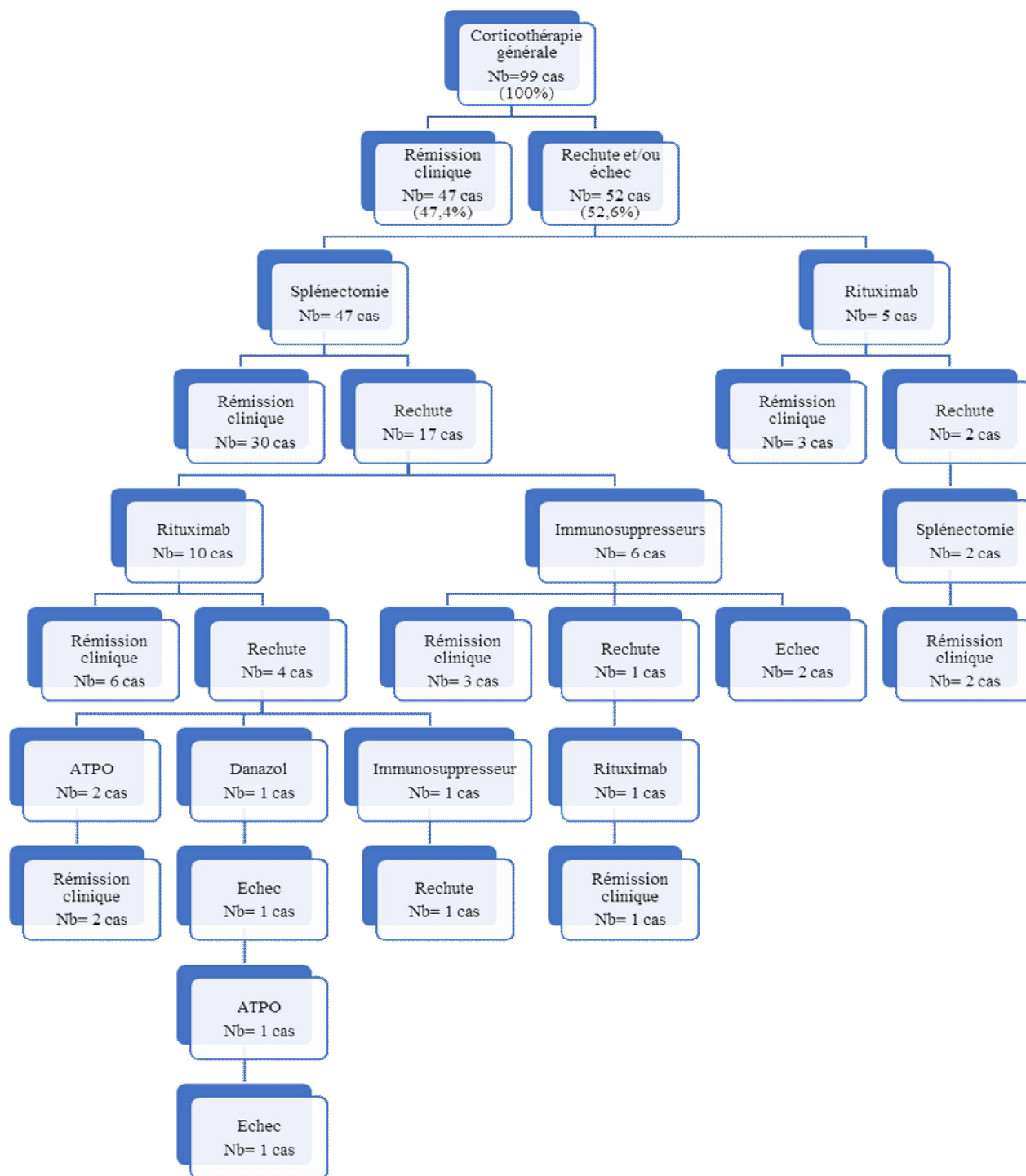


Figure 4: Stratégie thérapeutique des 99 patients

Tableau IV : Profils évolutifs des traitements entrepris

TTT	Patients <i>n</i>	R.C <i>n</i> (%)	R. P <i>n</i> (%)	Echec <i>n</i> (%)	Rechute <i>n</i> (%)
CO	99	63 (63,6%)	25 (25,2%)	11 (11,1%)	41 (41,4%)
SPL	49	39 (79,5%)	10 (20,4%)	0	17 (34,6%)
Rituximab	16	11 (68,7%)	4 (25 %)	1 (6,2 %)	5 (33,3%)
CP	5	3 (60%)	0	2 (40 %)	0
AZA	2	0	2 (100%)	0	2 (100%)
Danazol	1	0	0	1 (100%)	0
ATPO	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0

n : nombre, % : Pourcentage, TTT : Traitements, CO : Corticothérapie, SPL : Splénectomie,
 CP : cyclophosphamide, AZA : azathioprine, ATPO : analogues du récepteur de la thrombopoïétine,
 R.C : Rémission complète, R.P : Rémission partielle

B. Analyse univariée :

1. Paramètres anamnestiques associés à la splénectomie (Tableau V) :

Les facteurs anamnestiques significativement associés à la splénectomie étaient :

- L'antécédent de TI ($p=0,006$)
- L'âge jeune ($p=0,014$). L'âge moyen des patients splénectomisés était de 36 ± 13 ans, alors qu'il était de 43 ± 18 ans pour les patients non splénectomisés.
- L'âge < 65 ans ($p=0,008$).

2. Paramètres cliniques associés à la splénectomie (Tableau VI) :

Aucun facteur clinique n'était significativement associé à la splénectomie.

3. Paramètres paracliniques associés à la splénectomie (Tableau VII) :

Aucun facteur paraclinique n'était significativement associé à la splénectomie.

4. Facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie (Tableau VIII) :

Nous avons réparti les patients splénectomisés en 2 groupes : le premier regroupant les patients en rémission durable après la réalisation de la splénectomie et le deuxième regroupant les patients ayant rechuté après la réalisation de la splénectomie.

Nous avons recherché des facteurs pronostiques anamnestiques, biologiques et thérapeutiques de bonne réponse à la splénectomie. Pour cela, nous avons étudié l'âge, le sexe, le délai de la splénectomie par rapport au diagnostic de la maladie et l'existence d'une corticorésistance ou d'une corticodépendance.

Aucun de ces facteurs n'était significativement associé à une bonne réponse à la splénectomie.

Tableau V: Paramètres anamnestiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes des patients splénectomisés et non splénectomisés

Variables	Gr. splénectomisé	Gr. non splénectomisé	<i>p</i> *
	Total= 49	Total = 50	
	N (%)	N (%)	
	Moy $\pm$ ET	Moy $\pm$ ET	
Sexe féminin	44 (89,8%)	39 (78%)	0,111
ATCD de TI	16 (32,7%)	5 (10%)	0,006
Age < 20 ans	2 (4,1%)	6 (12%)	0,148
Age 20-40 ans	27 (55,1%)	20 (40%)	0,132
Age 40-65 ans	19 (38,8%)	15 (30%)	0,358
Age >65 ans	1 (2%)	9 (18%)	0,008
Age < 65 ans	48 (98%)	41 (82%)	0,008
Age	36 $\pm$ 13	43 $\pm$ 18	0,014

N : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage, ATCD : Antécédent, TI : Thrombopénie immunologique.

* Comparaison des patients suivis pour thrombopénie immunologique ayant été splénectomisé (Gr. splénectomisé) et ceux n'ayant pas été splénectomisé (Gr. non splénectomisé) par les tests de χ^2 et exact de Fisher pour les valeurs qualitatives et par le test de Student pour les valeurs quantitatives.

Tableau VI: Paramètres cliniques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes des patients splénectomisés et non splénectomisés.

Variables	Gr. splénectomisé	Gr. non splénectomisé	<i>p</i> *
	Total= 49	Total = 50	
	N (%)	N (%)	
	Moy ± ET	Moy ± ET	
Sd hémorragique	45 (91,8%)	47 (94%)	0,675
Hémorragie C-M	44 (89,8%)	46 (92%)	0,703
Hémorragie viscérale	13 (26,5%)	12 (24%)	0,084
Score hémorragique>8	25 (51%)	24 (48%)	0,764
Score hémorragique	8,7 ± 5,6	8,1 ± 3,7	0,155

N : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage, C-M : Cutanéomuqueuse,

Sd : Syndrome

* Comparaison des patients suivis pour thrombopénie immunologique ayant été splénectomisé (Gr. splénectomisé) et ceux n'ayant pas été splénectomisé (Gr. non splénectomisé) par les tests de Chi² et exact de Fisher pour les valeurs qualitatives et par le test de Student pour les valeurs quantitatives.

Tableau VII: Paramètres paracliniques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes des patients splénectomisés et non splénectomisés.

Variables	Gr. splénectomisé	Gr. non splénectomisé	<i>p</i> *
	Total= 49	Total = 50	
	N (%)	N (%)	
	Moy $\pm$ ET	Moy $\pm$ ET	
PQ <10 G/L	38(77,5%)	37 (74%)	0,68
PQ 10-30 G/L	10 (20,4%)	9 (18%)	0,761
PQ 30-50 G/L	0 (0%)	4 (8%)	0,05
HB < 12 g/dl	34 (69,3%)	26 (52%)	0,077
Taux d'HB	11,2 $\pm$ 2,9	12,1 $\pm$ 2,2	0,096

N : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage, PQ : Plaquettes, HB : Hémoglobine

* Comparaison des patients suivis pour thrombopénie immunologique ayant été splénectomisé (Gr. splénectomisé) et ceux n'ayant pas été splénectomisé (Gr. non splénectomisé) par les tests de Chi² et exact de Fisher pour les valeurs qualitatives et par le test de Student pour les valeurs quantitatives.

Tableau VIII : Facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie :

Variables	Gr. Rémission	Gr. Echec	<i>p</i> *
	Total= 32	Total = 17	
	N (%)	N (%)	
	Moy ± ET	Moy ± ET	
Sexe féminin	29 (90,3 %)	15 (88,9 %)	0,873
Age	33 ± 12	41 ± 15	0,455
Age < 65 ans	32 (100 %)	16 (94,1 %)	0,185
Corticorésistance	8 (25 %)	1 (5,8 %)	0,078
Corticodépendance	5 (15,6 %)	2 (11,6 %)	0,628
Délai de la splénectomie (Mois)	40,1 ± 20	29,1 ± 16	0,455

N : Nombre, Moy : Moyenne, ET : Ecart-type, % : Pourcentage.

* Comparaison des patients splénectomisés ayant eu une rémission durable (Gr. rémission) et ceux ayant rechuté après la splénectomie (Gr. Echec) par les tests de χ^2 et exact de Fisher pour les valeurs qualitatives et par le test de Student pour les valeurs quantitatives.

C. Analyse multivariée :

Les facteurs associés à l'indication de la splénectomie ont été identifiés grâce à des modèles de régression logistique univariés, la force et la significativité de l'association étant représentées par l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 % (IC95 %).

En ajustant sur l'âge, l'antécédent de thrombopénie immunologique, la présence d'un syndrome hémorragique et le taux de plaquettes, les facteurs associés à la splénectomie étaient l'âge et l'antécédent de TI (**Tableau IX**).

Tableau IX: Facteurs associés à l'indication de la splénectomie en analyses univariée et multivariée.

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC [95%]	<i>p</i>	OR	IC [95%]	<i>p</i>
Age < 65 ans	10,5	[1,2-86,7]	0,029	12,7	[1,4-116,2]	0,024
ATCD de TI	4,3	[1,4-13,1]	0,009	5,1	[1,5-17,2]	0,008
Sd hémorragique	0,7	[0,1-3,3]	0,676	0,8	[0,1-4,7]	0,676
PQ<10 G/L	1,2	[0,4-3]	0,680	1,2	[0,4-3,5]	0,640

OR : Odds Ratio, IC[95%] : Intervalle de confiance à 95%, % : Pourcentage, ATCD : Antécédent, Sd : Syndrome, TI : Thrombopénie immunologique, PQ : Plaquettes



IV. Discussion



A. Epidémiologie :

Ce n'est que depuis quelques années que la connaissance de l'épidémiologie de la TI a progressé, grâce au suivi de cohortes cliniques prospectives et à partir de bases de données.

1. Incidence et prévalence globales :

Différentes études ont eu pour objectif de mesurer l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) des TI. Les estimations d'incidence annuelle varient entre 1,6 et 3,9 pour 100.000 habitants chez les adultes [5, 11-13].

La première de ces études a été conduite sur une base de données de soins primaires britanniques, la General Practice Research Database (GPRD), et a inclus 1145 patients incidents en 15 ans (1990-2005), mesurant ainsi une incidence de 3,9 pour 100.000 habitants/an (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 3,7–4,1) [12].

Une deuxième étude issue des bases de données de l'assurance maladie sud-coréenne a inclus 10.814 patients incidents en 4 ans (2010-2014), mesurant ainsi l'incidence annuelle des TI chez les adultes à 3,7 pour 100.000 habitants ([IC95%] : 3.5–3.9) [11].

Enfin, l'étude conduite dans les bases de l'assurance maladie française, a inclus 3771 patients incidents en 3 ans (2009-2011), avec une incidence des TI nécessitant des soins à 2,9 pour 100.000 habitants/an ([IC95%] : 2,8-3,1) [5]. L'incidence plus faible observée dans l'étude française s'explique par l'inclusion des patients nécessitant un traitement ou une hospitalisation, et excluait les cas de TI peu sévères.

Peu d'études ont estimé la prévalence (nombre de cas observés dans une population rapporté au nombre total d'individus de cette population) des TI [14-17]. Trois sont anciennes et sous-estiment la prévalence de la maladie, car l'identification des patients était réalisée par des questionnaires (avec biais de mémorisation) ou par des codes diagnostiques hospitaliers (n'identifiant pas les patients chroniques suivis en ambulatoire). En 2011, la GPRD a conduit une enquête populationnelle estimant la prévalence annuelle globale des TI à 50,3 cas pour 100.000 habitants (IC95 % : 48,5–52,1) [14].

Au Maroc, nous ne disposons pas de registre national des patients atteints de TI, ce qui rend difficile l'étude de l'incidence et la prévalence de cette pathologie.

