

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

**ANNEE: 2010**

**THESE N°: 06**

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES IMMUNOLOGIQUES (pti)  
ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle. Lamia OUEZAR**

*Née le 24 Janvier 1986 à Kénitra*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Pharmacie

**MOTS CLES:** Purpura – Thrombopénie – Cytopénies immunes.

JURY

**Mr. M. NAJI**

Professeur d'Hématologie

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**Mr. M. BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

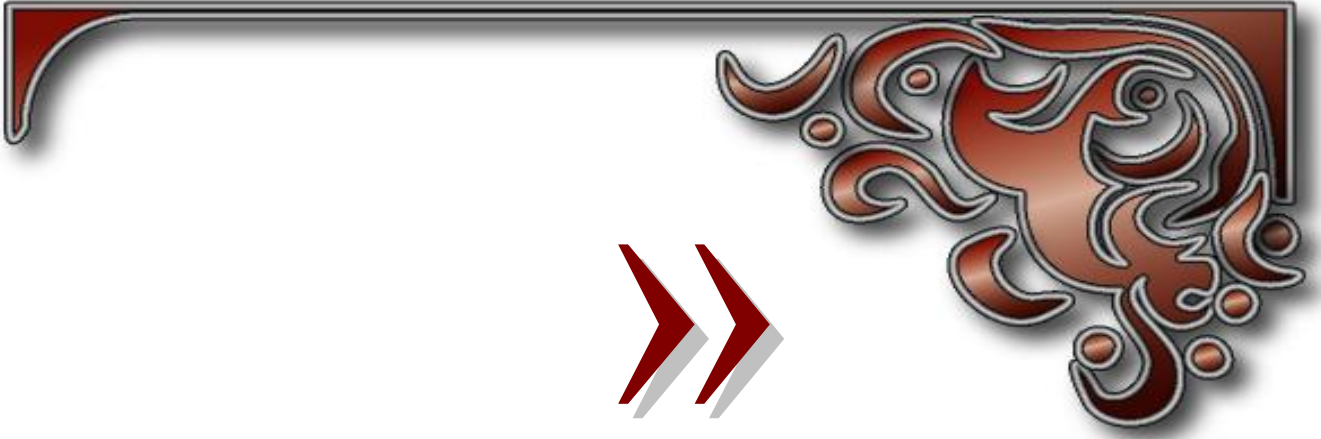
**Mr. K. DOGHMI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**PRESIDENTE**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا  
وشفاءا من كل داء وسقم





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

**DOYENS HONORAIRES :**

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| 1962 – 1969 | : Docteur Ahdelmalek 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   |

**ADMINISTRATION :**

|                                                             |                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Doyen :                                                     | Professeur Najia HAJJAJ         |
| Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines | Professeur Mohammed JIDDANE     |
| Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération      | Professeur Naima LAHBABI-AMRANI |
| Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie   | Professeur Yahia CHERRAH        |
| Secrétaire Général :                                        | Monsieur Mohammed BENABDELLAH   |

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

|                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|
| 1. Pr. TOUNSI Abdelkader | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------------|-------------------------|

**Février, Septembre, Décembre 1973**

|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| 2. Pr. ARCHANE My Idriss* | Pathologie Médicale     |
| 3. Pr. BENOMAR Mohammed   | Cardiologie             |
| 4. Pr. CHAOUI Abdellatif  | Gynécologie Obstétrique |
| 5. Pr. CHKILI Taieb       | Neuropsychiatrie        |

**Janvier et Décembre 1976**

|                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 6. Pr. HASSAR Mohamed | Pharmacologie Clinique |
|-----------------------|------------------------|

**Février 1977**

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 7. Pr. AGOUMI Abdelaziz           | Parasitologie |
| 8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia | Hématologie   |
| 9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida   | Radiologie    |

**Février Mars et Novembre 1978**

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| 10. Pr. ARHARBI Mohamed   | Cardiologie            |
| 11. Pr. SLAOUI Abdelmalek | Anesthésie Réanimation |

**Mars 1979**

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| 12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima | Pédiatrie |
|---------------------------------------|-----------|

**Mars, Avril et Septembre 1980**

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| 13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam | Neurochirurgie |
|----------------------------|----------------|

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUHA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie

51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*  
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
54. Pr. LACHKAR Hassan

Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

#### Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie

94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUADA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Noureddine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

#### Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Noureddine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAQUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumatologie Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne

139. Pr. HDA Ali\*  
 140. Pr. HASSAM Badredine  
 141. Pr. IFRINE Lahssan  
 142. Pr. JELTHI Ahmed  
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
 146. Pr. OULBACHA Said  
 147. Pr. RHRAB Brahim

Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
 149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

#### Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 151. Pr. ABDELHAK M'barek  
 152. Pr. BELAIDI Halima  
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 157. Pr. CHAMI Ilham  
 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 159. Pr. EL ABBADI Najia  
 160. Pr. HANINE Ahmed\*  
 161. Pr. JALIL Abdelouahed  
 162. Pr. LAKHDAR Amina  
 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie - Pédiatrie  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Traumatologie -Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

#### Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 167. Pr. BARGACH Samir  
 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
 169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*  
 170. Pr. BENAZZOUE Mustapha  
 171. Pr. CHAARI Jilali\*  
 172. Pr. DIMOU M'barek\*  
 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
 176. Pr. FERHATI Driss  
 177. Pr. HASSOUNI Fadil  
 178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 182. Pr. BENOMAR ALI  
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 184. Pr. ER RIHANI Hassan

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale

185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

#### Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique



### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation

274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

# **PROFESSEURS AGREGES :**

## **Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUAD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale

322. Pr. SEFIANI Yasser  
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida  
328. Pr. AOURARH Aziz\*  
329. Pr. BAMOU Youssef \*  
330. Pr. BELGHITI Laila  
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
333. Pr. BENZEKRI Laila  
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
335. Pr. BERADY Samy\*  
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya  
338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd  
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
347. Pr. HADDOUR Leila  
348. Pr. HAJJI Zakia  
349. Pr. IKEN Ali  
350. Pr. ISMAEL Farid  
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
352. Pr. KRIOULE Yamina  
353. Pr. LAGHMARI Mina  
354. Pr. MABROUK Hfid\*  
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
360. Pr. RACHID Khalid \*  
361. Pr. RAISS Mohamed  
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
363. Pr. RHOU Hakima  
364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
365. Pr. SIAH Samir \*  
366. Pr. THIMOU Amal  
367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

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

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
370. Pr. AMRANI Mariam  
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
375. Pr. BOULAADAS Malik  
376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
377. Pr. CHERRADI Nadia  
378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
379. Pr. EL HANCHI Zaki  
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
382. Pr. HACHI Hafid  
383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
385. Pr. KHABOUZE Samira  
386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
388. Pr. MOUGHIL Said  
389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
390. Pr. SAADI Nozha  
391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

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

#### Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUSSI Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie

417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 420. Pr. RAGALA Abdelhak  
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 422. Pr. SBIHI Souad  
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 424. Pr. ZERAIDI Najia

#### Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 438. Pr. FELLAT Ibtissam  
 439. Pr. FAROUDY Mamoun  
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 443. Pr. IDRISS LAHLOU Amine  
 444. Pr. JROUNDI Laila  
 445. Pr. KARMOUNI Tariq  
 446. Pr. KILI Amina  
 447. Pr. KISRA Hassan  
 448. Pr. KISRA Mounir  
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 451. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 452. Pr. NAZIH Naoual  
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 454. Pr. SAFI Soumaya\*  
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 456. Pr. SEFIANI Sana  
 457. Pr. SOUALHI Mouna  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 2. Pr. ALAOUI KATIM  
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rgumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hematologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie

4. Pr. ANSAR M'hammed
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
7. Pr. DRAOUI Mustapha
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
9. Pr. ETTAIB Abdelkader
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
11. Pr. HMAMOUCI Mohamed
12. Pr. REDHA Ahlam
13. Pr. TELLAL Saida\*
14. Pr. TOUATI Driss
15. Pr. ZELLOU Amina

*\* Enseignants Militaires*

Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Chimie Organique

# Dédicaces

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

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

Aussi, c'est tout  
simplement que je dédie  
cette thèse.....





A Allah

Le tout miséricordieux, le  
très miséricordieux,

Le tout puissant

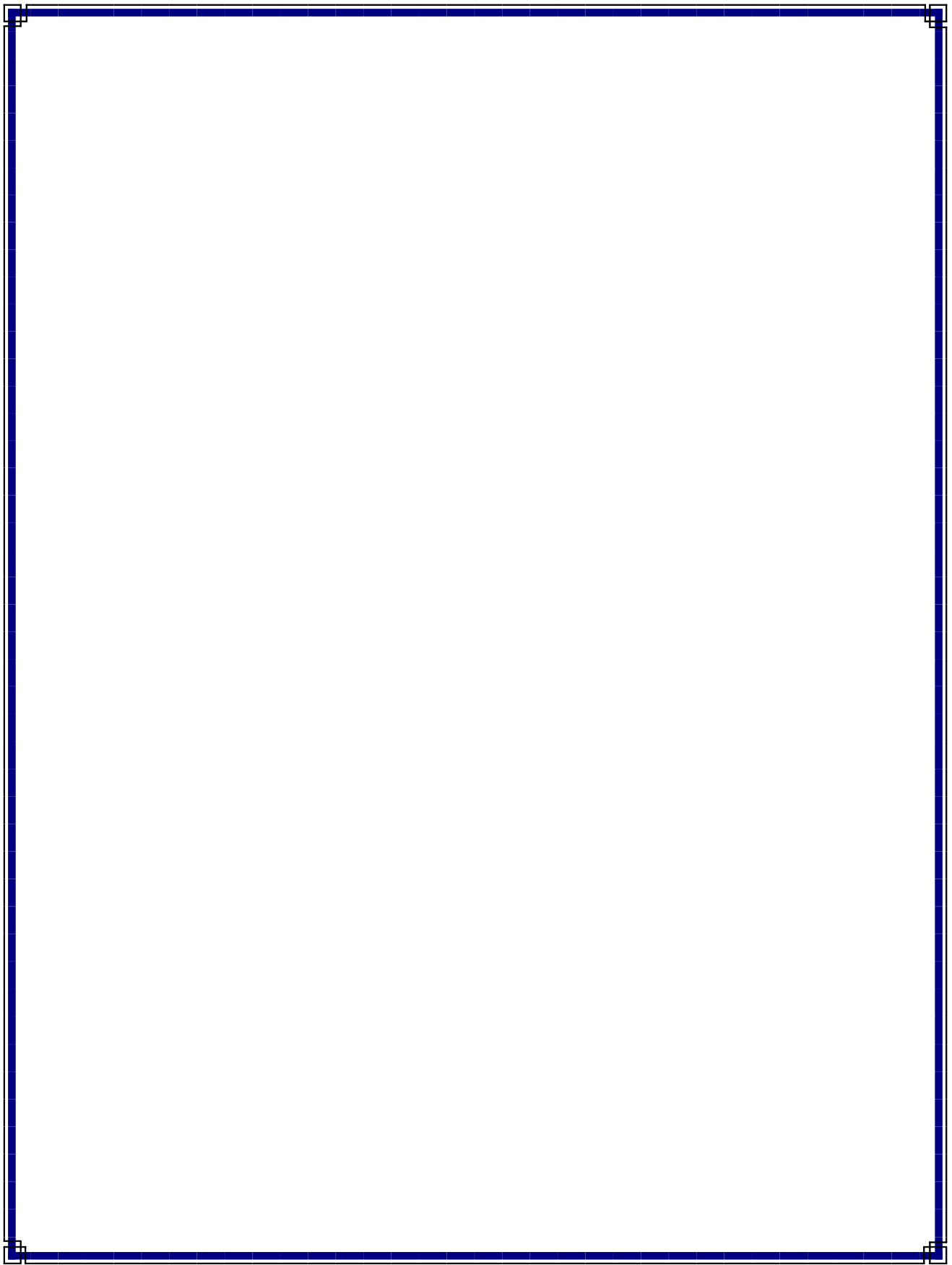
Qui ma inspiré

Qui ma guider sur le droit  
chemin

Je vous dois ce que je  
suis devenue

Soumission, louanges et  
remerciements

Pour votre clémence et  
miséricorde.



# **A ma très chère maman, Elhassar bahia**

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

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

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

*C'est grâce a Allah puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.*

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

*Je t'aime maman. Pupille de mes yeux,*

*Puisse ALLAH t'accorde santé, bonheur et longue vie inchaalah.*

**A mon très cher père.**

**Ouenzar Ahmed**

*En témoignage de tant d'années de sacrifices, et d'encouragement et de prières. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité. Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte.*

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles, faire mes premiers pas dans la vie, à sourire, vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé, afin que je puisse vous combler.*

**A mes très chères sœurs, Samia,  
fadoua et jihane.**

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

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

*Je vous aime mes chéries, mes amies, belles princesses.*

*« Swami, fdiwa, et jijia ».*

*Jijia je suis toujours là pour toi, petite cerise de la famille.*

*Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège toutes.*

**A mes très chers frères,  
Hicham et Omar.**

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.*

*Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.*

**A notre bout d'amour ; neveu  
Anass.**

*Je t'aimmmmmmmme anoussa chéri, adorable poussin de la famille. Dieu te bénisse et te protège, très grossssssssss bisous bébé.*

## *A TOUS MES AMIS(es).*

*Najlae, Assya, Halima, Wafae, Nora, Sanae, Nabila, Fatiha oujjeddi,  
Asmae qachaou, Firdaous, Zineb, Hanane, Hiba, Ilham, Abdessamad,  
Reda.....*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez  
trouver dans se travail l'expression de ma tendre affection et mes  
sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur, et  
de bonne santé.*

*A tous ceux que j'aime....*

*A toute ma promotion 2005/2010*

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

*Enfin a tous ceux que j'ai omis de citer.....*

# *Remerciements*

*A Mon maître et président de JURY*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR M.NAJI*  
*Professeur d'hématologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction*  
*Mohammed V (H.M.I.M.V) de Rabat.*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous fait  
en acceptant de présider ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil tr  
aimable.*

*Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux*



*À Mon maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur Le Professeur A.BELMEKKI*  
*Professeur agrégé d'hématologie à l'Hôpital Militaire*  
*d'Instruction Mohammed V (H.M.I.M.V) de Rabat.*

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

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

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

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

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

*A Notre Maître et juge de thèse*  
*Monsieur Le Professeur M.BENKIRANE*  
*Professeur d'Hématologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction*  
*Mohammed V (H.M.I.M.V) de Rabat..*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de notre respect et notre gratitude.*

*A Mon maître et Juge de thèse*  
*Madame Le Professeur N.MESSAOUDI*  
*Professeur agrégé d'hématologie à l'Hôpital Militaire*  
*d'Instruction Mohammed V (H.M.I.M.V) de Rabat.*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'encontre de notre travail*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.*

*A Mon maître et Juge de thèse*  
*Monsieur Le Professeur K. DOUGHMI*  
*Professeur agrégé d'hématologie à l'Hôpital Militaire*  
*d'Instruction Mohammed V (H.M.I.M.V) de Rabat.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de notre respect et notre gratitude.*

# Sommaire

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction .....</b>                                                                       | <b>1</b>  |
| <b>I- Historique .....</b>                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>II- la mégacaryocytopoïèse .....</b>                                                         | <b>8</b>  |
| 1- Les cellules mégacaryocytaires.....                                                          | 10        |
| 2- La régulation de la mégacaryocytopoïèse .....                                                | 13        |
| 3- La plaquette sanguine .....                                                                  | 15        |
| <b>III- Incidence et prévalence du purpura thrombopénique immunologique.....</b>                | <b>17</b> |
| 1- Incidence .....                                                                              | 18        |
| 2- Morbidité et mortalité .....                                                                 | 19        |
| <b>IV- Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique.....</b>                        | <b>21</b> |
| 1- Réponses immunitaires inadaptés.....                                                         | 23        |
| 2- Défaut de production médullaire .....                                                        | 29        |
| 3- Mécanisme de déclenchement du processus auto-immun.....                                      | 32        |
| 4- Prédisposition génétique et système HLA.....                                                 | 33        |
| <b>V- Diagnostic positif du purpura thrombopénique immunologique.....</b>                       | <b>34</b> |
| 1- Circonstances de découverte .....                                                            | 35        |
| 2- Interrogatoire et examen clinique .....                                                      | 38        |
| 3- Examens para cliniques .....                                                                 | 42        |
| 3-1- Les examens indispensables .....                                                           | 42        |
| 3-2- Les examens non systématiques .....                                                        | 49        |
| 3-3- Les examens d'intérêt discuté ou de recherche .....                                        | 52        |
| 4- Recommandations actuelles pour le diagnostic positif du PTI .....                            | 53        |
| <b>VI- Formes cliniques et maladies associées au purpura thrombopénique immunologique .....</b> | <b>55</b> |
| 1- PTI de l'enfant .....                                                                        | 56        |
| 2- PTI du sujet âgé .....                                                                       | 58        |

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3- PTI et grossesse .....                                                         | 59        |
| 4- PTI et syndrome anti phospholipides .....                                      | 63        |
| 5- PTI et lupus .....                                                             | 66        |
| 6- PTI et viroses .....                                                           | 67        |
| 7- PTI et Helicobacter pylori .....                                               | 70        |
| 8- PTI et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....                  | 71        |
| 9- PTI et anémie hémolytique auto-immune .....                                    | 72        |
| 10-PTI et syndromes lymphoprolifératifs .....                                     | 72        |
| <b>VII-Diagnostic différentiel du purpura thrombopénique immunologique .....</b>  | <b>73</b> |
| 1- Les Purpuras vasculaires .....                                                 | 75        |
| 2- Les purpuras thrombopathiques .....                                            | 77        |
| 3- Les autres causes de la thrombopénie .....                                     | 78        |
| 3-1- une thrombopénie centrale.....                                               | 78        |
| 3-2- Les autres thrombopénies périphériques .....                                 | 79        |
| <b>VIII- Evolution et pronostic du purpura thrombopénique immunologique .....</b> | <b>83</b> |
| 1- Evolution .....                                                                | 84        |
| 1-1- PTI aigue.....                                                               | 85        |
| 1-2- PTI chronique .....                                                          | 85        |
| 1-3- PTI réfractaire .....                                                        | 86        |
| 2- Pronostic .....                                                                | 87        |
| <b>IX- Traitement du purpura thrombopénique immunologique.....</b>                | <b>88</b> |
| 1- Buts et objectifs thérapeutiques.....                                          | 89        |
| 2- Moyens thérapeutiques .....                                                    | 90        |
| 2-1- Corticoïdes .....                                                            | 90        |
| 2-2- Immunoglobulines IV .....                                                    | 91        |
| 2-3- Immunoglobulines Anti D .....                                                | 94        |
| 2-4- Splénectomie .....                                                           | 95        |
| 2-5- Immunosuppresseurs.....                                                      | 96        |

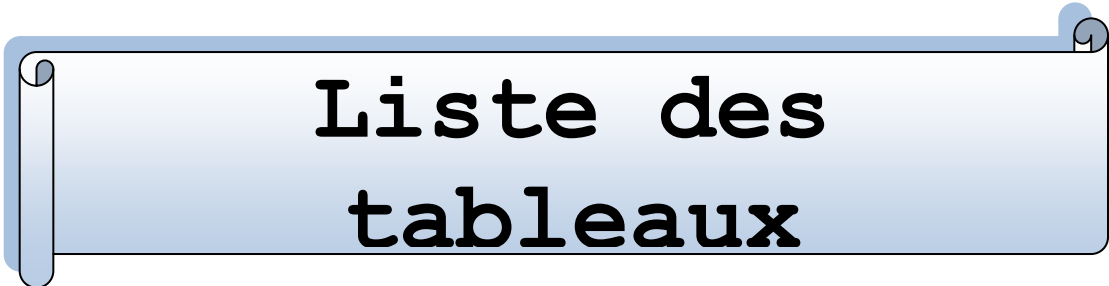
|                                                                                                  |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2-6- Danazol .....                                                                               | 98         |
| 2-7- Dapsone .....                                                                               | 98         |
| 3- Actualités et perspectives dans le traitement du PTI.....                                     | 99         |
| 3-1- Anti CD 20 .....                                                                            | 99         |
| 3-2- Eradication de l'Helicobacter pylori .....                                                  | 102        |
| 3-3- Agonistes de la thrombopoïétine .....                                                       | 103        |
| 4- Indications .....                                                                             | 110        |
| 4-1- lors d'une urgence hémorragique.....                                                        | 110        |
| 4-2- En première ligne .....                                                                     | 111        |
| 4-3- En deuxième ligne.....                                                                      | 111        |
| 4-4- En cas de PTI chronique réfractaire .....                                                   | 112        |
| 5- Traitement des cas particuliers .....                                                         | 116        |
| <b>X- La qualité de vie de personnes atteintes du purpura thrombopénique immunologique .....</b> | <b>121</b> |
| 1- Pourquoi étudier la qualité de vie des patients atteints de PTI .....                         | 122        |
| 2- Les outils d'évaluation de la qualité de vie.....                                             | 124        |
| 3- La qualité de vie : un nouveau critère dans les essais thérapeutiques .....                   | 125        |
| <b>Conclusion .....</b>                                                                          | <b>127</b> |
| <b>Résumés</b>                                                                                   |            |
| <b>Références bibliographiques</b>                                                               |            |



## Listes des figures

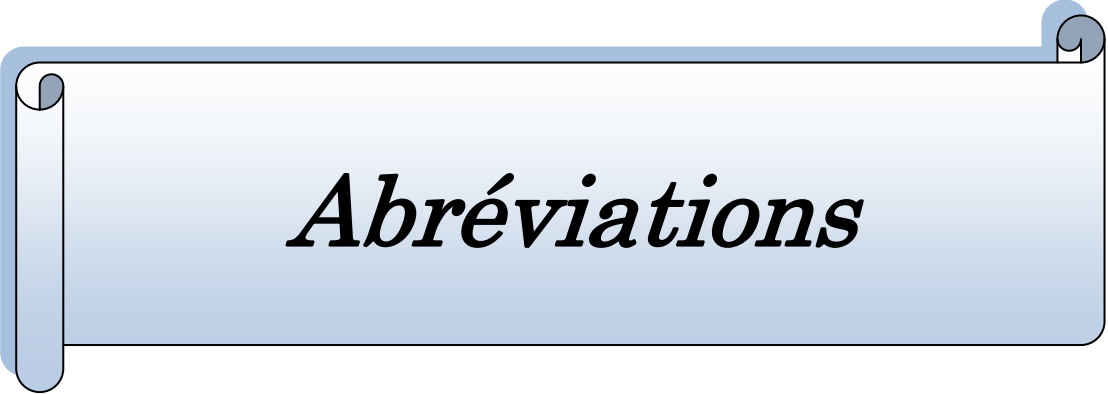


- Figure 1 :** Les différentes étapes de la maturation mégacaryocytaires.
- Figure 2 :** La différenciation mégacaryocytaire et la formation des plaquettes.
- Figure 3 :** Régulation de la mégacaryocytopoïèse.
- Figure 4 :** Différents diamètre de plaquettes.
- Figure 5 :** Les granules plaquettaires.
- Figure 6:** Répartition selon le sexe et l'âge chez les enfants.
- Figure 7:** Répartition selon le sexe et l'âge chez l'adulte.
- Figure 8:** Physiopathologie de PTI rôle de la réponse humorale.
- Figure 9:** Equilibre th1/ th2.
- Figure 10:** Physiopathologie de PTI.
- Figure 11:** Purpura cutanéomuqueux (pétéchies et ecchymoses).
- Figure 12:** Vibice (strie linéaire, purpurique ne s'effaçant pas à la vitropression au niveau d'un pli de flexion).
- Figure 13:** Bulles endobuccales.
- Figure 14:** Gingivorragies spontanées du syndrome hémorragique plaquettaire.
- Figure 15:** Les pseudos thrombopénies, Satellitisme et Agrégats plaquettaires.
- Figure 16:** Frottis sanguin montrant des cellules mononuclées hyper-basophiles évoquant un syndrome mononucléosique.
- Figure 17:** Démarche diagnostique en présence d'une thrombopénie.
- Figure 18:** Photos de quelques purpuras à écarter.
- Figure 19:** Diagnostic différentiel devant une thrombopénie.
- Figure 20:** Site et mode d'action du rituximab.
- Figure 21:** Etude de 3ème phase pour détermination de la posologie lors de traitement.
- Figure 22:** Le Nplate spécialité commercialisé de Romiplostim.
- Figure 23:** mécanisme d'action du romiplostim et l'eltrombopag.
- Figure 24:** sites d'actions des différents moyens thérapeutiques.
- Figure 25:** Recommandations thérapeutiques.
- Figure 26:** Stratégies thérapeutiques au cours de PTI.



## Liste des tableaux

|                    |                                                                                                                       |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tableau 1:</b>  | Médicaments incriminés dans le cadre d'une thrombopénie.                                                              |
| <b>Tableau 2:</b>  | Tableau résumant les principaux éléments à soulever lors de l'interrogatoire.                                         |
| <b>Tableau 3:</b>  | Les éléments qui portent le diagnostic au terme de PTI.                                                               |
| <b>Tableau 4:</b>  | Les cas de discussion d'un myélogramme chez l'enfant                                                                  |
| <b>Tableau 5 :</b> | Éléments du diagnostic différentiel entre purpura thrombopénique auto-immun (PTI) et thrombopénie gestationnelle (TG) |
| <b>Tableau 6 :</b> | Les principales causes de thrombopénie maternelle au cours de la grossesse.                                           |
| <b>Tableau 7 :</b> | Le PTI et le SAPL : les similitudes et les différences.                                                               |
| <b>Tableau 8:</b>  | Diagnostic différentiel des différentes thrombopénies.                                                                |
| <b>Tableau 9:</b>  | Purpura vasculaire inflammatoire et non inflammatoire.                                                                |
| <b>Tableau 10:</b> | Score hémorragique selon Mehdi KHLAF et Al.                                                                           |
| <b>Tableau 11:</b> | Mesures éducatives pour éviter le saignement et améliorer la qualité de vie des patients atteints de PTI.             |



## *Abréviations*

|                   |                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>PTI</b>        | : Purpura thrombopénique immunologique.                |
| <b>Ig</b>         | : Immunoglobuline.                                     |
| <b>ACTH</b>       | : Adrénocorticotropie hormone ou hormone corticotrope. |
| <b>G/l</b>        | : Giga / litre.                                        |
| <b>IV</b>         | : Intra veineuse.                                      |
| <b>ADN</b>        | : Acide desoxyribonucléique.                           |
| <b>SCF</b>        | : Stem cell factor.                                    |
| <b>BFU et CFU</b> | : Colony forming unit.                                 |
| <b>MK</b>         | : Mégacaryoblaste.                                     |
| <b>IL</b>         | : Interleukine.                                        |
| <b>TPO</b>        | : Thrombopoïétine.                                     |
| <b>GP</b>         | : Glycoprotéine.                                       |
| <b>ADP</b>        | : Adénosine diphosphate.                               |
| <b>F</b>          | : Femme.                                               |
| <b>H</b>          | : Homme.                                               |
| <b>MAI</b>        | : Maladie auto-immune.                                 |
| <b>SPM</b>        | : Système des phagocytes mononucléés.                  |
| <b>Ac</b>         | : Anticorps.                                           |
| <b>LyB/T</b>      | : lymphocyte B et lymphocyte T.                        |
| <b>INF</b>        | : Interféron.                                          |
| <b>HLA</b>        | : Human Leucocyte Antigen                              |
| <b>M-CSF</b>      | : Macrophages colony stimulating factors.              |
| <b>sIL-2</b>      | : Inteleukine soluble- 2.                              |
| <b>SMG</b>        | : Splénomégalie.                                       |
| <b>VIH</b>        | : Virus d'immuno- déficience humaine.                  |
| <b>NFS</b>        | : Numération formule sanguine.                         |
| <b>EDTA</b>       | : Ethylène diamine tetra-acétique.                     |
| <b>TS</b>         | : Temps de saignement.                                 |
| <b>TCA</b>        | : Temps de céphaline plus activateur.                  |
| <b>CIVD</b>       | : coagulation intravasculaire disséminée.              |

|                |                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>DPIG</b>    | : Dosage pondérale des immunoglobulines.                               |
| <b>MAIPA</b>   | : Monoclonal antibody- spécifique immobilisation of platelet antigens. |
| <b>SSA</b>     | : Syndrome sec antigène A.                                             |
| <b>SAPL</b>    | : Syndrome des antiphospholipides.                                     |
| <b>EBV</b>     | : Epstein Barr virus.                                                  |
| <b>CMV</b>     | : Cytomégalovirus.                                                     |
| <b>TG</b>      | : Thrombopénie gestationnelle.                                         |
| <b>aaPL</b>    | : Anticorps anti-phospholipides.                                       |
| <b>VHC /B</b>  | : virus hépatite C et virus hépatite B.                                |
| <b>SHU</b>     | : Syndrome hémolytique urémique.                                       |
| <b>HELLP</b>   | : Syndrome haemolysis elevated liver enzyme low platelet count.        |
| <b>Hb</b>      | : Hémoglobine.                                                         |
| <b>TTD</b>     | : Temps de thromboplastine dilué.                                      |
| <b>AMG 531</b> | : Romiplostim.                                                         |
| <b>PTT</b>     | : Purpura thrombopénique thrombopathique.                              |
| <b>TP</b>      | : Taux de prothrombine                                                 |



# *Introduction*

Les cytopénies auto-immunes chroniques constituent un groupe de maladies hématologiques dont le point commun est la destruction d'une ou de plusieurs catégories des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges ou plaquettes) par l'intermédiaire d'un auto-anticorps. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est en effet la principale cause de thrombopénie périphérique immunologique et la plus fréquente des cytopénies auto-immunes [1].

