

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 69

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE
CHEZ L'ADULTE :
DONNEES DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. ENNIF Youssef

Né le 25/12/1984 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Auto-anticorps – Thrombopénie – syndrome Hémorragique – Rituximab – Antagonistes des Récepteurs de la thrombopoïétine.

JURY

Mr. S.SIAH

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. N.MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie Biologique

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

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

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 Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1. Pr. CHKILI Taieb | Neuropsychiatrie |
|---------------------|------------------|

Janvier et Décembre 1976

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 2. Pr. HASSAR Mohamed | Pharmacologie Clinique |
|-----------------------|------------------------|

Mars, Avril et Septembre 1980

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| 3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam | Neurochirurgie |
| 4. Pr. MESBAHI Redouane | Cardiologie |

Mai et Octobre 1981

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie |
| 6. Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 7. Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

11. Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 13. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 15. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

45. Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 46. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 47. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 48. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

- | | | |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 50. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 51. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 53. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 54. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 55. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 56. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 57. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 58. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 59. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 60. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 61. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 62. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 63. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 64. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--|
| 65. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 66. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 67. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 68. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 69. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 70. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 71. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 72. | Pr. BENSOU DA Yahia | Pharmacie galénique |
| 73. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 74. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 75. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 76. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 77. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 78. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 79. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 80. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 81. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 82. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 83. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 84. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 85. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | | |
|-----|---------------------------|------------------------|
| 86. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 87. | Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 88. | Pr. BENSOU DA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 89. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |

91. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
92. Pr. CHRAIBI Chafiq
93. Pr. DAOUDI Rajae
94. Pr. DEHAYNI Mohamed*
95. Pr. EL HADDOURY Mohamed
96. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
97. Pr. FELLAT Rokaya
98. Pr. GHAFIR Driss*
99. Pr. JIDDANE Mohamed
100. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
101. Pr. TAGHY Ahmed
102. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

103. Pr. AGNAOU Lahcen
104. Pr. AL BAROUDI Saad
105. Pr. BENCHERIFA Fatiha
106. Pr. BENJAAFAR Nouredine
107. Pr. BENJELLOUN Samir
108. Pr. BEN RAIS Nozha
109. Pr. CAOUI Malika
110. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
111. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
112. Pr. EL AOUAD Rajae
113. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
114. Pr. EL HASSANI My Rachid
115. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
116. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
117. Pr. ERROUGANI Abdelkader
118. Pr. ESSAKALI Malika
119. Pr. ETTAYEBI Fouad
120. Pr. HADRI Larbi*
121. Pr. HASSAM Badredine
122. Pr. IFRINE Lahssan
123. Pr. JELTHI Ahmed
124. Pr. MAHFOUD Mustapha
125. Pr. MOUDENE Ahmed*
126. Pr. OULBACHA Said
127. Pr. RHRAB Brahim
128. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
129. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

130. Pr. ABBAR Mohamed*
131. Pr. ABDELHAK M'barek
132. Pr. BELAIDI Halima
133. Pr. BRAHMI Rida Slimane

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique

134. Pr. BENTAHILA Abdelali
135. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
136. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
137. Pr. CHAMI Ilham
138. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
139. Pr. EL ABBADI Najia
140. Pr. HANINE Ahmed*
141. Pr. JALIL Abdelouahed
142. Pr. LAKHDAR Amina
143. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

144. Mars 1995

145. Pr. ABOUQUAL Redouane
146. Pr. AMRAoui Mohamed
147. Pr. BAIDADA Abdelaziz
148. Pr. BARGACH Samir
149. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
150. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
151. Pr. CHAARI Jilali*
152. Pr. DIMOU M'barek*
153. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
154. Pr. EL MESNAoui Abbes
155. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
156. Pr. FERHATI Driss
157. Pr. HASSOUNI Fadil
158. Pr. HDA Abdelhamid*
159. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
160. Pr. IBRAHIMY Wafaa
161. Pr. MANSOURI Aziz
162. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
163. Pr. RZIN Abdelkader*
164. Pr. SEFIANI Abdelaziz
165. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
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
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

166. Pr. AMIL Touriya*
167. Pr. BELKACEM Rachid
168. Pr. BELMAHI Amin
169. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
170. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
171. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
172. Pr. GAOUZI Ahmed
173. Pr. MAHFOUDI M'barek*
174. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
175. Pr. MOHAMMADI Mohamed
176. Pr. MOULINE Soumaya
177. Pr. OUADGHIRI Mohamed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie

178. Pr. OUZEDDOUN Naima
179. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

180. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
181. Pr. BEN AMAR Abdeselem
182. Pr. BEN SLIMANE Lounis
183. Pr. BIROUK Nazha
184. Pr. BOULAICH Mohamed
185. Pr. CHAOUIR Souad*
186. Pr. DERRAZ Said
187. Pr. ERREIMI Naima
188. Pr. FELLAT Nadia
189. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
190. Pr. HAIMEUR Charki*
191. Pr. KANOUNI NAWAL
192. Pr. KOUTANI Abdellatif
193. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
194. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
195. Pr. NAZI M'barek*
196. Pr. OUAHABI Hamid*
197. Pr. SAFI Lahcen*
198. Pr. TAOUFIQ Jallal
199. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

200. Pr. AFIFI RAJAA
201. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
202. Pr. ALOUANE Mohammed*
203. Pr. BENOMAR ALI
204. Pr. BOUGTAB Abdesslam
205. Pr. ER RIHANI Hassan
206. Pr. EZZAITOUNI Fatima
207. Pr. KABBAJ Najat
208. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

209. Pr. BENKIRANE Majid*
210. Pr. KHATOURI ALI*
211. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

212. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
213. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
214. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
215. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
216. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
218. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
219. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
220. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
221. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
222. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
223. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
224. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
225. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
227. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
228. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
230. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

231. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
232. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
233. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
235. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
236. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
237. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
239. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
240. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
241. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
242. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
243. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
244. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
245. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
246. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
247. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
248. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
249. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
250. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

251. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
253. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
255. Pr. BENABDELJILIL Maria	Neurologie
256. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
257. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
258. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
259. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
260. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
261. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
262. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
263. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
264. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
265. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
266. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
267. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
268. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
269. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
270. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
271. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
272. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
273. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
274. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
276. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
277. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
278. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
279. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
280. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
281. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
282. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
283. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
284. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
285. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
287. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
288. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
289. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
290. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
292. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
293. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

296. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

297. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Anatomie Pathologique

298. Pr. AMEUR Ahmed *

Urologie

299. Pr. AMRI Rachida

Cardiologie

300. Pr. AOURARH Aziz*

Gastro-Entérologie

301. Pr. BAMOU Youssef *

Biochimie-Chimie

302. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

303. Pr. BENBOUZZA Karima

Rhumatologie

304. Pr. BENZEKRI Laila

Dermatologie

305. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*

Gastro-Entérologie

306. Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique

307. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya

Psychiatrie

308. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Chirurgie Générale

309. Pr. CHKIRATE Bouchra

Pédiatrie

310. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Chirurgie Pédiatrique

311. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Urologie

312. Pr. EL BARNOUSSI Leila

Gynécologie Obstétrique

313. Pr. EL HAOURI Mohamed *

Dermatologie

314. Pr. EL MANSARI Omar*

Chirurgie Générale

315. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Chirurgie Générale

316. Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Gynécologie Obstétrique

317. Pr. HADDOUR Leila

Cardiologie

318. Pr. HAJJI Zakia

Ophtalmologie

319. Pr. IKEN Ali

Urologie

320. Pr. ISMAEL Farid

Traumatologie Orthopédie

321. Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Traumatologie Orthopédie

322. Pr. KRIOULE Yamina

Pédiatrie

323. Pr. LAGHMARI Mina

Ophtalmologie

324. Pr. MABROUK Hfid*

Traumatologie Orthopédie

325. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Gynécologie Obstétrique

326. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Cardiologie

327. Pr. MOUSTAINE My Rachid

Traumatologie Orthopédie

328. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Médecine Interne

329. Pr. OUJILAL Abdelilah

Oto-Rhino-Laryngologie

330. Pr. RACHID Khalid *

Traumatologie Orthopédie

331. Pr. RAISS Mohamed

Chirurgie Générale

332. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pneumophtisiologie

333. Pr. RHOU Hakima

Néphrologie

334. Pr. SIAH Samir *

Anesthésie Réanimation

335. Pr. THIMOU Amal

Pédiatrie

336. Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

337. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

338. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
339. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
340. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
341. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
342. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
343. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
344. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
345. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
346. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
347. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
348. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
349. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
351. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
352. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
353. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
354. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
355. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
357. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
358. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
359. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
360. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
361. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
362. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
363. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
364. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

365. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
366. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
367. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
368. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
369. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
370. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
371. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
372. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
373. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
374. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
375. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
377. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
378. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie

379. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
380. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
381. Pr. EL HAMZAoui Sakina
382. Pr. HAJJI Leila
383. Pr. HESSISSEN Leila
384. Pr. JIDAL Mohamed*
385. Pr. KARIM Abdelouahed
386. Pr. KENDOSSI Mohamed*
387. Pr. LAAROUSSI Mohamed
388. Pr. LYAGOUBI Mohammed
389. Pr. NIAMANE Radouane*
390. Pr. RAGALA Abdelhak
391. Pr. SBIHI Souad
392. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
393. Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser
425. Pr. AKJOUJ Said*
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAoui Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
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
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L

452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique

496. Pr. EL OMARI Fatima		Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib	*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes		Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *		Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen	*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *		Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa		Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *		Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen		Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim	*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *		Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *		Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar		Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal		Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *		Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *		Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal		Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid		Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *		Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *		Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *		Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *		Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *		Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha		Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*		Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*		Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *		Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia		Neurologie
Pr. AGADR Aomar *		Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya		Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik		Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem		Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *		Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *		Radiologie
Pr. ALLALI Nazik		Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade		Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *		Rhumatologie

Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie

14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** * * *Enseignants Militaires***

Dédicaces



Je dédie cette thèse à... 



À la mémoire de ma Chère Grande Mère
“MARKAOUI FATNA”

Ce travail est le fruit de tes Prières.

« Que ton âme repose en paix au paradis »



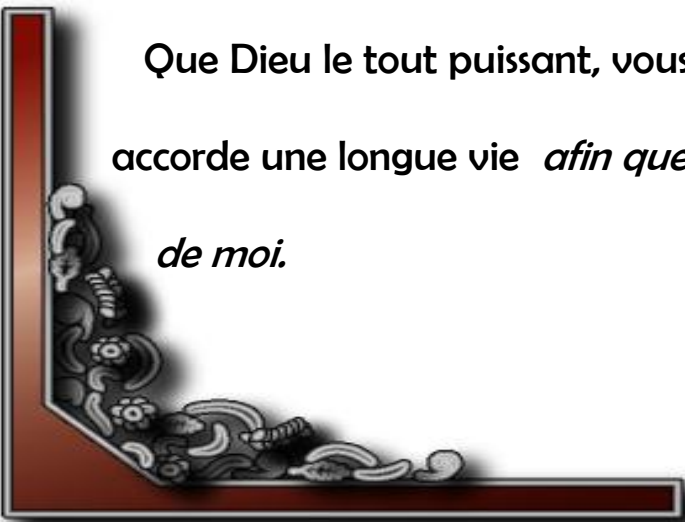


À mes très chers parents

ENNIF ABDELWAHED ET MARKAOUI FATIMA

J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour et devant l'ensemble de mes maîtres et amis de venir témoigner toute ma gratitude et reconnaissance envers de vous pour vos prières et vos bénédictions qui m'ont été d'un grand soutien moral pour bien mener à terme mes études.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi et que j'ai pu réaliser l'un de rêves et que mon prochain avenir sera plein de succès en votre présence.



Que Dieu le tout puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie *afin que je puisse réaliser ce que vous attendiez de moi.*

Votre fils obéissant.



À tous ceux qui me sont chers

À tous qui m'ont soutenu de loin ou de près

À tous mes collègues

À tous mes amis

À tous les musulmans...

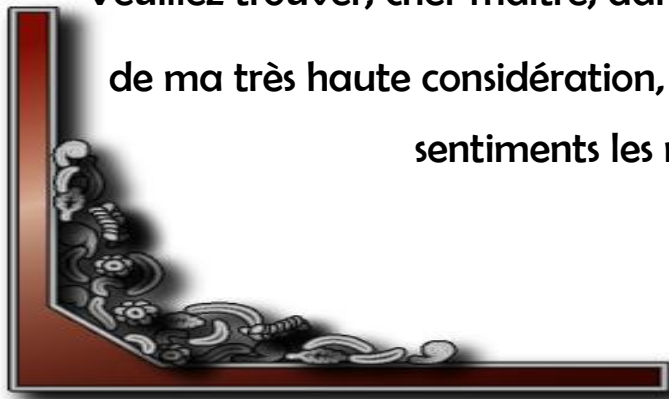


Remerciements



*À notre Maître et Président de thèse, Monsieur
Samir SIAH*

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant
de présider le jury de ce travail.