2. Age et genre :

Une mise au point de 2002 sur les TI faite par Cines et al, avait retrouvé une nette prédominance féminine de la TI dans la tranche d'âge des 18-40 ans, avec un sexe ratio de 3F/1H [18]. Ces résultats ne sont pas confirmés par des études populationnelles de plus grande envergure, et incluant un nombre plus important de patients.

Une étude danoise réalisée en 1999 a démontré que l'incidence de la maladie était plus importante chez les patients de plus de 60 ans (4,62/100.000 habitants par an, IC 95% [3,72-5,52]), que chez les patients de moins de 60 ans (1,94/100.000 habitants par an, IC 95% [0,59-2,29]). Par contre, l'étude n'a pas mis en évidence des différences d'incidences par rapport au genre [19].

En 2009, la GPRD a permis de démontrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie dans la cohorte des 1145 patients atteints de TI incidente entre 1990 et 2005. Les auteurs ont observé un pic modéré chez les enfants (4,2/100.000 habitants par an, IC 95% [3,7-4,7]), puis une baisse de l'incidence chez les patients entre 18 et 64 ans (2,9/100.000 habitants par an, IC 95% [2,7-3,2]), et enfin un pic notable chez les patients de plus de 65 ans (7,4/100.000 habitants par an, IC 95% [6,6-8,1]). Cette incidence était légèrement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (4,4/100.000 habitants par an vs 3,4/100.000 habitants par an), chez les patients entre 18 et 64 ans. Une prédominance masculine était observée chez les enfants et les adultes âgés de plus de 65 ans [12].

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 40 ± 16 ans [16-81], avec un sexe ratio de 5F/1H. Nous avons comparé nos résultats avec différentes études récentes réalisées aux Etats-Unis, en Turquie, ainsi qu'aux revues de la littérature.

La 1^{ère} étude publiée en 2018 aux Etats-Unis par Tastaldi et al, portant sur 109 patients avait retrouvé une nette prédominance féminine avec 60,5 % de femmes, et donc un sexe ratio de 1,6F/1H. L'âge des patients était de $47,5 \pm 20,5$ ans en moyenne [20].

En Turquie, Koylu et al, rapportent également, sur 216 patients, une prédominance féminine avec 73,6 % de femmes, et donc un sexe ratio de 2,8F/1H. L'âge des patients était de 42,3 ans en moyenne [21].

Nos résultats, ainsi que ceux de ces deux études, rejoignent les résultats de Cines et al, qui avaient retrouvé un sexe ratio de 3F/1H [18]. Ces données concordent avec ce qui est rapporté dans la littérature où la TI est une pathologie qui atteint les deux sexes avec une prédominance féminine.

Dans notre étude, un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge des 20-40 ans avec 47 cas (47,5%). Nos résultats sont comparables aux études réalisées par Tastaldi et Koylu, mais sont en contradiction avec les études populationnelles britanniques et danoises qui révélaient une incidence plus importante chez les enfants et les sujets âgés [12, 19]. Ces différences de résultats sont expliquées par l'exclusion des patients âgés de moins de 18 ans dans notre travail.

B. Physiopathologie :

1. Destruction périphérique des plaquettes :

a. Implication de la réponse humorale :

Un des mécanismes impliqués dans la destruction périphérique des plaquettes au cours de la TI est la production d'auto-anticorps (Auto-Ac) dirigés contre des antigènes (Ag) plaquettaires.

Les principales cibles antigéniques sont des glycoprotéines (GP) plaquettaires, notamment les complexes GPIIb/IIIa, et plus rarement GPIb/IX et GPIa/IIa, qui correspondent respectivement aux récepteurs du fibrinogène, du facteur von Willebrand et du collagène [22, 23].

Au cours de la TI, un faible risque hémorragique est observé du fait du maintien des fonctions d'hémostase primaire des plaquettes, l'interaction des auto-Ac avec ces Ag plaquettaires n'altérant que rarement leurs fonctions [24].

La fixation des auto-Ac est responsable d'une destruction des plaquettes par divers mécanismes : phagocytose par les macrophages, cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC) et dans une moindre mesure, cytotoxicité dépendante du complément (CDC). La

maturation et la stimulation des lymphocytes B (LB) autoréactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (B-cell Activator Factor of the TNF family) exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les polynucléaires neutrophiles. Les taux sériques de cette cytokine sont élevés au cours de la TI et se normalisent lorsque la maladie est inactive ou contrôlée [25].

b. Destruction splénique par les macrophages :

La fixation des auto-Ac à la surface des plaquettes favorise leur phagocytose et leur destruction par les macrophages spléniques, et dans une moindre mesure par les macrophages hépatiques et médullaires [26].

Les macrophages spléniques jouent un rôle prépondérant dans le maintien de la réponse auto-immune en induisant la prolifération de lymphocytes T (LT) spécifiques de la GPIIb/IIIa. Ils participent aussi à la diversification épitopique (« epitope spreading ») en exposant certains épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa [27].

Une hyperactivation des cellules présentatrices d'Ag (CPA), des cellules dendritiques (DC) et des macrophages, a été mise en évidence au cours de la TI, comme en témoigne la surexpression de marqueurs de maturation des DC (molécule de costimulation CD86) [28].

L'élévation du taux sérique de GM-CSF au cours de la TI, un des facteurs de croissance principaux des macrophages, peut être interprétée comme un témoin de l'activité du système réticulo-endothélial ou d'un mécanisme de correction de la thrombopénie, puisque cette cytokine agit également comme facteur de croissance des mégacaryocytes, et que ses taux sont normalisés après correction de la thrombopénie [29]. Par ailleurs, l'apoptose accrue des plaquettes, déterminée par l'expression d'annexine V à leur surface, constitue une source d'Ag pour les DC, qui après activation sont alors capables d'induire la prolifération de LT spécifiques des Ag plaquettaires cibles [28].

Les macrophages expriment à leur surface plusieurs types de récepteurs reconnaissant le fragment Fc des IgG favorisant ainsi la phagocytose des plaquettes recouvertes par les auto-anticorps.

Ces récepteurs, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) et FcγRIII (CD16) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines (Ig). Ils présentent des affinités différentes pour les Ig et on distingue les récepteurs de faible affinité (CD32) et ceux de forte affinité (CD64). Par ailleurs, on dénombre plusieurs isoformes capables de transmettre des signaux activateurs ou inhibiteurs après fixation de l'Ig. Ces différences sont liées à l'agrégation de motifs cytoplasmiques différents après fixation de l'Ig. Ainsi, le FcγRIIb, couplé à des motifs ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs) transmet un signal inhibiteur, tandis que les autres récepteurs, présentant des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs), transmettent un signal activateur. Le signal transmis par la phosphorylation des motifs ITAM induit l'activation de nombreuses fonctions cellulaires, comme la phagocytose, l'ADCC, la sécrétion de médiateurs et l'augmentation de l'apprêtement des Ag. A l'inverse, les motifs ITIM inhibent l'activation cellulaire.

Au cours de la TI, un polymorphisme des FcγR a été incriminé dans la chronicisation de la maladie chez l'enfant, probablement lié à une augmentation de l'affinité des récepteurs pour les Ig [30], mais ces résultats n'ont pas été confirmés par une autre étude [31].

c. Implication des lymphocytes T :

Les LT CD4⁺ et CD8⁺ participent à la physiopathologie de la TI. Au cours de la TI, on observe un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur d'une orientation Th1, puisqu'il existe une augmentation de la production d'IFN-γ et une diminution de la sécrétion d'IL-4 par les LT [32]. Par ailleurs, l'analyse de la région hypervariable (CDR3) de la chaîne β du récepteur des LT (TCR) montre que les LT représentent une population oligo-clonale. De façon surprenante, ces anomalies sont réversibles chez les patients répondeurs après traitement par rituximab (anti-B) [32]. L'engagement dans une voie anti-apoptotique de ces LT autoréactifs, avec l'augmentation intracellulaire de la molécule anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) et la diminution de la molécule pro-apoptotique Bax (Bcl-2 associated X protein), est également corrigée après traitement [32]. Enfin, les LT CD4⁺ autoréactifs participent à l'activation et aux processus de maturation d'affinité des LB via l'interaction CD40-CD154 au sein des centres germinatifs spléniques au cours de la TI [33].

L'implication des LT cytotoxiques n'a été que peu étudiée. Il existe une expression accrue des gènes du système perforine/granzyme, protéines impliquées dans la lyse cellulaire, lorsque la maladie est active, ce qui suggère que les LT CD8⁺ circulants participent à la destruction des plaquettes [34]. L'analyse des cytokines intracellulaires chez les patients présentant une TI montre également un déséquilibre Tc1/Tc2 similaire à celui observé avec les LT auxiliaires [32]. Leur recrutement accru au niveau médullaire est également responsable d'une destruction de leurs progéniteurs, les mégacaryocytes, ce qui participe au défaut de production des plaquettes [35].

d. Dysrégulation de la réponse immunitaire :

La présence de LT autoréactifs reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa chez des sujets sains mais également chez des patients atteints de TI laisse supposer une rupture de la tolérance immune périphérique au cours de la maladie. Cette rupture de tolérance pourrait être liée à un défaut quantitatif et/ou qualitatif en LT régulateurs (Treg) [36]. Cette sous population lymphocytaire T CD4⁺, d'origine thymique, exprime de façon constitutive et intense le CD25, la chaîne α du récepteur de l'IL-2 [37], et le facteur de transcription Foxp3 (Forkhead box P3) qui joue un rôle primordial dans leur genèse et dans le maintien de leur fonction immunosuppressive en périphérie [37].

L'existence d'un déficit quantitatif en Treg au cours de la TI reste matière à débat. Certains auteurs observent ce déficit quantitatif chez les patients comparativement à des sujets témoins [38-41], anomalie corrigée après corticothérapie [38] ou traitement par rituximab [41]. A l'inverse, d'autres auteurs notent des taux similaires de Treg chez les patients atteints de TI et les témoins [42, 43]. Cependant, tous les auteurs rapportent un déficit fonctionnel de ces Treg au cours de la TI, se traduisant par une diminution de leur capacité à inhiber la prolifération de LT effecteurs [38, 41-43].

2. Défaut de production médullaire :

a. Les mégacaryocytes :

Deux mécanismes immunologiques sont impliqués dans la destruction des mégacaryocytes, progéniteurs plaquettaires.

D'une part, les auto-Ac produits au cours de la TI sont capables de se fixer aux mégacaryocytes qui expriment également à leur surface les complexes GPIIb/IIIa et GPIb/IX. Ceci entraîne une diminution du nombre et de la maturation des mégacaryocytes au cours de la maladie par l'apoptose induite par la fixation des auto-Ac [44], et par une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) [45].

D'autre part, une cytotoxicité des LT CD8⁺ est retrouvée, car présents en nombre plus important au niveau médullaire des patients atteints de TI [35]. Le recrutement médullaire des LT est lié à la présence d'une chémokine (fractalkine), présente à taux élevé au niveau de la moelle osseuse des patients, qui se lie à son récepteur exclusif (le CX3CR1) exprimé par les LT CD8⁺ [35].

Dans une moindre mesure, la présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine (TPO), facteur de croissance principal des mégacaryocytes, a été incriminée [46]. Leur présence est responsable d'un tableau biologique particulier associant une thrombopénie avec hypoplasie mégacaryocytaire et un taux élevé de TPO. Ces Ac inhibent probablement la thrombopoïèse en bloquant la fixation de la TPO à son récepteur [46].

b. Stimulation médullaire insuffisante non immunologique :

La TPO est le facteur de croissance principal de la mégacaryopoïèse. Produite par le foie de façon constitutive, elle se lie au récepteur c-Mpl (c-Myeloproliferative leukemia virus oncogene), présent à la surface des mégacaryocytes mais aussi des plaquettes. Seule la fraction libre de TPO participe à la stimulation des mégacaryocytes. Ainsi, en cas de thrombopénie, le facteur de croissance est disponible au niveau médullaire, alors qu'en cas de thrombocytose, une grande partie de la TPO est fixée et dégradée par les plaquettes par rétro-contrôle [47].

Au cours de la TI, on observe une faible concentration sérique de TPO comparativement à des sujets atteints de thrombopénie d'origine centrale [48]. En fait, la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique étant proche de celle des sujets sains au cours de la TI, la fraction libre de TPO est donc basse, n'entraînant pas de réponse médullaire accrue.

3. Implication de facteurs génétiques et environnementaux :

a. Facteurs génétiques :

Contrairement à d'autres MAI, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique au cours de la TI. Seule une association faible avec le HLA DR4 (DRB1*0410) a été montrée au sein de la population japonaise [49]. Récemment, un polymorphisme de MICA (gène A associé au Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe I) a également été identifié et pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité ; MICA étant le ligand d'un récepteur situé à la surface de cellules natural killer (NK), le NKG2D (Natural Killer cell receptor G2D) [50].

Un polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR) a été incriminé. En effet, certains allèles des récepteurs de faible affinité FcγRIIIa et FcγRIIIb, présents à la surface des monocytes et des cellules NK, semblent prédisposer à la chronicisation de la TI. Le mécanisme suspecté est une augmentation de leur affinité pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi leur phagocytose [30].

Enfin, un polymorphisme de BAFF, entraînant à l'état homozygote une élévation du taux sérique de cette cytokine, est observé chez 28 % des patients atteints de TI vs 10 % des sujets sains [25]. Ses récepteurs, BAFF-R (B-cell Activator Factor of the TNF family Receptor), BCMA (B cell maturation antigen) et TACI (Transmembrane activator and CAML interactor protein) sont principalement exprimés à la surface des LB mais aussi à la surface de nombreuses autres CPA. BAFF est produite par les monocytes-macrophages, les DC et les LT et intervient dans le développement et la survie des LB, la formation des centres germinatifs ainsi que la commutation de classe des Ig [51].