Le PTI (anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique ») est défini par la présence d'une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à 150 G/L) et d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux [2].

Il s'agit d'une affection auto-immune acquise liée à l'apparition d'auto-anticorps anti-plaquettes. Ces anticorps, se fixent sur la plaquette et induisent sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, principalement dans la rate [3,4]. Néanmoins, il est maintenant bien démontré qu'en plus de ce mécanisme, il existe une composante centrale qui se manifeste par un défaut de production médullaire, ou tout au moins, une production médullaire inadaptée à la profondeur de la thrombopénie [4,5].

Le purpura, signe clinique habituellement retrouvé lors du PTI, correspond en fait à des tâches hémorragiques de couleur rouge pourpre qui ont la particularité de ne pas disparaître à la vitropression. Il est dû à une extravasation du sang à travers les capillaires du derme et de l'hypoderme [4].



L'hémogramme et le myélogramme orientent vers le diagnostic. Ce dernier ne peut être retenu qu'en absence d'une étiologie évidente [2].

A travers ce travail, nous allons mettre la lumière sur les données actuelles concernant la physiopathologie du PTI, énumérer ses différentes formes cliniques, décrire les examens biologiques permettant le diagnostic et enfin apporter l'actualité en matière de moyens thérapeutiques.



## *Historique*

En 1735, Paul Wherlhof, dans son livre {De Variolis et Anthracibus}, avait décrit pour la première fois l'existence d'hémorragie cutanéomuqueuse post-infectieuse qu'il avait appelée à l'époque (*purpura hemorrhagica*) [6].

Partout, et durant le 19<sup>ème</sup> siècle, beaucoup de rapports furent publiés, jusqu'en 1883 et en 1887 où Krauss et Denys avaient observé respectivement la diminution des plaquettes chez des malades atteints de purpura hémorragique, et leur augmentation après cessation de l'hémorragie. Vers 1899, Hénocch différencia le purpura sec (simple dry) du purpura avec hémorragie cutanéomuqueuse (wet purpura) [6].

C'est vers le début du 20<sup>ème</sup> siècle, que les auteurs ont commencé à s'intéresser au PTI, et surtout à sa physiopathologie et très rapidement, on se rendit compte que l'apparition des pétéchies pouvaient être secondaires à la fois à une réduction du taux des plaquettes et à des lésions des parois vasculaires [6]. Le rôle de la rate restait inconnu même après la première splénectomie en 1916 [6, 7].

En 1938, Troland et Lee ont décrit une substance extraite de la rate, qu'ils nommèrent « Thrombocytopen », et qui avait produit chez le lapin une thrombopénie transitoire [8].

En 1951, Harrington avait observé l'apparition d'un purpura, qui s'est résolu spontanément après 3 semaines, chez un enfant né d'une mère atteinte de purpura thrombopénique [6]. Il conclut à l'existence d'un facteur humoral anti-plaquettes transmis de mère en fils [6].

Plus tard, le même auteur s'injecta avec 9 volontaires, le sérum d'un patient atteint de PTI. Tous développèrent de façon transitoire une thrombopénie dont 1 seul fut splénectomisé par la suite. Harrington avait donc conclu, secondairement, au rôle de la rate en plus de l'existence d'un facteur immunologique plasmatique. Ces données furent confirmées par Stéphanie M, et d'autres auteurs quelques années après [6].

En 1965, Shulman et Al, identifièrent ce facteur antiplaquettaire qui avait les caractéristiques d'une immunoglobuline IgG [9,6].

La caractérisation de ces anticorps à été poursuivie par de nombreux auteurs avec assez de certitude comme Mc Millan Carpathin et Siskind en 1969 et Muller-Echlardi en 1975 [6].

En 1982, Van Leeuwen et Al ont été les premiers à prouver l'existence des auto-anticorps dans la forme chronique du PTI. Et plus tard, le rôle des glycoprotéines GP Ib IIIa comme première cible de ces auto-anticorps [6,10].

C'est en 1987 que deux études simultanées de Mc Millan aux USA et de Kiefel en Allemagne ont permis de détecter la présence des anticorps liés aux plaquettes, et d'autres libres dans le plasma [11,12].

Plus récemment, Semple et Al en 1996 ont découvert, dans la physiopathologie du PTI, l'existence d'une dysrégulation de la réponse immune, d'un changement qualitatif des cellules T activées et des cellules NK, ainsi que des différentes cytokines [13].

Le traitement du PTI a connu une évolution considérable depuis Wherlhof en 1775, passant du repos avec alimentation appropriée et une modération de prise de vin au traitement proprement dit [6].

En 1916 à Prague, Kaznelson et le Pr Schloffer firent pour la 1<sup>ère</sup> fois la splénectomie chez des patients avec PTI après en avoir fait la similitude avec certaines anémies hémolytique [6,14]. Les résultats furent satisfaisants, et de là, la splénectomie fut considérée comme le traitement de référence du PTI jusqu'en 1951 où les corticoïdes ont commencé à être utilisés à coté de l'ACTH et certains agents immunosuppresseurs [15,6]. L'apparition des effets secondaires corrélés à ces autres traitements a fait préférer par la suite la corticothérapie comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention [15,6]. Plusieurs études dans ce sens furent entreprises prouvant le rôle des corticoïdes [15].

En 1980, Barandun et Al, introduisit les Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) dans le traitement du PTI, leur efficacité fut tour à tour démontrée par les études randomisées [9]. C'est Fehr en 1982 qui s'intéressa le 1<sup>er</sup> aux modes d'action des IgIV, annonçant un blocage probable du récepteur Fc des macrophages [15,6]. Ce qui a amené Lmbach en 1985 à introduire le traitement par IgIV même si le mécanisme n'était pas clairement identifié [6].

Salama et Al en 1984, publient la possibilité d'une efficacité des anti D chez les patients ABO Rh+. Ces données furent confirmées plus tard [9,6].

Actuellement, la recherche d'une parfaite connaissance du PTI, laisse des portes ouvertes, et chaque jour une donnée nouvelle s'ajoute sur les découvertes actuelles [6].



## *La mégacaryocytopoïèse*

La mégacaryocytopoïèse est l'ensemble des mécanismes de différenciation cellulaire qui conduisent à la production des plaquettes sanguines. La mégacaryocytopoïèse s'effectue dès la naissance dans la moelle osseuse. Il s'agit d'un système de différenciation tout à fait original puisque les plaquettes dérivent d'une cellule géante, le mégacaryocyte, qui les génère par fragmentation de son cytoplasme [16].

Trois paramètres cellulaires indépendants régulent ce système ; le nombre des mégacaryocytes dans la moelle osseuse, le volume des mégacaryocytes et leur ploïdie avec un taux d'ADN pouvant varier par endomitose de 2N à 64N voire 128N, avec augmentation parallèle de la production plaquettaire et enfin la maturation cytoplasmique des mégacaryocytes, qui doivent développer un réseau important de membranes internes (membranes de démarcation) qui serviront ensuite de membranes cytoplasmiques aux plaquettes [16].

Les facteurs humoraux de régulation ont une action qui peut être précoce représenté par « Stem Cellular factor » (GM-CSF) et interleukine-3 (IL-3)) ou plus tardive (TPO) [16].

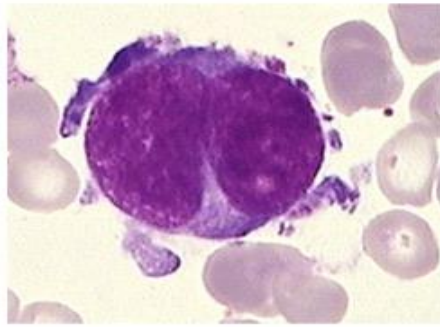
## 1-Les cellules mégacaryocytaires : (figure 1)

La lignée mégacaryocytaire issue de la cellule pluripotente hématopoïétique comprend :

Les progéniteurs: (BFU-MK, CFU-MK) ou progéniteurs précoces identifiables grâce à des marqueurs spécifiques (comme les glycoprotéines IIb-IIIa) exprimés uniquement dans les plaquettes ou les cellules mégacaryocytaires. Ces cellules sont 2 ou 4N [16].

Les cellules du compartiment de prolifération : commence par la mégacaryoblaste puis Pro mégacaryocyte pour arriver aux mégacaryocytes. Ces cellules sont identifiables sur le frottis médullaire en microscopie optique et sont polyploïdes, leur ADN pouvant se dupliquer jusqu'à 64 N, au cours de la maturation, le noyau rond devient encoche puis polylobé, et la chromatine se condense. Le cytoplasme se modifie, devient basophile (mégacaryocyte basophile), s'enrichit en granulations (mégacaryocyte granuleux), puis libère les plaquettes par fragmentation (mégacaryocyte plaquettaire).

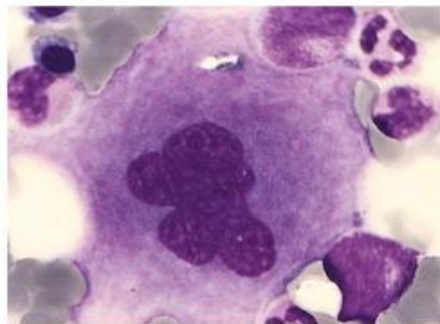
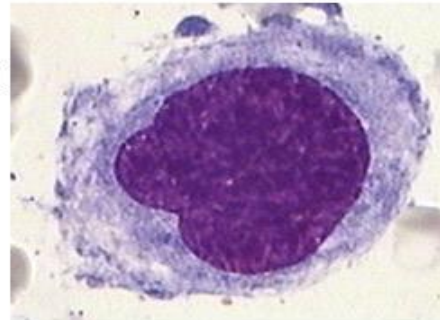




**Mégacaryoblaste** : ou MK stade I.  
La ploïdie augmente (4 – 8 N) et la maturation cytoplasmique débute également. Sur étalement et coloration au MGG : cellules de 20 à 30  $\mu\text{m}$  de diamètre avec un rapport N/C élevé. Poursuite des endomitoses.



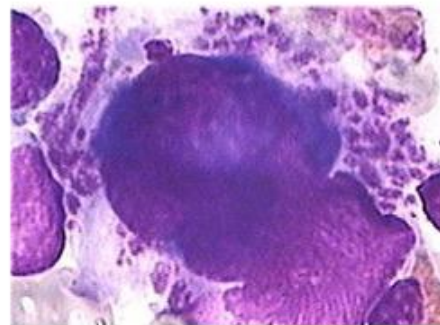
**Mégacaryocyte basophile** : ou MK stade II ou promégacaryocyte. A ce stade la ploïdie atteint son apogée et la synthèse d'ADN cesse (la majorité des MK ont une ploïdie = 16N) ; quelques granulations apparaissent. Diamètre des cellules : 40 – 80  $\mu\text{m}$



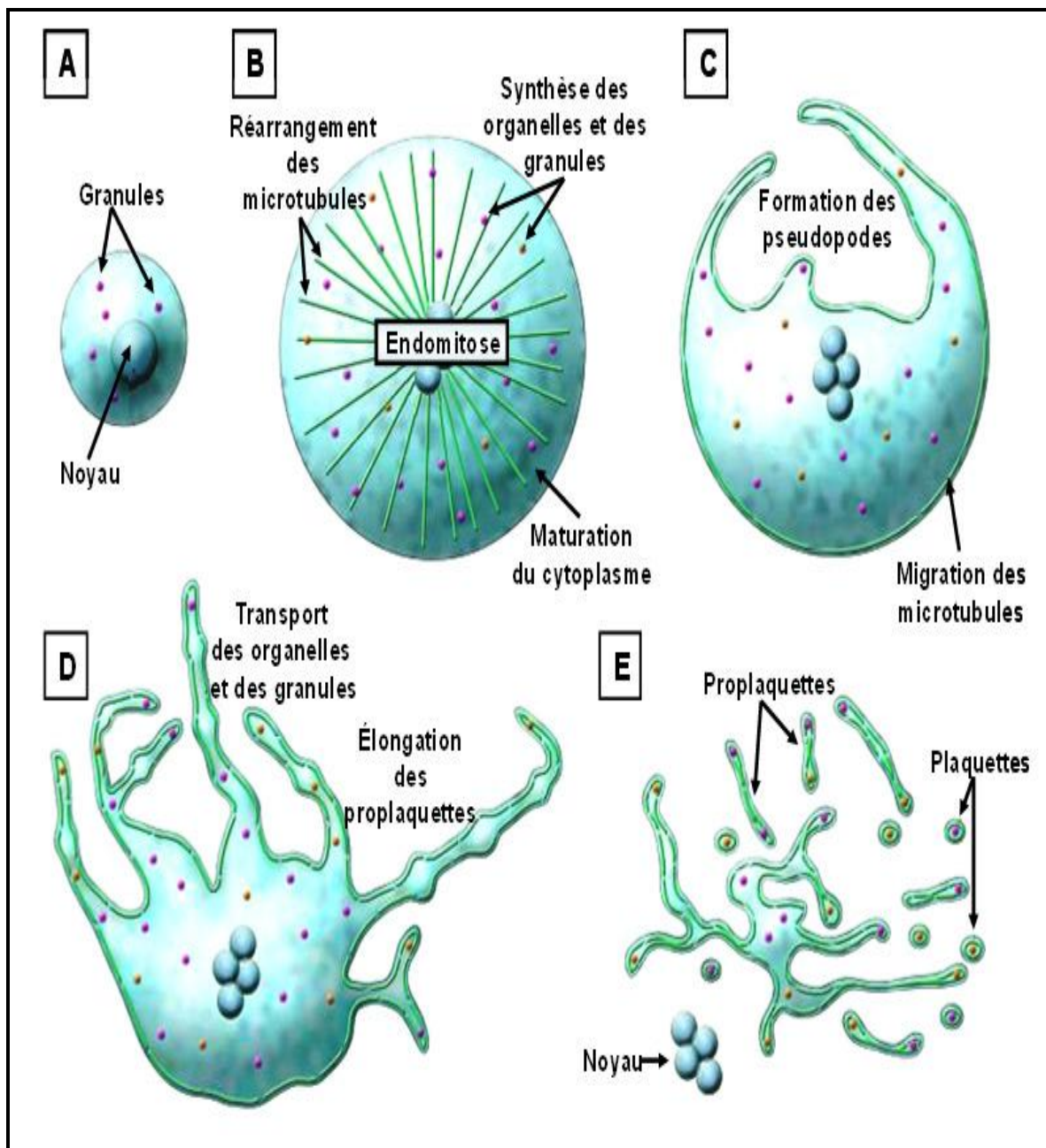
**Mégacaryocyte granuleux** : ou MK stade III. Les organelles plaquettaires et le système de membranes de démarcation délimitant des territoires plaquettaires commencent à s'organiser.



**Mégacaryocyte mature** : ou MK stade IV ou plaquettogène ou thrombocytogène. Les granulations se regroupent en petits paquets dans le cytoplasme, ébauches des futures plaquettes : ce stade produit les plaquettes.



**Figure 2 : Les différentes étapes de la maturation mégacaryocytaires [16]**



**Figure 2 : La différenciation mégacaryocytaire et la formation des plaquettes [18].**

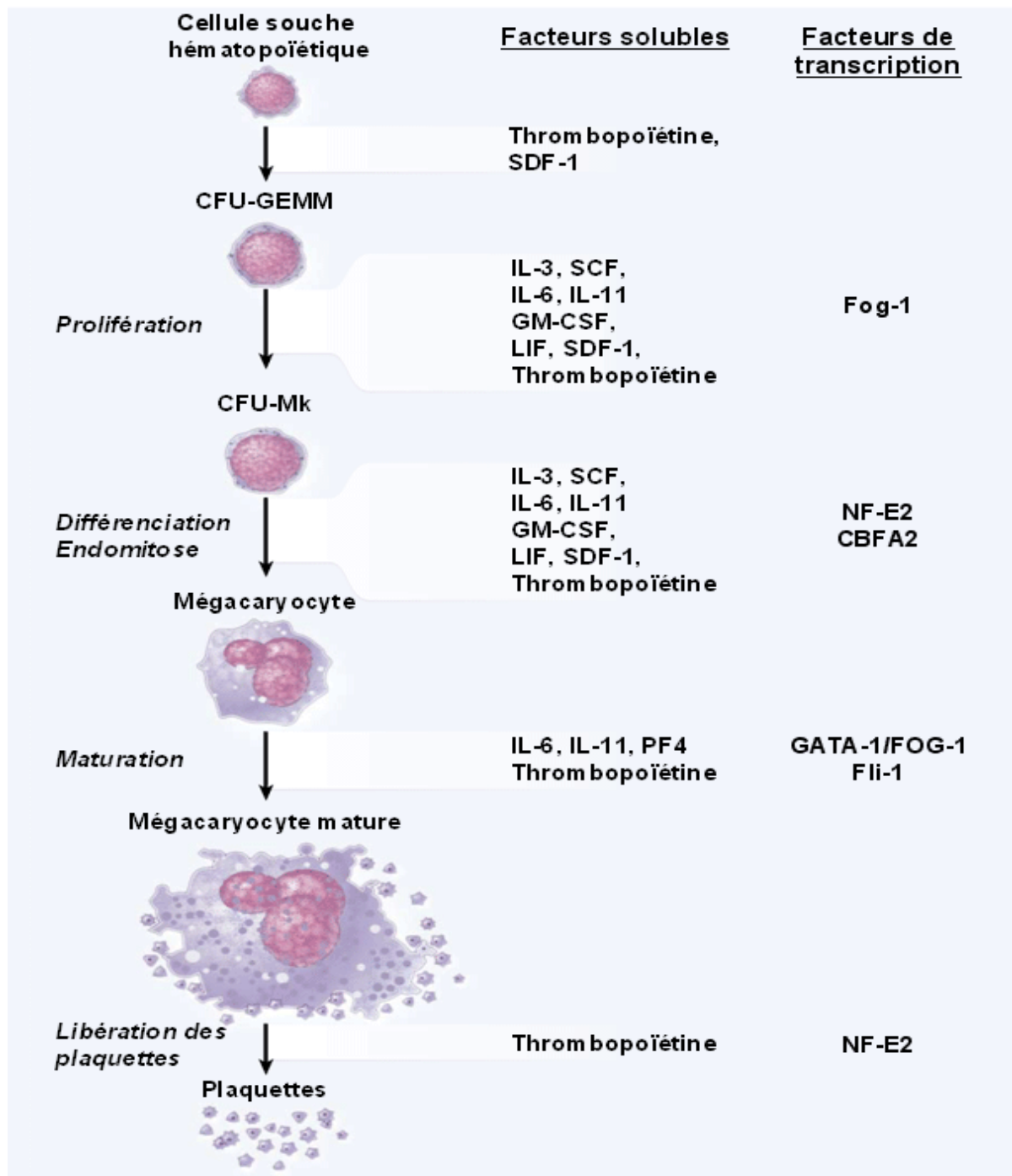
## 2- Régulation de la mégacaryocytopoïèse (figure 3)

L'IL-3 et le GM-CSF induisent la formation de colonies mégacaryocytaires en stimulant les Progéniteurs BFU-MK et CFU-MK. Le "SCF" exerce un effet synergique avec l'IL-3 et le GM-CSF avec augmentation du nombre et de la taille des colonies mégacaryocytaires [17].

La TPO est un facteur humoral de croissance essentiel de la mégacaryocytopoïèse. Classée et séquencée, la TPO est une protéine de 353 acides aminés qui présente de nombreuses homologies avec l'érythropoïétine et qui favoriserait aussi l'érythropoïèse [17]. Elle agit essentiellement sur les temps tardifs de la différenciation mégacaryocytaire (polyploïdisation, maturation cytoplasmique, fragmentation et production des plaquettes) en se liant à un récepteur spécifique, restreint à la lignée mégacaryocytaire et codé par un protooncogène « c-mpl ». L'activité biologique de la TPO vis à vis de la mégacaryocytopoïèse est inversement corrélée à la numération des plaquettes circulantes [17].

D'autres facteurs de croissance contribuent à une production normale des plaquettes par la moelle osseuse et notamment l'IL-6 qui augmente la taille, la ploïdie et la maturation cytoplasmique ; et l'érythropoïétine qui exerce aussi un rôle maturationnel (**Figure 3**).

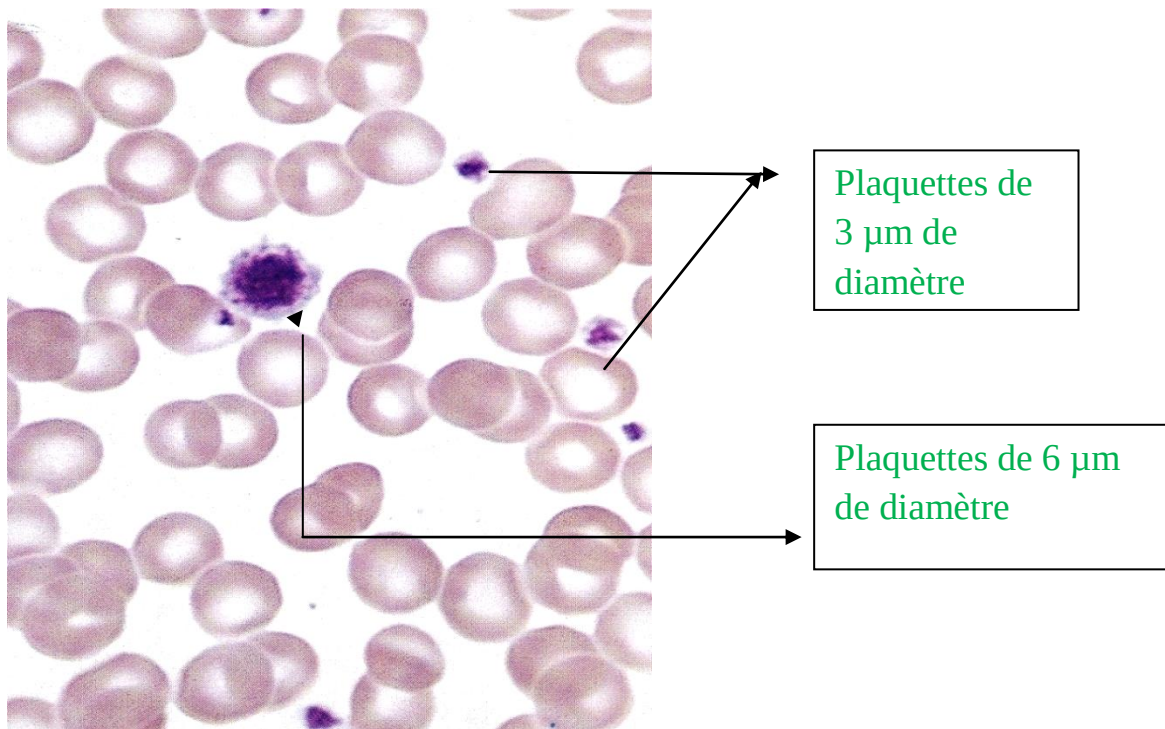
Certaines cytokines, de haute affinité pour l'héparine telle que le facteur plaquettaire 4, protéine alpha-granulaire exercent une action inhibitrice [17].



**Figure 3 : Régulation de la mégacaryocytopoïèse [18]**

### 3- La plaquette sanguine :

Dans le sang périphérique, c'est une cellule anucléée de 3 à 6  $\mu\text{m}$  de diamètre et de 1  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Normalement, elles sont séparées les unes des autres et restent à distance de la paroi vasculaire à laquelle elles n'adhèrent pas dans les conditions physiologiques. La membrane de la plaquette est formée d'une bicouche phospholipidique, dans laquelle sont insérés des récepteurs pour le facteur Willebrand (récepteur glycoprotéique GPIb) et pour le fibrinogène (glycoprotéine IIb\ IIIa), ainsi que pour l'ADP, le collagène et la thrombine. [17]

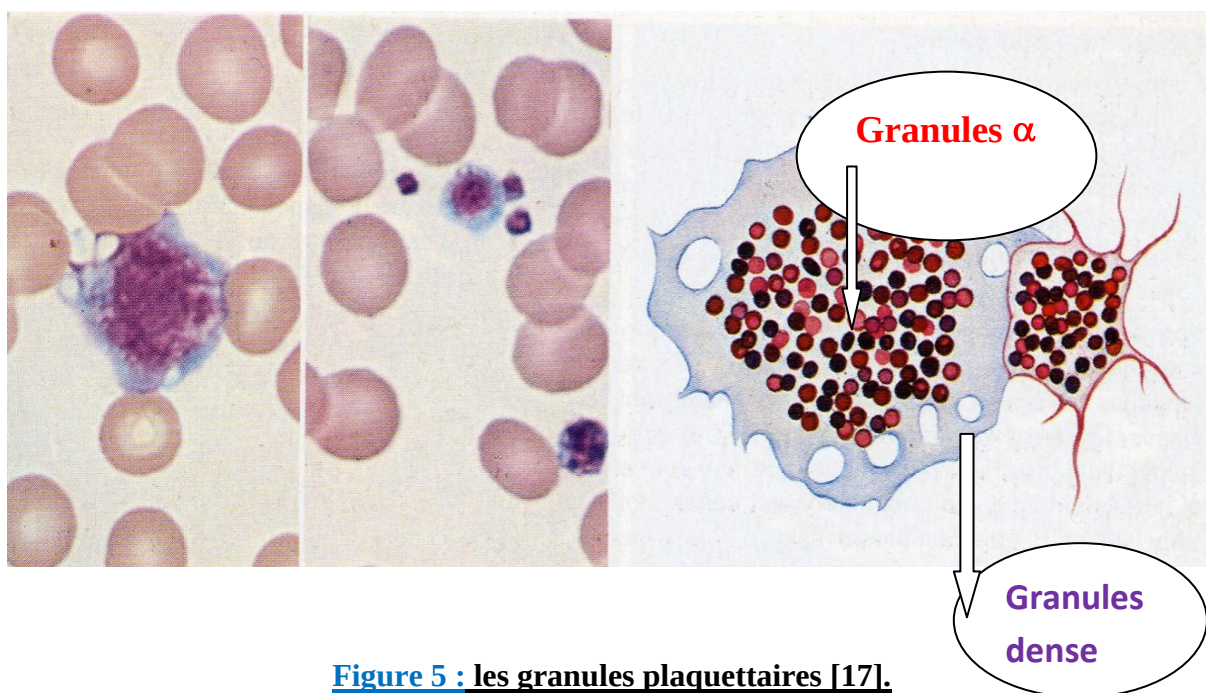


**Figure 4 : Différents diamètre de plaquettes [17].**

Frottis sanguin coloré au May Grünwald Giemsa (MGG) et au grossissement 100 montrant les plaquettes à différentes tailles (**Figure 4**).



Les plaquettes contiennent des granules de trois types (**Figure 5**). Les granules  $\alpha$  contiennent des protéines spécifiques de la plaquette (facteur 4 plaquettaire,  $\beta$ -thrombospondine) et des protéines non spécifiques (fibronectine, thrombospondine, fibrinogène, facteur Willebrand, facteurs de croissance, inhibiteurs de la fibrinolyse, immunoglobulines) ; et des granules denses contenant de l'ADP, du calcium et de la sérotonine, ainsi que des granules lysosomiaux [17].



**Figure 5 : les granules plaquettaire [17].**

En l'absence d'activation, la durée de vie de la plaquette est de 8-10 jours. Elles sont alors phagocytées par les macrophages spléniques et hépatiques [16]. Elles jouent un rôle primordial dans l'hémostase primaire par la formation du clou plaquettaire et dans la coagulation plasmatique par l'apport de phospholipides d'origine membranaire [17].



*Incidence et prévalence des  
purpuras thrombopéniques  
immunologiques*

## 1- Incidence :

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est l'hémopathie bénigne la plus fréquente après l'anémie sidéropénique [19]. L'incidence du PTI est estimée à 100 cas pour un million de personnes par an et la moitié de ces cas touche l'enfant [19]. Les courbes d'une étude épidémiologique rétrospective qui a été faite en Algérie et qui intéresse tous les cas de PTI diagnostiqués et suivis en consultation d'hématologie du CAC Blida depuis 18 ans (**figure 6 et 7**) montre la répartition selon le sexe et l'âge chez l'enfant et chez l'adulte [156].

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que le PTI est une maladie qui touche essentiellement l'adulte jeune avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40 ans et un taux de fréquence décroissant avec l'âge. Chez l'enfant le pic d'âge est estimé 2 à 5 ans [19].