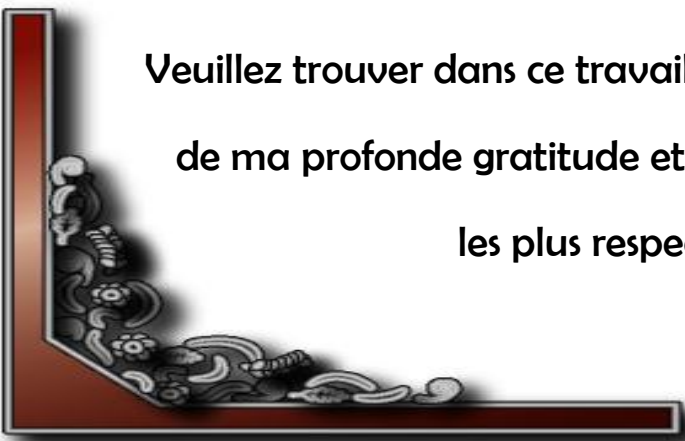
Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression
de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes
sentiments les meilleurs.



*A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur Azlarab MASRAR*

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger
dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma
considération.



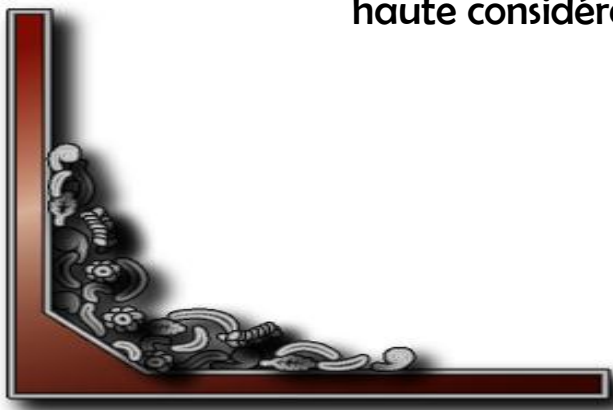
Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage
de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments
les plus respectueux.



*A notre Maître et Juge de thèse, Monsieur
Abdelkader BELMEKKI*

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en
acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de ma très
haute considération.



Liste des Abréviations

Ac	:	Anticorps.
CD	:	Classe de Différenciation.
CIVD	:	Coagulation intravasculaire disséminée.
CMV	:	Cytomégalovirus.
EBV	:	Epsteinbarvirus
EDTA	:	Ethylène diamine tetra-acétique.
ELISA	:	Test immuno-enzymatique.
Fab	:	Fragment de liaison à l'antigène.
Fc	:	Fragment cristallisable.
Fc R	:	Récepteur du Fragment cristallisable.
G/L	:	Giga par litre
GP	:	Glycoprotéine.
HP	:	Helicobacter pylori.
Ig	:	Immunoglobuline
IgIV	:	Immunoglobuline intraveineuse.
IL	:	Interleukine.
KIR	:	Récepteur inhibiteur de la cellule tueuse.
LyB	:	Lymphocyte B.
LyT	:	Lymphocyte T.
MAI	:	Maladie auto-immune.
PNN	:	Polynucléaire neutrophile.
TNF	:	Facteur de nécrose tumorale.
TPO	:	Thrombopoïétine.
VHB	:	Virus de l'hépatite B.
VHC	:	Virus de l'hépatite C.
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine.

Liste des Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Signes cliniques à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique.....	32
<u>Tableau 2</u> : Score hémorragique selon Khellaf et al.....	33
<u>Tableau 3</u> : Principaux examens biologiques réalisés au cours du PTI.....	47
<u>Tableau 4</u> : Les diagnostics à éliminer pour poser le diagnostic du PTI.....	57
<u>Tableau 5</u> : Liste des médicaments responsables de thrombopénies immunologiques.....	58
<u>Tableau 6</u> : Similitudes et différences entre un PTI et un SAPL.....	70
<u>Tableau 7</u> : PTI et autres maladies associées.....	75
<u>Tableau 8</u> : Romiplostim et Eltrombopag.....	94

Liste des Figures

<u>Figure 1</u> : Physiopathologie du PTI.....	23
<u>Figure 2</u> : Purpura constitué de pétéchies prédominant aux membres inférieurs.....	34
<u>Figure 3</u> : Purpura sous forme d'ecchymoses.....	34
<u>Figure 4</u> : Bulles hémorragiques de la cavité buccale.....	35
<u>Figure 5</u> : Arbre décisionnel décrivant la démarche diagnostique à suivre en présence d'une thrombopénie.....	56
<u>Figure 6</u> : Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse.....	63
<u>Figure 7</u> : Stratégies thérapeutiques au cours du PTI.....	82
<u>Figure 8</u> : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique selon Khellaf et al.....	85
<u>Figure 9</u> : Les mécanismes d'action du Rituximab.....	89



SOMMAIRE

INRODUCTION.....	1
------------------	---

HISTORIQUE.....	3
-----------------	---

PARTIE I : PTI DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU DIAGNOSTIC

CLINIQUE.

PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
-----------------------	---

DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	25
--------------------------	----

1- Données générales.....	26
---------------------------	----

2- Circonstances de découverte.....	27
-------------------------------------	----

3- Anamnèse ou interrogatoire.....	27
------------------------------------	----

4- Manifestations cliniques.....	28
----------------------------------	----

5- Examen physique.....	29
-------------------------	----

6- Examen du fond d'œil.....	31
------------------------------	----

PARTIE II : PTI DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE A L'ATTITUDE

THERAPEUTIQUE.

DIAGNISTIC BIOLOGIQUE.....	37
----------------------------	----

1-Examens biologiques de première intention.....	38
--	----

1-1.Hémogramme.....	38
---------------------	----

1-2.Frottis sanguin.....	39
--------------------------	----

1-3.Détermination du groupe sanguin et agglutinines irrégulières..	39
--	----

1-4.Myélogramme et biopsie médullaire.....	40
--	----

1-5.Bilan d'hémostase.....	41
----------------------------	----

2-Examens biologiques utiles en fonction du contexte.....	41
2-1.Sérologies virales.....	42
2-2.Recherche d'anticorps Antiphospholipides.....	42
2-3.Tests immuno-enzymatiques.....	42
2-4.Etude de la durée de vie plaquettaire.....	45
3-Examens biologiques non indiqués.....	46
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	48
1- Eliminer une thrombopénie centrale.....	49
2- Eliminer une thrombopénie par consommation	50
3- Eliminer une thrombopénie par anomalie de répartition.....	52
4- Eliminer les autres thrombopénies immunologiques.....	52
ENTITES CLINIQUES PARTICULIERES.....	59
1-PTI de l'enfant.....	60
2-PTI chez la femme enceinte.....	60
3-PTI du sujet âgé.....	66
PTI ET MALADIES ASSOCIES.....	67
1-PTI et Lupus.....	68
2-PTI et SAPL.....	69
3-PTI et infection par le VIH.....	71
4-PTI et infection par le VHC.....	72
5-PTI et infection par Helicobacter Pylori.....	72

EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	76
1-Evolution.....	77
2-Etablir le pronostic.....	78
ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....	79
1-Traitements de première ligne.....	83
2-Traitements de seconde ligne.....	86
3-Traitements du PTI réfractaire.....	91
4-Suivi du PTI chronique.....	99
4-1- Objectifs.....	99
4-2- Professionnels impliqués.....	99
4-3- Surveillance biologique.....	100
4-3-1- Suivi du PTI.....	100
4-3-2- Suivi du traitement par corticoïdes ou par	
immunosuppresseurs.....	100
4-4- Evaluation de la qualité de vie.....	100
CONCLUSION.....	102

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI), ou encore purpura thrombopénique auto-immun, anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction des plaquettes périphériques associée à une diminution de leur production médullaire.

Le PTI est essentiellement lié à la présence d'auto-Ac antiplaquettes dirigés contre des structures fixées à la surface des plaquettes autologues appelées glycoprotéines. Trois formes évolutives du PTI, sont à distinguer selon la nouvelle terminologie du comité international publié en 2009 [1], qui a classé le PTI en trois périodes:

- Entre le diagnostic et le troisième mois de la maladie, le PTI est considéré comme « nouvellement diagnostiqué » ;
- Entre le troisième mois et la première année suivant la période du diagnostic, le PTI est classé comme « persistant » ;
- Après un an (et non plus de six mois comme auparavant), le PTI est défini comme « chronique ».

Le terme du PTI réfractaire est défini par la persistance d'une thrombopénie inférieure à 30G/L malgré la réalisation d'une splénectomie.

Le choix de ce sujet émane du fait que cette maladie représente 75% des cytopénies auto-immunes [2].

Notre travail consiste à rapporter des données de la littérature relatant les aspects physiopathologiques, cliniques, diagnostiques et les avancées thérapeutiques du PTI de l'adulte.

HISTORIQUE

En 1735, Paul Wherlhof avait décrit pour la première fois l'existence d'hémorragie cutanéomuqueuse qu'il avait appelé à l'époque « purpura hemorrhagica » [3].

En 1883 et 1887 Krauss et Denys avaient observé respectivement la diminution des plaquettes chez des malades atteints de purpura hémorragique et leur augmentation après arrêt de l'hémorragie.

Et ce n'est qu'en 1935 que le rôle de l'immunité humorale fut démontré par l'expérience de William J Harrington, un jeune chef de clinique américaine du Barnes hospital, qui avait observé l'apparition d'un purpura qui s'est résolu spontanément après 3 semaines chez un enfant né d'une mère hospitalisée pour un purpura thrombopénique considéré comme idiopathique. Le motivé chef de clinique décida par la suite de se transfuser avec 9 volontaires de son équipe du sang prélevé de la patiente. Tous développèrent une thrombopénie sévère et transitoire, seul un fut splénectomisé et ne montra plus de syndrome hémorragique. Harrington a ainsi démontré l'existence d'une substance présente dans le sérum et le rôle de la rate au cours du PTI [4].

En 1965, Shulman et al ont démontré que le sérum des patients atteints de PTI contenait des Ac d'isotype G (IgG) [5].

En 1982, Van Leeuwen et al ont été les premiers à prouver l'existence des auto-Ac dans la forme chronique du PTI et le rôle des GPIIb-IIIa comme première cible de ces auto-Ac [3, 6].

Le traitement du PTI a connu une importante évolution, En effet en 1916 à Prague, Kaznelson et le Pr Schloffer firent pour la première fois la splénectomie chez des patients atteints de PTI .C'est ainsi que la splénectomie fut considérée comme le traitement de référence du PTI jusqu'en 1951 où les corticoïdes ont pris leur place comme traitement de première intention [3]. Ensuite c'est Fehr en 1982 qui, s'intéressa au mode d'action des IgIV, annonçant un blocage probable des récepteurs Fc des macrophages [7]. Ce qui a encouragé Imbach en 1985 à introduire les IgIV dans le traitement du PTI [3].

Par la suite d'autres découvertes se font ensuite apparues facilitant une bonne compréhension des aspects physiopathologiques. De nos jours de nouvelles thérapies émergent ouvrant la porte vers une meilleure efficacité des thérapies entreprises.

***PARTIE I : PTI DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE AU
DIAGNOSTIC CLINIQUE***

PHYSIOPATHOLOGIE

Il a été longtemps considéré que la thrombopénie au cours du PTI étant uniquement due à la présence d'auto-Ac dirigés contre les épitopes présents sur les GP plaquettaires, qui en se fixant sur les plaquettes entraînent leur destruction par le système des monocytes mononuclés, principalement par les macrophages spléniques. Il est maintenant bien démontré que ce mécanisme n'explique pas à lui seul la physiopathologie du PTI, en effet la production des plaquettes au niveau médullaire est inadaptée, en réponse à la profondeur de la thrombopénie.

De ce fait la physiopathologie du PTI est donc complexe, associant des anomalies de production centrale des plaquettes, à une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadapté. Cependant il existe d'autres facteurs qui pourraient intervenir dans la genèse de cette pathologie, tels l'environnement et le terrain génétique, bien que le facteur initial déclenchant soit inconnu [8, 9].