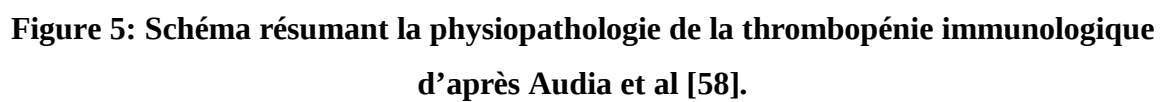
Pour toutes ces raisons, BAFF est une cytokine clé, qui régule positivement les réponses immunitaires innée et B, qu'elle soit T-indépendante ou T-dépendante.

b. Environnement :

De multiples infections virales (VIH, virus de l'hépatite C, cytomégalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV)) ou bactériennes peuvent participer au déclenchement de la TI [52, 53].

Les mécanismes impliqués sont multiples : dysrégulation cellulaire T et effet cytopathogène direct dirigé contre les mégacaryocytes qui expriment le CD4 pour le VIH [52], stimulation polyclonale des LB pour EBV. Enfin, des phénomènes de mimétisme moléculaire sont suspectés pour *Helicobacter Pylori* dont la protéine CagA, exprimée par certaines souches, partagerait des déterminants antigéniques avec des glycoprotéines plaquettaires [54]. Ces phénomènes de mimétisme moléculaire sont clairement identifiés pour la GPIIIa et la particule virale GP120 du VIH [55] ainsi que pour une protéine du VHC (core envelope 1) [56]. De façon non spécifique, des complexes immuns circulants liés aux infections chroniques par les virus des hépatites B et C peuvent également se fixer à la surface des plaquettes et ainsi accélérer leur clairance [57].

La **Figure 5** schématise les différents mécanismes de la physiopathologie de la TI.



C. Aspects cliniques :

1. Circonstances de découverte [59, 60] :

a. Une découverte fortuite :

Dans un certain nombre de cas, les patients sont asymptomatiques et la thrombopénie est découverte fortuitement à l'occasion d'un hémogramme réalisé lors d'un bilan systématique. Il n'existe pas de stricte corrélation entre la profondeur de la thrombopénie et l'importance des signes hémorragiques et il est possible de retrouver des thrombopénies profondes isolées, sans manifestations hémorragiques.

Dans notre étude, la découverte de la maladie était fortuite chez 7 patients (7,1 %) qui étaient asymptomatiques. La moyenne des taux de plaquettes était de 15 ± 8 G/L avec des extrêmes allant de 6 à 28 G/L.

b. La survenue d'un syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique survient de manière brutale et généralement chez de jeunes patients sans antécédents.

Le plus souvent, le saignement est de type cutanéomuqueux lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 30 G/L. Il se caractérise par un purpura fait de pétéchies, d'ecchymoses spontanées ou apparaissant suite à des traumatismes minimes, de bulles hémorragiques intra-buccales, d'épistaxis uni ou bilatérales ou encore de gingivorragies [61].

De façon plus rare et lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 10 G/L, le syndrome hémorragique peut se manifester par des hémorragies viscérales telles que des hématuries, des ménométrorragies, des hémorragies digestives, des hémorragies méningées et/ou cérébrales.

Dans notre étude, la TI était révélée par un syndrome hémorragique chez 92 patients (92,9 %). La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux chez 90 patients (90,9 %), et plus particulièrement, un purpura pétéchial et/ou ecchymotique retrouvé chez 88 patients (88,9 %). Une hémorragie viscérale était retrouvée chez 25 patients (25,3%).

Koylu et al, avaient retrouvé un syndrome hémorragique chez 53,2 % des patients. La symptomatologie était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux retrouvé chez 46,9 % des patients [21].

Ces résultats concordent avec les données de la littérature où le saignement cutané est la manifestation hémorragique la plus fréquemment retrouvée.

La **Figure 6** représente des pétéchies au niveau du membre inférieur chez un patient atteint de TI.

La **Figure 7** représente une ecchymose spontanée au niveau du membre supérieur chez un patient atteint de TI.



Figure 6: Pétéchies au niveau du membre inférieur chez un patient atteint de T1.



Figure 7: Ecchymose spontanée au niveau du membre supérieur chez un patient atteint de T1.

2. Un diagnostic d'élimination :

Le diagnostic de la TI est un diagnostic d'élimination [2, 10]. La démarche diagnostique repose sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques, et éventuellement radiologiques. En effet, aucun test n'est spécifique de la TI et ne permet d'affirmer par lui-même le diagnostic.

a. Interrogatoire du patient :

La découverte d'une thrombopénie impose un interrogatoire minutieux dans le but de connaître le contexte exact de sa survenue.

Au cours de cet interrogatoire, le médecin recherche dans les antécédents personnels du patient une infection par le VIH ou une hépatite virale, un syndrome grippal dans les semaines précédentes, des signes orientant vers un lupus et/ou un SAPL (douleurs articulaires, photosensibilité, antécédents de fausses couches spontanées à répétition ou de mort fœtale in-utero), et d'éventuelles situations hémorragiques antérieures (extractions dentaires, etc.). Si une notion d'infection respiratoire à répétition ou de diarrhées chroniques sont retrouvées, il oriente son diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Il s'attache également à retrouver d'anciens hémogrammes afin de préciser la chronicité de la thrombopénie.

L'interrogatoire du patient se poursuit par la recherche de prises médicamenteuses, de vaccination récente pouvant induire une thrombopénie (**Tableau X**). La consommation d'alcool et la notion de voyages récemment effectués doivent également être recherchés [60, 62].

**Tableau X: Principaux médicaments responsables de thrombopénies
immunoallergiques:**

Quinine et quinidine

Digitaliques

Sulfamides antibactériens

Sulfamides hypoglycémiants

Héparines non fractionnées et fractionnées

Sels d'or

Valproate de sodium, phénytoïnes, carbamazépine

Platines

Thiazidiques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Vancomycine

Anticorps monoclonaux anti IIbIIIa

β -lactamines

Antisécrétoires

b. Examen physique :

L'examen physique doit apprécier l'importance du syndrome hémorragique grâce au score hémorragique de Khellaf [7] et recherche des signes d'anémie qui en traduisent la sévérité. Le score hémorragique de Khellaf [7] est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques hémorragiques les plus significatifs et permet d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient, en particulier par l'indication des IgIV.

Il recherche également la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif, ainsi que des signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatomégalie, splénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale.

Dans la TI, l'examen physique est remarquable par sa pauvreté en dehors du syndrome hémorragique lorsqu'il existe.

D. Aspects paracliniques :

Comme la TI est un diagnostic d'exclusion, de nombreux examens biologiques doivent être réalisés pour éliminer toutes les autres causes de thrombopénies et ainsi, grâce à un faisceau d'arguments clinico-biologiques, retenir le diagnostic de TI.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a validé en 2017 un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) concernant la TI [63]. Par ordre de pertinence, les examens biologiques réalisables ont été regroupés en :

- Examens à réaliser systématiquement,
- Examens à réaliser en fonction du contexte,
- Examens inutiles.

1. Examens à réaliser systématiquement en urgence :

Devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique, il est indispensable et urgent d'éliminer des pathologies comme une leucémie aigüe (LA), une microangiopathie thrombotique (MAT) ou encore une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) car elles mettent rapidement en jeu le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge immédiate et spécifique de celui-ci. Pour cela, trois examens sont à réaliser en urgence : hémogramme, frottis sanguin et bilan d'hémostase [59, 63-65].

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

a. Hémogramme :

Au cours de la TI, l'hémogramme montre une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées, témoignant de l'atteinte sélective des plaquettes. En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire doit être éliminée par une analyse du frottis sanguin et/ou par un contrôle de la numération plaquettaire sur un prélèvement sans EDTA sur tube citraté.

Toutefois, on peut observer des anomalies quantitatives des autres lignées sanguines dans le cadre d'une TI. L'anomalie la plus fréquente est la diminution du taux d'hémoglobine traduisant une anémie résultant du syndrome hémorragique.

Dans notre travail, les taux de plaquettes retrouvés étaient compris entre 1 et 96 G/L avec une valeur médiane de 6 G/L [2-10]. Quatre-vingt-quatorze patients (94,9 %) avaient un chiffre plaquettaire inférieur à 30 G/L, dont 75 (75,8 %) avaient un chiffre plaquettaire inférieur à 10 G/L.

Dans l'étude réalisée par Tastaldi et al, la valeur médiane des taux plaquettes était de 10 G/L [4-24] [20]. Dans l'étude réalisée par Koylu et al, les taux de plaquettes étaient compris entre 3 et 99 G/L avec une valeur médiane de 12 G/L. Deux tiers des patients avaient un chiffre plaquettaire inférieur à 30 G/L, dont 45,3 % des patients avaient un chiffre plaquettaire inférieur à 10 G/L [21].

Les valeurs plus basses des taux de plaquettes obtenues dans notre travail pourraient être expliquées par un biais de recrutement, du fait que l'on soit une structure hospitalière tertiaire hospitalisant les cas les plus graves qui nécessitent une prise en charge intra-hospitalière. Les patients ayant des taux de plaquettes plus élevés étaient suivis en consultation.

b. Frottis sanguin :

L'hémogramme est couplé avec un examen du frottis sanguin systématiquement. L'analyse du frottis sanguin a pour but de vérifier l'aspect des différentes cellules sanguines, de confirmer l'absence d'agrégats plaquettaires, l'absence de cellules blastiques et l'absence de schizocytes afin d'éliminer une MAT.

Le frottis sanguin était normal chez tous nos patients.

c. Bilan d'hémostase :

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

La détermination du groupe sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières doit être réalisée, surtout si la thrombopénie est profonde et qu'il existe un syndrome hémorragique marqué qui pourrait nécessiter des transfusions en urgence.

Dans le cas d'une TI, le bilan d'hémostase n'est pas perturbé.

Dans notre étude, le bilan d'hémostase n'était pas perturbé, ce qui est conforme aux données de la littérature.

2. Autres examens systématiques à réaliser :

Après avoir éliminé les urgences, il est nécessaire de réaliser certains bilans pour éliminer les causes secondaires des TI [9, 10, 63] :

a. Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) :

L'EPP est une technique d'analyse et de séparation des différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 et alpha2 globulines, beta1 et beta2 globulines, gammaglobulines). Sous l'action d'un champ électrique, les composants protéiques sont séparés en fonction de leur charge électrique et de leur taille.

Dans la TI, l'EPP est réalisée à la recherche d'une hypogammaglobulinémie pouvant orienter le diagnostic vers un DICV.

Dans notre étude, aucune hypogammaglobulinémie n'a été retrouvée.

b. Sérologies virales :

La recherche d'infections virales chroniques par VIH, VHB et VHC est indispensable dans la démarche diagnostique des TI car ces différents virus peuvent être responsables de TI secondaires.

Dans notre étude, les sérologies virales étaient négatives pour tous nos patients.

c. Recherche d'anticorps anti-nucléaires (ANA) :

La recherche d'ANA est réalisée grâce à une technique d'immunofluorescence indirecte. Un résultat positif indique la réalisation d'un test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) qui permettra d'identifier les ANA détectés et de mettre en évidence des maladies auto-immunes comme un LES ou un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans notre étude, la recherche d'ANA était négative pour tous nos patients.

d. Autres bilans :

La réalisation d'un bilan hépatique est systématique à la recherche d'arguments en faveur d'une hépatopathie chronique. Le bilan est basé sur le dosage des transaminases (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines (PAL), des γ -GT et de la bilirubine.

3. Examens à réaliser en fonction du contexte clinique :

Au cours de la démarche diagnostique des TI, certains examens ne sont pas réalisés de façon systématique, leur indication est guidée par le contexte clinique. Ils visent à étayer le diagnostic positif, différentiel et étiologique de la thrombopénie [9, 10, 63].

a. Le myélogramme :

Le myélogramme est un examen pertinent pour déterminer le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Il permet d'exclure une hémopathie maligne comme un syndrome myélodysplasique ou une LA. La réalisation de cet examen n'est pas systématique au cours des TI typiques, et n'est donc pas indispensable au diagnostic positif. La moelle est recueillie par ponction sternale ou de la crête iliaque. Même en cas de thrombopénie profonde, sa réalisation ne nécessite pas de précaution particulière à prendre.

Chez l'adulte, les indications de sa réalisation sont :

- Age supérieur à 60 ans pour éliminer un syndrome myélodysplasique (SMD). Le myélogramme devra alors être couplé à un caryotype, voire d'une FISH.
- Anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis telle qu'une macrocytose, présence d'une myélémie, etc...
- Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies)
- Absence de réponse à un traitement de 1^{ère} ligne bien conduit.

Le résultat attendu au cours d'une TI est une moelle de richesse normale sans atteinte des autres lignées avec des mégacaryocytes d'aspect non dystrophique présents en nombre normal ou augmenté.

Dans notre travail, tous nos patients ont bénéficié d'un myélogramme et les résultats retrouvés étaient tous en faveur d'une TI.

La **Figure 8** montre une image de myélogramme normal et la **Figure 9** montre deux images de myélogrammes de patients atteints de TI mettant en évidence des mégacaryocytes à différents stades de maturation.