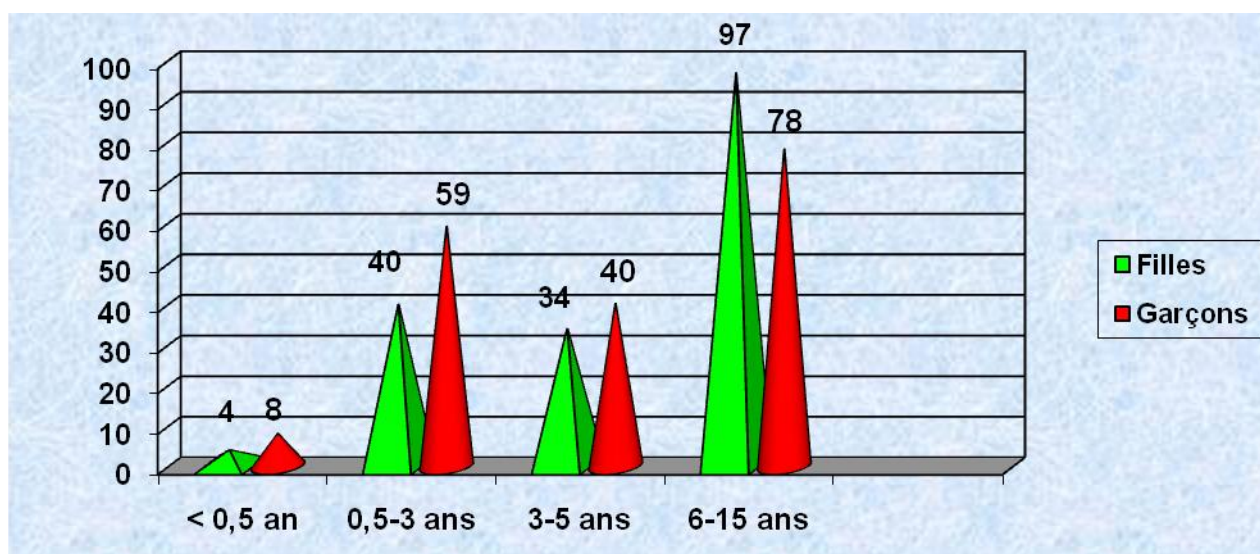
Le sexe féminin est plus fréquemment atteint avec un sex ratio de 3 femmes pour un homme (3F/1H) [19].



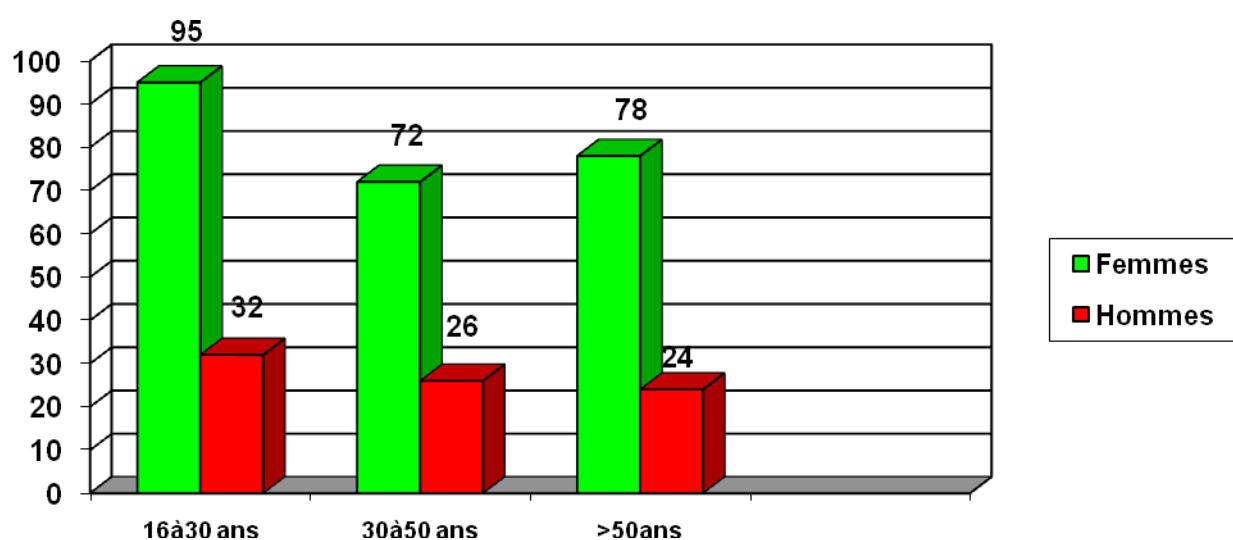
## **2- Morbidité et mortalité :**

La présentation chez l'enfant est différente de celle de l'adulte. Chez l'enfant les 2 sexes sont atteints avec la même fréquence et l'installation du syndrome hémorragique est brutale et survient souvent au décours d'une pathologie infectieuse. Chez plus de 70% des enfants atteints, la guérison survient en moins de 6 mois [19].

A l'opposé, le PTI chez l'adulte est généralement chronique (évoluant depuis plus de 6 mois), D'installation plutôt insidieuse [20], une majorité de patients maintient un taux de plaquettes supérieures à 50 G/l sans manifestation hémorragique, ce qui leur permet d'avoir une survie superposable à celle de la population générale. A l'inverse, les patients en dessous de 30 G/l ont une mortalité multipliée par quatre par rapport aux sujets sains de même âge [21].



**Figure 6:** Répartition selon le sexe et l'âge chez les enfants [156].



**Figure 7:** répartition selon le sexe et l'âge chez l'adulte [156].



*Physiopathologie de  
purpura thrombopénique  
immunologique*

Le PTI est une maladie multifactorielle, de physiopathologie complexe et non encore bien élucidée. Au début, c'était une maladie auto-immune (MAI) à composante périphérique, au cours de laquelle les plaquettes qui sont fabriquées normalement dans la moelle osseuse, sont ensuite détruites dans la circulation sanguine. En effet, le système immunitaire produit des anticorps appelés « auto-anticorps » qui sont dirigés contre les propres plaquettes du patient [22], ces anticorps, le plus souvent d'isotype G vont se fixer sur la membrane plaquettaire, et induire sa destruction par le SPM, en particulier splénique [23,24]

Aujourd'hui des travaux viennent confirmer l'hypothèse d'une composante centrale du PTI. Ainsi, des études isotopiques menées dans les années 1980 avaient montré que, de façon surprenante, la réponse médullaire à la destruction plaquettaire était inadaptée à la destruction périphérique, puisque la production médullaire de plaquettes n'est pas augmentée dans une majorité des cas de PTI [25]. Et donc deux mécanismes menant à un faible taux de plaquettes sont démontrés [25].

- Un mécanisme de destruction périphérique des plaquettes dans le sang ; ceci s'explique par une réponse immunitaire inadaptée.
- Une diminution de production centrale dans la moelle.

## **1. Réponse immunitaire inadaptée :**

Un faisceau d'arguments permet de proposer que dans la majorité des cas, ces Ig sont des autoanticorps, même si la responsabilité de la fixation non spécifique de complexes immuns sur la membrane plaquettaire, par l'intermédiaire de son récepteur pour le fragment Fc des Ig, n'est pas complètement exclue pour expliquer certains cas de PTI. Bien que les épitopes cibles des autoanticorps antiplaquettes ne soient pas toujours caractérisés, les méthodes immunochimiques ont permis de démontrer qu'ils étaient le plus souvent localisés sur la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa de la membrane plaquettaire, ou sur la GPI/IX [26]. La raison exacte de l'apparition des autoanticorps antiplaquettes est inconnue. L'hypothèse la plus souvent avancée est celle de l'existence d'une dérégulation du réseau idiotypique [26].

### **1.1. Immunité humorale :**

Il y a maintenant plus d'une cinquantaine d'année, le rôle de l'immunité humorale a été démontré par l'expérience de Harrington et al, qui en se transfusant du sérum provenant d'une patiente atteinte d'une thrombopénie, développa une thrombopénie sévère et transitoire [26]. Il montra ainsi pour la première fois l'existence d'un facteur sérique susceptible d'entraîner une destruction des plaquettes. Il fut ensuite démontré que le sérum des patients atteints de PTI contenait des Ac d'isotype G capables de reconnaître des épitopes portés par les principales glycoprotéines plaquettaires [26].

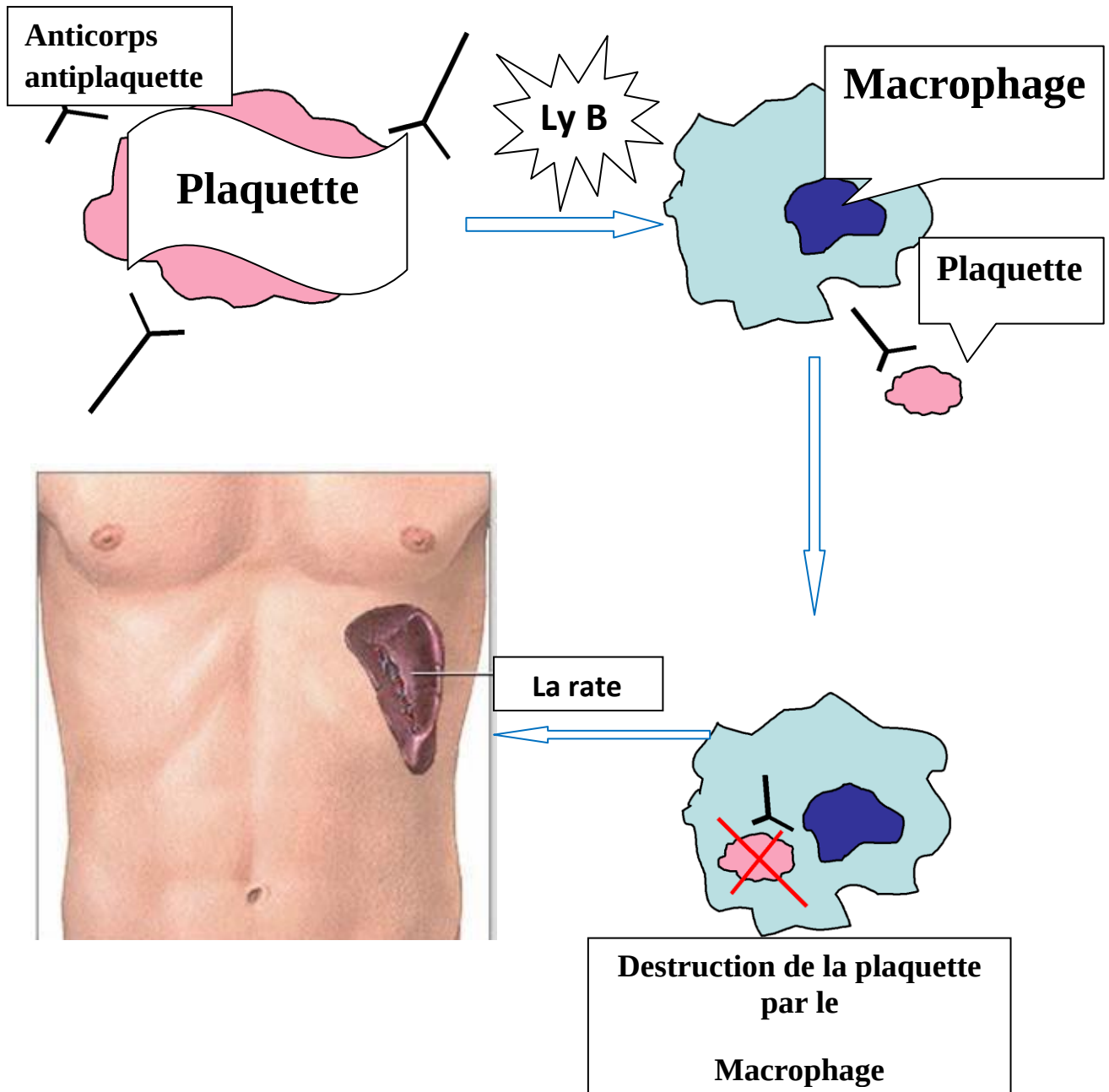
Les principales cibles antigéniques au cours du PTI sont les complexes GPIIb/IIIa et, plus rarement, GPIb/IX et GPIa/IIa. Les Ac sont cependant souvent poly-spécifiques et sont produits par des clones lymphocytaires B (LyB)

ayant subi une mutation somatique, ce qui traduit le rôle important des lymphocytes T (LyT) dans leur genèse, ces derniers étant nécessaires à ce processus, notamment *via* l'interaction CD40–CD154 au sein des organes lymphoïdes [26].

Les auto-Ac fixés aux plaquettes favorisent leur destruction par les macrophages spléniques, mais également hépatiques et médullaires. Les macrophages spléniques ont également un rôle important dans la réponse auto-immune car ils sont capables d'induire la prolifération de LyT spécifiques de la GPIIb/IIIa sans ajout concomitant de cette GP. Les macrophages spléniques sont en effet capables d'exposer et de présenter aux LyT des épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa [27]. Ce mécanisme explique les multiples spécificités antigéniques observées au cours du PTI [27], et rendrait également compte de la cytotoxicité cellulaire directe également observée au cours du PTI et démontrée par le groupe d'Olson [28].

L'inhibition des LyB est d'ores et déjà une voie thérapeutique prometteuse comme le montrent les résultats observés avec les Ac monoclonaux anti-CD20 qui, en inhibant spécifiquement les LyB, permettent d'augmenter les chiffres de plaquettes chez plus de la moitié des patients atteints de PTI [29].

La maturation et la stimulation des LyB auto-réactifs fait intervenir différentes cytokines dont l'une des plus importantes semble être BAFF. Il pourrait s'agir à l'avenir d'une possible voie thérapeutique car des Ac monoclonaux susceptibles d'inhiber BAFF sont actuellement en cours de développement [26].



**Figure 8: Physiopathologie de PTI rôle de la réponse humorale [30].**

## **1.2. Immunité cellulaire :**

### ***a) Lymphocytes T :***

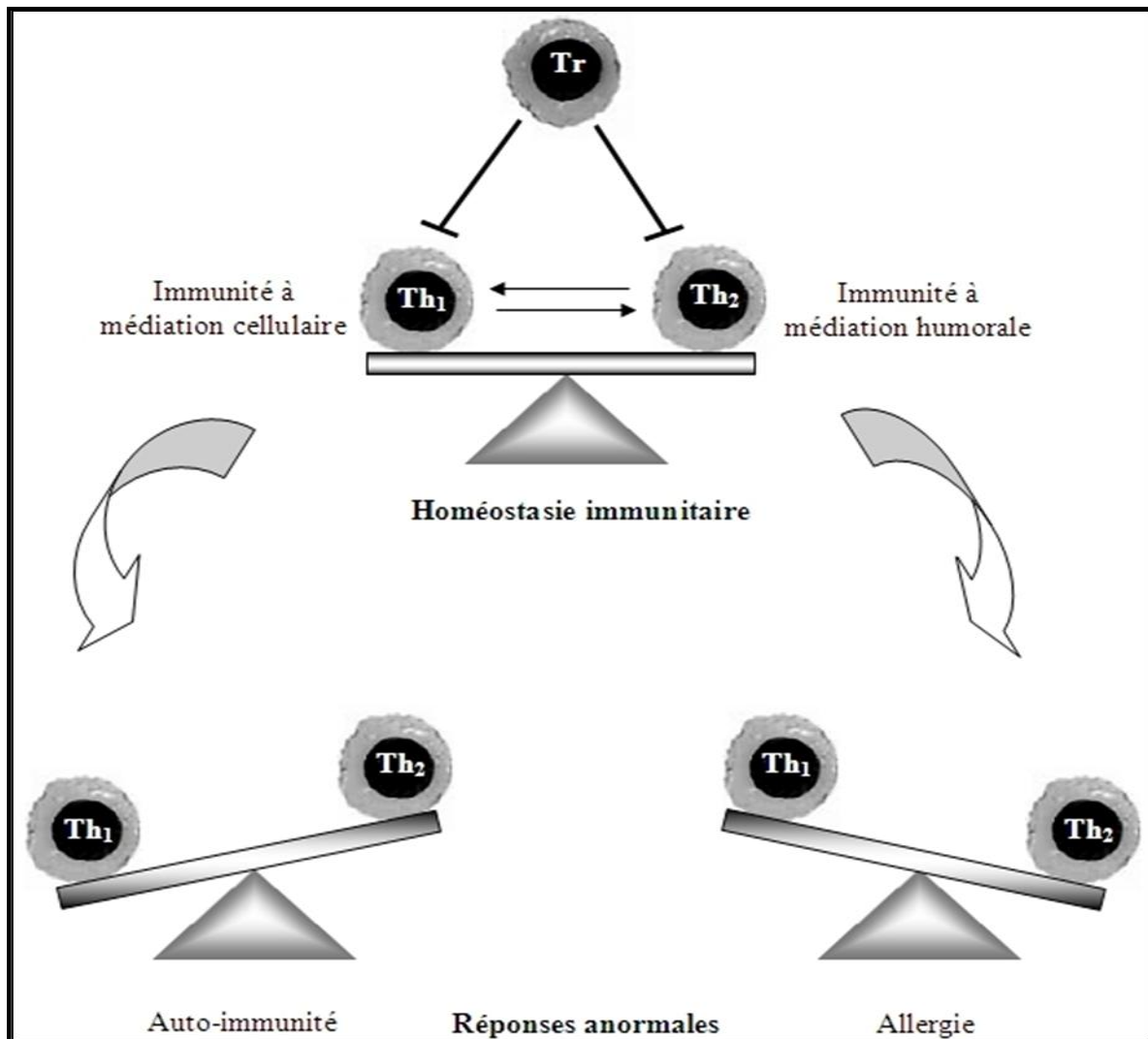
Le PTI est associé à un déséquilibre des populations LyT avec une réponse de type Th1 caractérisée par l'augmentation de l'IL-2 et de l'interféron-gamma (INF-gamma) au détriment de la réponse Th2 [31]. Le PTI est également caractérisé par un défaut d'apoptose comme le suggère le ratio intracellulaire élevé de Bcl-2, molécule anti-apoptotique et la diminution de Bax, molécule pro-apoptotique observés dans les LyT des patients atteints de PTI [31]. Ces anomalies favoriseraient l'émergence de clones T auto-réactifs qui participeraient à l'activation des LyB et la résistance à l'apoptose entretiendrait la réponse auto-immune. Il est enfin possible qu'un déficit en LyT régulateurs (LyT reg) participe à ces phénomènes même si les résultats concernant les anomalies qualitatives et quantitatives des lymphocytes T régulatrices (LyT reg) au cours du PTI sont discordants [31].

Récemment, des mécanismes de thrombopénie indépendants de ces auto-anticorps ont été identifiés. Un mécanisme de destruction plaquettaire par réponse lymphocytaire T cytotoxique a été suggéré par les travaux d'Olsson et al. Qui ont observé que des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> de patients porteurs de PTI étaient capables de détruire des plaquettes autologues dans un contexte HLA [32].



### ***b) Rôle des cytokines :***

Semple JW et All, ont remarqué, chez les patients avec PTI, l'existence prédominante du profil de cytokines favorisant le phénotype Th1 [33]. En effet, ils ont trouvé un nombre élevé de récepteurs pour l'interleukine-2 soluble (sIL-2) et d'autres comme le sVCAM-1 (soluble vascular Cell adhesion molécule-1) [34]. Par ailleurs, l'IL-2, IL-6, IFN-gamma ainsi que les facteurs de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) ont été trouvés en quantité élevée chez les patients avec PTI comparativement à la population générale. Ce profil particulier des cytokines joue un rôle important dans la physiopathologie du PTI en dictant la différenciation des cellules T en phénotype Th1 [33].



[Figure 9: Equilibre th1/ th2 \[34\]](#)

## 2. Défaut de production médullaire :

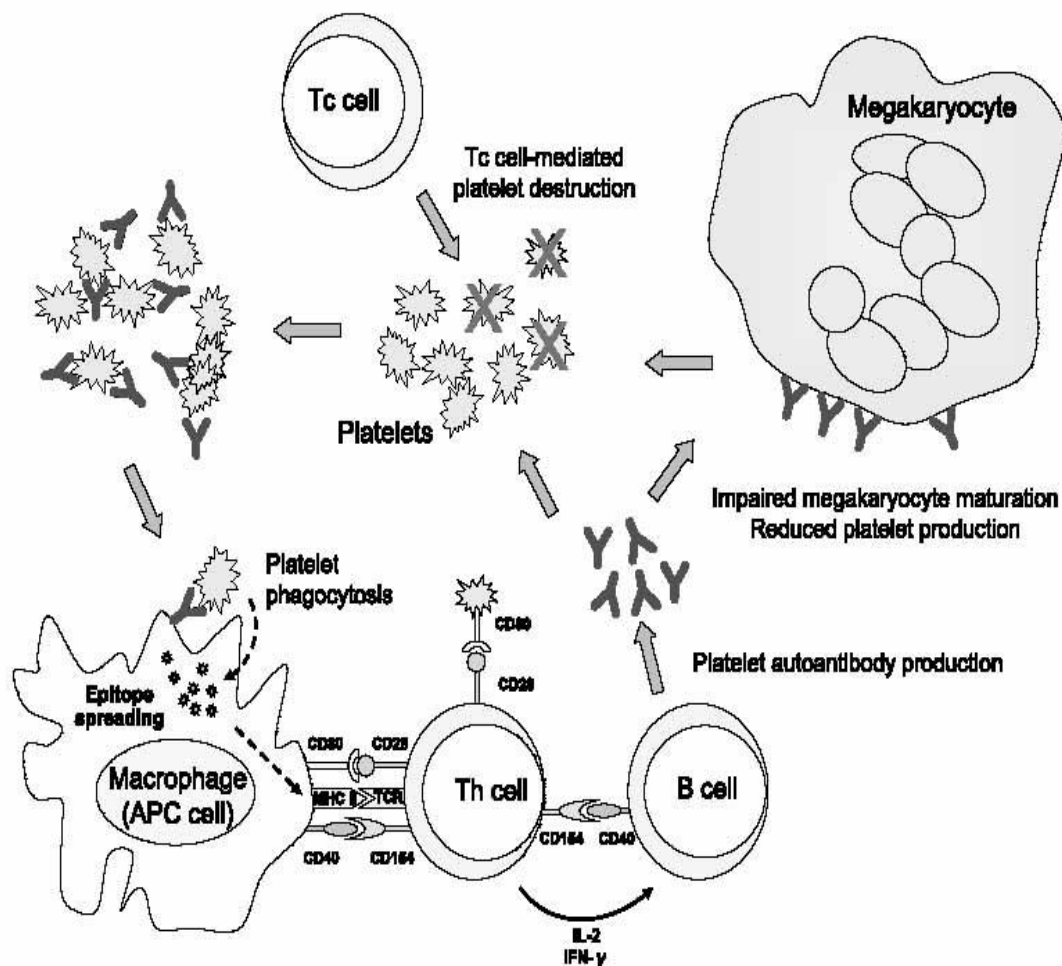
Il a longtemps été affirmé que la qualité de la mégacaryopoïèse était normale au cours du PTI, voire augmentée, comme le suggère l'examen du myélogramme. Des travaux basés sur les épreuves isotopiques et des cultures de progéniteurs mégacaryocytaires *in vitro* ont clairement démontré que la production médullaire est en fait souvent diminuée, ou en tout cas inadaptée et insuffisante par rapport à ses capacités théoriques [35].

La destruction périphérique des plaquettes liée à un dérèglement de l'immunité cellulaire et humorale a longtemps été considérée comme le mécanisme physiopathologique exclusif du PTI. Il est maintenant démontré qu'il existe également un défaut de production médullaire [36].

Un des mécanismes pouvant rendre compte de ce phénomène est une destruction des mégacaryocytes par des Ac antiplaquettes reconnaissant des épitopes exprimés précocement au cours de la thrombopoïèse. Cela a été confirmé *in vitro* grâce à des expériences montrant que le sérum de patients atteints de PTI est capable d'inhiber la pousse de progéniteurs mégacaryocytaires de moelle de témoins sains [37].

Des études isotopiques réalisées sur des biopsies médullaires prélevées chez des patients atteints de PTI ont montré également des signes marqués d'apoptose et de para-apoptose des mégacaryocytes [38]. Il a enfin été récemment montré que la destruction des plaquettes n'avait pas lieu uniquement dans la rate mais également au niveau de la moelle osseuse par un mécanisme de cytotoxicité directe par des LyT cytotoxiques [39]. Toutes ces données

suggéraient qu'une des voies thérapeutiques du PTI pourrait viser à augmenter la production médullaire des plaquettes et pas seulement éviter leur destruction périphérique par une immunomodulation. Cette hypothèse a été récemment magistralement confirmée *in vivo* par les résultats impressionnants obtenus avec l'utilisation d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) qui permettent d'augmenter le chiffre de plaquettes chez près de 80% des malades atteints de PTI chronique [40]. La fixation de la TPO sur son récepteur induit une cascade de phosphorylations aboutissant à une augmentation de la croissance des mégacaryocytes [41, 42, 43].



**Figure 10: Physiopathologie de PTI [157].**

### **3- Mécanisme de déclenchement du processus auto-immun :**

La théorie du mimétisme moléculaire a été évoquée par plusieurs auteurs pour expliquer le phénomène initiant la production des anticorps anti-plaquettes [33]. Cette théorie s'explique par le fait que les protéines de l'hôte peuvent avoir des déterminants antigéniques semblables à ceux portés par des agents pathogènes particulièrement viraux [33]. En conséquence, au cours d'une infection, la réaction immunitaire contre ces agents microbiens produit des anticorps qui ont la capacité de réagir avec des tissus de l'hôte, menant à l'inflammation, à la destruction du tissu, et à l'auto-immunité [33,44].

Souvent, il est difficile d'établir la corrélation entre l'événement déclencheur tel qu'une infection virale et le début du processus auto-immun en raison de la période exceptionnellement longue de retard qui est exigée pour le développement de l'auto-immunité [33,44].

Ainsi, les virus causant des infections latentes et persistantes peuvent provoquer une stimulation chronique des réactions auto-immunes [33].

#### **4- Prédiposition génétique et système HLA :**

Le groupe HLA-DR présents sur les cellules T, sur les cellules périphériques (monocytes) et sur les plaquettes, a été rapporté comme étant associé au PTI [45].

Le PTI à été décrit dans plusieurs familles, et même chez des jumeaux monozygotes [45,46]. En effet, une élévation du taux des allèles HLA-DRw2 et DRB1\*0410 a été notée dans certains groupes ethniques [41]. Encore plus, certains allèles comme HLA-DR4 et DRB1\*0410 ont été respectivement incriminées comme éléments prédisposant à une mauvaise ou à une bonne réponse à la corticothérapie [47]. Le groupe HLA-DRB\*1501 a été lié a une mauvaise réponse à la splénectomie [47].



*Diagnostic positif du  
purpura thrombopénique  
immunologique*



## 1- Circonstances de découverte :

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux est souvent fait de pétéchies (**figure 8**), qui correspondent à des petites taches rondes de 1 à 3 mm de diamètre, prédominant aux membres inférieurs [48,49]. Des ecchymoses spontanées ou survenant après des traumatismes minimes, des vibices (**figure 9**) [30] ainsi que des bulles hémorragiques de la cavité buccale (**figure 10**), un épistaxis volontiers bilatérale, ménométrorragies, gingivorragies spontanée ou provoquées (**figure 11**) peuvent également apparaître [30].

Les syndromes hémorragiques viscéraux font toute la gravité de la maladie mais sont rares. On les rencontre si le chiffre de plaquettes est très bas ( $< 10\text{G/L}$ ), ils sont représentés généralement par l'hématurie, les hémorragies digestives, les hémorragies rétinienne et les hémorragies méningées et/ou cérébrales [48,49].

Une découverte fortuite devant un syndrome tumoral (adénopathie, splénomégalie) ou lors d'une prise de sang faite en préopératoire ou dans une autre indication fait partie également des circonstances de découverte [2].



**Figure 11: purpura cutanéomuqueux (pétéchies et ecchymoses) [30].**



**Figure 12: Vibice (strie linéaire, purpurique ne s'effaçant pas à la vitropression au niveau d'un pli de flexion) [30].**



**Figure 13: Bulles endobuccales [30].**



**Figure 14: Gingivorrhagies spontanées du syndrome hémorragique plaquettaire [17].**

## **2- Interrogatoire et examen clinique :**

### **2-1-Interrogatoire :**

L'interrogatoire permet parfois de préciser l'ancienneté de la thrombopénie, du fait de l'existence d'antécédents de syndromes hémorragiques spontanés ou lors d'interventions chirurgicales souvent alors banales comme une extraction dentaire ou une amygdalectomie [50]. À l'inverse, l'absence de syndrome hémorragique marqué laisse penser que le malade n'était pas thrombopénique. Lorsque la date du début est inconnue, il faut considérer la thrombopénie comme aiguë et donc potentiellement spontanément curable ; seule une évolution de plus de 6 mois permet d'affirmer avec certitude le caractère chronique du PTI [50].

Il est toujours indispensable d'analyser de manière exhaustive les médicaments reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie (même en cas de prise unique) (**tableau3**).