L'ensemble de ces mécanismes impliqués dans l'activation de la réponse auto-immune au cours du PTI sera détaillé ci-dessous et résumé sur la Figure1.

1- PREDISPOSITIONS GENETIQUES:

Au cours du PTI, il n'existe que peu d'arguments en faveur de l'implication génétique liée aux antigènes leucocytaires humains (HLA), contrairement à d'autres maladies auto-immunes. En effet seule une étude menée sur la population japonaise à montrer une association faible avec le HLADR4 (DRB1*0410) [10].

Par ailleurs, une étude réalisée chez des patients atteints de PTI, à rapporter une élévation du taux d'anticorps fixés à la surface des plaquettes plus important chez ces patients qui sont porteurs des allèles HLA B8 et DR3 [11]. Plus récemment, une étude a identifié un polymorphisme de gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MICA), chez 51 patients atteints de PTI, comparés à 145 témoins sains [12]. Ce polymorphisme pourrait être impliqué dans les mécanismes d'auto-immunité, MICA étant le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface de cellules naturelles tueuses ou natural killer (NK) qui jouent à côté des LyT un rôle primordiale dans la défense immunitaire cytotoxique.

D'autre part, les GP plaquettaires, en particulier les GP I, II et III portent des allo-antigènes plaquettaires humains (HPA), qui constituent un système diallélique. Ces antigènes, qui sont impliqués dans les phénomènes d'allo-immunisation, ont été étudiés au cours du PTI. Ainsi HPA-5b, un déterminant antigénique porté par la GPIa, est présent de façon plus importante chez les patients présentant un PTI aigu [13]. Tandis que le HPA-2a, déterminant antigénique situé sur la GPIb, serait plus fréquent chez les sujets atteints du PTI chronique réfractaire [14].

Un polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des Ig (FcR) et de certaines cytokines a également été incriminé. Plusieurs types de récepteurs au fragment Fc des IgG sont à distinguer et sont définis selon leur affinité respective pour l'Ig :

- ✓ **Récepteurs de forte affinité** : FcγRI.
- ✓ **Récepteurs de faible affinité** : FcγRIIa, FcγRIIb , FcγRIIIa et FcγRIIIb .

Le signal intracellulaire produit par la liaison Ig-FcR, étant de type activateur dans tous les cas, sauf pour FcγRIIb où le signal généré entraîne une inhibition cellulaire. Le mécanisme suspecté semble être une augmentation de l'affinité des FcR pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant leur phagocytose et secondairement une diversification de la réponse auto-immune [15].

Un polymorphisme des gènes du tumor necrosing factor (TNF), associé à une diminution de la sécrétion de cette cytokine pro-inflammatoire pourrait protéger du PTI chronique. En effet, ce polymorphisme est rencontré moins fréquemment au cours du PTI chronique de l'enfant comparé à des sujets sains, Dans cette même étude, aucune différence n'a été montrée pour les gènes de l'interleukine (IL)-1 et l'IL6. Une autre étude qui a mis le point sur l'analyse du gène du transforming growth factor (TGF)-β, une cytokine anti-inflammatoire capable d'inhiber la thrombopoïèse, n'a révélé aucun polymorphisme [16].

Une autre cytokine appartenant à la famille du TNF ; le BAFF (B-cell activator factor of the TNF family), joue un rôle important dans la maturation et la stimulation des LyB auto-réactives. Elle est exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules telles que les Monocytes/Macrophages, les cellules dendritiques (DC), les LyT et les granuleux. Le BAFF étant capable de lier plusieurs récepteurs qui sont exprimés principalement à la surface des LyB, dont L'activation module la commutation de classe des Ig [17]. En effet une étude menée en 2006, a rapporté que des taux élevés de BAFF, participent à la stimulation de LyB auto-réactifs, ces taux élevés sont impliqués dans plusieurs maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Goujerot-Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde [18].

Ainsi, une prédisposition génétique est impliquée dans le PTI, faisant intervenir les systèmes HLA, MICA et HPA, des polymorphismes des gènes des FcR et des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Ces caractéristiques participent à la chronicisation du PTI en facilitant la réponse immunitaire et un environnement pro-inflammatoire. Cependant les résultats de ces travaux restent à discuter en raison des faibles effectifs généralement étudiés et l'hétérogénéité ethnique des sujets inclus dans ces travaux.

2-ROLE DE L'ENVIRONNEMENT :

Plusieurs facteurs environnementaux pourraient participer au déclenchement du PTI, en effet il existe une association entre PTI et diverses infections virales, notamment VIH, hépatite C, CMV et EBV [19]. Ces infections virales peuvent déclencher une dysrégulation cellulaire T, le cas du VIH, une stimulation polyclonale des LyB pour EBV et, comme cela est bien montré par des études faites sur des souris, de stimuler le système phagocytaire mononuclée [20, 21]. D'autre part, des phénomènes de mimétisme moléculaire ont été évoqués, en effet des études japonaises et italiennes récentes ont montré que l'infection par H.P peut être associée au PTI, et que l'éradication de la bactérie pouvant occasionnellement entraîner une guérison de la thrombopénie [22, 23].

Pour expliquer ce phénomène de mimétisme moléculaire, en cas de PTI associé à une infection par H.P, une étude japonaise à avancer une hypothèse sur la présence des Ac dirigés contre une protéine CagA, exprimée par certaines souches d'H.P, pourraient reconnaître des déterminants antigéniques exprimés par les GP plaquettaires [24]. Cette hypothèse a été renforcée par le fait que les

souches d'H.P isolées chez les patients atteints de PTI expriment plus souvent cette protéine de virulence en comparaison avec une population témoin infectée mais indemne de toute pathologie auto-immune.

Cependant d'autres études qui ont travaillé avec des séries émanant de France, d'Espagne, et des Etats-Unis n'ont trouvé aucune relation entre infection par H.P et PTI [19]. Ces différences géographiques enregistrées pourraient être liées à des caractéristiques génétiques de la bactérie mais également à l'hôte. En effet une étude japonaise faite en 2008, a établi une relation entre l'effet de l'éradication de la bactérie et l'expression des récepteurs inhibiteurs Fc gammaRIIb sur les monocytes chez les patients atteints de PTI. Cette étude a trouvé une surexpression du récepteur inhibiteur FcγRIIb et une diminution de l'activité phagocytaire des cellules mononuclées chez les sujets dont le chiffre des plaquettes augmente [25].

Cette modulation de l'expression des récepteurs inhibiteurs FcγRIIb à la surface des monocytes jouerait un rôle dans la physiopathologie des thrombopénies observées au cours de l'infection par H.pylori.

Par ailleurs, d'autres phénomènes de mimétisme moléculaire ont également été démontrés au cours de la thrombopénie associée à des infections virales, par des études qui ont identifié des homologies de séquences :

- ✓ Entre la particule virale GP120 du VIH et la GPIIIa [26].
- ✓ Entre la GPIIIa et une protéine de l'enveloppe du virus de l'hépatite C [27].

D'autres facteurs ont été élucidés pour expliquer les mécanismes qui impliquent l'association infection sous-jacente et PTI, en effet une accélération de la clairance des plaquettes est favorisée par la fixation non spécifique à leur surface de complexes immuns dont la production est augmentée au cours d'infections chroniques; les plaquettes ainsi opsonisées sont phagocytées par le système phagocytaire mononuclée splénique [28]. Ce dernier mécanisme rend probablement compte de certaines thrombopénies observées au cours des infections virales chroniques en l'occurrence par le VHC ou le VHB [29].

Par ailleurs, au cours des hépatites chroniques liées au VHC, une diminution du taux de TPO proportionnellement à la réduction de la masse hépatique fonctionnelle est observée [30].

3-DYSREGULATION IMMUNITAIRE:

3-1- IMMUNITE HUMORALE :

C'était en 1951, que le rôle de l'immunité humorale fut démontré par l'expérience de William J Harrington qui a prouvé pour la première fois le rôle d'une substance présente dans le sérum au cours du PTI, capable d'entraîner la destruction des plaquettes [4].

Il fut ensuite démontré que le sérum des patients atteints de PTI contenait des Ac d'isotype G, capable de reconnaître des cibles antigéniques portés par les GP plaquettaires [5]. Les principales cibles antigéniques au cours du PTI sont les complexes GPIIb/IIIa et plus rarement GPIb/IX et GPIa/IIa [6,31].

Les Ac anti-plaquettes sont cependant polyspécifiques et sont produits par des clones lymphocytaires B, ayant subi une mutation somatique, ceci traduit le

rôle primordiale des LyT dans leur genèse, notamment via l'interaction CD40-CD154 qui a lieu au sein des organes lymphoïdes [32]. L'interaction LyB-LyT a lieu préférentiellement dans la rate, où les LyT expriment fortement le CD154, ce qui provoque l'activation des LyB et la sécrétion des auto-Ac anti-GPIIb/IIIa. Une fraction de ces LyB et LyT autoréactifs gagne la circulation sanguine sous forme de Ly mémoires, dont les taux diminuent chez les sujets répondeurs après splénectomie, par contre ils ne sont pas modifiés chez les sujets non-répondeurs [33].

Les auto-Ac fixés aux plaquettes favorisent leur phagocytose par les macrophages spléniques, mais également hépatiques et médullaire. Un travail de chercheurs japonais réalisé en 2008, a montré le rôle des macrophages spléniques dans le maintien et la diversification de la réponse auto-immune au cours du PTI, car à la différence des LyB ou des cellules dendritiques spléniques, les macrophages spléniques sont capables in vitro d'induire la prolifération de LyT spécifiques de la GPIIb/IIIa. Leur (macrophages spléniques) rôle émane du fait qu'ils constituent les cellules présentatrices d'antigène responsables de la diversification épitopique au cours du PTI, notamment en exposant certains épitopes de la GPIIb/IIIa [34]. Cette diversification des épitopes se traduit par l'apparition de nouveaux auto-Ac dirigés contre d'autres peptides des GP. Ce mécanisme explique les multiples spécificités antigéniques des Ac observés au cours du PTI [31].

D'autre part, la maturation et la stimulation des LyB autoréactifs fait intervenir le BAFF dont les taux sériques sont élevés au cours du PTI et se normalisent lorsque la maladie est inactive ou contrôlée par traitements immunosuppresseurs [18].

Une étude très récente faite en 2009, a montré que l'expression du récepteur du BAFF (BAFF-R) est 15 fois plus importante à la surface des cellules mononuclées spléniques que sanguines chez les sujets atteints de PTI, tandis que son expression ne montre aucune différence entre les cellules sanguines de sujets atteints de PTI en comparaison à des sujets sains [35]. Ces résultats confirment le rôle important que joue la stimulation des LyB au cours du PTI, notamment au sein de la rate, le site de production des auto-Ac au cours du PTI, déjà précisé dans les années 1970 [36].

3-2- IMMUNITE CELLULAIRE :

Le PTI est associé à un déséquilibre des populations lymphocytaires T CD4⁺ Th1 et Th2 (LyT helper ou auxiliaires), comme le suggère de nombreuses études, en effet on assiste à une réponse de type Th1 prédominante caractérisée par l'augmentation de l'IL-2 et de l'IFN γ (interféron gamma), au détriment de la réponse Th2, avec diminution de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-10 [37].

Pour d'autres auteurs ils suggèrent plutôt que ce déséquilibre Th1/Th2 implique également des LyT cytotoxiques CD8⁺ (Tc1/Tc2), et qu'il est dû non pas d'une augmentation des réponses Th1-Tc1 mais plutôt d'une diminution des réponses Th2-Tc2 [38]. Entre autre, les travaux d'osslon et al qui confirment la participation de la réponse immunitaire cytotoxique au cours du PTI, ont montré une expression accrue dans les LyT, lorsque la maladie est active, de gènes codant pour des protéines impliquées dans la lyse cellulaire cytotoxique des LyTCD8⁺, notamment le système perforine-granzyme. Par contre à l'inverse, en phase de rémission, il existe une surexpression des récepteurs KIR, qui inhibent

les fonctions des cellules T cytotoxiques lorsqu'ils lient les molécules de CMH de classe I, situées notamment à la surface des plaquettes [39].

Le PTI est également caractérisé par un déséquilibre des mécanismes apoptotiques qui participent à la survie des clones autoréactifs comme le suggère l'augmentation intracellulaire de BcL-2, molécule anti-apoptotique et une diminution de Bax, molécule pro-apoptotique observées dans les LyT des patients atteints de PTI [38,40]. Ce déséquilibre apoptotique est associé à une dysrégulation de nombreux autres gènes codant des protéines initiateuses de l'apoptose, comme les caspases 1 et 8, mais aussi de protéine inhibitrice de l'apoptose comme la calpastatine [41].