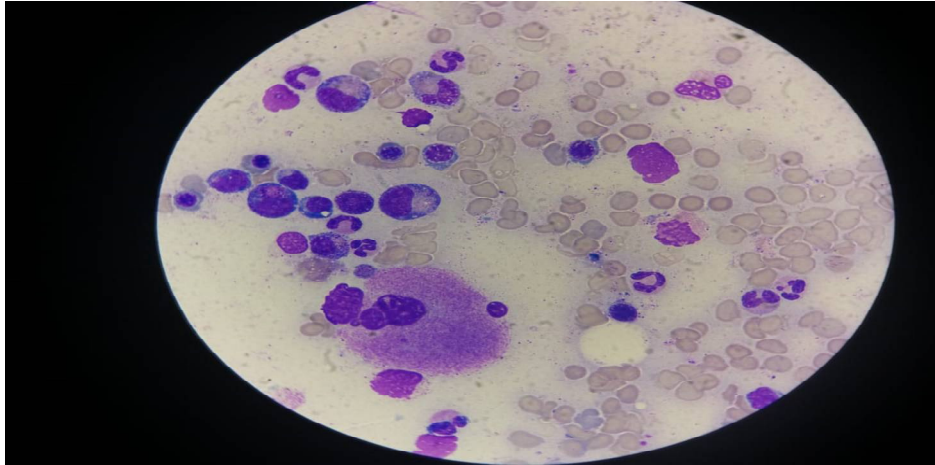


Figure 8 : Image d'un frottis médullaire normal (Objectif x 100 Immersion)

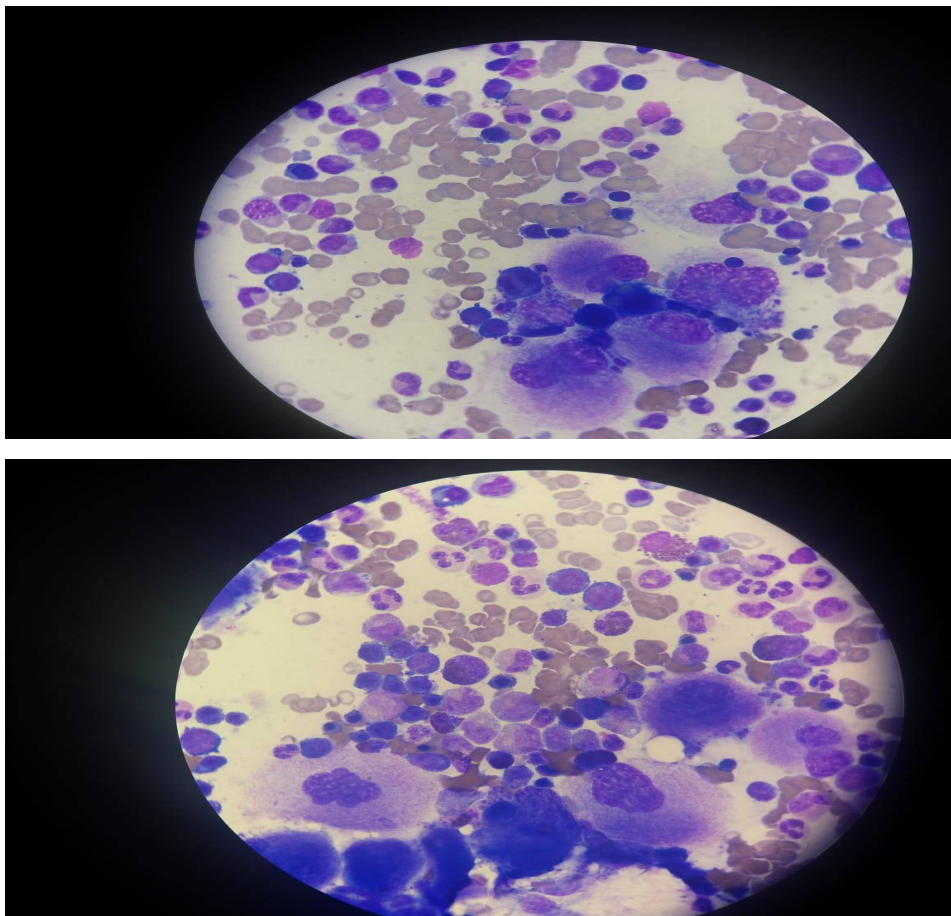


Figure 9: Frottis médullaires montrant des images de mégacaryocytes à différents stades de maturation (Objectif x 100 Immersion)

Iconographies du laboratoire central d'hématologie biologique de l'hôpital Ibn Sina.

b. Recherche d'anticorps antiphospholipides (APL) :

Les anticorps antiphospholipides (anticorps anti-prothrombinase, anticorps anti-cardiolipines et anticorps anti- β 2GP1) représentent une famille hétérogène d'auto-Ac dirigés contre les phospholipides membranaires entrant dans la constitution de la membrane des cellules de l'organisme [66].

La recherche d'APL permet d'éliminer un syndrome des antiphospholipides (SAPL) chez un patient ayant un contexte clinique évocateur (antécédents de thromboses veineuse et/ou artérielle ou de morbidité obstétricale).

c. Test de Coombs direct :

Le test de Coombs direct, ou test direct à l'antiglobuline (TDA), permet de révéler la présence d'Ac spécifique fixé sur la surface de l'hématie. Ce test est réalisé pour rechercher une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) associée à une TI, et d'éliminer ainsi un syndrome d'Evans.

d. Bilan thyroïdien :

Un bilan thyroïdien basé sur un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des Ac anti-thyroïde (Ac anti-péroxydase, Ac anti-thyroglobuline, Ac anti-récepteurs de la TSH) peut être demandé en cas de situation clinique évoquant une thyroïdite auto-immune (goitre, prise ou perte de poids, etc...).

e. Echographie abdominale :

Une échographie abdominale ($\pm$ doppler) doit être réalisée. Elle recherche des signes d'hypertension portale ou une splénomégalie infraclinique [63].

Même si ces examens (myélogramme, recherche d'APL, échographie abdominale, test de Coombs direct et bilan thyroïdien) n'ont pas été considérés comme indispensables, ils ont été réalisés systématiquement pour tous nos patients.

f. Recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* :

La bactérie *Helicobacter Pylori* (HP) est soupçonnée d'être impliquée dans l'apparition de MAI comme la TI. Des études menées au Japon et en Italie ont rapporté des rémissions partielles voir complètes de TI après éradication de la bactérie chez des patients atteints de TI [67]. Dans une étude monocentrique menée en France, le dépistage de l'infection à HP a été réalisé par la recherche de l'Ag bactérien dans les selles ou par le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C . L'éradication de l'infection chez ces patients n'a montré aucune efficacité sur la numération plaquettaire [68]. Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Espagne [67]. Les résultats positifs observés au Japon et en Italie seraient liés à la forte prévalence du portage de la bactérie, ainsi qu'aux caractéristiques génétiques des souches de la bactérie dans ces deux pays.

Malgré ces résultats contradictoires, le dépistage et le traitement de l'HP sont indiqués chez les patients « à risque » (âge supérieur à 50 ans, originaire du Maghreb, du sud de l'Europe ou d'Asie, chez les patients présentant des symptômes digestifs gastriques) [63].

g. Recherche d'Ac anti-plaquettes :

Les Ac anti-plaquettes sont des Ac spécifiques des glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Les techniques d'immuno-capture, en particulier le MAIPA (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens) détectent ces Ac. Le MAIPA présente une spécificité de 85 à 90%, mais une sensibilité médiocre (inférieure à 50%), d'où son utilité diagnostique modeste. La recherche des Ac anti-plaquettes n'est ni nécessaire ni suffisante pour confirmer le diagnostic.

h. Etude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111 :

L'indication de cet examen n'est pas consensuelle. Sa réalisation est indiquée en cas de doute diagnostique car la diminution de la durée de vie inférieure à 2-3 jours est un argument fort en faveur du diagnostic de TI. Par ailleurs, cet examen permet également de déterminer avec précision le lieu de destruction des plaquettes. Ainsi, lorsqu'une splénectomie est envisagée, certaines études suggèrent qu'en cas de séquestration splénique exclusive,

l'efficacité attendue de la splénectomie est supérieure à celle observée lorsque le site de destruction des plaquettes est mixte (hépatosplénique, voire hépatique pure ou uniquement intravasculaire) où la probabilité de succès de la splénectomie est alors très faible. En l'absence de séquestration splénique exclusive, d'autres voies thérapeutiques pourraient alors être indiquées [63, 69, 70].

i. Autres bilans discutés en fonction du contexte :

- Dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique
- Un immunophénotypage des lymphocytes circulants
- Une immunofixation des protéines sériques
- Sérologies virales EBV, CMV, Parvovirus B19, etc....

4. Examens inutiles :

L'intérêt de certains examens a été jugé inutile ou non validé lors de la démarche diagnostique d'une TI. Il s'agit du :

- Temps de saignement et test PFA-100.
- Dosage du complément sauf en cas de suspicion de lupus.
- Dosage de la thrombopoïétine (TPO) et la recherche de plaquettes réticulées.

Le **Tableau XI** synthétise les différents examens à réaliser devant une TI [63].

Tableau XI: Tableau résumant les différents examens à réaliser devant une TI reproduit à partir du PNDS français [63] :

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA Frottis sanguin analysé par l'hématologiste Biologiste Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig Sérologies VIH Sérologies des hépatites B et C Bilan hépatique Anticorps antinucléaires Créatinine, hématurie, TP, TCA, Fibrinogène, Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères	Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH * Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides et anticorps antibéta2GP1 *TSH et anticorps anti thyroïde Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *Echographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée Immunophénotypage des lymphocytes circulants Immunofixation des protéines sériques Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes Anticorps antiplaquettes par MAIPA Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur	Temps de saignement Dosage du complément Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées

* : Examens à réaliser de préférence

E. Diagnostic positif :

Au terme de cette démarche diagnostique, le diagnostic de TI repose sur les éléments suivants :

- L'absence de prise médicamenteuse pouvant être responsable de la TI
- Un examen clinique normal en dehors du syndrome hémorragique
- Une thrombopénie isolée sans autre anomalie de la numération formule sanguine et du frottis sanguin
- L'absence d'anomalie de l'hémostase

La TI est isolée dans presque 80% des cas, elle sera considérée comme TI primaire. Néanmoins, la TI peut être secondaire et compliquer l'évolution d'une MAI, accompagner une hémopathie lymphoïde, ou une infection aigue/chronique. La fréquence des TI secondaires est estimée à 20 % des TI [71].

Le **Tableau XII** résume les différentes étiologies des TI secondaires et leur fréquence.

Tableau XII: Etiologies des TI secondaires et leur fréquence [71]:

Causes des TI secondaires	Fréquence
Lupus érythémateux disséminé	5%
Syndrome des antiphospholipides	2%
Leucémie lymphoïde chronique	2%
Syndrome d'Evans	2%
Virus de l'hépatite C	2%
Infections systémiques variées	2%
Déficit immunitaire commun variable	1%
Autres déficits immunitaires primitifs ou acquis	1%
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	1%
<i>Helicobacter pylori</i>	1%
Post-vaccinal	1%
Total	20%

F. Evolution d'une TI primaire :

Un groupe d'experts a proposé en 2009 une nouvelle terminologie concernant les phases évolutives de la TI [2]. Dans l'histoire naturelle d'une TI primaire, on distingue trois phases :

- La TI nouvellement diagnostiquée, regroupe tous les cas dont l'évolution de la maladie est inférieure à 3 mois
- La TI persistante pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic.
- La TI chronique pour une durée d'évolution dépassant 12 mois.

Cette distinction a des implications dans la prise en charge thérapeutique. Au cours de la première année suivant le diagnostic, une rémission spontanée est possible, il faut ainsi éviter de proposer des traitements dont les conséquences sont irréversibles tels que la splénectomie [72, 73].

En revanche, lorsque la TI est passée au stade de la chronicité, la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est très faible (inférieure à 5%), et il est justifié de proposer des traitements radicaux [63].

Chez l'adulte, la TI passe à la chronicité dans 70 % des cas, et évolue de façon imprévisible [5]. A l'inverse, 80 % des enfants vont guérir dans l'année suivant le diagnostic [63].

Dans notre étude, la TI était passée à la chronicité chez 63 patients (63,6%), ce qui rejoint les données de la littérature.

G. Prise en charge thérapeutique d'une TI primaire :

Le traitement d'une TI primaire a longtemps été basé sur l'utilisation des corticoïdes, des IS et sur la splénectomie. Cette stratégie était basée principalement sur les habitudes des équipes et des centres, et non sur les résultats d'études randomisées. Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études prospectives contrôlées ont été conduites. Malgré ces données, la stratégie thérapeutique reste débattue et non consensuelle pour les formes chroniques de cette pathologie [74].

Pour guider les cliniciens dans la prise en charge thérapeutique, plusieurs consensus internationaux regroupant différents groupes d'experts, des recommandations de l'American Society of Hematology (ASH), ainsi qu'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) français ont été publiés [9, 10, 63]. Récemment, l'ASH et le « New England Journal of Medicine » ont repris ces recommandations [75, 76].

1. Buts et principes du traitement :

Les recommandations des différents groupes d'experts ont souligné la nécessité de ne pas surtraiter les patients lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 30 G/L car le risque hémorragique est minime. La majorité des patients peuvent rester en abstention thérapeutique lorsque le taux de plaquettes est stable au-delà de ce seuil. Ce seuil doit néanmoins être monté à 50 G/L lorsqu'il existe des comorbidités, ou chez le sujet âgé chez qui le risque hémorragique est augmenté [77].

Par ailleurs, certains patients peuvent rester en abstention thérapeutique malgré un taux de plaquettes inférieur à 30 G/L, dès lors qu'ils sont asymptomatiques et indemnes de toute comorbidité. Les indications thérapeutiques sont essentiellement basées sur l'importance des signes hémorragiques.

Les objectifs de la prise en charge de la TI selon le PNDS [63] sont :

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements
- Maintenir une qualité de vie pour le patient
- Maintenir l'insertion familiale, scolaire/socio-professionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive.

2. Traitements de première ligne :

a. La corticothérapie :

La corticothérapie est utilisée comme traitement de première intention de référence de la TI [9, 10, 63]. Elle repose sur l'administration de dérivés de synthèse de la cortisone : prednisone, dexaméthasone et méthylprednisolone [78].

En plus de l'effet anti-inflammatoire, les corticoïdes agissent sur toutes les cellules du système immunitaire : ils inhibent la prolifération et la différenciation des cellules présentatrices d'Ag, inhibent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant les auto-Ac et la production de cytokines par les lymphocytes T [79].

La majorité des séries publiées ayant évalué l'efficacité de la prednisone retrouvent un taux de réponse complète de 70 à 80% des cas [80]. La prednisone est généralement administrée par voie orale à la posologie de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines. Elle pourra être ensuite arrêtée en quelques semaines (< 3 mois) après diminution progressive de la posologie [63].

Deux études ont suggéré une efficacité plus importante de la dexaméthasone utilisée en cures courtes [81, 82]. Elle est administrée par voie orale à la dose de 40 mg/j pendant 4 jours, et a une efficacité proche et un peu plus rapide que la prednisone. Elle apparaît bien tolérée et constitue une alternative possible.

La méthylprednisolone IV est proposée empiriquement en cas de syndrome hémorragique sévère à la dose de 15 mg/kg/j par voie IV sans dépasser 1g à J1, à renouveler éventuellement à J2 et J3 en cas de persistance d'un syndrome hémorragique menaçant. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais avec un effet très transitoire ; elle doit être relayée par une cure de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours [63].