**A-Mécanisme immunologique :**

- |                            |                    |                       |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|
| - Quinine /Quinidine.      | - Ranitidine       | - Composés arsenicaux |
| - Sulfamides               | - Cimétidine       | - Zidovudine (AZT).   |
| - Ampicilline              | - Danazol          |                       |
| - Diurétiques thiazidiques | - Procainamide     |                       |
| - Furosémide               | - Carbamazépine    |                       |
| - Chlorthalidone           | - Acétaminofène    |                       |
| - Alpha-Méthyle Dopa       | - Phénylbutazone   |                       |
| - Héparine                 | -P-Aminosalicylate |                       |
| - Digitaliques             | - Rifampicine      |                       |
| - Aspirine                 | - Acétazolamide    |                       |
| - Acide valproïque         | - Anazoline        |                       |

**B-Mécanisme non immunologique :**

- Mitomycine C, Cisplatine, Ciclosporine.

**C-Mécanisme inconnu :**

**Tableau 1: Médicaments incriminés dans le cadre d'une thrombopénie [50].**

Il faut rechercher enfin la présence de comportements à risque pour l'infection par le VIH, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des anti-phospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopécie, phlébites récidivantes) [50].

- Les Antécédents hémorragiques.
- La Numération plaquettaire antérieure.
- Les Prises médicamenteuses (tableau 2).
- Les Pathologie connue exposant au risque de thrombopénie, notamment auto-immunes.
- Episode viral récent et les facteurs de risque pour l'infection à HIV.

**Tableau 2: Tableau résumant les principaux éléments à soulever lors de l'interrogatoire[51].**

## **2-2-Examen clinique :**

L'examen physique est remarquable par sa pauvreté, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique, dont il faut apprécier l'importance, et de signes d'anémie qui en traduiraient la sévérité. Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératifs ou une infection par le VIH, et l'existence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépto-splénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme [51].

### **3-Examens paracliniques :**

Les examens paracliniques ont pour objectifs de confirmer l'origine périphérique de la thrombopénie et sa nature auto-immune et de rechercher une éventuelle étiologie à cette thrombopénie [52].

#### **3-1-Les examens biologiques indispensables :**

##### **3-1-1-L'hémogramme :**

L'hémogramme et une analyse biologique qualitative et quantitative des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, et plaquettes), s'effectue après prélèvement sanguin sur tube EDTA [52].

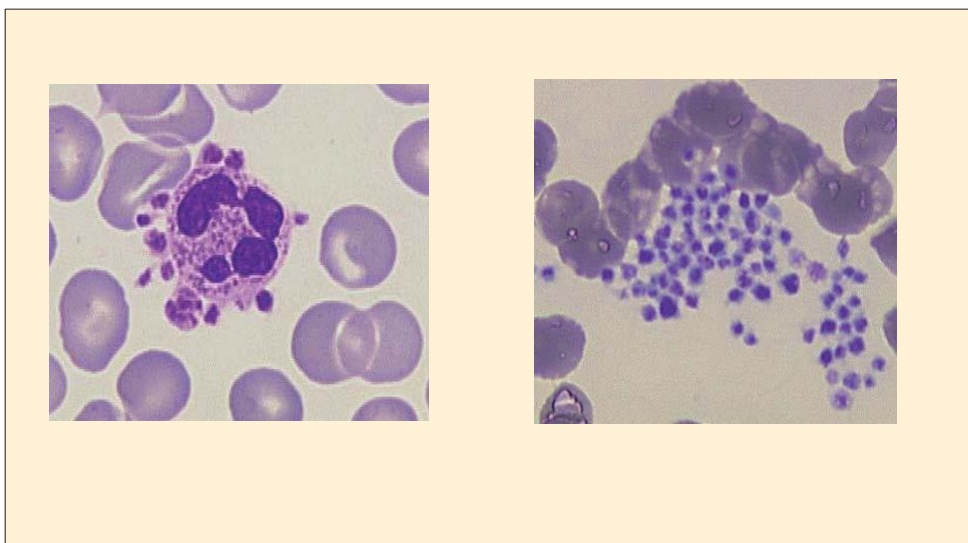
##### **➤ Numération des plaquettes [53] :**

La numération plaquettaire est un examen capital, dont les résultats influent sur les décisions d'ordre clinique et thérapeutique. Les automates d'hématologie de dernière génération ont permis d'obtenir une plus grande précision dans le comptage des plaquettes, toutefois, certaines causes d'erreur ou artéfacts sont encore possibles et ne doivent pas être méconnues [53]. Plusieurs alarmes sont prévues sur les automates et concernent généralement le nombre et la taille des plaquettes. Des petites plaquettes peuvent être prises pour des débris cellulaires. Les schizocytes ou les microcytes peuvent être confondus avec des plaquettes. Si le patient n'a aucune manifestation hémorragique ; il faut éliminer une fausse thrombopénie, cette dernière peut être due soit à une activation de la coagulation avec la présence d'un caillot ou micro caillot dans le tube de prélèvement ; soit à une agglutination artéfactuelle des plaquettes lié à



l'anticoagulant utilisé (thrombo-agglutination en EDTA) ou à l'hyperviscosité du milieu (satellitisme plaquettaire) (figure12), ou non EDTA dépendante due a des agglutinines [53].

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

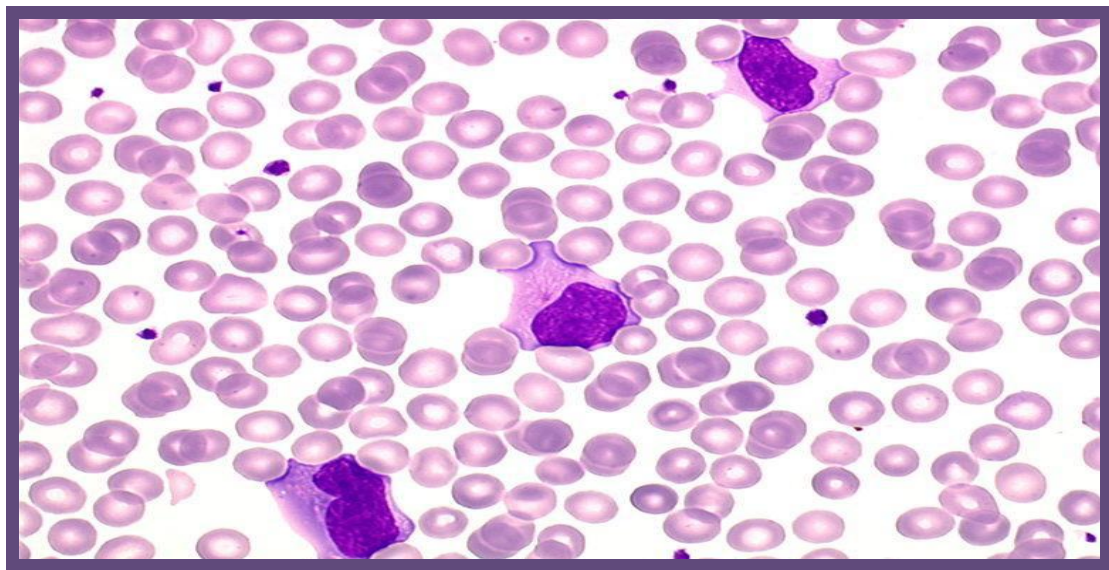


**Figure 15: Les pseudos thrombopénies, Satellitisme et Agrégats plaquettaires [55].**

➤ Les autres lignées :

Le taux d'hémoglobine est habituellement normal (13 à 17 g /dl pour l'homme, et 12 à 15 g/ dl pour la femme) sauf en cas d'anémie par carence martiale suggérant une thrombopénie ancienne du fait d'hémorragies importantes. Il n'y a en revanche pas de macrocytose orientant vers une hémolyse associée [7].

Sur le frottis sanguin, il faut rechercher un syndrome mononucléosique dans le cas d'une thrombopénie virale [54].



**Figure 16: Frottis sanguin montrant des cellules mononuclées hyper-basophiles évoquant un syndrome mononucléosique [17].**

La réalisation du frottis sanguin permettra également d'apprécier la forme, la taille et la présence éventuelle d'agrégats plaquettaires. L'analyse du frottis sanguin par l'hémobiologiste est indispensable à la recherche de schizocytes dont la présence en grand nombre orienterait vers une micro-angiopathie thrombotique ou une carence en vitamine B12, et de cellules blastiques orientant vers une leucémie aigue [7].

### 3-1-2-L'étude de l'hémostase :

Elle montre que l'on est en présence d'une insuffisance plaquettaire isolée avec allongement du TS, et irrétractilité du caillot [7]. L'étude de l'hémostase, comprenant une mesure du TP, du TCA, et le dosage du fibrinogène s'avère normale [48].

Ce bilan sera éventuellement complété par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine, lorsque l'on suspecte la présence d'une CIVD, et par une recherche d'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, surtout lorsque le TCA est allongé de manière isolée [7].

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.

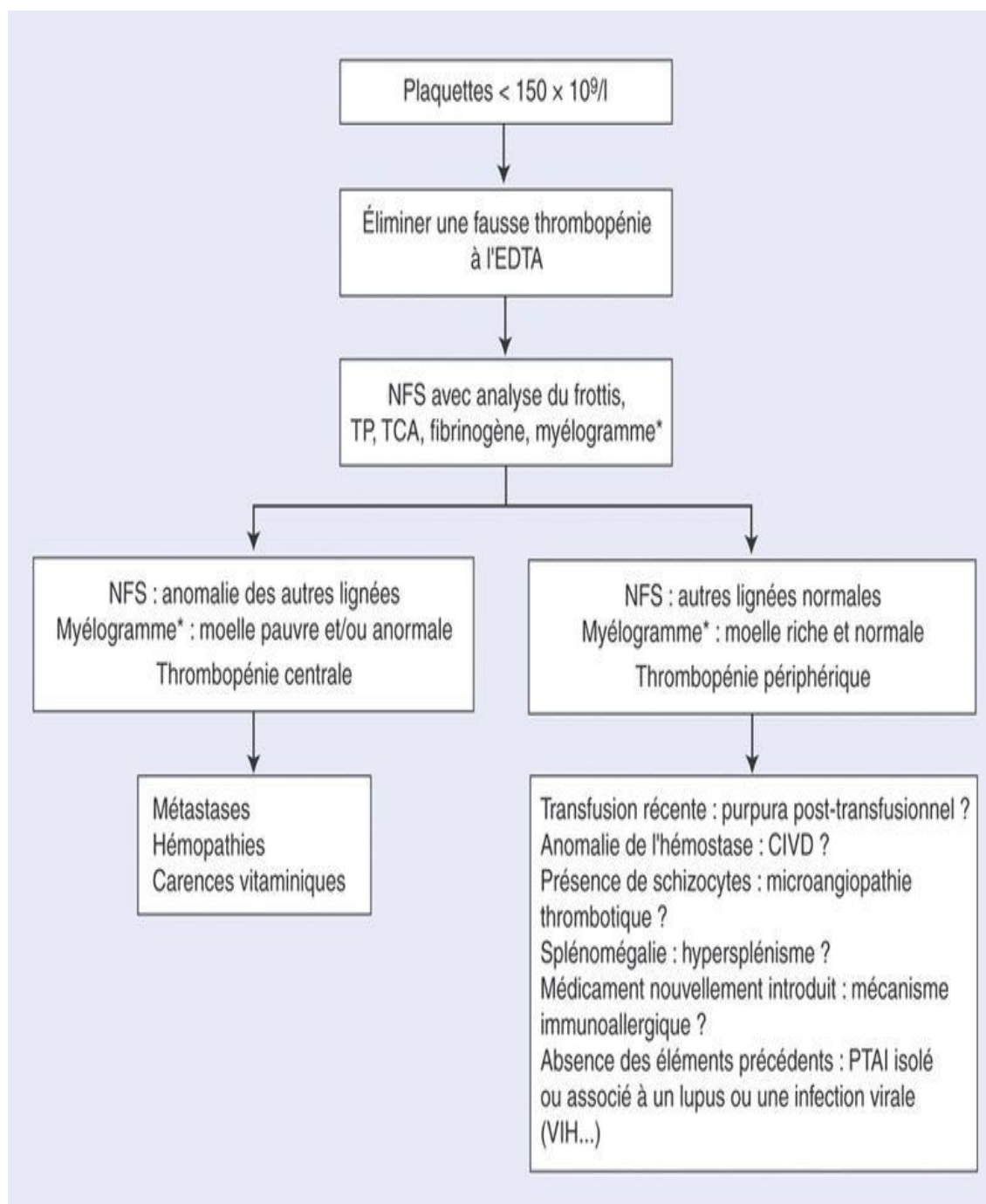
### 2-1-3-Le myélogramme :

La moelle est recueillie par ponction sternale ou iliaque postérieure et peut être réalisée sans précautions particulières, même en cas de thrombopénie profonde [41].

L'étude du myélogramme permet le plus souvent d'affirmer la nature périphérique de la thrombopénie et d'éliminer une thrombopénie centrale. Il permet d'apprécier la richesse globale médullaire, préciser le nombre de mégacaryocytes, leur morphologie et l'existence de signes de dysmégacaryopoïèse.

Dans les thrombopénies centrales, les mégacaryocytes sont en nombre diminué, voire absents, et présentent souvent des anomalies de maturation témoignant d'une dysplasie ; il existe souvent des cellules anormales (leucémiques ou métastatiques) [41].

La réalisation du myélogramme est indispensable chez l'adulte dans des situations particulières (tableau 5), quand aucun de ces points n'est présent, de nombreuses équipes ne le réalisent plus systématiquement. Chez l'enfant, il n'existe pas de consensus et certaines équipes le réservent aux tableaux atypiques ou lorsque la thrombopénie est résistante au traitement par IgIV, ou avant de proposer une corticothérapie [41,55].



**Figure 17: Démarche diagnostique en présence d'une thrombopénie [56].**

#### 2-1-4-Autres examens importants :

➤ L'examen du fond d'œil :

Il est systématique à la recherche d'hémorragie intra rétinienne témoignant d'une atteinte cérébroméningée. Il devrait être considéré comme étant un élément indissociable de l'examen physique [51].

➤ Sérologie virales :

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

Une sérologie du VIH doit être effectuée, même en l'absence de facteurs de risque évidents. En cas de suspicion de primo-infection par le VIH, la sérologie du VIH doit être couplée à une recherche d'antigénémie P24, qui se positive plus précocement [46].

➤ Le dosage pondéral des immunoglobulines (DPIG) :

Le DPIG doit être réalisé avant la mise en route d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes. S'il existe un déficit en IgA, la poursuite du traitement par immunoglobulines polyvalentes est classiquement contre indiquée du fait de la possibilité d'apparition d'anticorps anti-IgA [45].

### **3-2-Les examens non systématiques :**

#### **3-2-1-La recherche d'anticorps antiplaquettes :**

La recherche d'anticorps antiplaquettes peut être utile lorsqu'il existe un doute diagnostique, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée, car la découverte d'anticorps antiplaquettes est alors un argument supplémentaire, mais non absolu, en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie [48].

Les techniques utilisées pour rechercher les anticorps antiplaquettes permettent de mettre en évidence les anticorps présents dans le sérum du patient (test indirect) ou fixés sur les plaquettes autologues (test direct), et d'en déterminer l'isotype G, M, ou A. La première méthode décrite a été appelée test de Dixon. Les techniques maintenant utilisées sont plus simples et leur principe est proche de celui du test de Coombs érythrocytaire. Elles utilisent une antiglobuline humaine marquée, par un radio-isotope ou par un produit fluorescent [56]. Le test direct, souvent difficile à réaliser lorsque la thrombopénie est sévère ( $< 10 \text{ G/l}$ ), a une sensibilité importante (il existe néanmoins 10% de tests négatifs au cours d'authentiques PTI), et une spécificité médiocre, puisqu'il existe de nombreuses situations où le test est positif sans que la thrombopénie réponde à un mécanisme immunologique (hypergammaglobulinémie, virose, hépatopathie chronique) [56].

D'autres techniques telles que l'immunocapture (MAIPA : monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens), voire l'immunotransfert (immunoblotting), ou l'immunoprécipitation, sont en revanche très spécifiques puisqu'elles permettent de définir précisément les cibles glycoprotéiques qui expriment les épitopes reconnus par les anticorps antiplaquettes. La sensibilité

de ces techniques, dont le maniement est réservé à des laboratoires spécialisés, est cependant discutée ; elles sont utiles pour la recherche ou pour éclaircir certaines situations cliniques difficiles [56,57].

### 3-2-2-Mesure de la durée de vie des plaquettes :

La nature périphérique de la thrombopénie peut être confirmée par une mesure isotopique de la durée de vie des plaquettes. Cet examen consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (Indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. Ce test n'est pas réalisable lorsque la thrombopénie est très sévère. L'étude isotopique de la durée de vie des plaquettes est désormais exclusivement réalisée en transfusion autologue, en raison des risques de transmission d'agents infectieux inhérents à la pratique de l'allo-transfusion [58].

En cas de thrombopénie périphérique la durée de vie des plaquettes est en général raccourcie (2 j), cet examen permet également de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique), ce qui rend cet examen utile, selon certains auteurs, pour guider les indications. Surtout dans l'éventualité d'une splénectomie thérapeutique au cours des thrombopénies périphériques [58,59].

### 3-2-3-La biopsie médullaire :

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



(compression prolongée du site de ponction, voire corticothérapie préalable) [60].

#### 3-2-4-Recherche des autres anticorps :

Le PTI pouvant s'associer à d'autres maladies auto-immunes, les examens biologiques sont aussi orientés en fonction des signes cliniques d'appel, pour essayer de les documenter. Au minimum et de manière systématique, on recherche des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-Ro (SSA : syndrome sec antigène A), examens complétés par la réalisation d'un test de Coombs direct érythrocytaire en cas d'anémie [7].

La présence de ces anomalies immunologiques orienterait vers un lupus. L'intérêt de la recherche d'anticorps anti-phospholipides (anticoagulant circulant et anticorps anti-cardiolipine) est plus discuté. En effet, leur présence peut faire discuter l'existence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), au cours duquel une thrombopénie immunologique est parfois présente [61].

### **3-3- Les examens d'intérêt discuté ou de recherche :**

Certains examens pourraient en théorie être utiles au diagnostic du PTI mais ils n'ont pas cependant été suffisamment évalués. Ces examens ne sont ni standardisés, ni validés et n'ont donc actuellement pas d'application en dehors des travaux de recherche [48].

#### **Le compte des plaquettes réticulées :**

Les plaquettes réticulées, par analogie avec les réticulocytes, correspondraient à une sous-population plaquettaire particulièrement riche en acides nucléiques et de nature plus jeune. La détection des plaquettes réticulées par cytométrie en flux et l'intérêt potentiel de ce paramètre dans la détermination du mécanisme central ou périphérique d'une thrombopénie est débattue. Leur mise en évidence est délicate et leur pertinence clinique dans la stratégie diagnostique d'une thrombopénie reste discutée dans la littérature [62].

#### **Dosage de la thrombopoïétine (TPO) :**

Ce dosage est devenu très important mais n'est pas un examen de routine[56]. Il permet, *a priori*, de distinguer entre une réduction de la production des plaquettes (TPO élevé) et une augmentation de la destruction plaquettaire (TPO normale) [45,46].

#### **4-Recommandations actuelles pour le diagnostic positif de PTI :**

Le PTI survient chez un sujet antérieurement sain:

- soit un enfant (3-8 ans) (Sexe ratio=1) ; l'auto-immunité est souvent induite par une infection virale saisonnière ou une vaccination;
- soit un adulte (F/H=2/1 à 4/1) ; il s'agit d'une véritable maladie auto-immune primitive.

L'interrogatoire, l'examen clinique, la présence à l'hémogramme d'une thrombopénie isolée et vérifiée par le frottis sanguin, ainsi que l'élimination des autres causes de thrombopénie sont les éléments indispensables et suffisants pour poser le diagnostic de PTI (Evidence niveaux IIb-IV ; Grade B, C). Le myélogramme n'étant indispensable que dans certaines indications particulières (Evidence niveau III) [63].

Il est tout de même important à signaler que, malgré ces recommandations, il faut rester vigilant car, dans une forme typique sans histoire clinique évocatrice, avec une thrombopénie parfaitement isolée sur l'hémogramme et une négativité biologique du bilan sanguin, il y a toujours un risque certes faibles, mais réel de méconnaître une forme atypique d'aplasie médullaire ou de leucémie aigue débutante [63].

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

**Tableau 3: Les éléments qui portent le diagnostic au terme de PTI [63].**



*Formes cliniques et  
maladies associées au PTI*

## **1- PTI de l'enfant :**

Les formes aiguës de PTI sont l'apanage de l'enfant. Le PTI de l'enfant est dans 65-80% des cas spontanément résolutive. Son incidence chez l'enfant est de 4 pour 105 enfants âgés de 2 à 5 ans [17]. Il touche autant les filles que les garçons. Une relation avec une infection virale rhino-pharyngée et rapportée dans 2 cas sur 3 (exceptionnellement après une vaccination) [48].

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

Le début est brutal, les manifestations hémorragiques de type purpura cutanéomuqueux apparaissent [17]. La thrombopénie peut être sévère, Le risque de décès par hémorragie mortelle est inférieur à 1% [17].

Chez l'enfant, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle, en particulier si le début est précoce (avant 18 mois de vie), si la thrombopénie est modérée ou de découverte fortuite, s'il existe un contexte syndromique ou des antécédents familiaux, et si la thrombopénie ne répond pas de façon claire aux traitements de première ligne du PTI (corticoïdes, IgIV). L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes) [2].

Chez cette forme clinique particulière de l'enfant le myélogramme doit être discuté en cas d'anomalies cliniques ou hématologiques associées (voir tableau):

- ✓ Organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général,
- ✓ Anomalies des autres lignées, une anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale,
- ✓ PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV ou corticoïdes),
- ✓ Avant corticothérapie,
- ✓ Avant splénectomie.

**Tableau 4: Les cas de discussion d'un myélogramme chez l'enfant [2].**

Les examens à visée étiologique sont orientés par le contexte (recherche d'une séroconversion EBV, CMV, et d'autres recherches sérologiques). Le diagnostic reste, comme celui de l'adulte, un diagnostic d'exclusion. En période néonatale, le problème de diagnostic différentiel peut se poser avec un PTI maternelle ou une thrombopénie allo-immune [45, 63].

L'évolution est favorable en 2 à 6 semaines (exceptionnellement en plus de 6 mois) de façon spontanée ou favorisée par le traitement. Les patients sont hospitalisés si la thrombopénie est inférieure à 20 Giga/l [48].

## **2- PTI du sujet âgé :**

Le PTI survient préférentiellement chez l'adulte jeune. Possible chez les sujets âgés, la prise en charge en est plus difficile par une augmentation du risque hémorragique et des effets secondaires des traitements [46].

En effet, devant un syndrome hémorragique du sujet âgé, l'orientation se fait plus vers les atteintes centrales que périphériques notamment les leucémies, les aplasies médullaires et les syndromes myélodysplasiques [7,46]. De ce fait, la pratique d'une étude cytologique de la moelle demeure obligatoire dans la conduite diagnostique d'un PTI après l'âge de 60 ans contrairement à l'adulte jeune [7].

Sur le plan thérapeutique, comme toutes pathologies, le sujet âgé reste un terrain fragile et une prise en charge adéquate du PTI et des autres tares souvent existantes font la complexité de la prise en charge sur ce terrain [7,64].



### **3- PTI et grossesse :**

Le PTI est fréquent chez les jeunes femmes en âge de procréer et se rencontre de ce fait fréquemment au cours de la grossesse. La prévalence est estimée à 1 à 5 cas pour 1000 grossesses [41].

L'intensité de la thrombopénie (plaquettes inférieures à 50 g/l), chez une jeune femme, par ailleurs bien portante, est un argument fort en faveur d'un purpura thrombopénique auto-immun (PTI). Celui-ci peut être connu avant la grossesse, ou découvert à cette occasion. Dans tous les cas, il convient de remarquer que des manifestations hémorragiques à type de purpura cutanéomuqueux, sont exceptionnelles au cours de la grossesse, même pour des chiffres de plaquettes très abaissées à 10 ou 15 G/l. Ceci est probablement en relation avec une hypercoagulabilité secondaire à l'augmentation des facteurs de coagulation et des protéines de l'inflammation [65].

Cependant, lors d'un acte invasif (amniocentèse) ou au moment de l'accouchement, un traitement, visant l'obtention d'un chiffre de plaquettes supérieur à 80 G/l, doit être mis en place. La présence d'anticorps anti-plaquettes, ainsi que l'antécédent d'un premier-né thrombopénique signent l'existence d'un processus immun. L'antécédent d'une splénectomie dans l'enfance ou l'adolescence pour PTI doit être recherché. Ces jeunes femmes splénectomisées conservent un titre d'anticorps élevé, pouvant induire une thrombopénie néonatale, dont il faudra anticiper la survenue [41,65].

L'évolution d'un PTI stable jusqu'alors est imprévisible en cas de grossesse et un PTI peut se révéler au décours d'une grossesse [66].

La découverte d'une thrombopénie chez une femme enceinte impose d'en faire le diagnostic, selon une démarche voisine de celle adoptée en dehors de la grossesse.

Avant de retenir le diagnostic de PTI, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie gestationnelle, présente chez plus de 1% des femmes enceintes (le PTI reste 100 fois moins fréquent que la thrombopénie gestationnelle (TG) [67]). Il s'agit d'une thrombopénie toujours modérée (en règle supérieure à 70 G/l), qui n'est jamais compliquée et qui s'aggrave au cours de la grossesse. Il n'y a en règle pour ces taux de plaquettes aucun risque, ni pour la mère, ni pour l'enfant, et l'accouchement ne nécessite pas de précaution particulière. Le diagnostic est difficile car le tableau est voisin de celui d'un PTI. Et c'est parfois la survenue d'une thrombopénie néonatale, qui fait reconsidérer le diagnostic (tableau 6). PTI et TG restent ainsi largement des diagnostics d'exclusion, en l'absence de tests immunologiques suffisamment informatifs [65].

|                               | PTI                                       | TG                                        |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Thrombopénie                  | Modérée à sévère                          | Modérée                                   |
| Mode de survenue              | Le plus souvent antérieure à la grossesse | Tardive, surtout 3 <sup>e</sup> trimestre |
| Correction après accouchement | Non                                       | Oui                                       |
| Hémorragie                    | ±                                         | Non                                       |
| Thrombopénie néonatale        | 10%                                       | Non                                       |

**Tableau5 : Éléments du diagnostic différentiel entre purpura thrombopénique auto-immun (PTI) et thrombopénie gestationnelle (TG) [67].**

Au cours de la grossesse, le passage transplacentaire de l'auto-anticorps maternels peut provoquer une atteinte fœtale ou néonatale dans 40% des cas. Celle-ci est imprévisible (aucun paramètre maternel n'est prédictif ni la numération plaquettaire, ni les anticorps fixés sur les plaquettes, ni la présence d'anticorps circulants, sauf l'antécédent de splénectomie ou de thrombopénie sévère pendant la grossesse). Chez les multipares, les numérations plaquettaires des enfants précédents sont de bons éléments prédictifs d'une possible atteinte fœtale si l'état maternel n'a pas évolué. La thrombopénie fœtale peut survenir dès la 21<sup>ème</sup> semaine de gestation, elle apparaît moins grave que celle rencontrée dans l'alloimmunisation materno-fœtale. Les anticorps maternels peuvent parfois induire une thrombopathie associée. Peu d'hémorragies *in utero* sont décrites (1-3% d'hémorragies intracrâniennes) [65,66].

Les risques hémorragiques sont surtout présents au cours de l'accouchement s'ils surviennent des complications obstétricales. La thrombopénie néonatale peut être présente dès la naissance ou retardée. Elle est souvent modérée (< 50 G/l dans 15-20% des cas). Et a un nadir aux 3ème au 5ème jours de vie et peut durer plusieurs semaines [67].

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>1- Gestationnelle</b>                                |
| <b>2- Auto-immune :</b>                                 |
| * Purpura thrombopénique immunologique                  |
| * Lupus érythémateux disséminé                          |
| * syndrome des antiphospholipides, autres connectivites |
| * maladie VIH, hépatite                                 |
| <b>3- Obstétricale :</b>                                |
| <b>4- Coagulation intravasculaire disséminée</b>        |
| <b>5- Micro angiopathie thrombotique :</b>              |
| * prééclampsie                                          |
| * HELLP syndrome                                        |
| * purpura thrombotique thrombocytopénique               |
| <b>6- Centrale :</b>                                    |
| * héréditaire                                           |
| * leucémie, lymphome                                    |
| * médicaments                                           |

**Tableau 6 : Les principales causes de thrombopénie maternelle au cours de la grossesse[68].**

#### **4- PTI et syndrome des anti-phospholipides:**

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) se caractérise par des complications thromboemboliques et obstétricales associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides (aaPL). Ces anticorps sont de deux types :

- ❖ anticorps de type antiprothrombinase ou anticoagulant circulant de type lupique. Ce sont des Ig qui prolongent in vitro un ou plusieurs tests de coagulation dépendants des phospholipides. Ces anticorps ont été initialement décrits chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique, puis dans d'autres maladies auto-immunes ou en dehors de toute maladie sous-jacente détectable. Ils ne prédisposent pas aux hémorragies mais à un risque accru de thromboses ou de pertes fœtales répétées. Sa détection passe par la réalisation d'un TCA mais aussi par l'étude du temps de thromboplastine dilué au 1/500 (TTD) [17].
- ❖ anticorps anticardiolipine : Les anticorps anticardiolipine sont recherchés par un test ELISA. On en rapproche les anticorps responsables de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL+, TPHA et IF négatifs) (la cardiolipine est un des constituants de la réaction VDRL). Il s'agit d'IgG et/ou IgM (ou IgA) spécifiques non pas des phospholipides mais de protéines associées aux phospholipides comme la  $\beta$ -2 glycoprotéine 1 ou la prothrombine. [17,61].