Par ailleurs, des taux sériques élevés de GM-CSF, principal facteur de croissance des granuleux et des macrophages sont également observés ce qui entraîne une hyperstimulation des cellules phagocytaires mononuclées, notamment spléniques, intervenant dans le mécanisme de destruction périphérique des plaquettes [42]. Des anomalies des cellules dendritiques (DC) ont été également identifiées, en effet la surexpression de marqueurs de maturation des DC, notamment la molécule de costimulation CD86 témoigne de leur activation et donc de leur capacité à stimuler la prolifération des LyT autoréactifs en présentant des antigènes dérivés de corps apoptotiques plaquettaires au cours du PTI [43]. Ces LyT autoréactifs induiraient une apoptose accrue de plaquettes.

3-3- IMPLICATION DES LYMPHOCYTES T REGULATEURS:

Au cours du PTI, la rupture de tolérance observée, par la présence de LyT autoréactifs reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, chez des sujets atteints de

PTI [44], pourrait être liée à un défaut quantitatif et /ou qualitatif des LyTreg, qui représentent une sous-population lymphocytaire CD4+, exprimant de façon constitutive et intense le CD25, chaîne α de l'IL-2, par contre ils expriment très peu le CD127, récepteur de l'IL-7, ces caractéristiques permettent de les distinguer des LyT effecteurs activés qui eux expriment le CD25 de façon importante après activation, mais aussi le CD127 [45, 46].

Ces LyT reg, acquièrent après leur activation leurs fonction inhibitrices et sont impliqués dans l'immunorégulation des réponses immunitaires innée (naturelle) et adaptative, en effet ils agissent sur plusieurs types cellulaires (LyT, LyB, NK, DC et PNN), en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions [47, 48]. Les résultats des études concernant les anomalies quantitatives et qualitatives des LyTreg au cours du PTI sont discordants, pour certains auteurs il existe une diminution du nombre des LyTreg circulants chez les patients atteints de PTI, comparativement aux sujets sains [49, 50, 51, 52], tandis que d'autres considèrent que leur taux reste tout de même identique [53].

D'autre part, au cours du PTI, les pourcentages d'inhibition évalués en étudiant la capacité des LyTreg à inhiber la prolifération des LyT effecteurs, sont plus faibles que ceux obtenus pour des sujets sains, ce qui traduit un déficit fonctionnel des LyTreg [49, 51, 53]. Cela est obtenu par d'autres résultats similaires qui sont observés en utilisant des LyTreg extraits de la rate des patients atteints de PTI [50].

Par ailleurs, un déficit fonctionnel ou quantitatif des cellules Th3, qui représentent des LyTreg induits, régulant la réponse immunitaire par la sécrétion

de TFG- β 1, cytokine anti-inflammatoire à activité immunosuppressive est suspecté au cours du PTI, comme le suggère sa faible sécrétion après stimulation des cellules mononuclées sanguines par un mitogène, de patients atteints de PTI [54].

4- REPONSE MEDULLAIRE INADAPTEE :

Les facteurs explicités ci-dessus ne constituent pas les mécanismes exclusifs au cours du PTI, en fait il existe un autre mécanisme physiopathologique qui rend compte de la destruction périphérique des plaquettes qui fait supposer leur production médullaire était augmentée. Par contre la quantité des mégacaryocytes est normale ou augmentée, avec une production plaquettaire qui reste normale mais inadaptée. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu pour expliquer ces anomalies, parmi lesquels on trouve la diminution de la maturation et la production des mégacaryocytes qui expriment les GP GPIIb/IIIa et GPIb/IX, par la fixation des auto-Ac à leur surface. Cela a été confirmé grâce aux travaux de Mcmillan qui ont montré que le plasma des patients atteints de PTI est capable in vitro de diminuer le nombre et la croissance des mégacaryocytes à partir de cultures de moelle de sujets sains [55]. Ces Ac sont capables de détruire ou d'inhiber la croissance des mégacaryocytes, probablement par le fait d'une ADCC (cytotoxicité dépendante des Ac), d'une CDC (cytotoxicité dépendante du complément) ou par induction d'apoptose, comme le suggère les études réalisées sur des biopsies médullaires prélevées chez des sujets atteints de PTI, qui ont montré la présence d'altérations morphologiques des mégacaryocytes, associant des mitochondries ballonnées, et vacuolisation du cytoplasme [56].

Par ailleurs d'autres études récentes, ont montré le rôle des LyT cytotoxiques par un mécanisme d'ADCC, en effet cette population lymphocytaire expriment le CX3CR1, ligand de la fractalkine, une chémokine membranaire chimio-attractive des LyTCD8+, et des cellules NK. Les taux de cette molécule se trouvent élevés au niveau de la moelle osseuse des patients atteints de PTI, ce qui favorisent le recrutement des cellules cytotoxiques au niveau médullaire et ainsi leur activité cytotoxique contre les mégacaryocytes reconnus par les auto-Ac [57].

Le défaut de production médullaire pourrait également être lié à la présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la TPO. En effet la présence d'Ac d'isotype IgG, a été mis en évidence par une technique d'ELISA, et sont capables de se fixer au récepteur de la TPO et d'inhiber la mégacaryopoïèse. Ces Ac sont présents chez moins de 10% des patients atteints de PTI mais jamais chez des témoins sains [58]. En outre la production de la TPO, qui est le principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes, n'est pas adaptée à la profondeur de la thrombopénie. Cette hypothèse a été mise en évidence dès 1996, par une étude japonaise qui a rapporté des taux sériques de l'ordre de 1,9fmol/mL chez des patients atteints de PTI, contre 0,8 chez les sujets sains, tandis qu'au cours de l'aplasie médullaire les taux s'élèvent à environ 12fmol/mL. Par ailleurs 30% des patients atteints de PTI présentent des taux de TPO normaux [59].

Ces résultats sont expliqués par le fait que le pool plaquettaire régule les taux de la TPO, en effet le récepteur de la TPO, le C-Mpl est présent à la surface :

- ✓ Des cellules souches hématopoïétiques,
- ✓ Des mégacaryocytes,
- ✓ Et également des plaquettes

Ainsi, la quantité de TPO libre pouvant stimuler la maturation des mégacaryocytes correspond à la fraction non fixée aux plaquettes. Au cours du PTI, la masse plaquettaire qui gagne la circulation périphérique étant proche de celle des sujets sains, d'où la fraction libre de TPO est donc basse. A l'inverse en cas de défaut de production médullaire comme c'est le cas de l'aplasie médullaire, où l'on assiste à une masse plaquettaire faible, la fraction libre de TPO est élevée. Ainsi quel que soit le chiffre des plaquettes au cours de PTI, les taux de TPO restent:

- ✓ Inadaptés,
- ✓ Similaires,
- ✓ Ou faiblement augmentés à ceux des sujets sains [60].

Toutes ces données ont conduit à cibler une voie thérapeutique, qui sera bien détaillée plus tard dans la thérapeutique du PTI, qui pourrait augmenter la production médullaire des plaquettes et pas seulement éviter leur destruction périphérique par une immunomodulation ou une immunosuppression.

Cette hypothèse a été bien confirmée in vivo par les résultats impressionnants qui ont été obtenus par l'utilisation des agonistes de la TPO qui permettent d'augmenter le chiffre des plaquettes chez 70 à 80% des malades

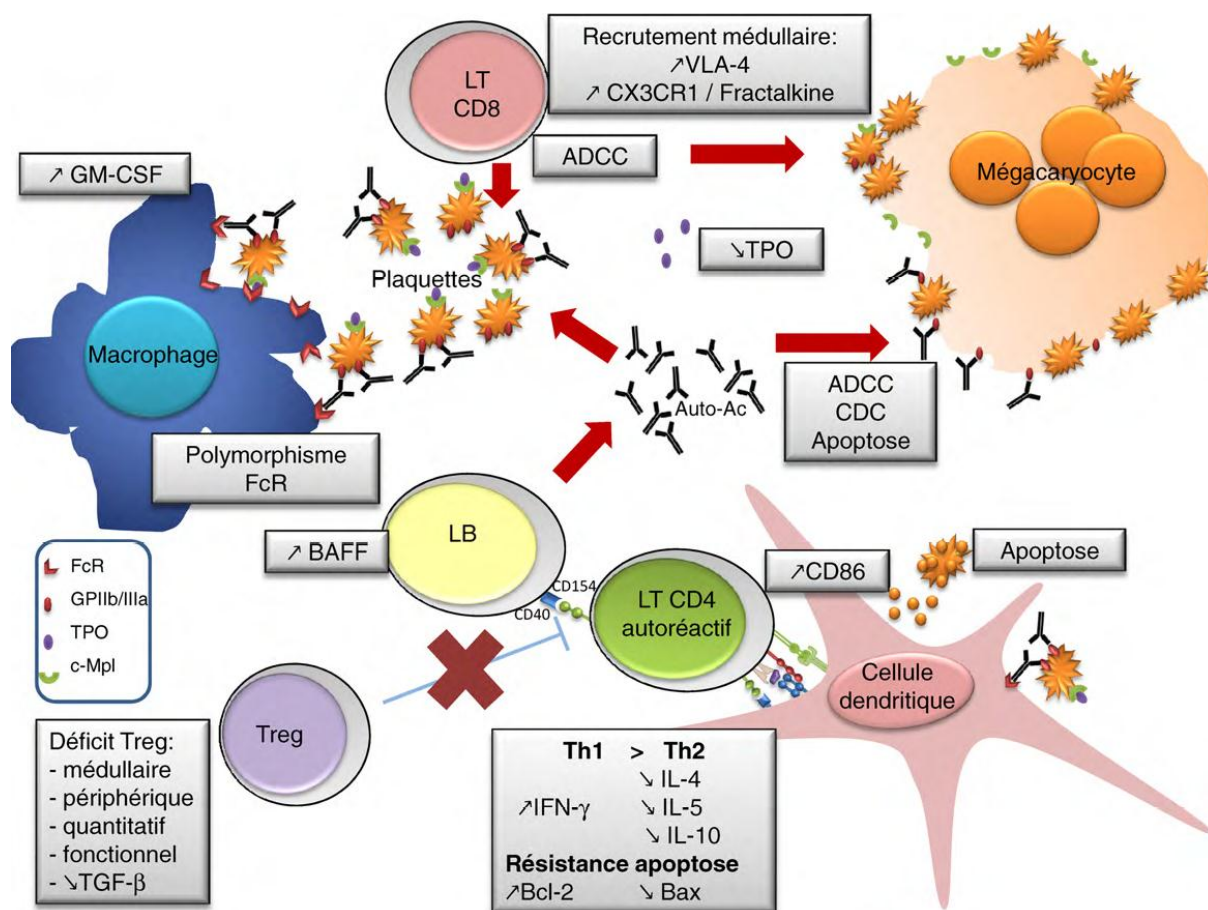
atteints de PTI [61, 62]. Ces taux de réponse spectaculaires confirment l'hypothèse d'une production médullaire insuffisante des plaquettes.

La physiopathologie du PTI est donc complexe, plusieurs mécanismes entre en jeu :

- ✓ La réponse innée est impliquée à travers notamment les macrophages spléniques, susceptibles de phagocyter les plaquettes recouvertes d'Ac et de stimuler l'immunité adaptative.
- ✓ La réponse humorale intervient via les LyB stimulés par la cytokine BAFF, cette stimulation aboutit à la production d'auto-Ac reconnaissant les plaquettes, mais également les mégacaryocytes.
- ✓ L'immunité cellulaire, via les LyT cytotoxiques détruisant les plaquettes reconnues par ces auto-Ac, en périphérie mais aussi au sein de la moelle osseuse où leur recrutement est favorisé.
- ✓ Un défaut d'immuno-régulation lié probablement à un déficit en LyT reg
- ✓ Une Production médullaire insuffisante, liée à une réponse auto-immune contre les mégacaryocytes, mais aussi à des taux bas de TPO.
- ✓ Le terrain génétique, et les phénomènes de mimétisme moléculaire semblent intervenir dans une faible mesure.

Toutefois le mécanisme déclencheur initial n'est toujours pas connu. Enfin la meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI permettra d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques, qui vont révolutionner la prise en charge thérapeutique de cette MAI.

Fig. 1 : Physiopathologie du PTI. S. Audia et al / revue de la médecine interne : 2010.