Les corticoïdes sont généralement efficaces mais de manière transitoire, et il est clairement démontré qu'ils n'influencent pas l'histoire naturelle de la maladie. Une corticothérapie prolongée est formellement déconseillée car elle est grevée d'un risque élevé d'effets secondaires sans bénéfice sur le pronostic au long terme. La rechute de la TI à l'arrêt des corticoïdes impose de recourir aux traitements de seconde ligne et ne doit pas déboucher sur la reprise d'une corticothérapie pendant une période prolongée [63].

Dans l'étude de Tastaldi et al, tous les patients avaient d'abord été traités par des corticoïdes, dont 84,4 % avaient répondu et 15,6 % avaient été considérés comme réfractaires aux corticoïdes. Parmi les patients ayant répondu, 92,3 % avaient fait une rechute à l'arrêt du traitement par corticoïdes et avaient nécessité un traitement de seconde ligne [20].

Dans l'étude de Koylu et al, sur les 162 patients ayant reçu un traitement de première intention, 76,5 % avaient présenté une réponse complète, 13,5% avaient obtenu une réponse partielle et 10 % des patients n'avaient pas répondu au traitement. Cinquante pourcents des patients avaient fait une rechute et avaient nécessité un traitement de seconde ligne [21].

Dans notre étude, tous les patients ont reçu des corticoïdes en traitement de première ligne ; 89 patients (89,8 %) avaient obtenu une réponse à la corticothérapie et 10 patients (10,1 %) étaient corticorésistants. Cinquante-deux patients (52,5 %) avaient fait une rechute ou étaient corticorésistants, et ont nécessité un traitement de seconde ligne.

b. Les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) :

Les IgIV sont produites à partir du fractionnement et de la purification d'Ig à partir de plasmas provenant d'un grand nombre de donneurs. Il s'agit essentiellement d'IgG qui bloquent de façon immédiate les récepteurs Fc des cellules phagocytaires (macrophages) et inhibent la production et/ou la neutralisation d'auto-Ac [83].

L'injection IV de fortes doses d'Ig à la posologie de 1g/kg/j pendant 2 jours permet d'obtenir une augmentation du taux de plaquettes au-delà de 50 G/L en 1 à 2 jours chez plus de 70 % des patients [84]. Ce traitement est généralement efficace pendant 1 à 4 semaines. Comme la corticothérapie, les IgIV n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle de la TI. Il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1mg/kg/j pendant les 18 jours suivant les perfusions d'IgIV augmente significativement la durée de la réponse. En l'absence de contre-indication aux corticoïdes, il est recommandé d'associer systématiquement aux IgIV une cure de prednisone de 3 semaines selon le schéma habituel [9, 10, 63].

L'administration d'IgIV est pourvoyeuse d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont la survenue de céphalées, d'urticaire et de fièvre lors de la perfusion. Plus rarement, d'authentiques méningites aseptiques ont été observées. Il existe également un

risque de thrombose artérielle ou veineuse pendant la perfusion [85, 86]. Enfin, une insuffisance rénale aiguë (néphropathie tubulaire) a été imputée à la perfusion d'IgIV. Les facteurs favorisant ce risque rénal retrouvés par des études comparatives sont le diabète, une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque et l'exposition à des médicaments néphrotoxiques [87, 88].

Du fait de leur coût, de leur efficacité transitoire mais également de leurs effets secondaires qui ne sont pas négligeables, la prescription d'IgIV doit être réservée aux situations où le syndrome hémorragique est menaçant. Khellaf et al, ont proposé un score hémorragique afin d'aider à mieux définir les patients devant bénéficier de ce traitement, et ont démontré que ce traitement devrait être réservé aux malades ayant un score hémorragique supérieur à 8 [7].

Dans notre série, 49 patients (49,5 %) avaient un score hémorragique supérieur à 8 mais seulement 7 (7,1 %) d'entre eux avaient reçu des IgIV en association avec une corticothérapie lors de notre prise en charge. Ceci est expliqué par leur mise à disposition récente au niveau de l'hôpital, ainsi que de leur coût élevé ne permettant pas leur utilisation systématique.

3. Traitements de seconde ligne :

En cas d'échec ou de réponse insuffisante à un traitement de première ligne et lorsque la maladie passe au stade de chronicité (TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois), il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne.

a. La splénectomie :

La rate est le principal organe où sont produits les Ac qui interviennent dans la destruction des plaquettes mais également le site principal de destruction des plaquettes opsonisées par les macrophages. La splénectomie est utilisée depuis 1916 dans le traitement de la TI [89], et reste le traitement de référence de la TI chronique, dont le caractère curatif est bien établi [9, 63].

La splénectomie est un geste sûr, même lorsqu'elle doit être pratiquée avec un nombre de plaquettes très diminué. Deux techniques chirurgicales sont possibles : la coelioscopie ou la laparotomie. La mortalité a été évaluée à 1 % dans certaines séries pour la laparotomie. La coelioscopie quant à elle engendre un taux de mortalité moindre de 0,2 %, cette méthode

chirurgicale représente le « gold standard » [8]. Par ailleurs, la coelioscopie engendre moins de douleurs post-opératoires, une courte durée d'hospitalisation, une reprise plus rapide de l'alimentation et une récupération globale plus rapide [90, 91]. Afin de limiter le risque hémorragique, il est souvent conseillé d'administrer des corticoïdes ou des IgIV dans les jours précédant l'intervention chez les malades cortico-sensibles en cas de thrombopénie menaçante.

Après la réalisation de la splénectomie, la numération plaquettaire augmente rapidement chez 85 % des patients. Des rechutes sont possibles, surtout au cours des deux premières années suivant la chirurgie. Globalement, 60 à 65 % des patients demeurent en rémission clinique, 5 à 10 ans après la splénectomie, un résultat inégalé par aucun autre traitement [8, 92, 93]. Malgré ce taux de réussite, les experts recommandent de réaliser la splénectomie qu'après au moins 12 mois d'évolution car il persiste avant ce délai des chances de guérison spontanée [9, 10, 63].

Dans notre étude, 49 patients ont été splénectomisés. Parmi eux, 32 patients (65,3%) étaient en rémission clinique (rémission complète et partielle), et 17 patients (34,6 %) avaient rechuté dans un délai de 18 ± 12 mois avec des extrêmes allant de 2 à 36 mois. Ces derniers avaient bénéficié d'un traitement de troisième ligne.

Dans l'étude de Tastaldi et al, 109 patients avaient bénéficié d'une splénectomie. Soixante-quatorze patients (67,8 %) étaient en rémission clinique et 35 patients (32,1 %) avaient rechuté ou n'avaient pas répondu au traitement. La rechute est survenue dans les deux ans suivant la chirurgie chez 90 % des patients [20].

Enfin, dans l'étude de Koylu et al, 49 patients avaient bénéficié d'une splénectomie. Trente-cinq patients (71,4 %) étaient en rémission clinique et 14 patients (28,5 %) n'avaient pas répondu à la splénectomie ou avaient rechuté avec un délai de rechute de 24 mois en moyenne [5-141] [21].

Nos résultats, ainsi que ceux de ces deux études, rejoignent les données de la littérature où le taux de rémission clinique est compris entre 60 et 65 %, et un délai de rechute dans les deux ans suivant l'acte chirurgical.

Dans notre étude, nous avons comparé les patients splénectomisés et non splénectomisés par des analyses univariées et multivariées à travers différents paramètres (anamnestiques, cliniques et paracliniques). Il en est ressorti que l'âge < 65 ans ($p = 0,008$) était significativement associé à la réalisation de la splénectomie. Ces résultats sont expliqués par la recherche d'alternatives thérapeutiques chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui pourraient, en cas de comorbidités, ne pas tolérer l'intervention chirurgicale.

Le succès de la splénectomie est difficile à prédire et les statistiques sur les taux de réponse s'appliquent aux populations plutôt qu'aux individus. Plusieurs facteurs cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été étudiés pour prédire le succès de la splénectomie [94, 95]. Dans une méta-analyse, Kojouri et al, rapportent que le jeune âge (<50 ans) était associé à de meilleurs résultats de la splénectomie. Une bonne réponse aux corticoïdes était également corrélée à une meilleure réponse à la splénectomie, mais elle n'a pas été confirmée par l'analyse multivariée [8]. Dans des séries plus récentes, des résultats moins favorables à la splénectomie, en termes de réponse et de durée de réponse, avaient été observés chez les patients âgés, et chez les patients n'ayant pas répondu aux corticoïdes ou qui avaient déjà reçu plus de deux lignes de traitements, mais ces facteurs n'ont pas été confirmés par les analyses multivariées [96-98].

En l'absence de facteurs clinico-biologiques fiables, la détermination du site principal de la destruction plaquettaire pourrait être très utile selon certaines études pour prédire l'efficacité de la splénectomie. Il a été retrouvé que l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111 révélant le site de la destruction plaquettaire était un indicateur prometteur de la réponse à la splénectomie dans les années 1980 mais n'a pas été largement adopté [99]. Dans une analyse regroupant 6 séries de cas ($n=580$), l'efficacité de la splénectomie avait été observée chez 91,4 % des patients présentant une séquestration splénique exclusive vs 40,9 % des patients présentant une séquestration hépatique, diffuse ou mixte [100]. Ces études ont utilisé des techniques scintigraphiques et des critères de réponses différents, et la durée du suivi a varié selon les études. Par ailleurs, l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes est techniquement difficile et n'est pas disponible dans tous les centres, ce qui fait qu'elle ne peut pas être universellement recommandée [101].

Tastaldi et al, avaient recherché des facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie, et avaient retrouvé que le jeune âge ($44,7 \text{ ans} \pm 20,6$ vs $53,4 \text{ ans} \pm 19,5$; $p = 0,037$) et qu'un taux de plaquettes préopératoire élevé (36.5 G/L vs. 19 G/L ; $p = 0.01$), étaient des facteurs pronostiques de bonne réponse [20].

Nous avons recherché dans notre étude des facteurs pronostiques de bonne réponse à la splénectomie en comparant les groupes ayant eu une rémission clinique et ceux qui avaient rechuté. Aucun facteur clinique, biologique ou thérapeutique n'était statistiquement significatif. Nous avons retrouvé un âge plus jeune chez les patients en rémission clinique ($33 \text{ ans} \pm 12$ vs $41 \text{ ans} \pm 15$; $p = 0,455$) mais ce résultat n'était pas significatif. Cela rejoint partiellement les études de plus grande envergure qui avaient retrouvé l'âge jeune comme facteur de bonne réponse, mais ce résultat n'a pu être confirmé dans les analyses multivariées en général.

La splénectomie est une stratégie qui a un taux d'efficacité élevé mais qui expose le patient de manière définitive et à vie à un risque infectieux, notamment à germes encapsulés [102]. Le risque infectieux est augmenté de 4 à 14 fois par rapport à la population générale [103], et expose le patient à la survenue d'infections fulminantes qui peuvent submerger les moyens de défense et entraîner le décès en quelques heures (*overwhelming post-splenectomy infection* ou OPSI), dans près de 40 % des cas [104]. Les agents bactériens en cause sont des germes encapsulés, essentiellement le streptocoque (*Streptococcus pneumoniae*) dans 50 à 80% des cas, le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) et l'*Haemophilus influenzae*. La prévention des infections est essentielle et se base sur trois mesures qui sont la vaccination, l'antibioprophylaxie et l'éducation du patient [63, 105, 106]. L'éducation thérapeutique est essentielle et est considérée comme la mesure de prévention des OPSI la plus importante. Le patient doit être sensibilisé au risque et aux types d'infection en insistant sur le fait que le risque infectieux persiste toute la vie, et que la vaccination et l'antibioprophylaxie ne confèrent pas une protection absolue. En cas de fièvre, le PNDS recommande la prise précoce instantanée d'amoxicilline et la consultation en urgence pour prise en charge spécialisée. La vaccination vise les trois principaux germes. Elle repose sur une vaccination anti-pneumococcique par le Prevenar 13® (sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F) au moins 14 jours avant la splénectomie suivi 2 mois plus tard par le Pneumo23®

(sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F). Une vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* et le méningocoque est aussi recommandée au moins deux semaines avant le geste chirurgical. L'antibioprophylaxie systématique repose sur l'administration de pénicilline V (Oracilline®) à la dose journalière de 1 million d'unités matin et soir pendant une durée minimum de 2 à 3 ans suivant la splénectomie. Cette durée de l'antibioprophylaxie n'est pas consensuelle.

Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'une vaccination (anti-pneumococcique et anti-*Haemophilus*) avec des rappels tous les 4 ans, ainsi que d'un traitement par pénicilline V pendant 2 ans. Aucune complication infectieuse particulière n'a été notée dans les limites du suivi.

Parmi les autres effets indésirables, un risque légèrement plus élevé de thrombose veineuse (TV) (2 fois plus élevé que dans la population témoin) a été observé de façon constante chez les patients atteints de TI dans les grandes études épidémiologiques. Le risque de thrombose artérielle (TA) est également légèrement accru sans être statistiquement significatif. Dans ces études, la splénectomie pour la TI n'est pas apparue comme un facteur de risque thrombotique supplémentaire [107, 108]. En revanche, au moins deux grandes études comparant des patients splénectomisés et non splénectomisés ont montré un risque plus élevé de TV et de TA chez des patients ayant bénéficié d'une splénectomie. Boyle et al, ont constaté un risque à long terme de TV 27 fois plus élevé que chez les patients appariés non splénectomisés. Au cours des 3 premiers mois suivant la chirurgie, une TV abdominale était présente dans 17 % des cas de splénectomie comparativement à 1 % dans la population témoin [109]. Une autre étude a retrouvé un risque thrombotique accru chez les patients splénectomisés par rapport aux patients non splénectomisés, avec un rapport de risque de 41 pour la TV et de 32 pour le TA [110].

Sur les 109 patients étudiés, Tastaldi et al, avaient retrouvé 1 cas (0,9 %) de pneumonie, 3 cas (2,8 %) de TV profonde, et 2 cas (1,9 %) de TV portale [20]. Dans l'étude de Koylu, un seul patient est décédé des suites d'une infection pulmonaire [21].