Les cibles épitopique reconnues par ces anticorps semblent en fait le plus souvent exprimées par un complexe formé par des phospholipides associés à une protéine, souvent alors la  $\beta$ 2 GPI. Le SAPL peut être associé à un lupus (SAPL secondaire) ou isolé (SAPL primaire) [17]. La thrombopénie, parfois sévère,

constituait initialement l'un des critères diagnostiques du syndrome mais n'a pas été retenue dans les dernières classifications [17].

Il est admis que le mécanisme de la thrombopénie est périphérique et immunologique, car la moelle osseuse est normale et riche en mégacaryocytes ; il existe fréquemment une augmentation des IgG associées aux plaquettes ; le bilan ne montre pas d'argument en faveur d'une consommation ou d'un trouble de la répartition, et les traitements habituellement proposés en cas de thrombopénie immunologique se sont occasionnellement montrés efficaces. Sa cause est en revanche discutée et les différentes études publiées aboutissent à des résultats contradictoires ; pour certains la thrombopénie serait directement imputable aux anticorps antiphospholipides, alors que pour d'autres elle serait due à la présence d'anticorps anti-plaquettes distincts, dirigés non pas contre des structures phospholipidiques mais contre des antigènes exprimés par les glycoprotéines spécifiques de la plaquette [61].

|                                                                                                                                                                | <b>PTAI</b>                                                                                                                                                  | <b>SAPL</b>                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Epidémiologie</b><br><b>Enfant/adulte</b><br><br><b>Age</b><br><b>Sexe (adulte)</b>                                                                         | <b>Enfant : PTI aigu 80%</b><br><b>Adulte : le plus souvent PTI chronique.</b><br><br><b>Plusieurs pics : enfants et Femmes jeunes</b><br><b>F &gt; M</b>    | <b>Enfant : aaPL souvent transitoires</b><br><br><b>Adulte : SAPL primaires et secondaires</b><br><b>Femmes jeunes et patients âgés</b><br><b>F &gt; M</b> |
| <b>Biologie</b><br><b>Thrombopénie aaPL</b><br><b>Anticorps antiplaquettes (MAIPA)</b>                                                                         | <b>100(par définition)</b><br><b>31-73%</b><br><b>75%</b>                                                                                                    | <b>20-30%</b><br><b>100% (par définition)</b><br><b>38-68% des SAPL</b><br><b>55-100% des SAPL avec thrombopénie</b>                                       |
| <b>Manifestations cliniques</b><br><b>Syndrome hémorragique</b><br><b>Thromboses</b><br><b>Evolution du SAPL vers PTI</b><br><b>Evolution du PTI vers SAPL</b> | <b>Relativement fréquent, fonction principalement de la sévérité de la thrombopénie</b><br><b>Rare sauf présence d'aaPL</b><br><b>45% si présence d'aaPL</b> | <b>Exceptionnel</b><br><b>Fréquence artérielle et/ou veineuse</b><br><b>Inhabituelle, mais aggravation possible de la thrombopénie</b>                     |

**Tableau 7 : Le PTI et le SAPL : les similitudes et les différences [17].**

## **5- PTI et lupus :**

La coexistence d'un PTI et d'une connectivite, en particulier d'un lupus érythémateux disséminé, est possible. La fréquence de l'association a conduit à inclure la thrombopénie immunologique dans la série des critères diagnostiques de lupus de l'American Rheumatism Association. La thrombopénie survient souvent au cours de l'évolution du lupus mais il existe des formes hématologiques où la thrombopénie est au premier plan et peut révéler la. Elle est alors souvent associée à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) [69].

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

La physiopathologie de la thrombopénie du lupus fait l'objet de controverses non résolues. La destruction immunologique des plaquettes semble due à la fixation spécifique d'anticorps anti-plaquettes reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire, de manière analogue à ce qui est observé au cours du PTI [70].

Plus récemment, il a été suggéré que des anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine pourraient jouer un rôle [71].



## **6- PTI et viroses :**

Plusieurs viroses sont responsables de thrombopénies. Il s'agit notamment de VIH, HVB /C, CMV, EBV, dont la recherche sérologique devant tout PTI est recommandée [45].

Les infections rhino-pharyngées, les angines hivernales ou printanières, moins souvent la rubéole, la rougeole, la varicelle, les gastroentérites virales, peuvent être, également, incriminées [7,9].

Le mécanisme immunologique de destruction plaquettaire est le plus souvent mis en cause ; la fixation non spécifique, à la surface des plaquettes, de complexes immuns contenant des particules virales, expression d'antigènes viraux sur la membrane plaquettaire secondaire à une infection des mégacaryocytes, ou encore l'induction d'un phénomène d'auto-immunité [7] semble être responsable de ce mécanisme. Une place particulière doit être réservée à l'infection par le VIH et HVC [7].

### **6-1-PTI et VIH :**

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

La thrombopénie peut être centrale, par défaut de production, en particulier à un stade avancé de l'infection. Les causes en sont multiples et souvent intriquées ; infections opportunistes, infiltration de la moelle par un lymphome, toxicité des médicaments en particulier antiparasitaires ou

antiviraux[72]. Les thrombopénies centrales peuvent également être secondaires à une toxicité médullaire du VIH, qui entraîne une perturbation des mécanismes de régulation de l'hématopoïèse, peut-être par le biais d'un défaut de synthèse des facteurs de croissance hématopoïétiques par le microenvironnement médullaire [72].

Thrombopénie peut également être d'origine périphérique immunologique. Bien que volontiers observée à un stade précoce de la maladie, la thrombopénie immunologique peut survenir à tous les stades de la maladie. Le traitement précoce des patients infectés par le VIH explique probablement la diminution de sa fréquence. Parfois, elle révèle l'infection par le VIH, ce qui justifie qu'une sérologie soit systématiquement proposée en présence d'une thrombopénie immunologique, après en avoir averti le patient et avec son accord. L'existence d'une thrombopénie périphérique immunologique ne constitue pas un facteur évolutif aggravant de la maladie VIH. Son mécanisme est discuté. Elle pourrait être secondaire à la fixation non spécifique sur la plaquette de complexes immuns qui pourraient contenir des anticorps anti-VIH. D'autres données suggèrent qu'il pourrait exister une réactivité croisée des anticorps dirigés contre une glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la GP120, et une glycoprotéine de la membrane plaquettaire, la GPIIIa [72].

La démarche diagnostique à adopter lors de la survenue d'une thrombopénie chez un patient infecté par le VIH est comparable à celle proposée au cours du PTI, en se souvenant que les mécanismes périphérique et central coexistent souvent chez un même patient, l'un et l'autre prédominant selon les stades évolutifs de la maladie due au VIH. et donc l'existence de l'infection à VIH, au cours du PTI ne semble pas modifier le pronostic quant à l'évolution

vers le SIDA [7]. En fait, l'existence du PTI dans l'histoire évolutive de l'infection à VIH, classe l'infection à VIH dans le stade B de la classification de l'infection à VIH (1993) [41].

### **6-2-PTI et Hépatite C :**

Les liens éventuels entre l'infection par le VHC et la survenue d'un PTI sont discutés [73]. Dans des études menées principalement dans des populations hispano-américaines ou asiatiques, la prévalence de l'infection par le VHC serait plus élevée chez les patients atteints de PTI que celle observée dans la population générale. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les séries européennes [73]. Ces différences pourraient être liées au fait qu'il est difficile, devant une thrombopénie associée à une infection par le VHC, de faire la part de ce qui pourrait être lié à un éventuel mécanisme immunologique auto-immun ou à un déficit de production médullaire par défaut de synthèse de thrombopoïétine, à l'importance de la fibrose hépatique ou à une séquestration splénique des plaquettes secondaire à l'hypertension portale [73].

## **7-PTI et *helicobacter pylori* :**

*Helicobacter pylori* est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. De nombreuses manifestations extradigestives ont été rapportées à l'infection par *Helicobacter*, parmi lesquelles le PTI [73].

Une équipe italienne a aussi décrit il y a une dizaine d'années la correction de la thrombopénie et la disparition des anticorps anti-plaquettes chez des patients atteints de PTI après éradication d'une infection par *Helicobacter pylori*. Depuis lors, près d'une trentaine d'études ont été menées et ont abouti à des résultats contradictoires. Un lien fort entre l'infection par *Helicobacter pylori* et la survenue d'un PTI a été mis en évidence dans des études japonaises et italiennes. Ce lien pourrait être lié à un phénomène de mimétisme moléculaire [73].

Certains anticorps anti-*Helicobacter*, notamment anti-CagA, pourraient reconnaître certains déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires. Des résultats négatifs ont cependant été rapportés dans des études françaises, américaines et espagnoles sans qu'aucune donnée génétique ou bactériologique convaincante ne puisse expliquer ces résultats discordant [74].

## **8-PTI et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

L'association des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires de l'intestin est bien connue [75]. L'anémie hémolytique auto-immune dans la maladie de Crohn a été décrite par certains auteurs, mais l'association PTI maladie de Crohn ne semble pas être aussi fréquente [75].

La prévalence de cette association est estimée à 0,1%- 0,48% [75]. Le PTI a été considéré comme étant une manifestation extra-digestive auto-immune de la maladie de Crohn. Certains traitements de la maladie de Crohn sont potentiellement thrombopénisants. Ces traitements doivent être menés avec beaucoup de précaution en cas d'association avec un PTI [75].

## **9- PTI et anémie hémolytique auto-immune :**

Cette association est connue sous le nom de syndrome d'Evans [7]. L'évolution chronique est grave, la corticothérapie et la splénectomie sont efficaces [8]. La recherche d'un lupus érythémateux disséminé ou d'une hémopathie doit être systématique devant tout syndrome d'Evans [7].

## **10-PTI et syndromes lymphoprolifératifs :**

Au cours des syndromes lymphoprolifératifs, une thrombopénie immune peut être notée dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les myélomes, la maladie de Waldenstrom, la lymphadénopathie angio-immunoplasique, l'histiocytose maligne. La thrombopénie peut être révélatrice de ces affections. Elle peut en modifier l'attitude thérapeutique ou le pronostic [31].

## **11-Autres :**

D'autres associations ont été décrites dans la littérature. Leur mécanisme n'est pas, encore, très bien élucidé (Les maladies thyroïdiennes : maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, Spondylarthrite ankylosante, Fibrose péri sinusoidale) [7].



*Diagnostic différentiel de  
purpura thrombopénique  
immunologique*

Le diagnostic de PTI constitue un diagnostic d'exclusion. Aucun test ne permettant d'en affirmer le diagnostic. Le diagnostic de certitude repose sur un faisceau d'arguments [2]. Il faudra donc éliminer d'abord les purpuras vasculaires, purpuras thrombopathiques, et par la suite les autres causes de thrombopénie [62].

|                      | <b>Splénomégalie<br/>Adénopathies</b> | <b>Hémostase</b>                           | <b>Schizocytes ?</b> | <b>Anomalie des<br/>autres lignées</b> | <b>Myélogramme</b> |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|--------------------|
| <b>Centrale</b>      | Possible                              | Nle (ou CIVD)                              | Non le plus souvent  | OUI +++                                | ANORMAL            |
| <b>Consommation</b>  | Possible                              | CIVD                                       | Oui si MAT           | Variable                               | Normal             |
| <b>Séquestration</b> | Oui<br>(grosse rate)                  | Nle ou<br>insuffisance<br>hépatocellulaire | Non                  | OUI +++                                | Normal             |
| <b>Immunologique</b> | Non le plus souvent                   | Normale +++                                | NON +++              | NON +++                                | NORMAL             |

**Tableau 8 : diagnostic différentiel des différentes thrombopénies [48].**



## 1-Les Purpuras vasculaires :

Ils ont un caractère palpable et infiltré, le plus souvent pétéchial. Il n'y a pas de thrombopénie et les tests de coagulation sont normaux. Il peut s'agir d'un purpura par fragilité vasculaire, d'une angiodermite purpurique pigmenté, d'une vascularite ou parfois d'un *purpura fulminans* (**Tableau 8**) [45,64].

- **Purpura vasculaire inflammatoire**

- Purpura allergique ou Purpura rhumatoïde de Schönlein Hénoch :
  - les jeunes femmes,
  - purpura déclive associé à des arthralgies et à des douleurs abdominales
  - son évolution est aiguë et bénigne (parfois glomérulonéphrite)
- Purpura infectieux :
  - syndrome malin des maladies infectieuses avec des septicémies
  - méningocoque +++ tout purpura fébrile enfant=> *purpura fulminans*
- Dysprotidémies :
  - purpura dysglobulinémique de Waldenström : un taux IgG ou IgM élevé et une lymphopathie ou collagénose.
  - purpura cryoglobulinémique

- **Purpura vasculaire non inflammatoire**

- Purpura de Bateman (une fragilité capillaire excessive)
  - mains des vieillards hypertendus et diabétiques ainsi en cas d'hypercorticisme.
- Purpura héréditaire (constitutionnelle).
- Purpura annulaire.
- Syndrome de Gardner Diamond.

**Tableau 9: purpura vasculaire inflammatoire et non inflammatoire [82].**



**Purpura *Fulminans***



**Purpura vasculaire**



**Purpura hyperglobulinémique**



**Purpura de Bateman**

**Figure 18: photos de quelques purpuras à écarter [32]**

## **2- Les purpuras thrombopathiques [7] :**

Il ne présente pas de particularité clinique par rapport au purpura thrombopénique. C'est une anomalie qualitative, constitutionnelle ou acquise des plaquettes [45].

### Thrombopathies constitutionnelles [64] :

- Thrombasténie héréditaire ou pseudo-hémophilie héréditaire de Frank ou appelé aussi Glanzmann. C'est un déficit d'agrégation plaquettaire due à un déficit en GP IIb IIIa (récepteur de fibrinogène).
- Syndrome de Bernard et Soulier ou dystrophie thrombocytaire c'est un déficit d'agrégation plaquettaire due à un déficit en GP Ib (récepteur de facteur de Willebrand).
- Syndrome des plaquettes grises ou maladie du pool vide.

### Thrombopathies acquises [64] :

On l'est trouve au cours des maladies suivantes (cirrhoses, urémie, myélome multiple et les syndromes myéloprolifératifs, cardiopathie cyanogène, et après la prise de certains médicaments (Antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens....)).

### **3- Les autres causes de thrombopénie :**

#### **3-1- une thrombopénie centrale :**

Le diagnostic de thrombopénie centrale est habituellement facilement éliminé devant l'absence d'anomalies des autres lignées sanguines et sur les données du myélogramme. Parmi elles, certaines thrombopénies congénitales sont cependant quelquefois difficiles à identifier. Celles-ci s'accompagnent habituellement d'une macrocytose des plaquettes qui, en l'absence d'anomalies grossières de leur morphologie, doit faire évoquer le diagnostic [76].

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

L'anomalie de May-Hegglin est parfois plus difficile à identifier ; le diagnostic est évoqué en présence d'inclusions caractéristiques dans les polynucléaires neutrophiles, appelées corps de Döhle. Elle s'intègre dans le cadre plus large des thrombopénies constitutionnelles liées à une mutation du gène MYH9 et qui associent à des degrés divers une atteinte cochléaire (surdité de perception), oculaire (cataracte) et rénale [76,77].

La difficulté essentielle réside dans la reconnaissance de thrombopénies congénitales mal classées, qui peuvent simuler un PTI. Le diagnostic doit toujours être évoqué lorsque la thrombopénie est relativement modérée (30 à 80 G/l), qu'il existe une macrocytose plaquettaire et surtout que l'interrogatoire retrouve un syndrome hémorragique présent depuis l'enfance et la notion de thrombopénie chez les parents ou les frères et sœurs [77].

C'est souvent l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes qui permet le diagnostic, ce qui évite la prescription des traitements médicaux ou chirurgicaux habituellement proposés au cours du PTI et totalement inefficaces dans ce cas. Une place à part doit enfin être faite, au sein des thrombopénies centrales, à la carence aiguë en folates, qui peut se traduire par une thrombopénie isolée d'installation brutale dont elle peut être le premier signe. Elle survient souvent dans un contexte de réanimation lourde [78,79].

### **3-2-les autres thrombopénies périphériques :**

#### **Les thrombopénies par consommation :**

Les thrombopénies par consommation sont observées au cours des CIVD et des Microangiopathies thrombotiques. Les CIVD sont caractérisées par une thrombopénie avec abaissement du taux de la prothrombine (TP) et chute du fibrinogène (taux est souvent inférieur à 1 g/l). Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine et par une augmentation du taux des D-dimères. La CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur ; sepsis grave, cancer, pathologies obstétricales, leucémie aiguë myéloïde à promyélocytes, accident d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire [76].

On regroupe sous le terme de Microangiopathies thrombotiques le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschcowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ; on en rapproche le syndrome Haemolysis Elevated liver enzyme Low Platelet Count (HELLP), qui est une forme grave de toxémie gravidique associant éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique [77,80,81,82].

### **Les thrombopénies par séquestration :**

Les volumineuses splénomégalias génèrent un hypersplénisme. Les thrombopénies dans ce contexte sont en général modérées : 50 à 150 G/L. Elles sont en général associées à une neutropénie ou une anémie par hémodilution. La durée de vie des plaquettes est normale [62].

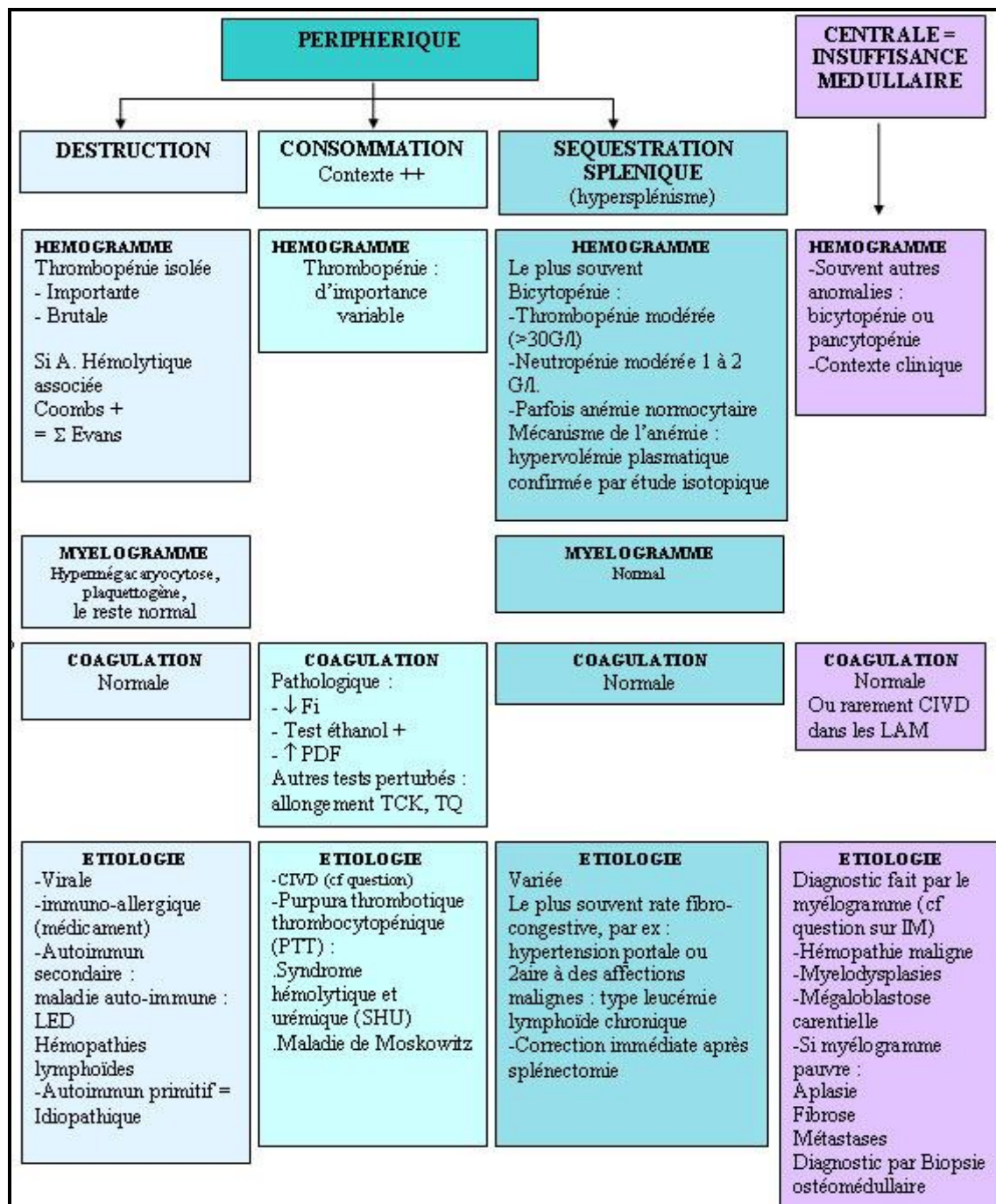
### **Les autres thrombopénies immunologiques :**

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

Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peut entraîner l'émergence d'allo-anticorps anti-plaquettes. Ces allo-anticorps peuvent être responsables de thrombopénies néonatales (il n'en sera pas question ici), ou d'un purpura post-transfusionnel [83].

Les thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse sont dues à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament incriminé. Elles surviennent habituellement brutalement, sont sévères et souvent associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en règle en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable (tableau 2) [83].

Une place à part doit être faite aux thrombopénies induites par l'héparine, dont le mécanisme est également immuno-allergiques, mais les caractéristiques cliniques très différentes. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisé, et s'installent dans les formes sévères 10 à 25 jours après le début du traitement. La thrombopénie est souvent inférieure à 50 G/l et l'originalité du syndrome provient de la survenue fréquente de complications sous forme de thromboses artérielles ou veineuses souvent graves, alors que les complications hémorragiques sont en revanche rares. La gravité potentielle du syndrome doit faire discuter l'arrêt du médicament devant toute thrombopénie survenant au décours d'un traitement par héparine. Une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire par différentes techniques qui permettent de mettre en évidence l'anticorps antiplaquettes héparine-dépendant en présence du facteur 4 plaquettaire (anticorps anti-PF4) [84].



**Figure 19: diagnostic différentiel devant une thrombopénie [85].**





*Evolution et pronostic*

## 1 – Evolution :

L'histoire naturelle du PTI de l'adulte diffère des formes pédiatriques. Contrairement à ces dernières, qui ne se chronicisent que dans 25% des cas, et où la normalisation totale et spontanée du taux de plaquettes est fréquente, l'adulte présente un taux de rémission complète spontanée faible (estimé entre 5 et 10% [86, 87]). Ces rémissions sont de plus imprévisibles [86,87].

Cependant, une majorité de patients maintient spontanément un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L sans manifestation hémorragique [87], ce qui leur permet d'avoir une survie superposable à celle de la population générale. À l'inverse, les patients en dessous de 30 G/L ont une mortalité multipliée par quatre par rapport aux sujets sains de même âge, du fait, pour part égale, d'événements hémorragiques (1,5-4% événements/an) et infectieux. Le risque hémorragique augmente avec l'âge (0,4, 1,2 et 13% par an à moins de 40, entre 40 et 60 et plus de 60 ans, respectivement) et est inversement corrélé au taux de plaquettes [87].

L'évolution à long terme des patients présentant une thrombopénie modérée ( $> 100$  G/L), dont l'étiologie et la signification restent parfois indéterminées [84,88], demeure mal connue, mais pourrait nécessiter une surveillance régulière, du fait d'un risque accru d'évolution vers un authentique PTI [89].

Il y'a en effet, deux formes majeures de PTI :

### **1.1. Les PTI aigus :**

Très fréquent chez l'enfant (80% des cas), il se déclare le plus souvent quelques jours à quelques semaines après une infection virale accompagnée d'un exanthème ou d'une infection des voies respiratoires supérieures (exceptionnellement après une vaccination). La guérison spontanée s'observe en règle en 2 à 6 semaines, exceptionnellement en plus de 6 mois [22]

### **1.2. Les PTI chroniques :**

Les purpuras chroniques est l'apanage de formes adultes dont on ne peut porter le diagnostic de certitude qu'après au moins six mois d'évolution, justifiant de l'accumulation des traitements en raison du risque encouru par la profonde thrombopénie, mais dont on sait cependant que des guérisons spontanées, prolongées ou même, définitives peuvent survenir, en dehors de tout traitements, plusieurs années après le diagnostic.

Cependant , cette évolution reste rare, et le plus souvent la thrombopénie persiste ou s'aggrave, la notion de guérison d'un PTI chronique est et en fait discutable, car bien souvent il ne s'agit que d'une rémission , caractérisé par un chiffre de plaquettes normal, mais avec persistance du processus de destruction immunologique des plaquettes compensée par une augmentation de la production plaquettaire, les patients sont alors particulièrement exposés à la décompensation de leur thrombopénie lors de tout stress pouvant augmenter la destruction des plaquettes ou diminuer leur production : carence vitaminique, vaccinations, infections virales ..... A son extrême, ce syndrome est dénommé purpura thrombopénique intermittent, en sachant que quelque fois cependant

l'épisode thrombopénique profond ne guérit pas spontanément et la maladie devient un authentique purpura chronique [48].

### **1.3. Les PTI chroniques réfractaires :**

Le PTI chronique est dit «réfractaire» ( $<30.000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>) s'il est résistant aux différents traitements, en particulier à la splénectomie. C'est dans ces rares cas (moins de 10% des patients) qu'il existe une surmortalité par rapport à la population générale. Une intensification thérapeutique, et en particulier le recours à des traitements immunosuppresseurs, peut alors être justifiée [22, 48,51].

## **2-Pronostic :**

Plusieurs scores pronostiques du risque hémorragique ont été proposés afin, notamment, d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une intervention thérapeutique rapidement efficace à la phase aiguë de la maladie. Ainsi, le PTI chronique de l'adulte est une maladie relativement bénigne pour une majorité de patients, tandis que le traitement du sous-groupe des PTI réfractaires, qui compte pour un dixième des patients, reste encore un enjeu thérapeutique [90, 91, 92].

Le caractère habituellement bénin de la maladie marqué par la grande fréquence des guérisons et la tolérance clinique le plus souvent excellente des thrombopénies même sévères rend difficile l'appréciation du pronostic global des PTI. Il semble établi que le pronostic de la maladie est fonction des facteurs suivants :

- l'intensité de la thrombopénie ;
- la durée de la thrombopénie ;
- l'efficacité du traitement ;
- la tolérance de la thrombopénie qui est d'autant meilleure que la thrombopénie s'installe lentement, qu'il n'existe pas d'anémie, que le sujet est jeune et qu'il n'existe pas de lésions sous-jacentes pouvant favoriser un syndrome hémorragique [48].



# *Traitement*

## **1- Principe et objectifs thérapeutiques :**

Le PTI est une maladie bénigne dont la mortalité globale est voisine de 2 à 3% [93]. Le traitement du PTI répond à quelques règles générales ; un traitement médicamenteux ou chirurgical n'est indiqué qu'en présence d'une complication hémorragique, d'un risque élevé d'hémorragie ou d'une thrombopénie sévère. Il s'agit d'un traitement par paliers (en privilégiant d'abord les médicaments ayant le moins d'effets secondaires), limité dans le temps sauf en cas de persistance d'une thrombopénie sévère ou symptomatique [94].

Les objectifs du traitement varient selon le stade de la maladie [55] ; à la phase aiguë consiste à augmenter rapidement le chiffre de plaquettes, même de façon temporaire, afin d'éviter les saignements et en attendant une guérison spontanée. Dans le PTI, le but du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au minimum au delà d'un seuil de 30 à 50 G/l [55].

En 3<sup>e</sup> intention, l'utilisation de la Dapsone et le Danazol connaît un second souffle. A ce stade, l'objectif des traitements est l'obtention durable d'un chiffre plaquettaire  $> 30$  G/l, afin de mettre à l'abri le patient d'une complication hémorragique grave [6, 8, 9].

Et enfin, la prise en charge du PTI chronique réfractaire relève de thérapeutiques innovantes en cours de développement qui semblent prometteuses [6, 10, 11].

## **2- Moyens thérapeutiques :**

### **2-1- Corticoïdes :**

La corticothérapie est souvent utilisée en première intention au cours du PTI [95]. Leur mode d'action est mal connu. Ils entraînent dans un certains nombre de cas une augmentation du taux de plaquettes en inhibant la synthèse des auto-anticorps anti-plaquettes. Chez d'autres patients, ils limitent ou font disparaître le saignement même en dehors de l'ascension du taux plaquettaire. Cette action hémostatique isolée est généralement attribuée à une action directe sur la résistance capillaire [96].