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

Le diagnostic du PTI, passe par trois étapes essentielles :

- ✓ Reconnaître le syndrome hémorragique, s'il existe et d'évoquer la présence d'une thrombopénie. Cette étape correspond au diagnostic clinique.
- ✓ Affirmer l'existence de la thrombopénie isolée et d'assurer de son origine périphérique à travers des tests au laboratoire. Cette étape correspond au diagnostic biologique.
- ✓ Enfin confirmer le diagnostic de PTI, en éliminant les autres étiologies susceptibles de causer une thrombopénie périphérique, c'est le diagnostic différentiel.

*DIAGNOSTIC
CLINIQUE*

1-Données générales :

Les signes cliniques du PTI sont marqués principalement par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux isolé, d'origine plaquettaire, d'absence de splénomégalie, et d'hypertension portale.

Le syndrome hémorragique d'origine plaquettaire, s'exprime sous forme d'un purpura cutanéomuqueux, qui correspond à une tâche hémorragique rouge pourpre qui traduit l'extravasation spontanée des hématies hors des capillaires au sein du derme. Cette lésion élémentaire de la peau, des muqueuses ou des séreuses, est facile à reconnaître du fait qu'elle ne s'efface pas à la vitropression ce qui la différencie de l'érythème.

Il existe un consensus fort qui définit le seuil du nombre des plaquettes mettant le patient à l'abri des complications hémorragiques graves, en effet, les saignements cutanéomuqueux, ne surviennent en règle que lorsque la thrombopénie est profonde et inférieure au taux de 30 Giga/L [1].

D'autre part, le PTI est une maladie bénigne au cours de la quelle la survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel comme une hémorragie digestive ou cérébro-méningée est rare, avec une mortalité voisine de 2 à 3% [63], et que par ailleurs plusieurs patients vivent avec une thrombopénie sévère plusieurs années et avec peu de symptômes. L'hémorragie intracrânienne (HIC), est la complication la plus grave de cette maladie bénigne, mais qui est restée rare (0,2-1% des cas), et survient en présence d'une thrombopénie profonde avec un pronostic redoutable avec près de 40% de décès [64].

2-Circonstances de découverte :

Chez l'adulte le début de la maladie est souvent insidieux, la thrombopénie pouvant être découverte :

- Fortuitement à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique ou présente un symptôme hémorragique discret, et alors souvent non reconnu par le malade ou le médecin comme pathologique ;
- Devant des manifestations hémorragiques (ecchymoses, saignements) sur la peau ou les muqueuses.
- ou plus rarement en présence d'une hémorragie digestive, une hématurie ou cérébro-méningée.

3- Anamnèse ou interrogatoire:

L'élément capital de l'examen clinique au cours du PTI, est l'interrogatoire qui peut aider à élaborer le raisonnement diagnostique, en effet il permet :

- De préciser l'ancienneté de la thrombopénie : la notion d'antécédents hémorragiques spontanés ou lors d'interventions chirurgicales banales (extraction dentaire ou une amygdalectomie) ;
- D'analyser les médicaments consommés dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie (même en cas de prise unique) ;
- De rechercher des comportements à risque, le cas d'une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel ;
- Rechercher des facteurs de risque pour une infection VIH ou VHC ;

- Anamnèse familiale (thrombopénies, hémorragies ou maladies auto-immunes)...

Par ailleurs, une autre forme clinique peut se rencontrer chez la femme, nécessitant ainsi d'investiguer sur la présence ou non de grossesse (la thrombopénie gestationnelle) [65].

4- Manifestations cliniques :

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux survient principalement lorsque les plaquettes sont inférieures à 30 Giga/L [1, 66]. Il est considéré comme étant le signe majeur retrouvé dans 85% des cas de PTI [67], et se caractérise par une apparition brutale. La manifestation la plus fréquente du syndrome hémorragique, est le purpura cutané, qui présente une tendance déclive, se localisant en particulier au niveau des membres inférieurs, région lombaire avec un caractère spontané, diffus et évolutif dans le temps et très évocateur [67]. De plus le purpura cutané, peut être pétéchial (Figure 2) [68], aussi ecchymotique (Figure3) [68], ou sous forme d'éruptions linéaires aux plis de flexion qu'on appelle vibices [66, 67]. L'évolution est dyschromique, pigmentaire plus ou moins durable.

Par ailleurs le syndrome hémorragique peut aussi se manifester par un purpura muqueux, qui se présente fréquemment sous forme de bulles hémorragiques (Figure 4) [68], de topographie jugale ou linguale, de gingivorragies spontanées ou provoquées lors du brossage des dents, d'hémorragies conjonctivales, d'épistaxis qui sont évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales témoignant d'un trouble de l'hémostase plus qu'une anomalie locorégionale [69, 70]. D'autres localisations hémorragiques sont souvent

présentes chez la femme, les ménométrorragies qui peuvent constituer le motif de consultation [71].

Quant aux hémorragies profondes ou viscérales, sont en règle plus rare lors du diagnostic mais peuvent toutefois être la forme de découverte d'un PTI. Ils sont presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Du fait de leur caractère inhabituel et grave, l'existence de telles formes d'hémorragies doit faire rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu en favoriser la survenue, impliquant ainsi une prise en charge diagnostique et thérapeutique extrêmement rapide. Les hémorragies viscérales peuvent s'agir d'hémorragies urinaires (hématuries), digestives hautes (hématémèses, mélénas) et/ou basses (rectorragies), respiratoires (hémoptysies), ou cérébro-méningées que l'on doit systématiquement évoquer en cas de céphalée, une baisse de l'acuité visuelle ou d'anomalies de l'examen neurologique.

En résumé le Tableau 1 expose les signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique pour apprécier la gravité du tableau clinique devant une thrombopénie.

5- Examen physique :

Un autre élément, s'ajoute au diagnostic clinique, est l'examen physique qui apporte peu, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique. Il recherche des signes de sévérité en rapport avec le caractère prolongé du saignement, comme un syndrome anémique (fatigue, pâleur...) [72]. Il recherche également l'existence d'une modification de volume des organes à type d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif ou une infection par le VIH.

Par ailleurs la présence de signes d'hépatopathie chronique à titre d'angiomes stellaires, hépatosplénomégalie orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme.

Un autre outil important peut aider le clinicien, c'est le score hémorragique qui en évaluant la gravité du syndrome hémorragique, permet d'adapter une thérapeutique rapide et efficace à la phase aiguë de la maladie (Tableau 2) [73]. Plusieurs scores évaluant le risque hémorragique ont été proposés par certains auteurs [73, 74], en effet Khellaf et al ont pu élaborer un score hémorragique qui permet de mettre en œuvre une stratégie thérapeutique d'urgence qui vise à traiter les patients à base de corticoïdes seules ou avec des IgIV.

D'autre part, les travaux menés sur l'étude des facteurs prédictifs qui prédisposeraient au risque de survenue d'hémorragies sévères sont contradictoires, en effet certains auteurs admettent qu'à côté de la profondeur de la thrombopénie, d'autres facteurs peuvent intervenir tels le mode d'installation aiguë de la maladie, et l'âge avancé des patients [75], d'autres auteurs n'établissent aucune relation entre âge, sexe et la sévérité du risque hémorragique [76].

6- l'examen du fond d'œil :

La réalisation du fond d'œil n'est pas systématique, mais permet toutefois de dépister des hémorragies intracrâniennes considérées comme annonciatrices d'hémorragies graves, en particulier cérébroméningée surtout chez le sujet âgé.

Au cours du PTI, le syndrome hémorragique cutanéomuqueux est la manifestation hémorragique la plus fréquente, la survenue d'accidents

hémorragiques graves (hématurie, hémorragies digestives ou cérébraux méningées) est rare, et surviennent lorsque la thrombopénie est profonde inférieure à 10G/L. L'examen clinique a pour but de reconnaître le syndrome hémorragique, s'il existe et d'évoquer la présence d'une thrombopénie, de ce fait il apporte des renseignements précieux orientant le diagnostic vers un PTI, dans le cas échéant, le diagnostic biologique demeure l'outil indispensable pour confirmer ou non l'installation du PTI.

Tableau1: Signes à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen Clinique.

Anamnèse	Examen de la peau et de la cavité buccale
• Epistaxis uni ou Bilatérale ? • Hématurie. • Saignement digestif ou gynécologique ? • Céphalées inhabituelles.	• Purpura pétéchial limité aux membres ou généralisé ? • Ecchymoses limitées ou généralisées ? • Gingivorragies spontanées ou Provoquées. • Bulles hémorragiques intrabuccales.

Tableau 2 : score hémorragique selon khellaf et al [73].

Age		Saignement utérin	
Age > 65 an	2	Ménométrorragies sans déglobulisation*	4
Age > 65 ans	5	Ménométrorragies avec -2g d'Hb*	10
Saignement cutané		Saignement digestif	
Purpura cutané localisé*	1	Hémorragie digestive sans perte d'Hb*	5
Purpura ecchymotique localisé*	2		
Purpura pétéchiol 2 localisations*(thorax+jambes)	2	Hémorragie digestive avec -2g d'Hb ou choc*	15
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4		
Saignement Muqueux		Saignement urinaire	
Epistaxis unilatéral*	2	Hématurie macroscopique*	4
Epistaxis bilatéral*	3	HM avec perte d'Hb < 2g/dl*	10
Lésion purpurique intrabuccale isolée		Saignement du Système nerveux central	
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies*			
* Seule l'atteinte la plus grave sera retenue.		Saignement au fond d'œil*	5
		Hémorragie cérébro-méningée*	15

Figure 2 : Purpura constitué de pétéchies prédominant aux membres Inférieurs [68].



Figure 3 : Purpura sous forme d'ecchymoses [68].



Figure 4 : Bulles hémorragiques de la cavité buccale [68].



PARTIE II : PTI DU
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE A
L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE

*DIAGNOSTIC
BIOLOGIQUE*

Le diagnostic au laboratoire du PTI, repose sur la réalisation :

- ✓ D'examens biologiques systématiques, de première intention ;
- ✓ D'examens biologiques utiles en fonction du contexte.

1- EXAMENS BIOLOGIQUES DE PREMIERE INTENTION:

Parmi les tests biologiques requis pour le diagnostic du PTI réalisés au laboratoire :

1-1 – HEMOGRAMME :

Au cours du PTI, l'hémogramme montre une thrombopénie isolée sans anomalies des autres lignées, témoignant de l'atteinte sélective des plaquettes. Le volume plaquettaire moyen (VPM) est normal ou légèrement augmenté montrant l'origine périphérique de la thrombopénie avec des plaquettes jeunes.

Toutefois, on peut observer des anomalies quantitatives des autres lignées sanguines dans le cadre d'un PTI à titre d'exemple :

- Une diminution du taux de l'hémoglobine traduisant une anémie résultant du syndrome hémorragique, le plus souvent une anémie par carence en fer [77].
- Une polynucléose, une hyperlymphocytose qui peuvent être quelques fois observées lors d'une infection récente [70].

1-2- FROTTIS SANGUIN :

L'examen du frottis sanguin sur lame par un hématologiste est un outil fondamental permettant de :

- Vérifier l'absence de cellules anormales : schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux...;
- De confirmer ainsi le caractère isolé de la thrombopénie en cas d'absence d'anomalies des autres lignées.

Par ailleurs, une situation particulière peut être rencontrée, c'est lorsque la thrombopénie est sévère alors que le syndrome hémorragique est absent ou discret, dans ce cas il faut éliminer une fausse thrombopénie qui peut être occasionnée par l'automate en cas d'échantillon prélevé sur EDTA, anticoagulant utilisé dans les tubes de prélèvement, en réalisant un contrôle de la numération des plaquettes sur prélèvement citraté et une analyse du frottis qui vérifie l'absence d'agrégats plaquettaires. Cette fausse thrombopénie est secondaire à la présence d'un Ac anti-plaquettes actif uniquement en présence d'EDTA [66].

1-3 – DETERMINATION DU GROUPE SANGUIN ET RECHERCHE DES AGGLUTININES IRREGULIERES :

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

1-4 – MYLEOGRAMME ET BIOSPIE MEDULLAIRE:

La réalisation du myélogramme fait l'objet de controverses, en effet il existe actuellement un consensus pour dire que le myélogramme n'est pas obligatoire au cours du PTI [9, 69]. Toutefois il existe des situations particulières chez l'adulte qui rendent indispensable le recours à cet examen, selon les principales recommandations britanniques [78]:

- Age supérieur à 60 ans, pour écarter un syndrome myélodysplasique ;
- Présence d'une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;
- Anomalie de l'hémostase ;
- Présence d'anomalies des autres lignées sur le frottis ;
- Absence de réponse à un traitement de première ligne par les corticoïdes ou les IgIV ;
- Et pour certains avant splénectomie.