Dans notre étude, nous n'avons pas rapporté d'effets indésirables chez les patients splénectomisés. Ceci pourrait être expliqué par la prise en charge de nos patients aux urgences de l'hôpital ainsi qu'en ambulatoire, et donc d'une possible non consignation des informations dans les dossiers médicaux de notre service.

La survenue de thrombose à long terme chez nos patients pourrait être évaluée avec un suivi et un recul plus importants.

b. Le rituximab :

Le rituximab est un Ac monoclonal chimérique (fragment Fc humain, fragment Fab murin) dirigé contre l'Ag de surface CD20 exprimé par les lymphocytes B. Il a révolutionné la prise en charge des lymphomes B ainsi que de nombreuses maladies auto-immunes, et en particulier dans la TI [111, 112].

La liaison entre l'Ac au CD20 exprimé par les lymphocytes B provoque leur déplétion grâce à une cytotoxicité cellulaire, à une cytotoxicité médiée par le complément et l'induction d'une apoptose directement [113].

La première utilisation du rituximab dans la TI remonte à 2001 [114]. Depuis, il est utilisé en France dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et est indiqué en cas d'échec de la splénectomie ou en cas de contre-indication à celle-ci [63]. Vu la qualité des résultats et la bonne tolérance de cette molécule, de nombreuses équipes utilisent cet agent avant la réalisation de la splénectomie [74, 115, 116].

Le schéma thérapeutique initialement utilisé était de 4 perfusions de 375 mg/m² à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines, mais il a été démontré chez l'adulte que l'administration de 2 injections à 14 jours d'intervalle d'une dose fixe de 1000 mg était aussi efficace et bien tolérée [117]. Des doses inférieures sont en revanche clairement moins efficaces [118].

Le taux de réponse initial à cette thérapeutique varie de 40% à 60 % selon les séries [119-122], mais seuls 20 % des patients traités demeurent répondeurs à 5 ans [123, 124]. En cas d'échec à une première cure de rituximab, il n'est pas recommandé d'en administrer une nouvelle cure. En revanche, en cas de rechute après une première réponse favorable, une

nouvelle cure peut être proposée avec un taux de réussite de 70 % [63]. Il n'existe pas de critère prédictif de réponse suffisamment solide pour sélectionner les malades qui pourraient bénéficier en priorité de ce traitement. Il est à noter qu'une étude rétrospective récente retrouvait une corrélation entre la présence d'Ac anti-GPIIbIIIa et une réponse favorable au rituximab, alors que la présence de l'Ac anti-GPIbIX était corrélée à une moindre réponse [125].

Dans notre série, 16 patients ont bénéficié du rituximab. Dix patients (62,5 %) étaient en rémission clinique et 6 patients (37,5 %) avaient rechuté après un délai moyen de 18 mois [6-36].

La tolérance au produit est généralement bonne. La principale complication rapportée à court terme est la survenue d'une réaction allergique à l'injection du rituximab. En prévention de cet événement, une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone est administrée. Par ailleurs, il existe un risque infectieux à moyen et long terme à germes encapsulés du fait du déficit de l'immunité humorale, mais aussi des infections opportunistes en raison du défaut d'activation lymphocytaire T. On retrouve également parmi les effets indésirables, une hypogammaglobulinémie, un risque de thrombose très faible, d'arythmie et d'insuffisance cardiaque [63].

Ainsi, même chez les patients non splénectomisés, il est nécessaire de les vacciner 15 jours avant le traitement par rituximab avec le vaccin Prevenar13® suivi 2 mois plus tard par une injection de Pneumo23®. Une vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* (ACT-HIB) et contre les différents sérotypes de méningocoques est aussi recommandée [63].

c. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) :

Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la TI ont prouvé qu'en plus d'une destruction périphérique accrue des plaquettes, il existe un défaut relatif de leur production médullaire [126], ce qui a conduit au développement de molécules visant à corriger cette anomalie.

La thrombopoïétine (TPO) est le principal stimulant *in vivo* de la production plaquettaire. Le développement des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) représente une nouvelle voie thérapeutique très attractive. Deux molécules dont le mécanisme d'action se fonde sur une stimulation du récepteur de la TPO ont fait preuve d'une remarquable efficacité au cours de la TI chronique et sont actuellement commercialisées, il s'agit du romiplostim et de l'eltrombopag [127-129].

Le romiplostim est une protéine recombinante produite par génie génétique. Elle est appelée « peptibody » et comprend un peptide agoniste du récepteur de la TPO couplé à un fragment Fc d'Ig, et agit par compétition avec la TPO. Ce traitement est administré par voie sous-cutanée à la dose de 1 à 10 µg/kg/semaine. Certains auteurs recommandent d'initier le traitement à 3 µg/kg, puis d'effectuer un changement de dose de 2 µg/kg chaque semaine jusqu'à atteindre le taux cible de plaquettes. La dose moyenne efficace se situe entre 4 et 5 µg/kg [130].

L'eltrombopag est une petite molécule non peptidique se liant au récepteur de la TPO dans une zone différente de la TPO endogène, et ayant la capacité d'activer ce récepteur. Il est administré par voie orale, en une seule prise quotidienne à la posologie de 50 mg, qui sera adaptée toutes les 2 semaines en fonction de la numération plaquettaire. L'ajustement de la posologie se fait par palier de 25mg/j sans dépasser la dose journalière de 75 mg/j [9, 10, 63].

Les deux médicaments sont des agonistes du récepteur de la TPO. Ils activent ce récepteur à la surface des mégacaryocytes, conduisant à la transduction intracellulaire du signal par les voies JAK-STAT et des MAP-kinases et induisent l'augmentation de la production plaquettaire. Du fait de leurs structures différentes, les deux médicaments ne se lient pas au même site au niveau du récepteur de la thrombopoïétine : le romiplostim se lie à sa portion extracellulaire tandis que l'eltrombopag se lie à la portion transmembranaire du récepteur [131].

Ces deux molécules ont permis d'obtenir une réponse complète dans plus de 80 % des cas au cours de 3 essais cliniques princeps [128, 130, 132]. Le mécanisme d'action de ces agents repose sur une augmentation de la production des plaquettes et non sur une immunomodulation ou une immunosuppression visant à arrêter le processus auto-immun.

L'effet est ainsi suspensif et un traitement prolongé est souvent nécessaire. Toutefois, des données récentes suggèrent qu'en cas de réponse prolongée, un maintien de la réponse pourrait être observé malgré l'arrêt du traitement dans 8 à 10 % des cas [133-136].

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'un traitement par AR-TPO. Ils ont été utilisés en dernier recours chez les patients en échec de splénectomie et de rituximab. Deux patients (66,6 %) étaient en rémission clinique, et 1 patient (33,3 %) était en échec de traitement.

Les AR-TPO ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance globale. Initialement, ils étaient réservés aux TI en échec après splénectomie ou ayant des contre-indications à la splénectomie. Actuellement, tous les consensus d'experts internationaux proposent de positionner ces médicaments en seconde ligne thérapeutique au même titre que le rituximab, la splénectomie ou les traitements IS [10]. Il a été proposé que les AR-TPO pourraient également être utilisés comme solution d'attente du traitement d'une TI persistante avant d'envisager le rituximab ou la splénectomie [74].

Par ailleurs, l'échec à l'une des molécules n'est pas prédictif d'un échec de l'autre. Ainsi, il est possible de relayer ou « switcher » les AR-TPO entre eux en cas d'échec ou d'intolérance à l'une des molécules [137].

Parmi les effets indésirables retrouvés, les AR-TPO peuvent entraîner l'apparition de dépôts réticuliniques médullaires chez moins de 10 % des patients traités, généralement réversible à l'arrêt du traitement [138]. Il existe également un risque accru de TV. Dans les études évaluant les deux molécules, une TV s'est développée chez 6 % des patients au cours d'un suivi médian de 2 ans [139-141]. Les événements se sont produits principalement chez des patients présentant des facteurs de risque de thrombose. Enfin, l'eltrombopag peut être responsable d'une élévation des transaminases hépatiques, également réversible à l'arrêt du traitement [141].

d. Le danazol :

Le danazol est un androgène se fixant sur le récepteur de la progestérone. Il inhibe l'activation et la prolifération lymphocytaire et diminue la synthèse d'interleukine-1 et de TNF-alpha [142, 143]. Ce traitement de fond peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie. Il est utilisé à une posologie d'environ 400 mg/j et nécessite d'être administré de façon prolongée (6 mois) avant de conclure à son inefficacité. Il permet d'obtenir une réponse dans 67 % des cas dans un délai de 3 à 6 mois de traitement, et serait plus efficace chez le sujet âgé [144]. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'adénome ou de cancer de prostate, et peut être responsable d'hépatite cytolytique en cas d'utilisation prolongée. Par ailleurs, son effet virilisant est gênant pour la femme jeune [63].

Dans notre étude, un patient a reçu du danazol. Le patient n'a pas répondu au traitement, et un AR-TPO a été prescrit.

e. La dapsone :

La dapsone est un sulfamide utilisé dans le traitement de la lèpre. Dans la TI, il agit par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Elle entraîne une phagocytose des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'Ac, en plus d'un effet immunomodulateur via l'IL8 [63].

Dans la TI, cette molécule est utilisée depuis les années 1990 en 2^{ème} ligne thérapeutique. Elle est administrée à la posologie de 100 mg/j, et le taux de réponse est compris entre 38 et 63 % dans un délai de 2 à 3 semaines [145, 146].

Les principaux effets indésirables sont une éruption cutanée allergique, une hémolyse sévère en cas de déficit en G6PD (à rechercher systématiquement avant d'instaurer le traitement) et une méthémoglobinémie qui surviendraient chez moins de 10% des patients [146].

f. Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs agissent principalement en diminuant la production d'Ac. Ces traitements ne sont pas dénués de risque du fait de leurs effets indésirables graves, ce qui rend leur utilisation exceptionnelle au cours de la TI, en particulier chez le sujet jeune [9, 10, 63].

➤ L'azathioprine :

L'azathioprine est un pro-médicament transformé en 6-mercaptopurine qui inhibe la synthèse de l'ADN. Il en résulte une inhibition de la prolifération lymphocytaire prédominant sur les lymphocytes T. La dose habituelle est de 2 mg/kg/j. Dans une série de 53 patients, elle a permis d'obtenir une réponse complète chez 45 % des cas [147]. L'efficacité de ce traitement est lente d'où la nécessité de le poursuivre au moins 3 à 6 mois avant de conclure à son échec [63].

Dans notre étude, 2 patients ont reçu de l'azathioprine après échec de splénectomie. Les 2 patients étaient en rémission partielle, mais une rechute est survenue après un délai moyen de 6 mois.

➤ Le cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide est un agent alkylant inhibant la synthèse de l'ADN, entraînant la diminution de la production d'auto-Ac par un mécanisme de suppression lymphocytaire. L'administration mensuelle de bolus de cyclophosphamide à forte dose pendant 6 mois permettrait d'obtenir plus de 60 % de réponses complètes [148]. Cette molécule est pourvoyeuse d'effets secondaires graves. Elle aurait un rôle carcinogène au niveau vésical, un risque de myélo-suppression, un risque d'aménorrhée et d'azoospermie définitives, et surtout un rôle d'induction de néoplasie qui rendent son utilisation difficile chez le sujet jeune [63]. Ces effets secondaires sont dose-dépendant, limitant son utilisation.

Dans notre étude, le cyclophosphamide a été utilisé dans 5 cas. Il était indiqué chez les patients en échec de splénectomie. Trois cas (60 %) étaient en rémission clinique, et 2 cas (40%) étaient en échec thérapeutique. Ces derniers sont décédés des suites d'un choc hémorragique.

➤ **La ciclosporine A :**

La ciclosporine A est un inhibiteur de la calcineurine, entraînant une diminution de la synthèse d'interleukine-2, d'où une déplétion en lymphocytes T. Elle a permis d'obtenir 55 % de réponses complètes parmi 20 patients suivis pour TI réfractaire [149]. Le coût du produit et sa toxicité rénale doivent le faire réserver aux TI réfractaires [63].

4. Les indications thérapeutiques :

Une fois que le diagnostic de TI a été posé, la mise en place d'un traitement n'est pas toujours nécessaire. La prise de décision est basée sur plusieurs paramètres qui sont : l'importance de la thrombopénie, l'intensité du syndrome hémorragique et le terrain du patient (âge, comorbidité, ancienneté de la TI).

a. Traitement de la TI nouvellement diagnostiquée :

Le traitement de la TI nouvellement diagnostiquée est consensuel [9, 10, 63]. Il fait appel aux traitements de première ligne qui ont pour but de faire remonter rapidement le nombre des plaquettes au-dessus d'un seuil de 30 G/L à 50 G/L mettant le patient à l'abri d'hémorragies graves. Ces traitements ont un effet limité dans le temps, et n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle de la TI.

Le choix de l'une ou l'autre des options thérapeutiques est basé sur la sévérité du tableau clinique du patient et plus particulièrement sur le score hémorragique de Khellaf [7]. Si le score hémorragique est inférieur à 8, un traitement par corticoïdes seuls sera instauré. En cas de score hémorragique supérieur à 8, on mettra en place une association de corticoïdes IV et de perfusions d'IgIV.

La **Figure 10** résume la stratégie thérapeutique à entreprendre dans la TI nouvellement diagnostiquée.