La corticothérapie est habituellement administrée à pleine dose pendant 3 semaines, puis interrompue en quelques jours. L'administration de la corticothérapie sur une longue période est inutile, car lorsqu'il existe une cortico-dépendance, celle-ci est habituellement observée avec une posologie élevée incompatible avec la poursuite prolongée du traitement. Une rechute survient fréquemment à l'arrêt de la corticothérapie ; seulement 20 à 30% des patients adultes restent en rémission complète à l'arrêt du traitement. Il a été proposé d'administrer les corticoïdes à plus forte dose, soit par voie orale sous forme de dexaméthasone à la posologie de 40 mg/j pendant 4 jours, soit par voie veineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg/bolus, sans dépasser la dose de 1 g et en répétant les bolus à une ou deux reprises [97]. Ces modes d'administration augmenteraient la fréquence et peut-être la durée de la réponse, mais aucun travail prospectif randomisé ne permet de l'affirmer. L'existence d'une contre-indication aux corticoïdes, un diabète ou une hypertension artérielle par exemple, peut conduire à privilégier une autre voie thérapeutique [93,97].



## **2-2- immunoglobulines intraveineuses IgIV :**

Le mode d'action des IgIV est discuté. Il est démontré que l'effet immédiat est dû à une diminution de la phagocytose des plaquettes sensibilisées, secondaire à une saturation ou une modulation de la fonction des récepteurs pour le fragment Fc des Ig des macrophages spléniques [98].

L'efficacité des IgIV dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique a été rapportée en 1981 par Imbach. L'efficacité des IgIV relayée par de la prédnisone per os est équivalente à celle des corticoïdes seuls (bolus de méthylprednisolone puis prédnisone per os) chez des malades ayant moins de 20 000 plaquettes par mm<sup>3</sup>, avec cependant une ascension plus rapide du chiffre plaquettaire. Il est néanmoins logique de privilégier l'utilisation des IgIV chez les patients présentant un syndrome hémorragique sévère [99].

L'injection intraveineuse de fortes doses d'Ig humaines (IgIV) pendant 2 jours à la posologie de 1 g/kg/j permet d'obtenir une augmentation du chiffre de plaquettes à plus de 50 G/l en 24 à 48 heures chez plus de 70% des patients [100].

Une rechute survient cependant entre 2 et 4 semaines après l'arrêt du traitement. La prescription d'IgIV ne doit donc pas être systématique, mais réservée aux formes les plus sévères. L'utilisation d'un score hémorragique pourrait aider à mieux définir les patients devant relever en priorité d'un traitement par IgIV (tableau) [99, 100].

La tolérance immédiate est en règle bonne si la vitesse de perfusion n'est pas trop rapide. De rares cas de méningite aseptique ont été signalés et une

toxicité rénale réversible est possible, en particulier dans les situations à risque suivantes ; sujets âgés, diabète, insuffisance rénale préexistante, insuffisance cardiaque ou prise concomitante de médicaments néphrotoxiques. Dans ces situations, il est préférable de diminuer les doses quotidiennes et d'espacer les injections [99].

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

**Tableau 10: Score hémorragique selon Mehdi KHLAF et Al [41].**

### **2-3- immunoglobulines Anti D :**

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

L'administration d'Ig anti-D entraînerait une « diversion phagocytaire », c'est-à-dire une destruction préférentielle par les macrophages spléniques des hématies Rh+ recouvertes d'anticorps plutôt que des plaquettes opsonisées. À la posologie de 25 à 50 µg/kg, une augmentation du nombre de plaquettes, moins rapide qu'avec les IgIV, est observée chez 50% des malades, au prix d'une hémolyse habituellement modérée. Il est possible qu'à la dose de 75 µg/kg, les Ig anti-D soient aussi souvent efficaces que les IgIV, avec un délai d'action similaire, une simplicité d'utilisation supérieure et pour un coût inférieur [101,102].

Des accidents mortels, par hémolyse intravasculaire, ont cependant été rapportés chez des adultes atteints de PTI traités par anti-D. Malgré leur caractère exceptionnel, cela pourrait représenter un obstacle à cette option thérapeutique [103,104].

Leur emploi doit être réservé en priorité à la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus fœto-maternelle.

## **2-4- Splénectomie :**

La rate joue un rôle central dans la physiopathologie du PTI car il s'agit d'un site important de production des autoanticorps antiplaquettes et du lieu principal de destruction des plaquettes opsonisées. Ces faits expliquent que la splénectomie soit efficace chez 65% des patients [105]. Il est possible de prédire, au moins en partie, son efficacité en réalisant une scintigraphie avec les plaquettes autologues marquées à l'Indium 111; la splénectomie est d'autant plus souvent efficace que la destruction des plaquettes est localisée dans la rate [105].

La splénectomie doit être envisagée dans tous les échecs de la corticothérapie si la guérison n'est pas obtenue après 6 à 12 mois et quand il existe une thrombopénie sévère avec risque hémorragique. C'est le traitement le plus efficace du PTI [106].

Certaines précautions sont nécessaires avant et après la splénectomie, on cite les vaccins contre le streptococcus pneumoniae, l'haemophilus influenzae type b, neisseria meningitidis au moins deux semaines avant la splénectomie. Le vaccin anti-pneumococcique devrait être répété tous les cinq ans. Il n'est pas recommandé de répéter les autres vaccins. La vaccination annuelle contre l'influenzae est recommandée [107].

Avant l'intervention chirurgicale, aucun traitement de la thrombopénie n'est recommandé si le compte plaquettaire est supérieur à 30000/mm<sup>3</sup> [98]. Après la splénectomie, la remontée du taux de plaquettes se fait généralement dans les heures qui suivent l'intervention. Il se normalise chez environ deux tiers des patients en l'espace de deux semaines [106].

Concernant les risques chirurgicaux : le risque hémorragique est pratiquement nul. La plupart des décès surviennent chez des patients âgés avec de multiples comorbidités. La splénectomie par laparoscopie semble favoriser la diminution du taux de complications de la chirurgie et une diminution de la durée du séjour hospitalier [108].

Concernant les risques infectieux, la mortalité par infection est très faible mais pas nulle. Ce risque perdure pendant toute la vie. La prophylaxie par antibiotiques après la splénectomie est nécessaire (injections d'extencilline toutes les 3 semaines ou prescription quotidienne d'une pénicilline V (ex: Oracilline®) [106].

De plus, en cas d'échec de la splénectomie ou de rémission partielle, la réadministration des traitements qui s'étaient précédemment avérés inefficaces (et en particulier la corticothérapie) peut être couronnée de succès. Pour ces raisons, l'étude isotopique est à nos yeux le plus souvent inutile pour porter l'indication opératoire [109].

## **2-5- immunosuppresseurs :**

Les immunosuppresseurs sont efficaces chez environ 50% des malades, mais cette efficacité est, ici encore, souvent dépendante de la poursuite du traitement. Ils agissent principalement en diminuant la production des anticorps. Du fait de leur oncogénicité potentielle et des risques infectieux liés à l'immunosuppression. Leur utilisation doit être pesée et ne peut être de pratique courante. Ils ne doivent être utilisés qu'en présence de signes d'évolutivité hémorragique, Les molécules les plus utilisées sont [110] ;

### ***a) Azathioprine***

L'Azathioprine (Imurel<sup>®</sup>) administrée à la posologie de 100 à 150 mg/j permet d'obtenir une réponse dans plus de 50% des cas après plusieurs mois de traitement. Seul un traitement prolongé de 12 à 18 mois au minimum peut faire espérer une rémission persistante [56].

### ***b) Cyclophosphamide***

Le Cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>) administré per os est également efficace mais ses effets secondaires potentiels sont plus sévères, avec un risque élevé de toxicité vésicale, d'aménorrhée définitive, et surtout d'induction de néoplasie. L'administration mensuelle de cyclophosphamide à forte dose permettrait d'obtenir plus de 60% de réponses complètes [56].

### ***c) Vincristine***

A la dose de 1mg/ m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant un mois. Il a une action rapide mais éphémère [111].

### ***d) Autres***

La ciclosporine a été rapportée comme efficace dans plusieurs études portant sur de faibles effectifs de patients. Le coût du produit et sa toxicité potentielle, notamment rénale, doivent le faire réserver aux PTI sévères [112].

Des résultats intéressants ont également été rapportés avec le mycophénolate mofétil, dont le mode d'action est proche de celui de l'azathioprine [113].

## **2-6- Danazol :**

C'est un stéroïde synthétique faiblement androgénique qui, à la dose de 400 à 800 mg/j, permet d'obtenir une réponse chez environ la moitié des malades [114]. L'effet anti-oestrogénique est responsable d'une aménorrhée qui peut être bénéfique dans ce contexte. Le danazol n'a cependant pas une efficacité contraceptive absolue et la survenue d'une aménorrhée ne dispense pas d'adjoindre une contraception mécanique ou progestative. Sa principale toxicité est hépatique, avec un risque imprévisible de peliose observé surtout en cas de prise prolongée [114].

## **2-7- Dapsone :**

La dapsone (disulone\*) à la posologie de 75 à 100mg/j et efficace dans 30% des cas, mais la réponse est habituellement retardée, de plusieurs semaines. Le traitement est habituellement bien toléré et peu coûteux, une hémolyse des sulfones, caractérisée par une éruption cutanée fébrile, peut survenir en début de traitement et nécessite son arrêt immédiat, la probabilité de rechute à l'arrêt de traitement est très élevée [41, 55, 115].



### **3- Actualités et perspectives dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique :**

#### **3-1- Anticorps Anti CD 20 :**

Il y a une dizaine d'année, des auteurs ont rapporté des cas de rémission de PTI après traitement par rituximab qui est un Ac monoclonal chimérique anti-CD20. La molécule CD20 est exprimée sur les LyB matures et pas sur les LyB mémoires [116].

L'administration d'anti-CD20 entraîne ainsi une déplétion LyB profonde et prolongée mais n'entraîne habituellement pas d'hypogammaglobulinémie en raison de la préservation du pool de LyB mémoires, ce qui pourrait expliquer la bonne tolérance du traitement, notamment en termes de risque infectieux. Des durées de réponses supérieures à 24 mois ont été rapportées faisant évoquer la possibilité de guérison. Le caractère encourageant de ces résultats et la bonne tolérance du produit expliquent pourquoi le rituximab est maintenant largement utilisé et apparaît comme un traitement de première ligne après échec de la splénectomie, ou en cas de contre-indication de cette dernière. Cette indication a fait l'objet d'un protocole temporaire de traitement (PTT) en France de la part de l'Agence française de santé et de sécurité sanitaire (Afssaps) [29].

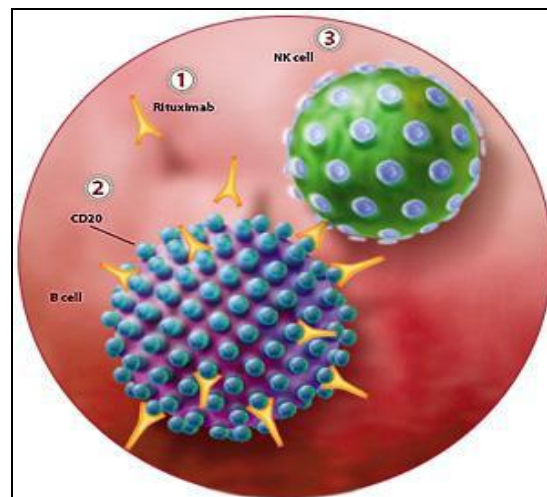
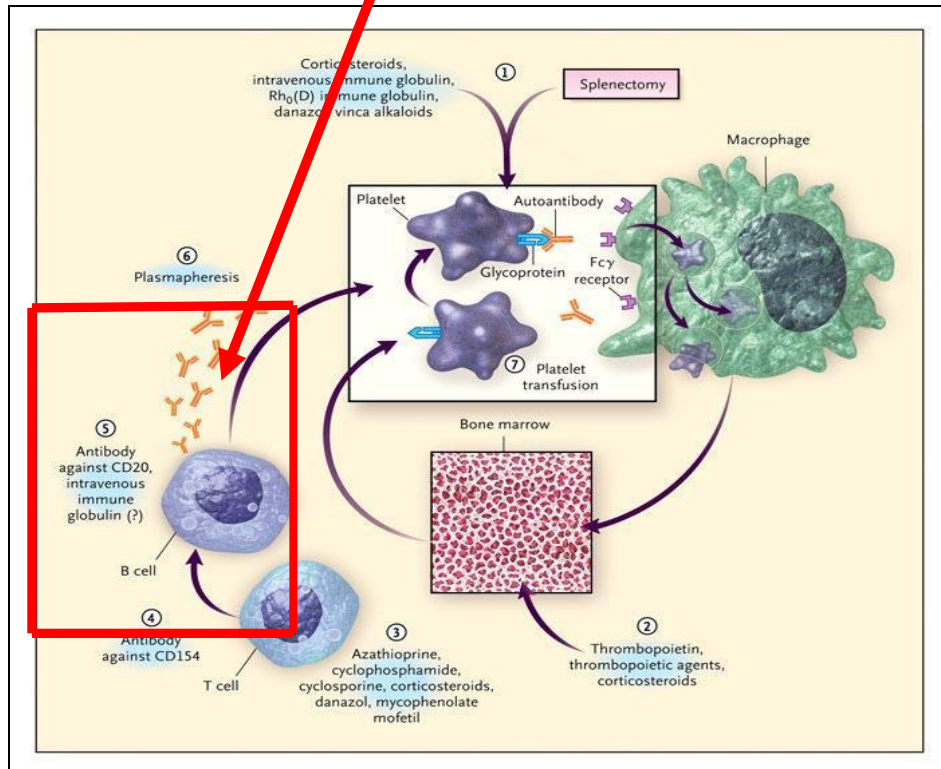
L'intérêt du rituximab comme alternative à la splénectomie a été étudié de manière prospective dans une étude ouverte chez 60 malades adultes atteints d'un PTI chronique et candidats à la splénectomie. Le rituximab a permis d'obtenir 40% de réponses prolongées, sans effet secondaire grave [117].

Ces résultats encourageants sont confirmés par ceux d'une étude contrôlée italienne portant sur plus de 100 patients et ayant montré un taux élevé de réponses à deux ans d'évolution [118]. Ces deux essais thérapeutiques montrent que le rituximab est une alternative à la splénectomie au cours du PTI chronique [117,118].

Une question importante et non résolue est notamment celle de la dose. La plupart des essais conduits jusqu'ici l'ont été en utilisant la posologie hebdomadaire de 375 mg/m<sup>2</sup> à raison de quatre injections. Ce choix posologique ne repose cependant sur aucun rationnel et il est possible que des doses beaucoup plus faibles soient suffisantes au cours du PTI comme le suggèrent plusieurs études rétrospectives rapportant de bons résultats en utilisant des doses six fois plus faibles [119,120].

L'autre point important est d'étudier la sécurité à long terme du produit. Il a été rapporté d'exceptionnelles infections mortelles du système nerveux central par le virus JC chez trois patients atteint de lupus traités par rituximab. Et de tels accidents n'ont jamais été rapportés au cours du PTI. L'établissement d'un registre prospectif est actuellement en cours d'élaboration par le centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte et permettra d'avoir une meilleure visibilité sur la toxicité éventuelle à long terme du produit. Il sera important dans le futur de mieux comprendre le mécanisme d'action du rituximab au cours du PTI, ce qui permettra peut-être de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse permettant ainsi de mieux sélectionner les malades susceptibles de bénéficier du traitement [121,122].

## Rituximab



**Figure 20:** Site et mode d'action du rituximab [30].

### 3-2-Eradication de l'*Helicobacter pylori* :

Des études italiennes et japonaises ont rapporté que l'éradication d'*H. pylori* chez les patients atteints de PTI qui en sont porteurs permettrait d'obtenir une rémission de la thrombopénie. Une récente méta-analyse ayant inclus une dizaine d'études dont la plupart avaient été menées au Japon suggère que l'éradication de *H. pylori* chez les patients porteurs de cette bactérie permettrait d'obtenir près de 50% de réponses positives [123]. Ces résultats encourageants n'ont pas été retrouvés dans d'autres études menées, notamment aux États-Unis ou en Espagne, sans qu'aucune explication claire ne puisse rendre compte de ces différences [123].

Il faut également souligner que l'éradication de l'*H. pylori* a d'autant plus de chance d'être efficace que la thrombopénie est modérée et que le malade n'est pas splénectomisé [123].

L'éradication d'*H. pylori* peut élever les taux de plaquettes chez certains patients selon certains auteurs, celle-ci peut être très intéressante dans les pays à forte endémie [124].

Malgré ces réserves et ces incertitudes, la recherche d'une infection par *H. pylori* chez les patients atteints de PTI paraît licite dans la mesure où le traitement éradicateur est simple, peu coûteux et habituellement bien toléré. La poursuite de travaux prospectifs pour valider cette proposition est néanmoins indispensable [123, 124].

### **3-3- Agonistes de la thrombopoïétine :**

La thrombopoïétine (TPO) est un glycopeptide de 332 acides aminés essentiellement synthétisée par le foie. Elle se fixe sur les mégacaryocytes via un récepteur spécifique nommé c-Mpl qui se trouve sous forme inactive à la surface membranaire des mégacaryocytes mais aussi des plaquettes. Son activation par la TPO entraîne une cascade de signalisation intracellulaire médiée par les STAT et la voie des MAP-kinases ce qui conduit à la prolifération, la différenciation ou la survie du mégacaryocyte en fonction de son stade de maturation (Figure). Le taux de plaquettes exerce un rétrocontrôle négatif puisque quand les plaquettes augmentent, la TPO est captée par ces dernières ce qui fait chuter la concentration de TPO [125].

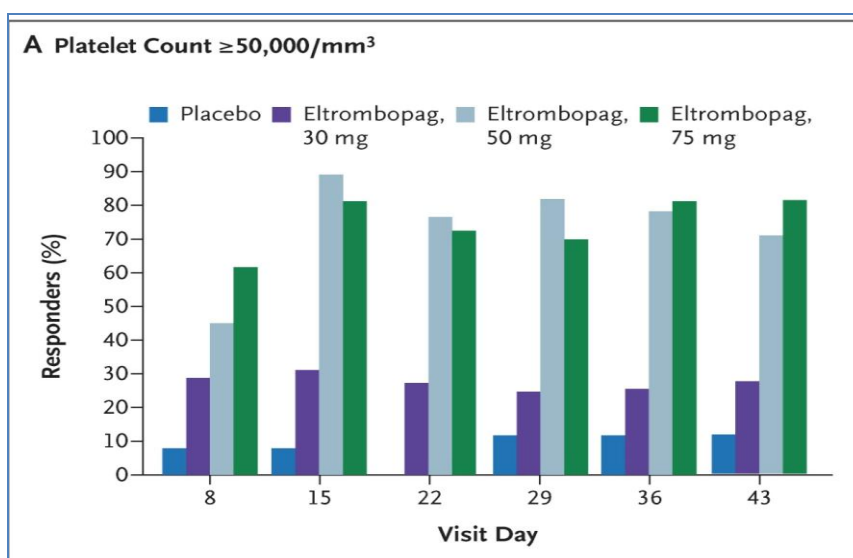
Le développement de molécules mimant l'action de la TPO endogène a débuté à la fin des années 1990 et a connu aux débuts quelques déboires [126].

Deux TPO recombinantes ont d'abord été étudiées : la RhTPO, identique à la TPO endogène, administrée par voie intraveineuse et le PEG-rHuMGDF, version tronquée pegylée et non glycosylée administrée par voie sous-cutanée. Les premières injections étaient remarquablement efficaces chez des sujets sains dont les taux de plaquettes pouvaient dépasser 800 G/l mais après quelques injections, une thrombopénie apparaissait chez certains sujets en rapport avec des anticorps neutralisants la TPO endogène à forte homologie de séquence avec les molécules recombinantes. La parade est venue ensuite des agonistes du récepteur de la TPO qui, bien que capables d'activer le récepteur de la TPO, n'ont pas d'homologie de séquence avec la TPO endogène évitant ainsi le développement d'anticorps neutralisants. Il existe actuellement deux molécules : le romiplostim du laboratoire Amgen®, et l'eltrombopag du GlaxoSmithKline ou (GSK®) [126].

#### **3-3-1- L'eltrombopag :**

L'eltrombopag (SB 497115) est une petite molécule de poids moléculaire de 442, s'administre par voie orale en une prise quotidienne de 50 ou de 75 mg. C'est un agoniste du récepteur à la TPO tout comme l'AMG 531 avec cependant une manière différente d'interagir avec le récepteur. La molécule va se lier au domaine transmembranaire du récepteur à la thrombopoïétine, ce qui va provoquer un changement de conformation du récepteur puis la transduction du signal par les mêmes voies d'activation empruntées par la TPO endogène et l'AMG 531 (**figure 23**) [127,128].

La tolérance et l'efficacité ont été validées chez les chimpanzés qui ont reçu une dose unique, allant de 0,3 à 10 mg/kg d'eltrombopag per os. Aucun effet indésirable n'est à déclarer, pas plus que des modifications de type hématologique ou biochimique [127].



**Figure 21: Etude de 3ème phase pour détermination de la posologie efficace de traitement [157].**

### 3-3-2- Romiplostim :

Le romiplostim est un peptibody, union d'un fragment Fc d'immunoglobuline et de peptides capables d'activer le récepteur c-Mpl. L'administration se fait par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire avec une amplitude de doses allant de 1 à 10 µg/kg [126].

Le romiplostim agit sur la partie extra-membranaire du récepteur, l'eltrombopag sur sa partie transmembranaire. L'activation de la cascade de signalisation intracellulaire se fait de la même façon que pour la TPO endogène[126].

L'AMG 531 va aller se fixer au récepteur de la TPO et va ainsi stimuler la mégacaryocytopoïèse selon les mêmes voies de signalisation de la TPO endogène (**figure 23**) . Il va se lier au domaine extra-membranaire du récepteur à la TPO ce qui va modifier la structure de ce récepteur. Il y a ensuite transduction d'un signal via différentes voies de signalisation comprenant la phosphorylation des protéines JAK2 et STAT5, comme pour la TPO endogène[127].

Une étude ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'AMG 531 dans le cadre d'un PTI chronique, chez des patients ayant < 50 G/l de plaquettes a permis l'obtention d'une réponse positive était retrouvée chez 85% des patients, dont 79% ont vu leur taux de plaquette dépasser les 150 G/L. La moitié des patients sous corticoïdes ont pu stopper ce traitement, et 25% ont pu diminuer les corticoïdes de 50%. Il est à souligner que des effets indésirables ont été reportés chez au moins 10% des patients et que des anticorps anti-TPO ou anti-AMG 531 n'ont été détectés chez aucun patient. Un patient a

dû stopper son traitement à cause de céphalées très importantes associées à des arthromyalgies [128, 129].

De nombreuses questions restent en suspens, en particulier sur les risques de myélofibrose ou sur un éventuel effet leucémogène. Pour ces raisons, la posologie minimale efficace doit être respectée et les indications chez des patients jeunes doivent être bien réfléchies avant de débiter un traitement prolongé. En revanche, le but du traitement d'un PTI en échec après splénectomie, ou contre-indication à celle-ci, est avant tout de maintenir un taux de plaquettes suffisant pour prévenir les événements hémorragiques et diminuer la toxicité due à l'usage de certains médicaments (corticostéroïdes, immunosuppresseurs etc) [130,131].

L'AMM européenne a été délivrée en février **2009** et le romiplostim est commercialisé depuis Mai en France, sous le nom de spécialité «**Nplate**», dont le Coût mensuel = 4000 Euros, et il a montré une Variation du chiffre de plaquettes importante par rapport à Eltrombopag [30]. Il a comme indication : « traitement de la thrombopénie de l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique immunologique chronique réfractaire aux autres traitements disponibles, et en seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre indiquée [126].



**Nplate<sup>™</sup>**  
romiplostim

**Directions for dose administration and reconstitution**

- Use the lowest dose of Nplate<sup>™</sup> to achieve and maintain a platelet count of  $\geq 50 \times 10^9/L$  as necessary to reduce the risk for bleeding.
- Administer Nplate<sup>™</sup> as a weekly subcutaneous injection with dose adjustments based on platelet count response.
- Nplate<sup>™</sup> should be used only in patients with ITP whose degree of thrombocytopenia and clinical condition increases the risk for bleeding. Nplate<sup>™</sup> should not be used in an attempt to normalize platelet counts.
- Injection volume may be very small. Use a syringe with graduations to 0.01 mL.
- Only prescribers enrolled in the Nplate<sup>™</sup> NEXUS Program may prescribe Nplate<sup>™</sup>. Nplate<sup>™</sup> must be administered by the enrolled prescribers or healthcare providers under their direction.

Discontinue Nplate<sup>™</sup> if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after 4 weeks of Nplate<sup>™</sup> therapy at the maximum weekly dose of 10 mcg/kg. Obtain CBCs, including platelet counts, weekly for at least 2 weeks following discontinuation of Nplate<sup>™</sup>.

Nplate<sup>™</sup> is indicated for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy. Nplate<sup>™</sup> should be used only in patients with ITP whose degree of thrombocytopenia and clinical condition increases the risk for bleeding. Nplate<sup>™</sup> should not be used in an attempt to normalize platelet counts.

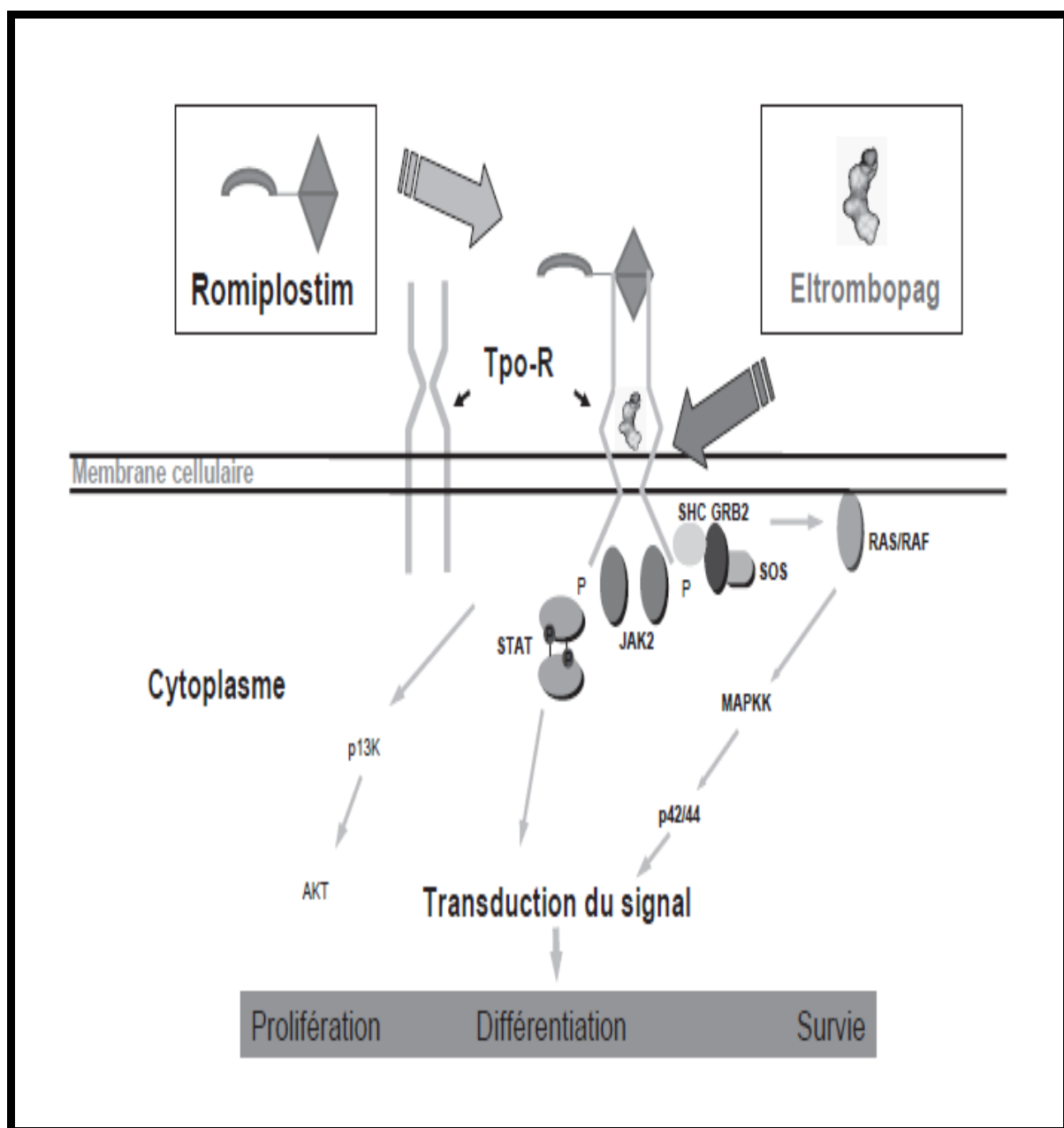
**Nplate<sup>™</sup>**  
romiplostim

- Nplate<sup>™</sup> can only be reconstituted with preservative-free Sterile Water for Injection, USP. Do not use bacteriostatic water for injection.
- Nplate<sup>™</sup> is available in 250 or 500 mcg in single-use vials. Refrigerate lyophilized Nplate<sup>™</sup> and protect from light. Do not freeze.
- Each vial of Nplate<sup>™</sup> is for single use only and contains no preservatives.
  - Administer reconstituted product within 24 hours (at room temperature or 2° to 8° [36° to 46°F]).
- Reconstituted Nplate<sup>™</sup> must also be protected from light.
- Discard ANY unused portion.
  - Do not pool unused portions from vials.
  - Do not use the vial more than one time.
- Nplate<sup>™</sup> is a protein—**DO NOT SHAKE** during reconstitution.