La moelle étant recueillie par ponction sternale sous anesthésie locale avec une aiguille (ponction médullaire), cet examen est désagréable mais peu douloureux et dure en moyenne une minute et ne nécessite pas de précautions particulières.

D'autre part, on peut réaliser une biopsie médullaire dans des cas exceptionnels où le myélogramme ne permet pas d'apporter des conclusions. Contrairement au myélogramme, la réalisation de cet examen peut avoir des complications à type d'hématome lorsque la thrombopénie est sévère, ce qui

nécessite la prise de certaines précautions (compression prolongée du site de ponction, voire corticothérapie préalable).

Résultats du myélogramme dans un PTI :

En cas de PTI, le myélogramme montre une moelle riche :

- Avec un nombre de mégacaryocytes normaux dans près de 86% des cas et 14% des cas montrent des mégacaryocytes en nombre diminué [79] ;
- Les autres lignées (granuleuse et érythroblastique) sont normales ;
- Absence d'anomalies morphologiques.

1-5 –BILAN DE L'HEMOSTASE:

L'étude de l'hémostase comprend une mesure :

- Du taux des plaquettes.
- Du taux de Prothrombine (TP) ;
- Du temps de la Céphaline activateur (TCA) ;
- Du taux de Fibrinogène.

Elle permet de dépister des anomalies prédisposantes aux saignements en dehors du PTI telle que les CIVD.

Au cours du PTI, où la thrombopénie (taux des plaquettes < à 150G/L) est isolée le TP, TCA et le taux de Fibrinogène sont normaux [70, 72].

2- EXAMENS BIOLOGIQUES UTILES EN FONCTION DU CONTEXTE :

Ces examens visent à étayer les diagnostics, différentiel et étiologique de la thrombopénie, on distingue :

2-1 - SEROLOGIES VIRALES :

Certaines infections virales peuvent être associées à l'authentique PTI ou provoquer une thrombopénie, leur présence peut modifier l'attitude thérapeutique, d'où l'intérêt de les dépister.

Les principales sérologies réalisées sont :

- Du virus de l'immunodéficience acquise ;
- Des virus des hépatites B et C.

Le dosage se fait indirectement par test ELISA.

2-2 –RECHERCHE D'ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL):

La présence d'APL (anticoagulant Circulant de type lupique, Ac anticardiolipines et l'anti- β 2GPI) peut faire discuter l'existence éventuelle d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), au cours duquel une thrombopénie d'origine immunologique est parfois présente. Cet examen est établi suite à la survenue de signes évocateurs qui caractérisent le SAPL à titre d'avortements répétés et/ou de thromboses veineuses et/ou artérielles récidivantes [80].

2-3 –TESTS IMMUNO-ENZYMATIQUES:

Il s'agit de tests qui recherchent la présence d'Ac anti-plaquettes dirigés principalement contre les glycoprotéines GPIbIIIa, et GP IbIX qui expriment les épitopes reconnus par la plupart des auto-Ac responsables du PTI. Parmi ces tests se trouve :

2-4-1- TEST DE DIXON:

C'est la première méthode décrite, elle n'est plus utilisée en raison d'une très mauvaise spécificité. Des techniques plus simples, utilisées sont dérivées de la méthode de Dixon et leur principe est proche du test de Coombs érythrocytaire.

2-4-2- TEST DE COOMBS PLAQUETTAIRE:

Il consiste à utiliser une antiglobuline humaine marquée par un radio-isotope ou par un produit fluorescent [81], permettant ainsi la mise en évidence et une quantification des auto-Ac sériques libres ou fixées aux plaquettes. Ce test peut se faire en deux temps :

- **Test direct** : qui met en évidence les Ac fixés sur les plaquettes autologues ;

- **Test indirect** : qui consiste à rechercher les auto-Ac circulants présents dans le sérum du patient.

Néanmoins, ces tests ont un apport diagnostique limité et ne constituent pas une pratique courante en raison de leur réalisation difficile en cas de thrombopénie sévère (< 10 G/L), de leur faible spécificité, puisqu'il existe de nombreuses

situations où le test est positif alors que la thrombopénie ne répond pas à un mécanisme immunologique : Hypergammaglobulinémie, Viroses, Hépathopathie chronique ...) [66, 67].

Par ailleurs, d'autres techniques spécialisées sont en revanche spécifiques, puisqu'elles permettent de définir précisément les cibles antigéniques c'est-à-dire les GP membranaires qui expriment les épitopes reconnus par les Ac antiplaquettes. Ces techniques permettent d'une part de démontrer la présence d'auto-Ac anti-plaquettes et d'autre part la présence d'Ac anti-plaquettes circulants. Parmi les principales techniques se trouve :

- Techniques d'immunocapture : MAIPA (Monoclonal Antibody-Immobilization of Platelet Antigens), est le principal test ;

Principe : c'est une technique basée, sur l'immobilisation sur une microplaque des GP plaquettaires sensibilisées des patients en employant des a Ac monoclonaux murins spécifiques dirigés contre les différents épitopes des GP de la membrane plaquettaire.

Réalisation : Ce test se fait en 5 étapes ;

- Fixation d'un Ac monoclonal anti-GP sur les plaquettes du malades, il se fixe ainsi sur la GP à la fois l'Ac monoclonal et les éventuels auto-Ac du malade (diversité épitopique);
- Solubilisation des plaquettes avec un détergent dénaturant les membranes plaquettaires, sans dénaturer les complexes Ac monoclonaux-GP-Auto-ac préalablement formés.

- Immobilisation des complexes formés sur une microplaque recouverte d'antiglobuline murine dirigée contre l'Ac monoclonal ajouté au départ.
- Révélation de la présence d'Auto-Ac sur les complexes GP-Ac monoclonal immunocapturés par addition d'antiglobuline humaine marquée à la peroxydase.
- La révélation se fait par ajout d'un substrat de l'enzyme, une réaction colorée se produit ainsi.

Résultats : ils sont positifs les plaques ayant immobilisées les GP sur lesquelles les auto-Ac humains y sont fixées.

- Techniques d'immunofluorescence ou PIFT (« platelet immunofluorescence test »).

Bien qu'elles soient spécifiques, ces techniques peuvent toutefois présenter des faux positifs (autour de 20%), et un manque de sensibilité (autour de 50%) [82]. De plus l'obtention d'un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic du PTI. Elles sont réservées à des laboratoires spécialisées, et sont utiles pour la recherche ou pour éclaircir des situations cliniques difficiles.

2-4 –ETUDE DE LA DUREE DE VIE DES PLAQUETTES:

L'étude isotopique de la durée de vie des plaquettes permet de confirmer la nature périphérique de la thrombopénie, en effet la durée de vie des plaquettes étant normale (environ 6 à 8 jours), en cas de thrombopénie centrale alors qu'elle est raccourcie à 2 ou 3 jours en cas de cas de thrombopénie périphérique. Dans ce dernier cas cet examen permet également de déterminer le lieu de séquestration des plaquettes (splénique et /ou hépatique), ce qui rend cet examen utile pour certains auteurs pour guider les indications thérapeutiques, ou avant splénectomie [83, 84]. Cet examen consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (Indium 111 ou Cr 51) et à mesurer la décroissance de la radioactivité.

D'autres examens ont été proposés :

3- AUTRES EXAMENS BIOLGIQUES NON INDIQUES:

On trouve :

- Le dosage de la TPO : facteur de croissance des plaquettes, ce test permet de différencier deux situations au cours du PTI : une réduction de la production centrale des plaquettes (TPO augmentée) et une augmentation de la destruction plaquettaire périphérique (TPO normal).
- La recherche des plaquettes réticulées : Ce sont des plaquettes jeunes qui contiennent encore de l'ARN, elles sont abondantes en cas de thrombopénies périphériques en comparaison avec les thrombopénies

centrales peu régénératives. l'ARN est coloré avec le thiazole orange et la mesure se fait par cytométrie de flux.

Ces tests ne sont cependant ni standardisés ni validés, et sont réservés aux travaux de recherche. Le tableau 3 résume les principaux examens réalisés pour poser le diagnostic du PTI.

Tableau 3 : Principaux examens biologiques réalisées au cours du PTI.

Examens systématiques	Examens utiles en fonction du contexte	Examens non indiqués
• Hémogramme ; • Frottis sanguin ; • Groupe sanguin et agglutinines irrégulières; • Myélogramme ; • Bilan d'hémostase.	• Sérologies virales (VIH, VHB et VHC) ; • Recherche des Ac antiphospholipides • Durée de vie isotopique des plaquettes.	• Dosage de la TPO ; • Recherche des plaquettes réticulées.

*DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL*

Le diagnostic du PTI, reste essentiellement un diagnostic d'exclusion. De ce fait il convient au cours des toutes les étapes du diagnostic (interrogatoire, examen clinique et diagnostic biologique) d'adopter une démarche diagnostique pour éliminer toutes autres causes de thrombopénie avant de poser le diagnostic du PTI.

Les diagnostics différentiels et la démarche diagnostic à adopter face à une thrombopénie sont résumés sur la Figure 5[72] et le Tableau 4.

1 –ELIMINER UNE THROMBOPENIE CENTRALE:

Le diagnostic de thrombopénie d'origine centrale est facilement éliminé devant l'absence d'anomalies des autres lignées et sur les données du myélogramme. La moelle peut être :

- Pauvre, comme par exemple en cas d'aplasie médullaire ou une myélofibrose ;
- Plus ou moins riche, avec présence de cellules anormales, orientant vers une thrombopénie qui peut être associée à une :
 - Une myélodysplasie ;
 - Une leucémie aigue (LA);
 - Un syndrome lymphoprolifératif (SLP) ;
 - Des métastases médullaires ...

D'autre part, il existe des situations où la thrombopénie est associée à une thrombopathie, c'est le cas par exemple de la maladie de Jean Bernard et Soulier, qui est responsable d'un syndrome hémorragique majeur.

Par ailleurs, l'examen du frottis sanguin peut permettre d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle, telle l'anomalie de May-Hegglin, caractérisée par la présence d'inclusions caractéristiques dans les polynucléaires neutrophiles, appelées corps de Döhle et sur le plan clinique par une atteinte cochléaire (surdité de perception), oculaire (cataracte) et rénale [85].

Enfin une place à part doit être faite, au sein des thrombopénies centrales, à la carence vitaminique aigue en vitamine B12 et folates, qui peut se traduire par une thrombopénie isolée d'installation brutale.

2 –ELIMINER UNE THROMBOPENIE PAR CONSOMMATION:

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

Un bilan d'hémostase normal, permet d'éliminer une consommation des plaquettes au cours d'une coagulopahtie, notamment une CIVD, qui est caractérisée par une thrombopénie avec abaissement du TP et chute du fibrinogène dont le taux est souvent inférieur à 1g/L. Le CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur : sepsis grave, cancer (en particulier prostatique et presque toujours métastasique), pathologies obstétricales, leucémie aigue my  lo  ide    promyélocytes, accidents d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire [86].

Le diagnostic de la CIVD est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine (PDF) et par une augmentation du taux des D-dimères.

D'autre part, sous le terme de microangiopathies thrombotiques sont regroupées :

- Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ;
- Le syndrome haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count (HELLP), qui constitue une forme grave de toxémie gravidique associant éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique [87].
- Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschcowitz, qui est dû à la formation de micro-thromboses disséminées entraînant une consommation des plaquettes et une hémolyse mécanique des globules rouges qui se confirme sur le frottis sanguin par la présence en grand nombre de schizocytes, qui sont les globules rouges fragmentées [88]. Au plan biologique, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë et à une anémie hémolytique (avec un taux augmenté des réticulocytes). Le diagnostic du PTT, peut être exclu par la recherche du déficit en protéine ADAMTS 13, dont le rôle est de cliver les polymères de facteurs de Willebrand et la mise en évidence d'un Ac exerçant un effet inhibiteur [89]. Le taux en protéine ADAMTS 13 est habituellement inférieur à 5% au cours du PTT.

3 –ELIMINER UNE THROMBOPENIE PAR ANOMALIE DE REPARTITION:

Les thrombopénies périphériques par anomalies de répartition sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont en rapport avec une splénomégalie, dont la cause la plus fréquente est l'existence d'une hypertension portale, ce diagnostic sera éliminé par une échographie abdominale avec doppler portale. La principale cause en France est la cirrhose alcoolique. Dans ce cas la thrombopénie est modérée supérieur à 50 Giga/L, et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée, volontiers macrocytaire.