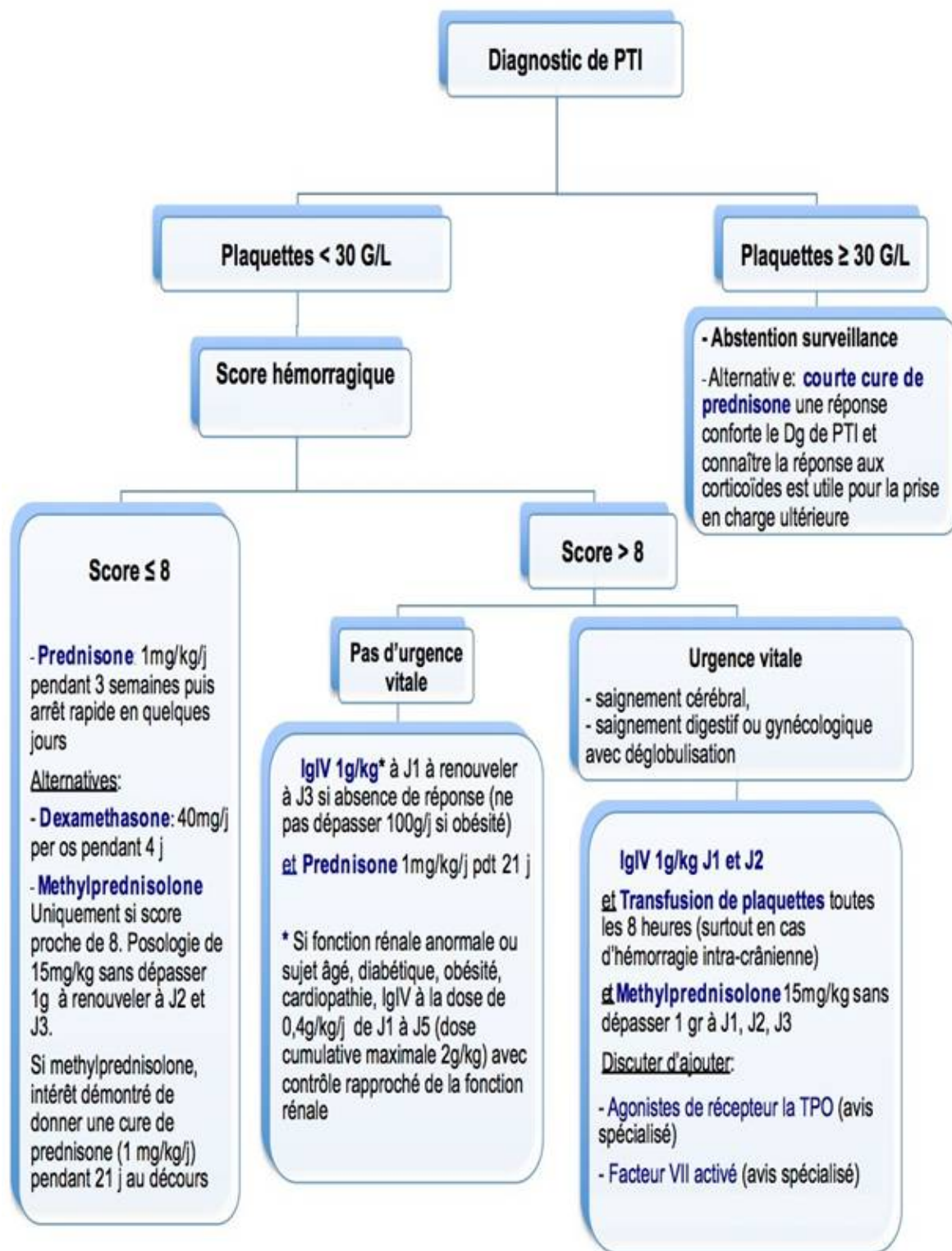


Figure 10: Prise en charge d'une TI nouvellement diagnostiquée [63].

b. Traitement de la TI persistante à chronique :

Le traitement de la TI persistante à chronique repose sur l'utilisation des traitements de seconde ligne. L'objectif est de maintenir durablement un taux de plaquettes supérieur à 30 G/L, voire 50 G/L chez les patients à risque. Ces traitements peuvent être suspensifs ou curatifs. Ils constituent les traitements de fond de la TI.

Au décours des traitements de première ligne, la stratégie à adopter en cas de rechute n'est pas parfaitement codifiée ni consensuelle dans le traitement de la TI persistante à chronique. Si les recommandations des groupes de travail internationaux laissent le libre choix quant au traitement de deuxième ligne [10], les recommandations françaises et américaines indiquent encore la splénectomie comme traitement de référence [9, 63]. L'apparition de nouvelles voies thérapeutiques à savoir le rituximab et les AR-TPO a profondément modifié la stratégie thérapeutique et il est actuellement préférable d'utiliser le rituximab ou les AR-TPO avant la splénectomie, pour laquelle il est fortement suggéré d'attendre au moins 12 mois d'évolution [9, 63]. En revanche, l'indication des IS est désormais plus rare et ces traitements sont réservés aux TI réfractaires avec risque hémorragique important.

Le traitement doit être personnalisé en tenant compte de l'âge, des comorbidités, du mode de vie du patient (activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme), de l'adhérence au traitement, des préférences du patients, de la disponibilité et surtout du coût du traitement qui constitue un enjeu économique important [63].

En cas d'échec de splénectomie, les recommandations françaises suggèrent de réessayer les traitements en échec avant splénectomie, en particulier la corticothérapie, le rituximab et les AR-TPO s'ils ont été efficaces avant la splénectomie [63].

Enfin, chez le patient multiréfractaire (en échec de splénectomie, de rituximab et des deux agonistes du récepteur de la TPO), on privilégie l'association d'un IS (dose minimale) et d'un AR-TPO à la prescription d'un IS en monothérapie [63].

La **Figure 11** résume la stratégie thérapeutique à entreprendre dans la TI persistante à chronique.

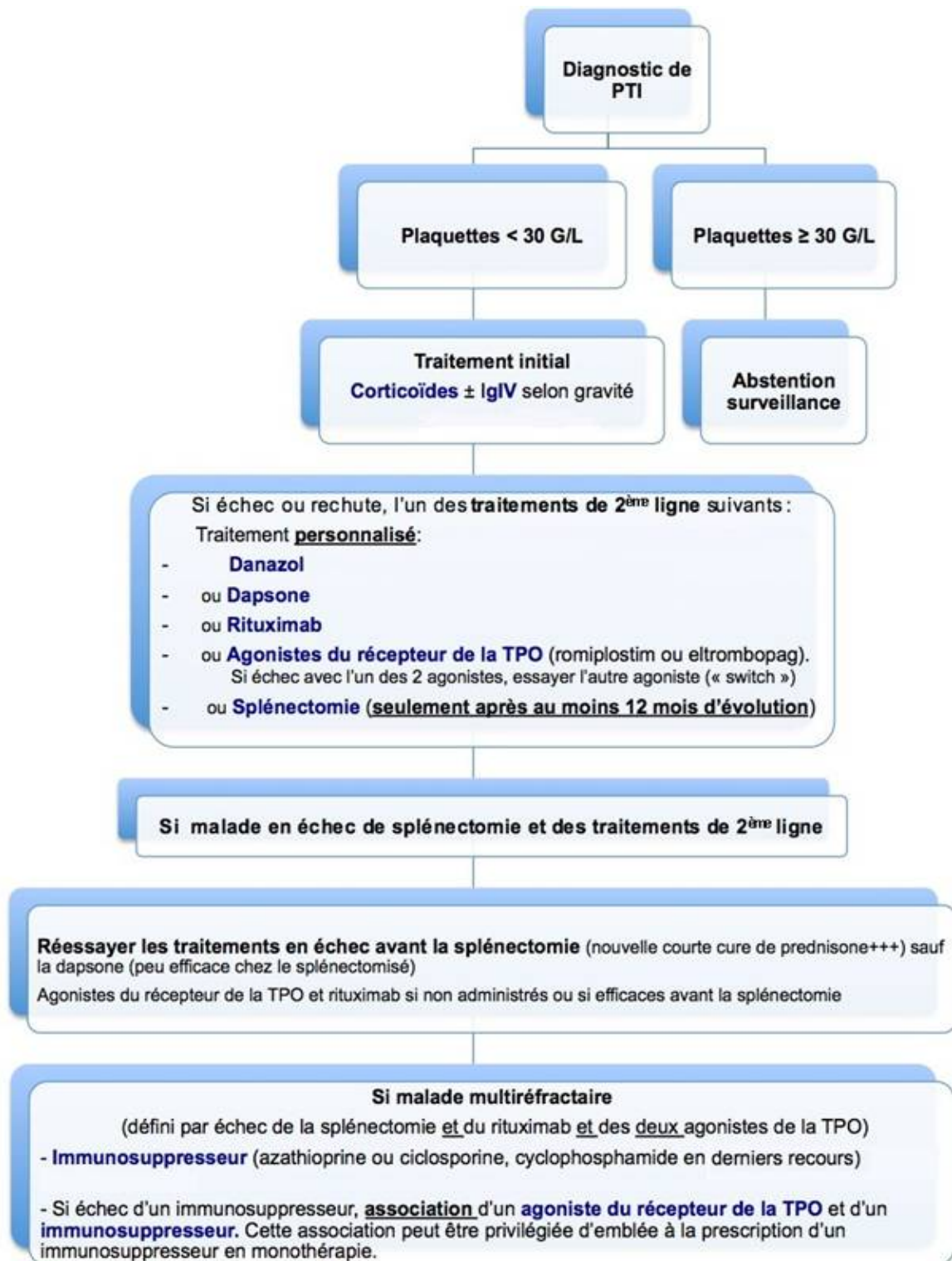


Figure 11: Prise en charge d'une TI persistante à chronique [63]

H. Limites de notre étude :

Notre étude a certaines limites inhérentes à son caractère rétrospectif monocentrique. Les données sont susceptibles d'être incomplètes et nos résultats biaisés. Cette étude réalisée afin d'étudier la place de la splénectomie dans la TI manque de puissance pour mesurer l'efficacité d'autres médicaments comme le rituximab ou les AR-TPO.

Une autre limite est que nous n'avons pas inclus dans cette analyse les complications post-opératoires potentielles qui auraient pu survenir après la chirurgie.

Malgré ces limites méthodologiques liées au caractère rétrospectif de l'étude pouvant être responsables d'un manque d'exhaustivité et à la taille de l'effectif, nos résultats par rapport à l'efficacité de la splénectomie sont en accord avec la littérature existante confortant leur valeur globale.



V. Conclusion



La TI est une pathologie auto-immune rare mais ayant un impact sur le pronostic fonctionnel et la vie quotidienne des personnes atteintes. Elle est responsable d'hémorragies cutanéomuqueuses le plus souvent, mais des saignements viscéraux graves peuvent survenir pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel des patients.

Le traitement le plus ancien mais aussi le plus efficace et potentiellement curatif selon la littérature, est la splénectomie avec un taux de rémission clinique de 60 % et seulement 15 à 20 % de rechutes.

Notre étude portant sur 99 patients avait pour but d'évaluer l'efficacité de la splénectomie chez les patients atteints de TI, et d'identifier des facteurs pronostiques de bonne réponse à cette thérapeutique. Nous avons observé un taux de rémission clinique chez 65,3 % des patients. Aucun facteur pronostique de bonne réponse à la splénectomie n'a pu être dégagé dans les analyses univariée et multivariée.

Dans notre contexte marocain aux ressources thérapeutiques souvent limitées, la splénectomie reste une option thérapeutique intéressante pour le traitement de cette pathologie, en particulier chez les sujets jeunes. Nos résultats devraient être confirmés par des études prospectives multicentriques de plus grande envergure.



VI. Résumés



RESUME

Titre: Place de la splénectomie dans la thrombopénie immunologique.

Auteur: KETTANI Hamza

Mots clés: Thrombopénie immunologique-Splénectomie.

Introduction: La thrombopénie immunologique (TI) se caractérise par une destruction accélérée des plaquettes d'origine immunologique et une production médullaire inadaptée. La splénectomie est le principal traitement de seconde ligne depuis des décennies. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité de la splénectomie chez les patients atteints de TI, et d'identifier des facteurs pronostiques de bonne réponse à cette thérapeutique.

Matériel et méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique colligeant les données d'une série de 99 patients adultes atteints de TI sur une période de 17 ans, de Janvier 2000 à Décembre 2017, avec un recul d'au moins 12mois. Le diagnostic de TI et les critères de réponse étaient définis selon les dernières recommandations internationales.

Résultats: Notre série comprenait 99 patients dont 83 femmes (83,8%). L'âge moyen de nos patients était de 40ans [16-81]. Parmi les 49 patients splénectomisés, 32 patients (65,3%) étaient en rémission clinique après la réalisation de la splénectomie, 29 patients (59,1%) étaient en rémission complète, et 3 patients (6,1%) étaient en rémission partielle. Par ailleurs, 17 patients (34,6%) avaient rechuté dans un délai de 18 ± 12 mois (extrêmes: 2-36 mois). Aucun évènement infectieux ou thrombotique n'était noté dans notre étude et deux décès de cause hémorragique étaient retrouvés chez les patients splénectomisés. En analyses univariée et multivariée, seuls l'âge jeune ($p < 0,024$) et l'antécédent de TI ($p < 0,008$) étaient associés à la splénectomie. Aucun facteur n'était significativement associé à une bonne réponse à la splénectomie.

Conclusion: La splénectomie demeure le meilleur choix thérapeutique en seconde ligne grâce à son efficacité et son bas coût. Dans notre série, le taux de rémission était semblable aux données de la littérature mais ces résultats devraient être confirmés par des études prospectives multicentriques de plus grande envergure.

ABSTRACT

Title: Place of splenectomy in immune thrombocytopenia.

Author: KETTANI Hamza

Keyword: Immune thrombocytopenia; Splenectomy.

Introduction: Immune thrombocytopenia (ITP) is characterized by accelerated destruction of platelets of immunological origin and inadequate bone marrow production. Splenectomy has been the main second-line treatment for decades. The objective of our study was to evaluate the efficacy of splenectomy in patients with ITP, and to identify prognostic factors for a good response to this therapy.

Material and methods: We conducted a descriptive and analytical retrospective study collecting data from a series of 99 adult patients with immune thrombocytopenia over a 17-year period from January 2000 to December 2017, with a minimum of 12 months follow-up. The ITP diagnosis and response criteria were defined according to the latest international recommendations.

Results: Our series included 99 patients including 83 women (83.8%). The average age of our patients was 40 years [16-81]. Of the 49 splenectomised patients, 32 patients (65.3%) were in clinical remission after splenectomy, 29 patients (59.1%) were in complete remission, and 3 patients (6.1%) were in partial remission. In addition, 17 patients (34.6%) relapsed within 18 ± 12 months (extreme: 2-36 months). No infectious or thrombotic events were noted in our study and two deaths from bleeding causes were found in splenectomised patients. In univariate and multivariate analyses, only young age ($p < 0.024$) and ITP history ($p < 0.008$) were associated with splenectomy. No factors were significantly associated with a good response to splenectomy.