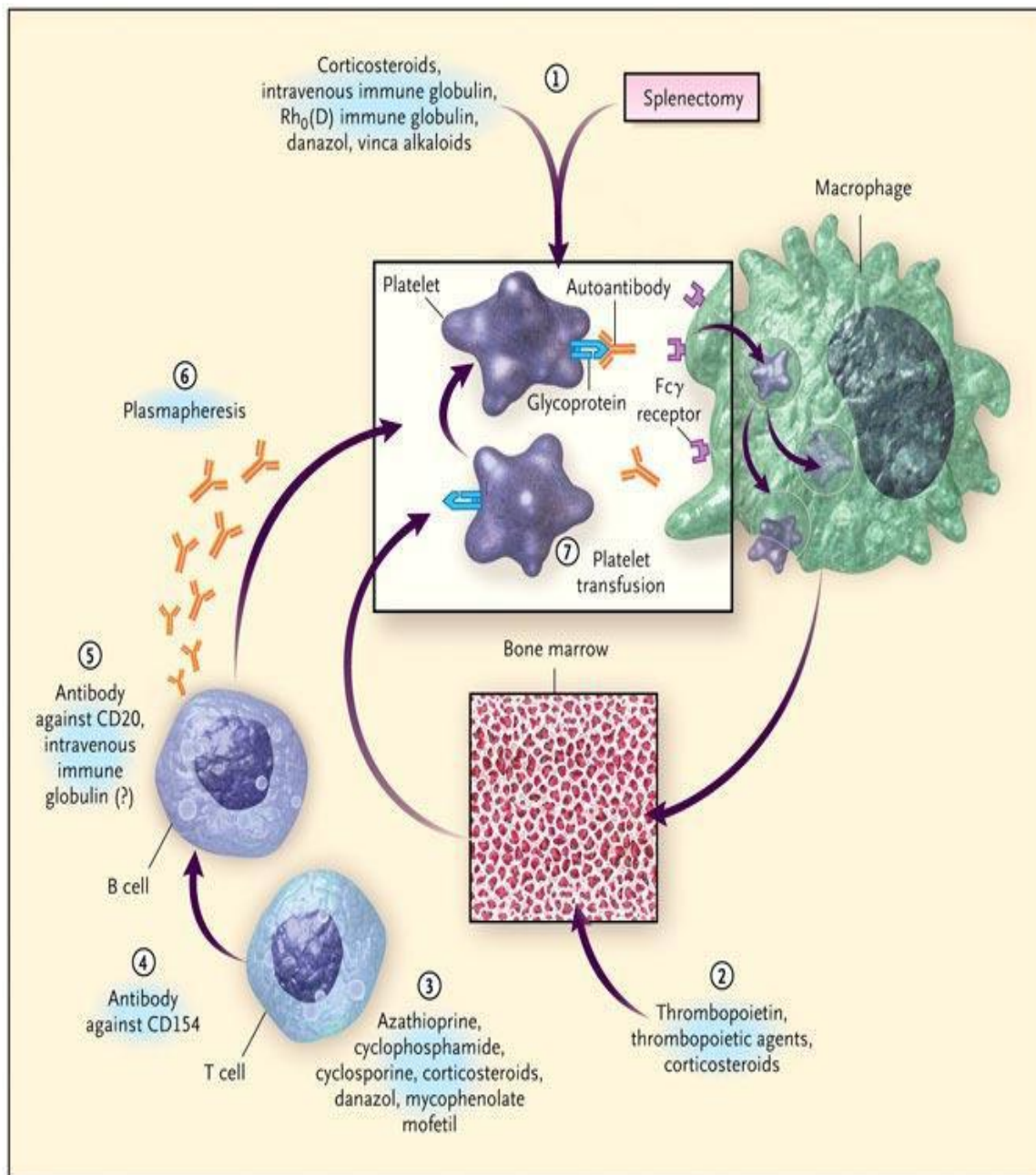


Please see Important Safety Information inside flap.

**Figure 22: le Nplate spécialité commercialisé de Romiplostim [30].**



**Figure 23:** mécanisme d'action du romiplostim et l'eltrombopag [52]



**Figure 24: sites d'actions des différents moyens thérapeutiques [30]**

#### **4- Indications :**

Les indications thérapeutiques ne doivent pas être posées en se basant uniquement sur le nombre de plaquettes. En effet, il est insuffisant pour apprécier le risque d'hémorragie viscérale grave s'il est interprété isolément. Le meilleur critère d'évaluation de ce risque est représenté par l'analyse de l'intensité du syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Il faut toutefois tenir compte du terrain. Des auteurs ont élaboré un score hémorragique tenant compte de ces différentes données afin de poser au mieux les indications respectives d'un traitement par IgIV ou corticoïdes. Il est ainsi proposé de traiter le patient par IgIV lorsque le score est supérieur à 8 (**tableau 10**) [132].

##### **4-1- urgence hémorragique :**

Le traitement des urgences hémorragiques doit être distingué des options de traitement de fond. La prise en charge des saignements mettant en jeu le pronostic vital, en pratique neuroméningés ou gastro-intestinaux, repose sur l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou de corticostéroïdes en bolus intraveineux. Les IgIV présentent l'inconvénient d'un coût plus élevé, mais offrent un meilleur taux de réponse (proche de 80%), une réponse plus précoce et plus importante en termes de taux de plaquettes, comme l'a confirmé un important essai multicentrique [133]. La réponse aux IgIV est transitoire, et leur avantage sur les corticostéroïdes en termes de réduction du risque hémorragique n'est pas prouvé. En cas de saignement non contrôlé engageant le pronostic vital, le recours aux transfusions massives de plaquettes, certains auteurs ont utilisé du facteur VII activé recombinant [133, 134].

##### **3-2- en première ligne :**

La place de la corticothérapie orale comme traitement de fond de première ligne n'a pas été remise en cause par les études récentes [127]. Parmi eux, la prednisone par voie orale reste le traitement de première intention pour la majorité des équipes, mais il a été proposé d'utiliser la dexaméthasone à forte dose par voie orale sur une courte période [135]. Les perfusions de méthylprednisolone représentent une alternative moins coûteuse. La corticothérapie n'a qu'un effet suspensif, sans influencer sur l'évolution au long cours de la maladie [135,136].

### **3-3- en deuxième ligne :**

Le traitement classique de deuxième ligne repose sur la splénectomie. Elle est proposée aux patients réfractaires aux corticoïdes ou en rechute, mais peut être discutée chez les patients corticodépendants, du fait des toxicités importantes d'une corticothérapie prolongée chez l'adulte. La splénectomie normalise le taux de plaquettes chez deux tiers des patients [137], mais ce traitement n'est pas systématiquement curatif : l'existence d'un authentique plateau du risque de rechute à long terme est en effet controversée, certains auteurs constatant l'existence de rechutes tardives [138]. Seul l'âge est prédictif de la réponse à la splénectomie, les patients jeunes en tirant le plus de bénéfice.

À l'inverse, la durée d'évolution du PTI n'est pas pronostique du succès de la splénectomie [137]. Il est donc toujours temps de l'envisager. La corrélation entre destruction à prédominance splénique et efficacité de la splénectomie étant débattue [137, 138].

L'utilisation alternative d'anti-D pour éviter la splénectomie est une option, puisqu'une réponse soutenue peut être observée chez deux tiers des

patients non splénectomisés dans certaines séries. Ce traitement est toutefois peu disponible [139].

### **3-4- En cas de PTI chronique réfractaire :**

Le PTI chronique réfractaire est désormais défini de façon consensuelle comme un PTI évoluant depuis plus de six mois, avec moins de 30 G/L plaquettes ou nécessitant un traitement pour une autre raison. Du fait des débats sur la splénectomie Outre-Atlantique [139], celle-ci n'est pas requise pour être considérée comme réfractaire. Ces patients sont minoritaires (10% environ) mais concentrent les risques hémorragiques et iatrogènes, notamment infectieux, avec une mortalité cumulative entre 6 et 15%, justifiant le recours historique à des traitements parfois toxiques : androgènes (danazol), immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide), voire cytotoxiques (vincristine) [140].

L'objectif thérapeutique dans cette situation consistait à concilier risque hémorragique et toxicité, notamment infectieuse. L'éradication *d'Helicobacter pylori* peut élever les taux de plaquettes chez certains patients selon certains auteurs [141].

Mais surtout, l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques, notamment par Rituximab ou agonistes de la TPO, constitue à cet égard une avancée significative [139, 140, 141].

## **RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES**

### **Pour le traitement de première ligne du PTI**

- Il n'y a pas d'indications à traiter les patients qui sont asymptomatiques et ceux qui ont un taux de plaquettes supérieur à  $30\,000/\text{mm}^3$
- En cas de syndrome hémorragique modéré, une corticothérapie à la dose de  $1,5\text{ mg/kg/j}$  est proposée en première intention.
- Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important, ce qui se produit presque uniquement lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à  $10\,000/\text{mm}^3$ , un traitement par IgIV et/ou corticothérapie à forte dose sera proposé.
- Les transfusions de plaquettes sont réservées aux rares situations où le pronostic vital est mis en jeu

### **Pour le traitement de deuxième ligne**

- En cas d'échec des corticoïdes à  $1,5\text{ mg/kg/j}$ , un traitement par corticothérapie à haute dose (méthylprednisolone  $30\text{ mg/kg/j}$  pendant 3 jours ou dexaméthasone :  $40\text{ mg/kg/j}$  pendant 4 jours).
- Les IgIV peuvent être essayés si besoin (signes hémorragiques importants) et si les moyens sont disponibles (coût).
- Lorsque le chiffre de plaquettes reste inférieur à  $30\,000/\text{mm}^3$  après une évolution d'au moins 6 mois (12 à 24 mois chez l'enfant) la splénectomie reste le meilleur traitement.

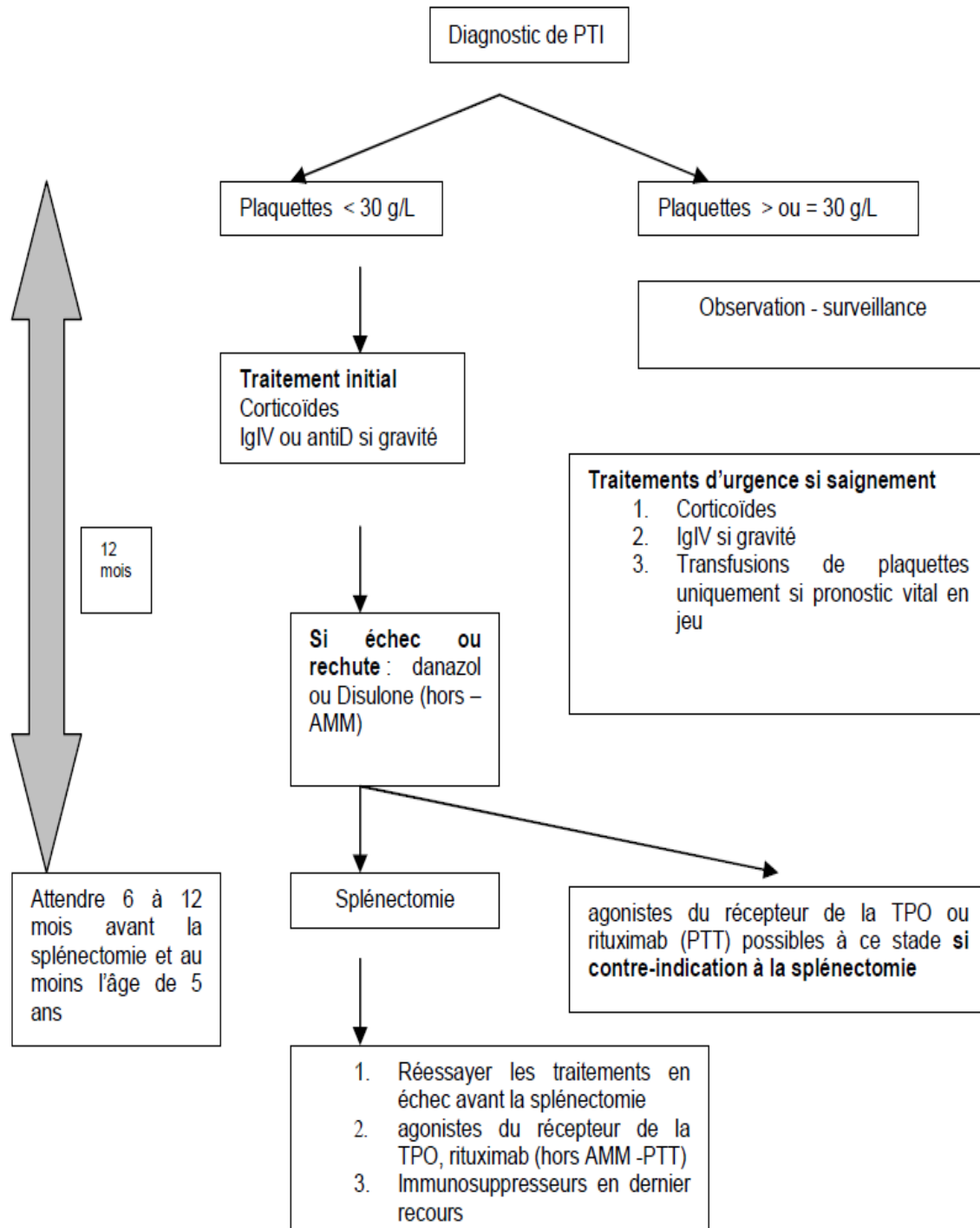
### **En cas d'échec de la première et du deuxième ligne thérapeutique (PTI réfractaire, chronique)**

- On peut ressayer la corticothérapie. Elle peut parfois s'avérer efficace après splénectomie alors que le PTI était cortico-résistant avant.
- Si échec, un traitement par anticorps anti CD20 (Mabthera)  $375\text{ mg/m}^2/\text{semaine}$  pendant 4 semaines est recommandé. Il a peu d'effets secondaires mais le coût reste encore élevé.
- Le recours aux immunosuppresseurs est laissé en dernier du fait de leurs effets secondaires non négligeables et de leurs résultats peu convaincants.

### **En cas d'urgence**

- IgIV du fait de leur action rapide mais coût élevé.
- Corticoïdes à forte dose.
- Transfusion de plaquettes (si besoin).
- Le recours à la plasmaphérèse est réservé à certaines situations très particulières

**Figure 25: Recommandations thérapeutiques [52]**



**Figure 26: Stratégies thérapeutiques au cours de PTI [2].**



Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant [2]. Elle implique les acteurs de santé suivants :

- le médecin traitant,
- Les spécialistes: médecins internistes ou hématologues d'adultes ou pédiatres et occasionnellement les médecins urgentistes,
- Dans les cas difficiles, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence national des cytopénies auto-immunes [2].

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de, préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression puis maintien de la rémission) ; dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ; limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements ; limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles [2].

## **5- Traitement des cas particuliers :**

### **5-1- PTI et Grossesse :**

Pour la mère, il y a indication à traiter dans les mêmes situations qu'en dehors de la grossesse, c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque hémorragique. Il est cependant habituel de traiter la mère dans les 3 dernières semaines de la grossesse lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 50 G/l afin de permettre un accouchement dans les meilleures conditions. Seuls les corticoïdes et les IgIV peuvent être employés. Dans les exceptionnels cas graves, une splénectomie peut être proposée en cours de grossesse [142].

Pour le fœtus, le risque d'hémorragie fœtale, très faible, existe surtout pendant le travail. Il n'y a cependant pas d'indication à proposer une césarienne, sauf si des raisons obstétricales le justifient. Il est important de dénombrer les plaquettes du nouveau-né dès la naissance sur le sang du cordon, mais également dans les jours qui suivent la naissance en raison du risque de thrombopénie retardée par transfert passif transplacentaire de l'anticorps antiplaquettes de la mère à l'enfant. La thrombopénie néonatale, si elle est présente, est toujours résolutive en 2 à 8 semaines mais peut justifier le recours à des traitements spécifiques (corticoïdes ou IgIV) lorsqu'elle est inférieure à 50 G/l [142].

## **5-2- PTI de l'enfant**

Certaines particularités du PTI de l'enfant justifient une adaptation des indications thérapeutiques.

L'évolution du PTI est le plus souvent aiguë, imposant de se laisser un temps suffisant avant de proposer des traitements radicaux.

Le risque hémorragique est souvent considéré comme plus élevé chez le nourrisson, ce qui est en partie lié au fait qu'il est souvent difficile d'imposer aux enfants l'arrêt de toutes les activités entraînant un risque de traumatisme. C'est pourquoi, compte tenu de la volonté de raccourcir au maximum les durées d'hospitalisation et du faible coût des thérapeutiques du fait du petit poids, on est conduit à prescrire des IgIV plus souvent que chez l'adulte.

Les fortes doses de corticoïdes sont souvent mieux supportées chez l'enfant mais doivent être administrées sur une courte période en raison des conséquences graves, notamment sur la croissance, d'une administration prolongée chez l'enfant et l'adolescent.

Les complications infectieuses post splénectomie sont plus fréquentes, en particulier avant l'âge de 6 ans, ce qui constitue un argument supplémentaire pour retarder l'indication de la splénectomie au-delà de ce délai.

L'association à une maladie sous-jacente est exceptionnelle.

Ces particularités expliquent la conduite thérapeutique habituellement proposée. Lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 20 G/l et que l'enfant est asymptomatique, une abstention thérapeutique est proposée, car il n'est pas

démontré que l'administration d'un traitement évite le passage à la chronicité. Les enfants avec un chiffre de plaquettes inférieur à 20 G/l et présentant des hémorragies muqueuses et ceux avec un chiffre de plaquettes inférieur à 10 G/l et dont le syndrome hémorragique se limite à un purpura cutané minime sont le plus souvent traités par des doses de corticoïdes supérieures à celles utilisées chez l'adulte (30 mg/kg/j pendant 7 j pour certaines équipes) ou par les IgIV[143].

En cas de thrombopénie profonde compliquée par un syndrome hémorragique grave mettant en jeu le pronostic vital, les thérapeutiques précédentes associées et des transfusions de plaquettes sont souvent proposées. Une splénectomie n'est indiquée que lorsque le PTI évolue depuis plus de 12 mois, que la thrombopénie est profonde et/ou qu'il existe des complications hémorragiques. Il importe surtout de tenir compte de l'âge (6 ans au moins et si possible 10) [143].

### **5-3- PTI et Lupus.**

Le traitement de la thrombopénie du lupus n'est pas codifié mais la plupart des traitements efficaces au cours du PTI le sont également dans cette situation. L'intérêt de la splénectomie est néanmoins discuté car les rémissions seraient moins fréquentes et elle serait susceptible de favoriser la survenue d'une vasculite lupique. L'hydroxychloroquine paraît efficace sur des données rétrospectives. Vu le faible coût de cette thérapeutique et son excellente tolérance, son utilisation large au cours de la thrombopénie du lupus paraît logique [144,145].

### **5-4- PTI et SAPL :**

Comme le suggèrent quelques observations isolées, il est probable que les différentes thérapeutiques efficaces au cours du PTI le sont aussi au cours du SAPL. Des succès ont été occasionnellement rapportés avec l'aspirine mais son utilisation chez les patients ayant un nombre de plaquettes inférieur à 50 G/l paraît dangereuse [146].

### **5-5- PTI et VIH.**

Au cours de l'infection par le VIH, la conduite thérapeutique se rapproche également de celle proposée au cours du PTI. Néanmoins, la corticothérapie doit être évitée. La zidovudine en association avec les antiprotéases est efficace dans plus de 50% des cas, ce qui justifie de proposer ces traitements en première intention. La dapsonne trouve ici une indication de choix car elle permet également de prévenir certaines infections opportunistes. La splénectomie peut être proposée en cas de thrombopénie sévère résistant au traitement médical. Il est démontré qu'elle ne modifie pas l'évolution du déficit immunitaire mais expose fortement ces patients immunodéprimés aux infections à cocci à Gram positif, imposant en sus des vaccinations la prescription d'une pénicillinothérapie définitive [147].



*Qualité de vie des patients*  
*atteints de PTI*

La qualité de vie des patients atteints de PTI chronique est fortement altérée par la maladie. Elle est surtout affectée par la peur de saigner, la fatigue et les effets indésirables des traitements, en particulier des corticoïdes. L'amélioration de la qualité de vie doit être un objectif majeur de la prise en charge thérapeutique. Elle fait dorénavant partie des critères d'évaluation de la réponse aux traitements établis par un comité d'experts internationaux qui a redéfini la terminologie, les critères diagnostiques et les critères de réponse thérapeutique dans le PTI [148].

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

Parmi les manifestations du PTI, l'épistaxis, les bulles hémorragiques ou les hématomes spontanés sont autant de contraintes quotidiennes pour les patients. Il faut citer également la fatigue et les effets secondaires des traitements, particulièrement de la corticothérapie et des androgènes. Guidry *et al* ont étudié le ressenti du patient vis-à-vis de sa maladie et l'ont comparé à l'opinion du médecin : le patient est beaucoup plus inquiet des effets secondaires de la corticothérapie, et à taux de plaquettes identique, le médecin est plus préoccupé du risque hémorragique que le patient. Cette différence d'appréciation doit être prise en compte dans l'information donnée au malade et sa prise en charge [149].

Si la qualité de vie des patients est affectée, son amélioration doit faire partie des objectifs de traitement. En effet, au-delà du taux de plaquettes qui reste le critère majeur d'efficacité d'un traitement, il y a un retentissement majeur sur la qualité de vie, d'un nombre important de paramètres liés au PTI : les variations du taux de plaquettes peuvent être source d'anxiété, les



manifestations hémorragiques considérées comme non graves par le médecin peuvent avoir un impact considérable sur la vie sociale du patient qui a peur de saigner du nez [150].

Les patients peuvent développer une image corporelle négative devant les ecchymoses, la prise de poids, les lipodystrophies, la virilisation. Certaines plaintes recueillies auprès de patients méritent à ce titre d'être citées : « je ne m'éloigne plus de chez moi », « j'ai peur de saigner », « on t'a battue », « on est très fragile sans rate », « je n'ai plus de désir sexuel », « je ne supporte plus la cortisone ». Ces « paroles de patients » illustrent le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne et doivent être abordées en consultation. De plus, les bilans et les hospitalisations répétées, la contrainte du régime recommandé pour une corticothérapie, la crainte des infections, l'altération de l'activité professionnelle ou scolaire, doivent également être pris en compte dans la démarche thérapeutique. Toutes ces données montrent que le but du traitement du PTI doit aller au-delà d'éviter les saignements mais bien améliorer la qualité de vie en limitant les effets indésirables des traitements, la « médicalisation » (bilans, consultations, hospitalisations) et les contraintes notamment le régime. Cette amélioration de la qualité de vie nécessite l'utilisation d'outils adaptés [151].

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

Le questionnaire SF-36 (*Short-Form 36-items*) est un auto-questionnaire non spécifique proposé au patient pour évaluer sa qualité de vie et portant sur huit domaines : le patient est interrogé sur son état de santé physique, son moral, ses douleurs physiques, le retentissement social de sa maladie etc. Utilisé dans d'autres maladies chroniques [152]. À côté de ces échelles utilisables dans toute maladie chronique, des outils plus spécifiques du PTI ont été développés. Ainsi, les travaux de Mathias *et al.*, menés à l'occasion d'une étude ouverte visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du romiplostim, ont abouti à l'élaboration de l'« ITP-PAQ » (*Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*), questionnaire constitué de 10 échelles de qualité de vie et 44 items explorant les conséquences physiques (fatigue, complications hémorragiques, effets secondaires des traitements), les conséquences psychologiques (peur de saigner, peur des infections, la prise de poids, la virilisation), les conséquences sur la vie sexuelle, l'activité sociale et professionnelle [151, 153]. Élaboré à partir des données de la littérature, de rencontres avec des groupes de patients et de l'opinion d'experts, il apporte plus d'informations sur les symptômes liés au PTI et sur le retentissement professionnel que le SF-36 [151].

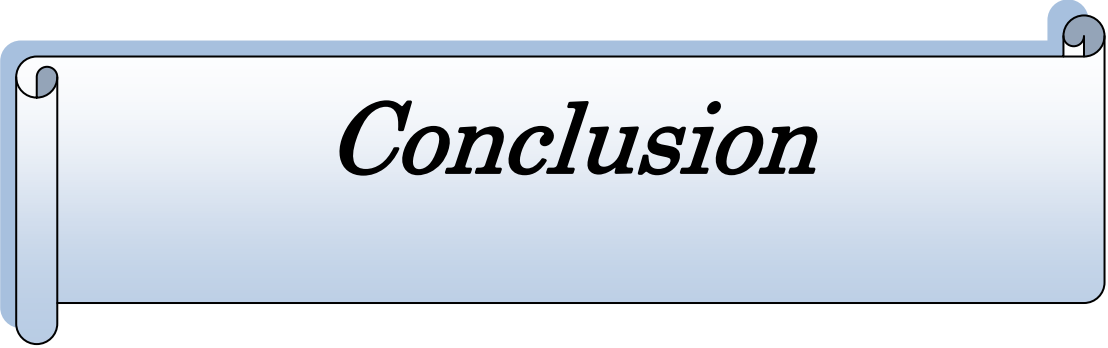
### **3- La qualité de vie : un nouveau critère dans les essais thérapeutiques :**

L'évaluation de la qualité de vie, notamment par l'ITPPAQ, est donc essentielle dans les objectifs thérapeutiques du PTI. Ainsi, l'ITP-PAQ est un critère d'efficacité et de tolérance dans une étude comparant un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine, le romiplostim, au placebo dans le traitement du PTI. Dans le cadre de deux essais de phase III randomisés évaluant le romiplostim contre placebo, les auteurs ont étudié l'évolution de la qualité de vie sous traitement en utilisant l'ITP-PAQ [154, 155].

L'éducation thérapeutique peut améliorer aussi la qualité de vie des patients atteints de PTI, elle représente l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et à favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales (**tableau 11**) [2].

- ❖ Eviter la pratique de tous les sports violents ainsi que toute activité où il existe un risque important de traumatisme, ainsi que la plongée sous-marine ;
- ❖ Ne pas prendre d'aspirine ni aucun médicament contenant de l'aspirine. De même, la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. En revanche, en cas de douleur, la prise de paracétamol est sans risque ;
- ❖ les soins dentaires doivent être prudents et encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde ;
- ❖ les injections intramusculaires sont contre-indiquées ;
- ❖ tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste, sauf les rappels de vaccination anti-pneumococcique par le pneumo23® chez les splénectomisés, dont l'intérêt n'est pas contestable ;
- ❖ éviter la consommation d'alcool en quantité importante ;
- ❖ une information par le médecin spécialiste est souhaitable si une grossesse est envisagée. Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin qu'il puisse proposer la solution la plus adaptée à chaque cas

**Tableau 11: mesures éducatives pour éviter le saignement et améliorer la qualité de vie des patients atteints de PTI [2].**



# *Conclusion*

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes par des auto-anticorps. Sa survenue peut constituer une urgence hématologique, en particulier lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important et/ou viscéral. Les complications hémorragiques graves sont cependant rares et la mortalité est inférieure à 5%.

Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'élimination. Il n'y a pas de test biologique fiable permettant d'affirmer le diagnostic de PTI, celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique et non par la numération plaquettaire. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le traitement des formes aiguës repose en priorité sur la corticothérapie et les IgIV dans les formes sévères. En cas de passage à la chronicité, la splénectomie demeure le traitement de référence. La meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI a permis le développement de nouvelles voies thérapeutiques en particulier le rituximab et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine qui vont très probablement modifier la prise en charge des patients atteints de PTI. Le recours à la splénectomie devrait diminuer dans un proche avenir. La poursuite d'essais thérapeutiques est néanmoins indispensable pour mieux cerner l'intérêt médico-économique de ces nouveaux traitements et leur innocuité à long terme, en cas d'utilisation prolongée.

La qualité de vie des patients atteints de PTI chronique est fortement altérée par la maladie. Elle est surtout affectée par la peur de saigner, la fatigue et les effets indésirables des traitements. L'amélioration de la qualité de vie doit être un objectif majeur de la prise en charge thérapeutique.



# *Résumés*



## Résumé

**Titre : les purpuras thrombopéniques immunologiques, actualités diagnostiques et thérapeutiques**

**Auteur : OUENZAR Lamiaa**

**Mots-clés : purpura, thrombopénie, cytopénies immunes.**

Le PTI représente la principale cause de thrombopénie périphérique, et la plus fréquente des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Le diagnostic reste d'élimination reposant sur la confirmation d'une thrombopénie périphérique acquise pour laquelle une prise médicamenteuse, une infection virale, une maladie auto-immune comme le lupus doivent être écartées.

Sa physiopathologie reste complexe, et fait intervenir une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée responsable de la thrombopénie périphérique, ainsi qu'un défaut de production médullaire.