4 –ELIMINER LES AUTRES THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES :

Bien que le PTI, soit considéré comme la principale cause de thrombopénie périphérique immunologique, cependant les thrombopénies immunologiques peuvent être occasionnellement dues à la présence :

- D'un Ac reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immuno-allergique impliqué);
- D'un allo-Ac (Le cas du purpura postransfusionnel),
- D'auto-Ac.

4-1- LES THROMBOPENIES IMMUNOALERGIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE :

Elles sont dues à la présence d'un Ac capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament incriminé [90]. Elles sont sévères, de survenue brutale, souvent associées à un syndrome hémorragique important et guérissent en règle en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable (Tableau 5) [90]. Le diagnostic repose sur le contexte

clinique, et la prise de tout médicament en présence d'une thrombopénie, doit être considérée comme potentiellement responsable, et la règle étant de les interrompre lorsqu'ils ne sont pas indispensables, et de changer de classes thérapeutiques dans les autres cas. L'imputabilité est rarement démontrée avec certitude au laboratoire.

D'autre part, les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) doivent constituer une place à part. Leur mécanisme est également immuno-allergique mais les de caractéristiques cliniques très différentes. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine administré, et s'installent dans les formes sévères 10 à 25 jours après le début de traitement. La thrombopénie est souvent inférieure à 50 Giga/L et l'originalité du syndrome provient du fait de la survenue fréquente de complications sous formes de thromboses artérielles ou veineuses souvent graves [91]. L'arrêt de l'héparine est obligatoire dès que le diagnostic de TIH est suspecté. La confirmation diagnostique de TIH, peut être apportée au laboratoire par le test d'EISA, qui recherche l'Ac antiplaquettes héparine-dépendant en présence du facteur 4 plaquettaire (c'est l'Ac anti-PF4). L'absence de cet Ac rend très improbable le diagnostic de TIH, en raison d'une excellente valeur prédictive négative.

4-2- LES THROMBOPENIES INDUITES PAR DES ALLO-ANTICORPS:

A l'image des systèmes de groupes érythrocytaires, les GP de la membrane plaquettaire définissent des systèmes de groupes plaquettaires (phénotype) qui expriment des polymorphismes antigéniques. En effet chez les sujets ayant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peut entraîner l'émergence d'allo-Ac antiplaquettes qui peuvent être responsables de

thrombopénies néonatales (il n'en sera pas question ici), ou d'un purpura posttransfusionnel, ce dernier survient le plus souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA1a négatif qui présentent allo-Ac anti-HPA1a apparus après une immunisation suite à une grossesse ou une transfusion antérieure [92]. Et ce n'est qu'à l'occasion d'une nouvelle transfusion de plaquettes de phénotype HPA1a positif (contaminant le plus souvent un concentré érythrocytaire), que les allo-Ac du receveur entraînent la destruction des plaquettes transfusées mais également, pour une raison inconnue, celle des propres plaquettes du receveur, pourtant HPA1a négatives.

Le diagnostic est redressé par la recherche d'une transfusion érythrocytaire dans les jours précédents et les résultats des examens immuno-hématologiques.

4-3- LES THROMBOPENIES INDUITES PAR DES AUTO-ANTICOPRS:

En d'hors du PTI, les thrombopénies périphériques d'origine immunologiques dues à la présence d'auto-Ac induisant la destruction des plaquettes autologues peuvent survenir dans les cas suivants :

- Un lupus ;
- Une hémopathie maligne ;
- Une infection virale (VIH en particulier) ;
- Une dysthyroïdie...

Ces affections peuvent être isolées ou associées à l'authentique PTI.

Enfin Le diagnostic positif du PTI, consiste à confirmer :

- Qu'il s'agit d'une **thrombopénie strictement isolée** à l'hémogramme, pas d'anomalies des autres lignés et pas de schizocytes.
- Que l'hémostase est normale ;
- Que myélogramme montrerait un nombre normal ou augmenté des mégacaryocytes qui sont de morphologie normale.
- Que L'étude isotopique montrerait une diminution de la durée de vie des plaquettes inférieur à 8 jours ;
- Qu'il n'existe aucune étiologie reconnue de thrombopénie.
- Qu'il existe des immunoglobulines en excès sur les plaquettes.

Figure 5 : Arbre décisionnel décrivant la démarche diagnostique à suivre en présence d'une thrombopénie [72].

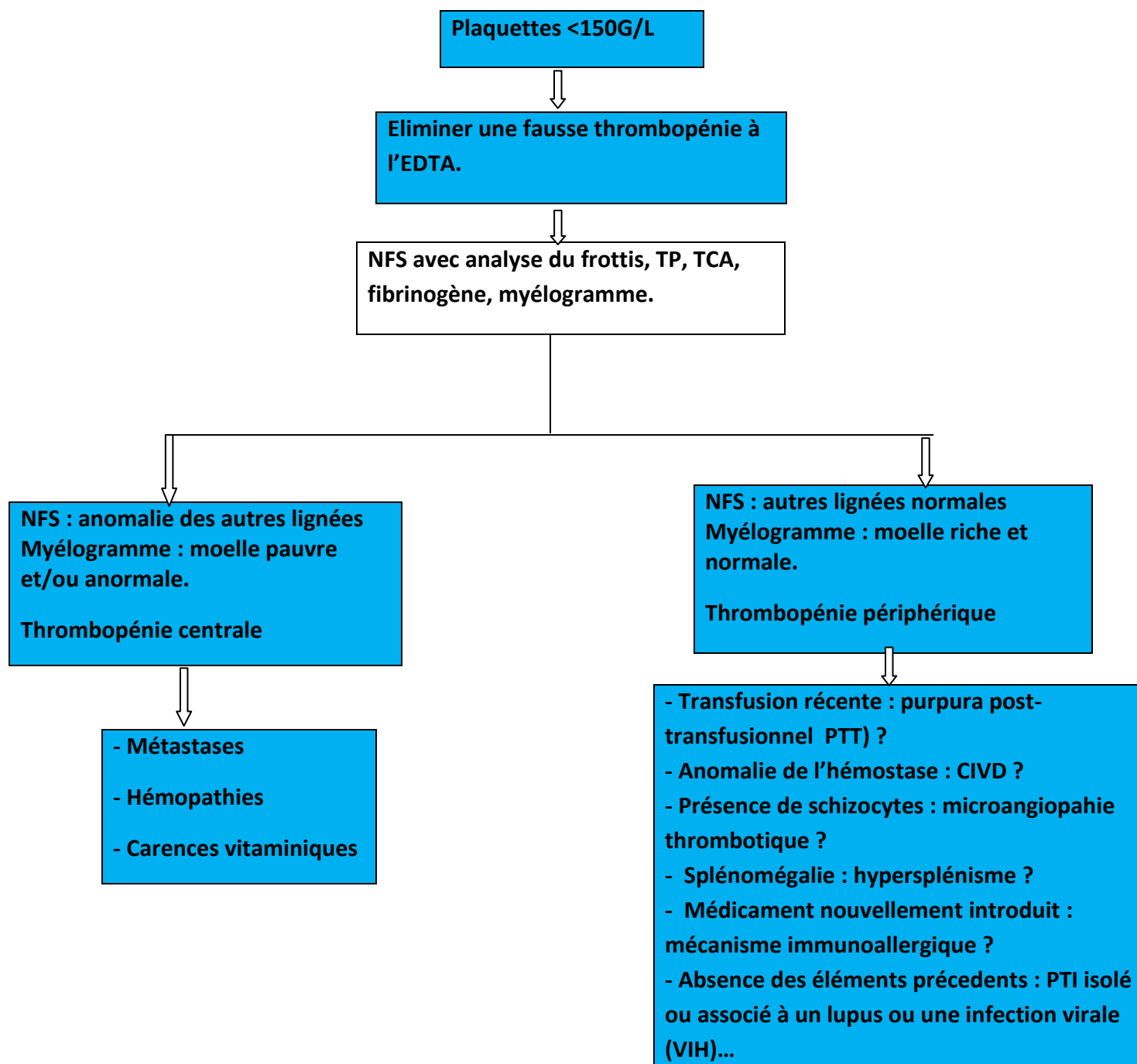


Tableau 4 : Les diagnostics à éliminer pour poser le diagnostic du PTI.

	Diagnostics à éliminer	Examens à demander
En Premier temps	Leucémie aigue	Myélogramme
	CIVD	TP, Fibrinogène, taux de D-Dimères et produits de dégradations de la fibrine
	Microangiopathie thrombotique	Frottis sanguin : recherche de schizocytes
	Médicaments	Interrogatoire
En Deuxième temps	Hypersplénisme	Echographie abdominale avec doppler portal
	Syndrome des antiphospholipides	Anticoagulant circulant et les Anticardiolipines
	Lupus	Ac antinucléaires (AAN)
	Anomalie de May-Hedding	Frottis sanguin : recherche de corps de Dohle dans les PNN
	Myélodysplasie	Myélogramme
	Syndrome lymphoprolifératif	Myélogramme

Tableau5 : Liste des médicaments responsables de thrombopénies immunoallergiques [90].

En cardio-vasculaire	En neurologie	En Gastro-entérologie	En Infectiologie	En Rhumatologie
Quinidine/quinidine	Ac valproïque	Ranitidine	Céphalosporines	Sels d'or
Digitaliques	Carbamazépine	Cimétidine	Céfalotine	Phénylbutazone
Ticlopidine	Clonazépam	Omeprazole	Sulfamides	Acétaminofène
Acétazolamide			Rifampicine	Autres AINS
Furosémide			Vancomycine	
Diurétiques			Ampicilline	
thiazidiques			Zidovidine(AZT	
Héparines			Sulfaméthoxazole-trimétoprime	
α -Méthyl dopa				

*ENTITES CLINIQUES
PARTICULIERES*

1- PTI DE L'ENFANT:

Chez l'enfant le PTI, évolue en mode aigu dans 70 à 80% des cas [93], et se déclare le plus souvent quelques jours à quelques semaines après une infection virale saisonnière. En règle il ne nécessite pas de traitements si le taux des plaquettes est supérieur à 10G/L avec absence de syndrome hémorragique et plus souvent guérit spontanément en quelques semaines (< à 3mois) ou après administration des traitements de première ligne (Corticoïdes/IgIV). La thrombopénie peut être sévère et s'accompagner d'un syndrome hémorragique préoccupant pendant quelques semaines.

Son mécanisme physiopathologique serait plus en faveur d'une fixation non spécifique de complexes immuns, que d'auto-Ac dont la présence serait en faveur d'une forme chronique [93].

2- PTI CHEZ LA FEMME ENCEINTE:

Le PTI a une prédominance féminine chez les patients de moins de 60 ans avec un sex-ratio de 2 selon une étude danoise [76]. La survenue d'une thrombopénie inférieure à 150 G/L est observée au cours de 10% des grossesses selon un mécanisme physiologique [94]. La découverte d'une thrombopénie chez une femme enceinte impose d'en faire le diagnostic selon une démarche proche de celle adoptée en dehors de grossesse (Figure 6) [94].

Par ailleurs, l'évolution d'un PTI stable est jusqu'alors imprévisible en cas de grossesse, et un PTI peut se révéler au décours d'une grossesse. En effet au premier trimestre de la grossesse, le PTI est la cause la plus fréquente de thrombopénies [94, 95], avec une incidence de 1 à 2 pour 1000 grossesses [96],

mais il est souvent secondaire à un Lupus érythémateux disséminé et/ou un SAPL.

Le diagnostic du PTI est orienté grâce à l'Anamnèse détaillée (notion de thrombopénie et/ou de signes hémorragiques antérieurs à la grossesse, prises médicamenteuses, notion de comptage d'une maladie infectieuse, symptômes associés), et sur le degré de sévérité de la thrombopénie et sur l'existence de signes cliniques ou biologiques associés. Par ailleurs tout comme en dehors de la grossesse le diagnostic du PTI reste un diagnostic d'exclusion qui vise à éliminer toutes causes potentielles de thrombopénie au cours de la grossesse, qui sont présentées dans l'encadré 1 [65]. Parmi elles deux causes principales se détachent, responsables de la quasi-totalité des cas de thrombopénie au cours de la grossesse :

- La plus fréquente est la thrombopénie gestationnelle idiopathique dite « bénigne », dont les caractéristiques sont présentées dans l'Encadré 2 [98]. La TGIB représente 74% des cas [97] ;
- La pré-éclampsie et le HELLP syndrome sont la deuxième cause et représentent 21% des cas [97].