Conclusion: Splenectomy remains the best second-line therapeutic choice due to its effectiveness and low cost. In our series, the remission rate was similar to the data in the literature, but these results should be confirmed by larger multicentre prospective studies.

ملخص

العنوان: أهمية استئصال الطحال إبان مرض نقص الصفيحات المناعي.

من طرف: الكتاني حمزة.

الكلمات الأساسية: مرض نقص الصفيحات المناعي، استئصال الطحال

مقدمة: مرض نقص الصفيحات المناعي يتسم بالتدمير المتسارع للصفائح الدموية ذات المنشأ المناعي وعدم كفاية إنتاجها من طرف نخاع العظمي. استئصال الطحال هو علاج الخط الثاني الرئيسي منذ عقود. كان الهدف من دراستنا هو تقييم أهمية استئصال الطحال بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض نقص الصفيحات المناعي وتحديد العوامل التي تبين مدى الاستجابة الجيدة لهذا العلاج.

المواد والطرق: أجرينا دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي وذلك بجمع البيانات من 99 من المرضى البالغين الذين يعانون من مرض نقص الصفيحات المناعي على مدى 17 سنة، من يناير 2000 إلى ديسمبر 2017، مع متابعة لا تقل عن 12 شهرا. ثم تشخيص مرض نقص الصفيحات المناعي وتحديد معايير الاستجابة الجيدة للعلاج وفقاً لأحدث التوصيات الدولية.

النتائج: شملت الدراسة 99 مريضاً من بينهم (83.8%) من الإناث. كان متوسط عمر مرضانا 40 سنة.

من بين 49 مريضاً أجريت لهم عملية استئصال الطحال، لوحظ أن 32 مريضاً كانوا في حالة عدم وجود أعراض سريرية. في حين أن 17 من المرضى عرفت حالتهم انتكاسة في غضون 18 ± 12 شهراً (المدى: 2-36 شهراً).

لم يلاحظ أي آثار جانبية معدية أو مخثرة في دراستنا، كما أنه لوحظت وفاة اثنين من جراء النزيف عند المرضى اللذين أجريت لهم عملية استئصال الطحال.

أبانت التحليلات أحادية المتغير والمتغيرات المتعددة، ارتباط فقط السن المبكرة ($p < 0,024$) والعوامل السابقة لمرض نقص الصفيحات المناعية ($p < 0,008$) بعملية الاستئصال.

الخلاصة: استئصال الطحال لا يزال هو علاج الخط الثاني الخيار، وذلك بفضل التكلفة والكفاءة. بالنسبة لدراستنا، فقد كان معدل حالات عدم وجود أعراض سريرية مقاربا لدراسات أخرى ولكن يجب تأكيد هذه النتائج من خلال الدراسات المستقبلية.



VII. Bibliographie



- [1] Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist*. 2009;14(1):12-21.
- [2] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
- [3] 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(1):98-103.
- [4] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):29-33.
- [5] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124(22):3308-15.
- [6] Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol*. 2005;66(4):387-94.
- [7] Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005;90(6):829-32.
- [8] 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(9):2623-34.

- [9] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
- [10] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
- [11] Lee JY, Lee JH, Lee H, Kang B, Kim JW, Kim SH, et al. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Korea. *Thromb Res*. 2017;155:86-91.
- [12] Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235-44.
- [13] Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-80.
- [14] Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011;28(12):1096-104.
- [15] Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr*. 1997;86(2):226-7.
- [16] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2377-83.
- [17] Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*. 2012;87(9):848-52.

- [18] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008.
- [19] Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94(3):909-13.
- [20] Tastaldi L, Krpata DM, Prabhu AS, Petro CC, Haskins IN, Perez AJ, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort. *Surg Endosc*. 2019;33(2):475-85.
- [21] Koylu A, Pamuk GE, Uyanik MS, Demir M, Pamuk ON. Immune thrombocytopenia: epidemiological and clinical features of 216 patients in northwestern Turkey. *Ann Hematol*. 2015;94(3):459-66.
- [22] He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994;83(4):1024-32.
- [23] Rinder HM, Tracey JB, Recht M, DeCastro L, Rinder CS, McHugh C, et al. Differences in platelet alpha-granule release between normals and immune thrombocytopenic patients and between young and old platelets. *Thromb Haemost*. 1998;80(3):457-62.
- [24] Rand ML, Dean JA. Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl*. 1998;424:57-60.
- [25] Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Muhle C, Martinez-Gamboa L, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2007;136(2):309-14.
- [26] Heyns Adu P, Badenhorst PN, Lotter MG, Pieters H, Wessels P, Kotze HF. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous ¹¹¹In-labeled platelets and homologous ⁵¹Cr-labeled platelets differ. *Blood*. 1986;67(1):86-92.

- [27] Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):322-9.
- [28] Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, Ricci F, Curti A, Rovito M, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol.* 2006;34(7):879-87.
- [29] Abboud MR, Laver J, Xu F, Weksler B, Bussel J. Serum levels of GM-CSF are elevated in patients with thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1996;92(2):486-8.
- [30] Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E, et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcgamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol.* 2001;113(3):596-9.
- [31] Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD, Stephens D, Ellis J, Matheson K, et al. Fcgamma receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003;120(1):135-41.
- [32] Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2007;110(8):2924-30.
- [33] Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol.* 2002;168(7):3675-82.
- [34] Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003;9(9):1123-4.

- [35] Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood*. 2008;112(4):1078-84.
- [36] Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1393-402.
- [37] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-87.
- [38] Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol*. 2007;79(4):310-6.
- [39] Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2007;78(2):139-43.
- [40] Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, et al. Reduced Cd4⁺Cd25⁺ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res*. 2007;120(2):187-93.
- [41] Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 2008;112(4):1147-50.
- [42] Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010;116(22):4639-45.

- [43] Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(4):1325-8.
- [44] Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(2):500-6.
- [45] 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(4):1364-9.
- [46] Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2148-59.
- [47] Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol*. 2006;134(5):453-66.
- [48] Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93(3):704-6.
- [49] Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, et al. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1998;91(10):3616-22.
- [50] Maia MH, Peixoto Rde L, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa Pdo S, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol*. 2009;70(3):179-83.

- [51] Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol.* 2006;18(5):263-75.
- [52] Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
- [53] Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:212-8.
- [54] Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004;124(1):91-6.
- [55] Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N, Bierling P. Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol.* 1996;103(1):19-23.
- [56] Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karpatkin S. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood.* 2009;113(17):4086-93.
- [57] Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. *Hepatol Res.* 2002;24(1):23.
- [58] Audia S, Mahevas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):620-32.
- [59] Khellaf M MM, Bierling P, Godeau B. Le Purpura Thrombopénique Immunologique. . *Encyclopédie Orphanet Grand Public.* 2010.
- [60] Viallard JF. [Diagnostic and therapeutic management of idiopathic thrombopenic purpura]. *Rev Med Interne.* 2009;30(9 Suppl):9-12.

- [61] Bierling; Godeau B. Le Purpura Thrombopénique Immunologique. L'hématologie. 1992;p. 1178-204.
- [62] Godeau B, Varet B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2010. ix, 160 p. p.
- [63] HAS. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. 2017:1-73.
- [64] GECAI. Le purpura thrombopénique immunologique. 2007:1-8.
- [65] Godeau B, Varet B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext. 2010.
- [66] Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2008;142(4):638-43.
- [67] Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood. 2009;113(6):1231-40.
- [68] Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, et al. Autoimmune thrombocytopenic Purpura and Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med. 2002;162(9):1033-6.
- [69] Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med. 1999;106(4):430-4.
- [70] Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. Br J Haematol. 1997;97(3):547-50.
- [71] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-21.

- [72] Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91(8):1041-5.
- [73] Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98(5):436-42.
- [74] Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120(5):960-9.
- [75] Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945-55.
- [76] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
- [77] Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol*. 2011;86(12):980-4.
- [78] Chast F. [History of corticotherapy]. *Rev Med Interne*. 2013;34(5):258-63.
- [79] Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):645-55.
- [80] George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
- [81] Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 2003;349(9):831-6.

- [82] Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401-7.
- [83] Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: exploiting the potential of natural antibodies. *Autoimmun Rev*. 2012;11(11):792-4.
- [84] Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sang*. 2004;86(1):8-14.
- [85] Marie I, Maurey G, Herve F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):714-21.
- [86] Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol*. 2003;50(3):172-5.
- [87] Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, French Association of Regional Pharmacovigilance C. Exposure to inhibitors of the renin-angiotensin system is a major independent risk factor for acute renal failure induced by sucrose-containing intravenous immunoglobulins: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(3):314-9.
- [88] Sati HI, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol*. 2001;113(2):556-7.
- [89] Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011;153(4):437-50.
- [90] Dolan JP, Sheppard BC, DeLoughery TG. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: surgery for the 21st century. *Am J Hematol*. 2008;83(2):93-6.

- [91] Rijcken E, Mees ST, Bisping G, Krueger K, Bruewer M, Senninger N, et al. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. *Int J Surg.* 2014;12(12):1428-33.
- [92] 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(2):94-8.
- [93] Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005;90(1):72-7.
- [94] Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018;131(11):1172-82.
- [95] Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol.* 2018;181(2):183-95.
- [96] Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, Sierra M, Garcia-Frade LJ, Redondo S, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2013;91(3):236-41.
- [97] Guan Y, Wang S, Xue F, Liu X, Zhang L, Li H, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2017;98(3):235-41.
- [98] Park YH, Yi HG, Kim CS, Hong J, Park J, Lee JH, et al. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study. *Acta Haematol.* 2016;135(3):162-71.

- [99] Peters AM, Saverymuttu SH, Wonke B, Lewis SM, Lavender JP. The interpretation of platelet kinetic studies for the identification of sites of abnormal platelet destruction. *Br J Haematol.* 1984;57(4):637-49.
- [100] Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous ¹¹¹In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol.* 2010;151(5):477-87.
- [101] Cuker A, Cines DB. Evidence-based mini-review: Is indium-labeled autologous platelet scanning predictive of response to splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:385-6.
- [102] Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2010;21(1):12-6.
- [103] Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2009;151(8):546-55.
- [104] Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol.* 2001;54(3):214-8.
- [105] Mahevas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O, Godeau B. [Post-splenectomy complications in primary immune thrombocytopenia. Literature review and preventive measures]. *Rev Med Interne.* 2014;35(6):382-7.
- [106] Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J.* 2008;38(5):349-56.
- [107] Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016;91(1):39-45.

- [108] Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv.* 2017;1(24):2280.
- [109] Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(23):4782-90.
- [110] Ruggeri M, Tosi A, Palandri F, Polverelli N, Mazzucconi MG, Santoro C, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost.* 2014;12(8):1266-73.
- [111] Avivi I, Stroopinsky D, Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: beyond B-cells. *Blood Rev.* 2013;27(5):217-23.
- [112] Godeau B, Stasi R. Is B-cell depletion still a good strategy for treating immune thrombocytopenia? *Presse Med.* 2014;43(4 Pt 2):e79-85.
- [113] Redman JM, Hill EM, AlDeghaither D, Weiner LM. Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. *Mol Immunol.* 2015;67(2 Pt A):28-45.
- [114] Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;98(4):952-7.
- [115] Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014;124(22):3228-36.
- [116] Moulis G, Sailer L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol.* 2014;89(1):41-6.

- [117] Mahevas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand JM, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013;88(10):858-61.
- [118] Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010;85(4):329-34.
- [119] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33.
- [120] Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2012;158(3):386-98.
- [121] Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J, Mexican Hematology Study G. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol.* 2007;86(12):871-7.
- [122] Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrere F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112(4):999-1004.
- [123] Medeot M, Zaja F, Vianelli N, Battista M, Baccarani M, Patriarca F, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol.* 2008;81(3):165-9.
- [124] Patel VL, Mahevas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(25):5989-95.

- [125] Feng R, Liu X, Zhao Y, Zhu Y, Peng J, Hou M, et al. GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP. *Br J Haematol*. 2018;182(2):305-7.
- [126] Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):454-62.
- [127] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-71.
- [128] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
- [129] Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallard JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011;118(16):4338-45.
- [130] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403.
- [131] Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):734-41.
- [132] Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1889-99.
- [133] Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, Fedele M, Morra E, Pogliani EM. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. *Hematol Rep*. 2015;7(1):5673.

- [134] Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT, Fernandez-Fuertes F, Sanchez-Gonzalez B, Caparros I, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2015;90(3):E40-3.
- [135] Gonzalez-Lopez TJ, Sanchez-Gonzalez B, Pascual C, Arefi M, de Cabo E, Alonso A, et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2015;26(1):83-6.
- [136] Mahevas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol.* 2014;165(6):865-9.
- [137] Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2013;98(6):881-7.
- [138] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112-23.
- [139] Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009;114(18):3748-56.
- [140] Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol.* 2013;91(5):423-36.
- [141] Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017;130(23):2527-36.

- [142] Hill JA, Barbieri RL, Anderson DJ. Immunosuppressive effects of danazol in vitro. *Fertil Steril*. 1987;48(3):414-8.
- [143] Mori H, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Danazol suppresses the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human monocytes. *Am J Reprod Immunol*. 1990;24(2):45-50.
- [144] Maloisel F, Andres E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004;116(9):590-4.
- [145] Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets*. 2015;26(2):164-7.
- [146] Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):1946-53.
- [147] Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol*. 1990;74(2):223-8.
- [148] Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995;85(2):351-8.
- [149] Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*. 2001;114(1):121-5.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 35

سنة : 2020

أهمية استئصال الطحال في مرض نقص الصفائح المناعي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد حمزة الكتاني

المزاد في 14 فبراير 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض نقص الصفائح المناعي؛ استئصال الطحال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

السيدة زوبيدة التازي مزعلك
أستاذة في الطب الباطني

مساعد مشرف

السيدة وفاء عموري
أستاذة في الطب الباطني

عضو

السيدة منى فاطمة الزهراء معمر
أستاذة في الطب الباطني

عضو

السيد هشام هرموش
أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد كمال الدغمي
أستاذ في علم الدم البيولوجي