Cette maladie présente deux principales formes évolutives, une forme aiguë plus volontiers rencontrer chez l'enfant, et une forme chronique intéressant les cas d'adultes. Le traitement est essentiellement basé à la suite des résultats d'études non contrôlées sur La prednisone et les immunoglobulines intraveineuses en première ligne. La splénectomie reste le traitement de référence chez les patients atteints de PTI chronique. De nouvelles voies thérapeutiques et en particulier le rituximab et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont en cours de développement avec des résultats très prometteurs.

L'objectif de notre travail sur le PTI et de faire une revue de littérature de la maladie, et apporté l'actualité de sa physiopathologie, son diagnostic et sa prise en charge thérapeutiques, puis l'importance de la qualité de vie dans l'amélioration de l'efficacité des traitements.

# Summary

**Title: The immune thrombopenic purpura (ITP). Actualities diagnosis and therapeutics**

**Author : OUENZAR Lamiaa**

**Key-words: Purpura, thrombopenia, immune cytopenias**

The immune thrombopenic purpura (ITP) represents the major of thrombocytopenia device, and the most frequente of auto-immune cytopenias in adults. The diagnosis is based on elimination and the confirmation of thrombopenia device which gained for drug intake; a viral infection an autoimmune disease like lupus should be excluded.

Its pathophysiology is complex, and involves humoral and cellular immune response unsuitable, associated with an inappropriate platelet production.

This disease presents two main evolutionary forms: an acute form gladly found frequently in children and a chronic form interest to the majority of adults.

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

The objective of our work on the immune thrombopenic purpura (ITP) is to make a literature review to the disease, and to report the actualite of its pathophysiology and the therapeutic management and the importance of living of the effectiveness of treatment.

## ملخص

العنوان: الفرفريات قليلة الصفيحات المناعية (PTI). المستجدات التشخيصية والعلاجية

من طرف: ونزار لمياء

الكلمات الأساسية: الفرفرية-قلة الصفيحات فقر الخلايا المناعي

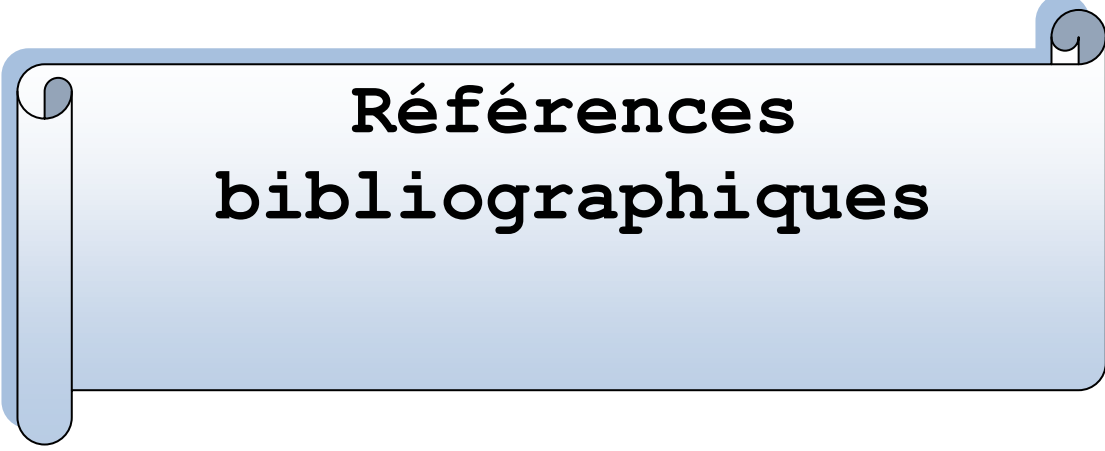
تمثل الفرفرية قليلة الصفيحات المناعية السبب الرئيسي لنقص الصفيحات المحيطية. و هي فقر الخلايا الأكثر انتشارا لدى الكبار. و يبقى التشخيص للإفراز يقوم على تأكيد قلة الصفيحات المحيطية المكتسبة, يتعين معها استبعاد أخذ الأدوية و الخمج الحموي و المرض الذاتي المناعة مثل الذأب.

الفيزيولوجيا المرضية معقدة , و تقتضي جوابا ذي مناعة خلطية و خلوية غير مناسب و هو المسؤول عن نقص الصفيحات المحيطية , وكذا عيبا في الإنتاج النخاعي.

هذا المرض يتطور على شكلين, شكل حاد أكثر إرادية نجده عند الأطفال و شكل مزمن يهم معظم فئات الكبار.

يعتمد العلاج أساسا على نتائج الدراسات الغير مراقبة, و توجد البريدنيزون و الغلوبين المناعي داخل الوريد في مقدمة العلاجات. و يظل إستئصال الطحال الأمثل عند المرضى المصابين بالفرفرية المزمنة, و توجد قيد البحث طرق علاجية جديدة و خاصة الريتوكسيماب و شواذ قابض مكون الصفيحات التي أثبتت بنتائج تبعت بتفاؤل.

الهدف من دراستنا حول الفرفرية قليلة الصفيحات المناعية هو مراجعة أدبيات المرض, و تقديم الجديد فيما يخص فيزيولوجيتها المرضية وتشخيصها و علاجها و كذا أهمية طبيعة حياة المصابين بها في فعالية العلاجات.



## **Références bibliographiques**

- [1] **Cines D.B, and Blanchette V.S.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2002**; 346: 995–1008.
- [2] **Khellaf.M, Aladjidi.N, Leblanc.T.** Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins. *Haute autorité de santé* 2009: 1-45.
- [3] **Bussel J.B , Provan.D, Shamsi.T , Cheng.G, Psaila.B and Kovaleva.L et al.,** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* **2009**; 373: 641–648.
- [4] **Cooper N, Bussel J:** The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2006**; 133(4): 364-74.
- [5] **Cines DB, Blanchette VS:** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2002**; 346(13): 995-1008.
- [6] **Lmbach.P, Kuhne.T, Signer.E.**Historical aspects and present Knowledge of ITP.*British Journal of Hematology* **2002**, 119: 894-900.
- [7] **Bierling Ph.** le PTAI chronique de l’adulte physiopathologie, pronostic et traitement. *Ann. Med. Intern* **1989**; 133, N° 6: 425-436.
- [8] **Troland CE, Lee FC.** Thrombocytopen, a substance in the extract from the spleen of patients with ITP that reduces that number of blood platelets. *Journal of the American medical association* **1938**, N°111: 221-226.
- [9] **Bierling P.** Purpura thrombopénique immunologique.Dreffus B, *Ed l’hématologie Flammarion médecines\ sciences* **1992**: 1178\96.
- [10] **Van Leeuwen EF, Van Der Ven JTH.** Specificity of auto antibodies in auto immune thrombocytopenia. *Blood* **1982**, N°59, 23-26.

- [11] **Kiefel V, santoso S, Weisheit M.** Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* **1987**, N°70:1722-1726.
- [12] **Mc Millan R. Tani P, Millard F.** Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* **1987**, N°70, 1040-1045.
- [13] **Forster CB Zhus, Erichsen.** Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood immune TP: a pilot study. *British Journal of Hematology* **2001**, N°113:596-599.
- [14] **Tamary H, Kapliasky C, Levyl.** Chronic ITP: long term follow-up. *Acta paediatrica* **1994**, N°83: 931-934.
- [15] **Fehr J, Hofman V, Kappers U.** Transient reversal of thrombocytopenia in ITP by high-dose intravenous gammaglobulin. *NEJM* **1982**, N°306: 1254-1258.
- [16] Livre de **Gerard sebahoum.** Hématologie clinique et biologique. Chapitre 3: lignées mégacaryocyto-plaquettaire et pathologie. **2005**; 2<sup>ème</sup> édition : 167-193.
- [17] **Berthou.C.** Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) .(Item 335) *ECN* **2006** ; C (17): 1-87.
- [18] Patel SR 2005.
- [19] **Segal JB, Powe NR.** Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* **2006**; 4: 2377-83.
- [20] **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2002**;346:995–1008.
- [21] **Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* **2006**; 76: 210-6.

- [22] **Khellaf.M, Michel.M, Bierling .P, Godeau.B** .Le purpura thrombopénique immunologique : Livre réalisé par le GECAI avec soutien de LFB biomédicaments. *orphanet* **2007** : 2-4.
- [23] **Bussel J.B, Kuter D.J, George J.N., McMillan R, Aledort L.M, Conklin G.T, et al.** AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N. Engl. J. Med* **2006**; 355: 1672-1681.
- [24] **Cooper N, Bussel. J.** The pathogenesis of immune thrombocytopaenic Purpura. *Br. J. Haematol* **2006**; 133: 364-374.
- [25] **Itzykson.R, Raffoux.E,** Service des maladies du sang, Hôpital Saint-Louis, Université Paris-VII, 75462 Paris, France ; 15(2) : 148-53. **2009.**
- [26] **Godeau .B.** Immune thrombocytopenic purpura. Pathophysiology and treatment **2009**; 03-012:101-105.
- [27] **Kuwana.M, Okazaki.Y and Ikeda.Y.** Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **7** **2009**: 322-329.
- [28] **Olsson.B, Andersson.P.O, Jernas.M, Jacobsson.S, Carlsson.B and Carlsson.L.M et al.** T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, *Nat Med* **9** (**2003**): 1123–1124.
- [29] **Arnold.D. M,Dentali.F, Crowther.M.A, Meyer.R.M, Cook.R.J and Sigouin.C et al.** Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **146** (**2007**): 25–33.
- [30] **KHELLAF.M.** Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique et actualités : Hôpital Henri MONDOR Service de Médecine Interne ; Cytopénies Auto-immunes ; *NEJM* **2007** :3-11.

- [31] **Stasi.R, Del Poeta.G, Stipa.E, Evangelista.M.L, Trawinska.M.M and 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* **110** (2007): 2924–2930.
- [32] **Olsson B, Andersson PO, Jernas M,** et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* **2009**; 9: 1123-4.
- [33] **Semple JW.** Immune Pathophysiology of AITP. *Blood Reviews* **2002**, Vol 16(1): 9-12
- [34] **Boissier.M.C, assier.E, Falgarone.G** et al. Desequilibre de balance TH1/TH2 évolution du paradigme de polyarthrite rhumatoïde. *N. Engl. J. Med* juillet **2008**; vol 75(7) :555-557.
- [35] **Bussel J.B, Cheng. G, Saleh M.N, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B,** et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med* **2007** ; 357 : 2237-2247.
- [36] **Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ,** et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2004**; 103: 500-6.
- [37] **McMillan.R, Wang.L, Tomer.A, Nichol.J and Pistillo.J.** Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP, *Blood* **103** (2004): 1364–1369.
- [38] **Houwerzijl E.J, Blom N.R, van der Want J.J, Esselink M.T, Koornstra J.J and Smit J.W** et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, *Blood* **103** (2004): 500–506.



- [39] **Olsson.B, Ridell.B, Carlsson.L, Jacobsson.S and Wadenvik.H.** Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 112 (2008): 1078–1084.
- [40] **Bussel.J.B, Kuter.D.J, George.J, R. McMillan, Aledort .LM and Conklin.GT et al.,** AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP, *N Engl J Med* 355 (2006): 1672–1681.
- [41] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br. J. Haematol* 2003; 120: 574-596
- [42] **Kuter.DJ, Bussel.JB, Lyons.RM, Pullarkat.V, Gernsheimer.TB and Senecal.FM et al.,** Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 371 (2008): 395–403.
- [43] **Bussel.JB, Provan.D, Shamsi.T, Cheng.G, Psaila.B and Kovaleva.L et al.** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 373 (2009): 641–648.
- [44] **Olsson B, Andersson PO, Jernas M.** T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic ITP. *Nat Med* 2003; Sep (9): 1123-4.
- [45] **Rodeghiero.F.** ITP an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Hematologica/ Journal of Hematology* 2003, vol 88 (10).
- [46] **Proven.D.** Fifty years of ITP: Management of refractory ITP in adults. *British Journal of Haematologie* 2002, N°118: 933-944.
- [47] **Roark.JH, Bussel.JB, Cines.DB.** Genetic analysis of autoantibodies in ITP reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood* 2002, vol 100 (4): 1387-1398.

- [48] **Godeau.B.** Purpura thrombopénique immunologique (PTI) .Groupe d'Etude des Cytopénies Auto-immunes (GECAI) Médecin Coordonnateur Pr B. Godeau Service de Médecine Interne – CHU Henri MONDOR Référentiel Novembre **2007**. 1-8.
- [49] **Cines D.B, Bussel J.B.** How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* **2005**; 106: 2244-2251.
- [50] **McMillan R., Durette C.** Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* **2004**; 104: 956-960.
- [51] **BOISSEL .N** .Thrombopénie : La Collection Hippocrate Épreuves Classantes Nationales, *collection hypocrate* 11 février **2005** ; III-335 :1-9.
- [52] **Rachid.M, Benchekroun.S.** Purpura thrombopénique idiopathique : diagnostic et recommandations thérapeutiques, *Espérance Médicale* Novembre **2006** ; Tome 13(132) :547-556.
- [53] **NAKULL-AQUARONNE D., EI-YAKINE A., STARK B., BAYLE J.** Les pièges de la numération automatique des plaquettes. *Revue française des laboratoires* **2002** ; 347 : 21-25.
- [54] **Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al.** High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* **2003**; 101(1): 71-7.
- [55] **Cooper N, Bussel J.** The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br. J Haematol* **2006**; 133(4): 364-74.
- [56] **Godeau.B.** Purpura thrombopénique auto-immun. *Hematology* **2008**; 13-020-C-10.
- [57] **Borne A.E, Verheugt F.W, Oosterhof F, Riesz.E, de la Rivière B, Engelfriet C.P.** A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies .*Br. J. Haematol* **1978**; 39 : 195-207.

- [58] **Louwes .H, Zeinali Lathori O.A, Vellenga.E, de Wolf J.T.** Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med* **1999**; 106: 430-434.
- [59] **Najean .Y, Rain J.D, Billotey. C.** The site of destruction of autologous <sup>111</sup>In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br. J. Haematol* **1997**; 97: 547-550.
- [60] **Portielje J.E, Westendorp R.G, Kluin-Nelemans H.C, Brand A.** Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2001**; 97: 2549-2554.
- [61] **Miyakis .S, Lockshin M.D, Atsumi .T, Branch D.W, Brey R.L, Cervera .R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost* **2006**; 4: 295-306.
- [62] **LAVIGNE.G, DORANGEON .E, BRUN.S.** LES THROMBOPENIES : Un état des lieux. *Spectra biologie* **2006**; 152, 26-33.
- [63] Guidelines for the investigation and management of ITP in adults, children and pregnancy. *British Journal of Hematology* **2003**; 120:574- 596.
- [64] **Bordessoulle.D,** maladies de l'hémostase primaire, **2005-2006**: 7-36.
- [65] **Boyer-Neumann C.** Hémostase et grossesse. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie* **2005** ; 13-040-A-10.
- [66] **Webert K.E, Mittal. R, Sigouin. C, Heddle N.M, Kelton J.G.** A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2003**; 102: 4306-4311.
- [67] **Boyer-Neumann.C,** Service d'Hématologie biologique, hôpital Antoine Bécclère, 92141 Clamart. *Mini revue* **2006**; Volume 18(4), 209-14.

- [68] **Bierling P, Godeau B.** Place des immunoglobulines intraveineuses au cours du purpura thrombopénique auto-immun. *Hématologie* **2005**; 11(3): 201-8.
- [69] **Arnal. C, Piette J.C, Léone .J, Taillan. B, Hachulla .E, Schaeffer .A,** et al. Severe autoimmune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: outcome and treatment in 67 patients *J. Rheumatol* **2002** ; 29 : 75-83.
- [70] **Michel. M, Lee K., Piette J.C, Fromont .P, Schaeffer .A, Bierling .P,** et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br. J. Haematol* **2002**; 119: 354-358.
- [71] **Kuwana.M, Kaburaki.J, Okazaki.Y, Miyazaki.H, Ikeda.Y.** Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* **2006**; 45: 851-854.
- [72] **Levine A.M, Scadden D.T, Zaia J.A, Krishnan .A.** Hematologic aspects of HIV/AIDS. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* **2001**; 463-478.
- [73] **Liebman H.A, Stasis.R.** Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Hematol* **2007**; 14: 57-73.
- [74] **Godeau.B, Provan.D, Bussel.J.** Immune thrombocytopenic purpura in adults *Curr. Opin. Hematol* **2007**; 14: 535-556
- [75] **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2002**; 346: 995-1008.
- [76] **Levi M.** Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol* **2004**; 124: 567-576.
- [77] **Baxter J.K, Weinstein L.** HELLP syndrome: the state of the art *Obstet. Gynecol. Surv* **2004**; 59: 838-845.

- [78] **Cines D.B, Bussel J.B, McMillan R.B, Zehnder J.L.** Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* **2004**; 390-406
- [79] **Kunishima.S, Saito.H.** Congenital macrothrombocytopenia .*Blood Rev* **2006**; 20: 111-121.
- [80] **Murrin R.J, Murray J.A.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. *Blood Rev* **2006**; 20: 51-60.
- [81] **Coppo. P, Veyradier .A, Monge .M.** purpura thrombotique thrombocytopénique acquis idiopathique. Une maladie autoimmune à part entière. *Presse Med* **2006** ; 35: 1876-1886.
- [82] **Ferrari.S, Scheiflinger.F, Rieger.M, Mudde. G, Wolf .M, Coppo .P, et al.** Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody feature (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* **2007**; 109: 2815-2822.
- [83] **Frederiksen H, Schmidt K.** The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* **1999**; 94: 909-13.
- [84] **Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al.** Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* **2007**; 31: 727-36.
- [85] **Sotto.J.J.** Conduite à tenir devant une thrombopénie ; faculté de médecine de Grenoble. *Corpus medical* **2005**; N°335: 565-704.
- [86] **Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR.** Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* **2003**; 122: 966-74.

- [87] **Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M**, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* **2006**; 76: 210-6.
- [88] **Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R**, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low-risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res* **2007**; 31: 1461-8.
- [89] **Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D**. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* **2006**; 3: e24.
- [90] **Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B**. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* **2005**; 90: 829-32.
- [91] **Page LK, Psaila B, Provan D**, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* **2007**; 138: 245-8.
- [92] **McMillan R, Durette C**. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* **2004**; 104: 956-60.
- [93] **Godeau B, Provan D, and Bussel J**, Current Opinion, *Hematol J* **14 (2007)**: 535–556.
- [94] **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 (ITP) of adults and children: report from an International Working Group. *Blood* **2009**; 113:2386–93.
- [95] **Godeau B, Provan D, Bussel J**. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr. Opin. Hematol* **2007** ; 14 :535-556 .

- [96] **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2002**;346:995–1008.
- [97] **Mazzucconi M.G, Fazi .P, Bernasconi .S, De Rossi .G, Leone. G, Gugliotta L , et al.** Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience .*Blood* **2007** ; 109: 1401-1407 .
- [98] **Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.** Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor .*Science* **2001**; 291: 484-486.
- [99] **Khellaf.M, Michel.M, Schaeffer.A, Bierling.P and Godeau.B,** Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count, *Haematologica* **90 (2005):** 829–832.
- [100] **Bierling .P, Godeau B.** Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on Vox Sang. **2004** ; 86 : 8-14
- [101] **Tarantino M.D, Young .G, Bertolone S.J, Kalinyak K.A, Shafer F.E, Kulkarni .R,** et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J. Pediatr* **2006** ; 148 : 489-494
- [102] **Gaines A.R.** Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* **2005**; 106 : 1532-1537

- [103] **M.D. Tarantino, G. Young, S.J. Bertolone, K.A. Kalinyak, F.E. Shafer, R. Kulkarni et al.** and Acute ITP Study Group, Single dose of anti-D immune globulin at 75 µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children, *J Pediatr* 148 (2006): 489–494.
- [104] **Godeau B, Porcher R, Fain O, et al.** Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008 ; 112 : 999-1004.
- [105] **Kojouri.K, Vesely.S.K ,Terrell.D.R and George.J.N,** 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* 104 (2004): 2623–2634.
- [106] **Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A.** Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. Long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 2002; 81:312–9.
- [107] **Davies J.M., Barnes R., Milligan D.** Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen *Clin. Med* 2002 ; 2 : 440-443.
- [108] **Kojouri K, Vesely SK, Ter - rell DR, George JN.** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. A systematic review to assess long-term platelet count responses, pre - diction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623–34.
- [109] **Bourgeois E, Caulier M.T, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P.** Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br. J. Haematol* 2003 ; 120 : 1079-1088.



- [110] **Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A.** Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am. J. Hematol* **2006** ; 81 : 423-425.
- [111] **Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG.** A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2003**; 102:460.
- [112] **Zver S., Zupan I.P., Cernelc P.** Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure *Int. J. Hematol* **2006** ; 83: 238-242.
- [113] **Provan D., Moss A.J., Newland A.C., Bussel J.B.** Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol* **2006**; 81: 19-25
- [114] **Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussel J.B.** Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood* **2007** ; 110 : 3526-3531.
- [115] **Maloisel F et al.** *Am J Med* **2004** May 1;116(9):590-4.
- [116] **Godeau.B.** Immune thrombocytopenic purpura: Pathophysiology and treatment. *Elsevier Masson SAS May* **2009**, 16(2): 101-105.
- [117] **B. Godeau, R. Porcher, O. Fain, F. Lefrère, P. Fenaux and S. Cheze et al.,** Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study, *Blood* **112 (2008): 999–1004**

- [118] **F. Zaja, M. Baccarani, P. Mazza, N. Vianelli, M. Bocchia and L. Gugliotta et al.**, A prospective randomized study comparing rituximab and dexamethasone VS dexamethasone alone in ITP: results of final analysis and long term follow-up, *Blood (ASH annual meeting)* 112 (2008) Abstract1.
- [119] **F. Zaja, M.L. Battista, M.T. Pirrotta, S. Palmieri, M. Montagna and N. Vianelli et al.**, Lower dose rituximab is active in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, *Haematologica* 93 (2008): 930–933.
- [120] **D. Provan, T. Butler, M.L. Evangelista, S. Amadori, A.C. Newland and R. Stasi**, Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults, *Haematologica* 92 (2007): 1695–1698.
- [121] **L.H. Calabrese, E.S. Molloy, D.R. Huang and R.M. Ransohoff**, Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 56 (2007): 2116–2128.
- [122] **L.H. Calabrese, E.S. Molloy, D.R. Huang and R.M. Ransohoff**, Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 56 (2007): 2116–2128.
- [123] **R. Stasi and D. Provan**, *Helicobacter pylori* and chronic ITP, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 206–211.
- [124] **Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
- [125] **McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J.** Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103:1364-9.

- [126] **M. Khellaf.** Les nouveautés thérapeutiques dans le Purpura Thrombopénique Immunologique : les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *La revue de médecine interne* **2009** ; 30 : 13-15.
- [127] **Kuter DJ.** New thrombopoietic growth factors. *Blood* **2007** ; 109 : 4607-16.
- [128] **Bussel JM, Cheng G, Saleh MN, et al.** Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2007** ; 357 : 2237-47.
- [129] **Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al.** AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* **2006**; 355: 1672-81.
- [130] **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* **2009**; 113:2386-93.
- [131] **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**;113:2161-71.
- [132] Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombo -cytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574–96.
- [133] **Barnes C, Blanchette V, Canning P, Carcao M.** Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment. *Transfus Med* **2005**; 15: 145-50.
- [134] **Wrobel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokol A, Grotthus E.** Experiences with recombinant activated factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* **2006**; 47: 729-30.

- [135] **Y. Cheng, R.S. Wong, Y.O. Soo, C.H. Chui, F.Y. Lau and N.P. Chan** *et al.*, Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone, *N Engl J Med* 349 (2003), pp. 831–836.
- [136] **Khellaf.M, Michel.M, Schaeffer.A, Bierling.P and Godeau.B**, Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count, *Haematologica* 90 (2005), pp. 829–832.
- [137] **Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN**. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34.
- [138] **Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB**. Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003; 72 : 94-8.
- [139] **Rodeghiero F, Ruggeri M**. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol* 2008; 83: 91.
- [140] **George JN**. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1664-72.
- [141] **Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D**. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 : 237-46.
- [142] **Webert K.E., Mittal R., Sigouin C., Heddle N.M., Kelton J.G.** A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306-4311.

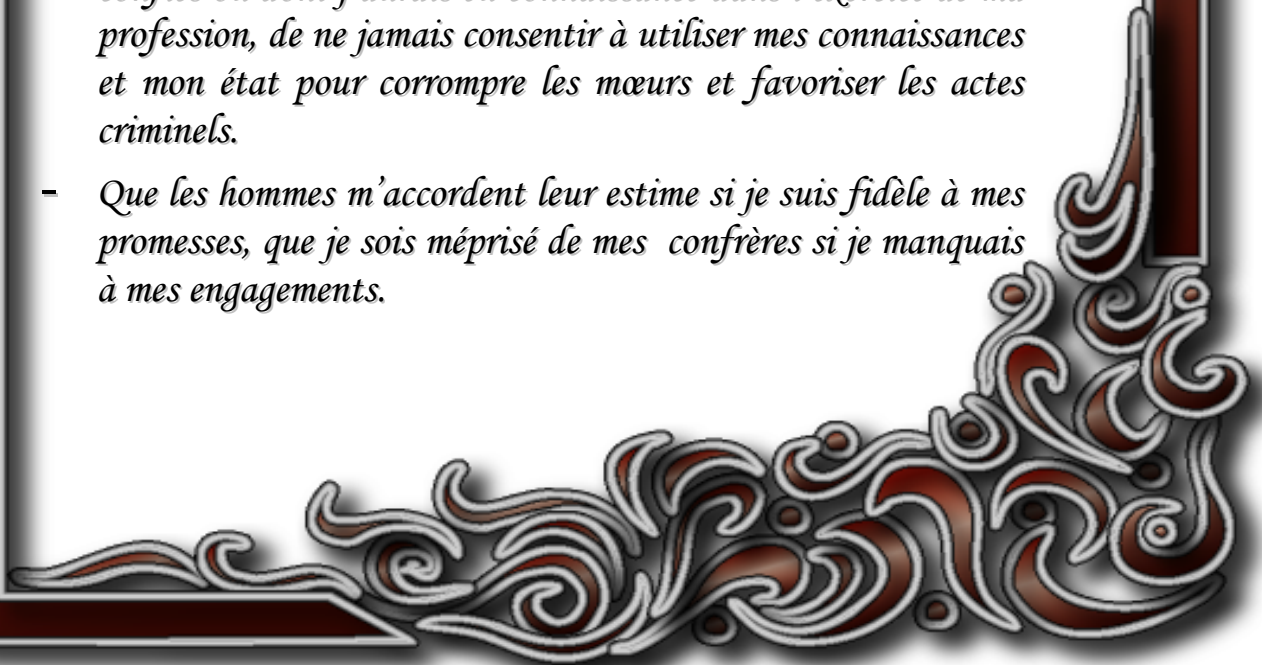
- [143] **Nugent D.J.** Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* **2006**; 97-103.
- [144] **Bierling P., Tchernia G., Zini J.M., Bussel J., Godeau B.** Purpura thrombopénique idiopathique. *Hématologie* **1995** ; 1 : 341-350.
- [145] **Arnal C., Piette J.C., Léone J., Taillan B., Hachulla E., Schaeffer A., et al.** Severe autoimmune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: outcome and treatment in 67 patients. *J. Rheumatol.* **2002**; 29: 75-83.
- [146] **Kavanaugh A.** Danazol therapy in thrombocytopenia associated with antiphospholipid antibody syndrome .*Ann. Intern. Med.* **1994**; 121: 767-768.
- [147] **Oksenhendler E., Bierling P., Chevret S.** Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus related immune thrombocytopenia. *Blood* **1993**; 82: 29-32.
- [148] **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* **2009**;113:2386-93.
- [149] **Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR.** Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura:patient and hematologist perspectives. *Eur J Haematol* **2009** (in press).
- [150] **Mohamed Hamidou.** Qualité de vie et Purpura Thrombopénique Immunologique. *La revue de médecine interne* 30 (2009) : 6-8
- [151] **Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al.** Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on healthrelatedquality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* **2008**; 6:13.

- [152] **McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL.** Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* **2008**;83:150-4.
- [153] **Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL.** A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clin Ther* **2007**;29: 950-62.
- [154] **Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J.** Healthrelated quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* **2008**; 24: 2767-76.
- [155] **George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al.** Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* **2009**; 144:409-15.
- [156] **A. Bouchakor, S. Oukid, S. Taoussi, C. Guezlane, S. Chebrek, F. Lamraoui, M.T. Abad.** Les purpuras thrombopeniques auto-immuns (PTAI) dans la region de blida. 5éme congrès Maghrébin D'Hématologie: 17-18-19 avril **2008**, Marrakech.
- [157] **Stasi et al.** Physiopathologie du PTI. *Thromb Haemost* **2008**; 99:4-13.
- [158] **Bussel et al.** Purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte: de la physiopathologie au traitement actualités. *NEJM* **2007** ; 1-47.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 06

سنة : 2010

الفرريات قليلة الصفائح الصناعية (PTI)  
المستجدات التشخيصية والعلاجية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: لمياء ونزار  
المزداة في 24 يناير 1986 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفررية - قلة الصفائح - فقر الخلايا المناعية .  
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

السيد: مبارك الناجي

أستاذ في علم الدم

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

السيد: مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيد: كمال الدغمي

أستاذ مبرز في علم الدم

أعضاء

}