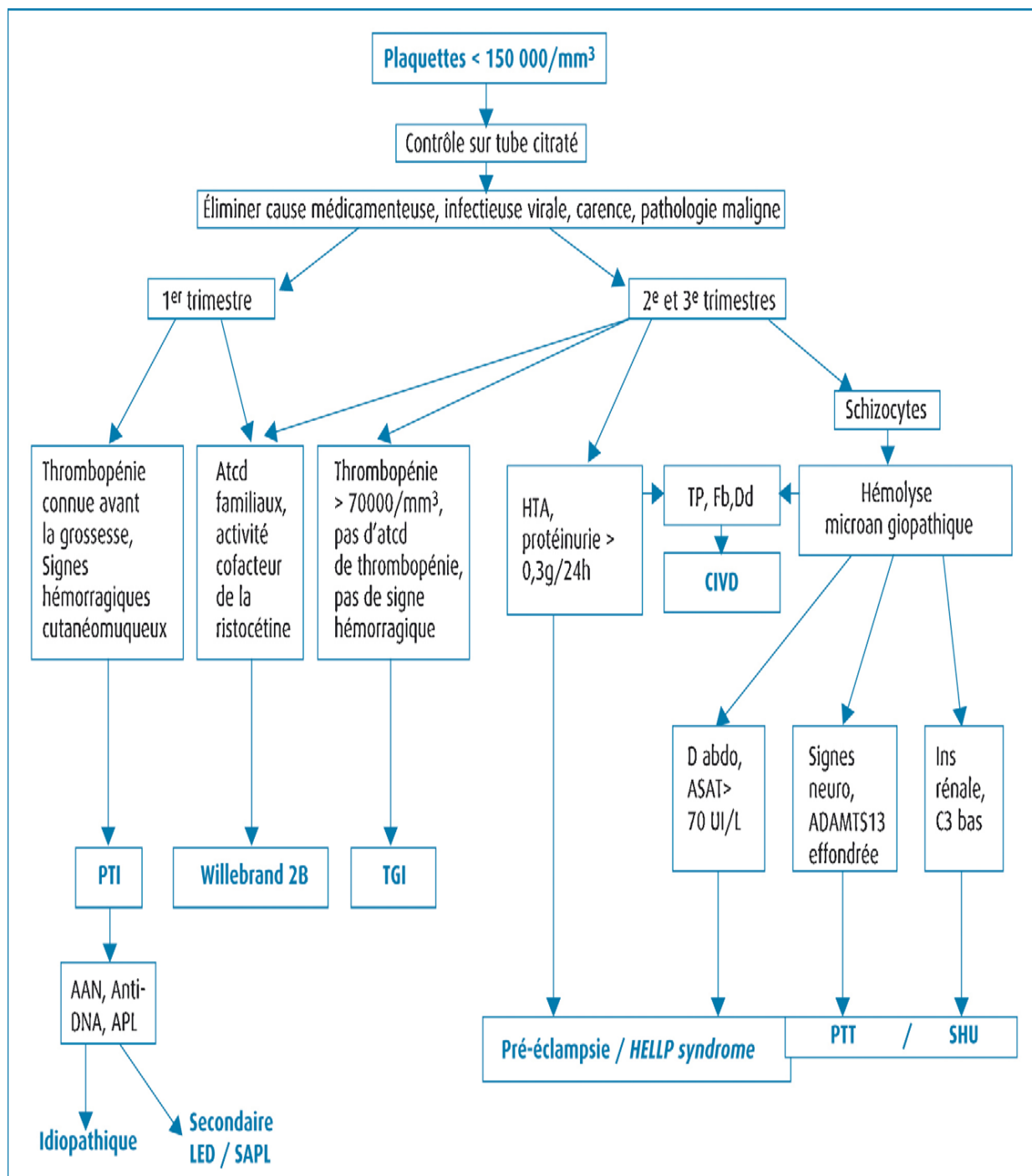
Le diagnostic différentiel entre un PTI et une thrombopénie gestationnelle idiopathique (TGI) peut être particulièrement difficile quand la thrombopénie est découverte au deuxième trimestre de la grossesse et qu'elle reste modeste $>100\text{G/L}$ [94, 95]. Bien que leurs mécanismes physiopathologiques diffèrent, la recherche d'IgG associées aux plaquettes ou d'IgG circulants antiplaquettes n'est pas utile pour visée diagnostique pour les différencier car des taux élevés sont rapportés dans les 2 cas. Une plus grande fréquence des Ac anti-GpIIb/IIIa

serait néanmoins observée en cas de PTI. Pour certains auteurs, seule la normalisation de la numération plaquettaire en post-partum, dans un délai maximal de 12 semaines, permet d'affirmer le diagnostic de TGI par rapport à celui de PTI [97, 98, 99, 100, 101]. Le risque hémorragique associé au PTI chez la mère dépend comme dans la population générale de la sévérité de la thrombopénie et la grossesse n'apparaît pas en elle-même être un facteur aggravant [69, 98]. Les manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses sont observées pour des chiffres plaquettaires compris habituellement entre 10 et 30G/L tandis que le risque d'hémorragie viscérale apparaît essentiellement sous le seuil de 10G/L [69].

D'autre part, Le PTI expose le fœtus au risque de thrombopénie et d'hémorragie via le passage transplacentaire des Ac antiplaquettes [94, 95]. Une thrombopénie est observée chez environ 10 à 15 % des nouveau-nés mais seulement 4 % ont une numération plaquettaire < 20G/L [96, 98].

Le risque d'hémorragie intracrânienne est faible < à 1% et ce, quel que soit le mode de délivrance [102, 103, 104]. Enfin la sévérité de la thrombopénie et le niveau d'IgG antiplaquettes chez la mère ne sont pas corrélées au risque de thrombopénie fœtale [105].

Figure 6 : Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse [94].



Encadré 1 : Causes de thrombopénie au cours de la Grossesse [65] :

- Thrombopénie gestationnelle idiopathique.
- Pré-éclampsie/HELLP syndrome.
- Purpura thrombopénique immunologique :
 - ✓ Idiopathique.
 - ✓ Secondaire : LED, SAPL, déficit immunitaire, syndrome lymphoprolifératif, VIH, VHC, médicaments.
- Microangiopathies thrombotiques : PTT, SHU.
- CIVD.
- Maladie de Willebrand de type 2B.
- Infections virales (EBV, CMV, VIH, VHC, Parvovirus B19).
- Infections bactériennes sévères.
- Infections parasitaires (paludisme, leishmaniose, toxoplasmose).
- Toxiques : médicaments, alcool.
- Hypersplénisme.
- Carences (folates, vitamine B12).
- Envahissement médullaire tumoral (tumeur solide ou hémopathie maligne).
- Myélodysplasies.

LED : lupus érythémateux disséminé ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; EBV : Epstein- Barr Virus ; CMV : cytomégalovirus.

**Encadré 2: Caractéristiques de la thrombopénie gestationnelle
Idiopathique [98]:**

- Thrombopénie isolée et modérée $>70\text{G/L}$.
- Mécanismes physiopathologiques principaux :
 - ✓ hémodilution gravidique.
 - ✓ accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire.
- Survenue à partir de la fin du deuxième trimestre de la grossesse.
- Absence de signes hémorragiques actuels ou antérieurs à la grossesse.
- Absence de thrombopénie connue avant la grossesse.
- Numération plaquettaire normale en début de grossesse.
- Normalisation de la numération plaquettaire dans un délai de 2 à 12 semaines en post-partum.

3-PTI DU SUJET AGE :

Le sujet âgé constitue comme dans la plupart des pathologies un terrain fragile qui souvent associe plusieurs pathologies. Dans le cas du PTI, cela pose des problèmes de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. En effet, devant l'apparition de manifestations hémorragiques chez un sujet âgé, le diagnostic est orienté plus vers les atteintes centrales, que périphériques en particulier les aplasies médullaires et les syndromes myélodysplasiques [106]. Cela justifie l'indication à réaliser un myélogramme dans la conduite diagnostique d'un PTI, contracté chez sujet de plus de 60 ans selon les nouvelles recommandations britanniques [78].

*PTI ET MALADIES
ASSOCIEES*

Le PTI est une maladie auto-immune souvent associée à d'autres pathologies, parmi les plus rencontrées en association avec le PTI :

1-PTI ET LUPUS:

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune systémique non spécifique d'organe, touchant préférentiellement la femme (9 femmes pour un homme) jeune (10-40 ans) en âge de procréer [107]. Sa fréquente coexistence avec un PTI, a conduit l'American Rheumatism association à inclure la thrombopénie immunologique dans la série des critères diagnostiques du Lupus [108].

La thrombopénie au cours d'un Lupus est souvent associée à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) [108]. Elle survient souvent au cours de l'évolution du lupus mais existe des formes hématologiques où la thrombopénie peut révéler la maladie [109]. La physiopathologie du Lupus reste imparfaitement connue pour certains auteurs le mécanisme physiopathologique semble être analogue à celui observé au cours du PTI, en faveur d'une fixation spécifique d'Ac anti-plaquettes reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire [110]. Plus récemment, en 2006 une étude japonaise a suggéré, que des Ac dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine pourraient jouer un rôle [111].

2-PTI et SAPL :

Le SAPL est défini comme cité précédemment sur le plan clinique par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et /ou d'avortements à répétition dus à des thromboses artérielles placentaires [80]. Ces manifestations cliniques s'associent au plan biologique à la présence d'Ac APL (anticardiolipines , anticoagulant lupique et l'anti- β GPI) dont les cibles épitopiques reconnues par ces Ac semblent le plus souvent exprimées par un complexe formé par des phospholipides associés à une protéine la β 2 GP1[112].Toutefois le mécanisme de la thrombopénie est assez discutée, pour certains auteurs la thrombopénie est imputable aux Ac APL, alors que d'autres la thrombopénie serait due à la présence d'Ac antiplaquettes dirigés non pas contre des structures phospholipidiques mais contre des antigènes exprimés par les GP plaquettaires [113]. Le SAPL peut être associé à un lupus ou à un PTI (SAPL secondaire) ou isolé (SAPL primaire).

Les similitudes et les différences entre le PTI et le SAPL sont résumés dans le Tableau 6 [114].

Vu l'association fréquente entre ces deux entités, certains auteurs recommandent d'inclure de façon systématique la recherche des Ac antiphospholipides surtout au cours de la grossesse, ou en cas de pathologies thrombotique et hémorragique [115, 116].

Tableau 6 : Similitudes et différences entre un PTI et SAPL [114].

	PTI	SAPL
<u>EPIDEMIOLOGIE :</u>		
- Adulte - Sexe	- PTI souvent chronique - Femmes jeunes F>M	- SAPL souvent transitoire - SAPL primaire ou secondaire Femmes jeunes et patients âgés F>M
<u>BIOLOGIE :</u>		
- Thrombopénie	- 100% par définition	- 20 à 30% (<50 G/L dans 10% des cas)
-Détection d'APL	- 30 à 70% selon technique avec 10% d'AC anti β 2GP1	- 100% par définition
-Détection par MAIPA	- 75% sur les plaquettes et 50% dans le sérum	- 40 à 60% - 55 à 100% en cas de thrombopénie
<u>CLINIQUE :</u>		
- Syndrome hémorragique - Sd thrombotique	- Fréquent - Rare sauf en cas d'APL	- Exceptionnel - Fréquent

3-PTI ET INFECTION PAR LE VIH:

La survenue d'une thrombopénie au cours de l'infection par le VIH est possible [117]. La thrombopénie peut avoir deux mécanismes qui peuvent coexister chez un même patient, l'un ou l'autre prédominant selon les stades évolutifs de la maladie due au VIH, En effet la thrombopénie peut être centrale, par défaut de production en particulier à un stade avancé de la maladie. Les causes possibles sont multiples : infections opportunistes, infiltration de la moelle par un lymphome, ou secondaire à la toxicité des médicaments en particulier antiparasitaires ou antiviraux [118].

Par ailleurs, la thrombopénie peut également être d'origine périphérique immunologique, et peut survenir à tous stades de la maladie et pouvant ainsi révéler l'infection par le VIH, ce qui justifie qu'une sérologie du VIH soit systématiquement proposée en présence d'une thrombopénie immunologique, qui ne constitue pas un facteur évolutif aggravant de la maladie. Le mécanisme de la thrombopénie périphérique immunologique, semble être du à un phénomène de mimétisme moléculaire, en effet certaines données suggèrent qu'il pourrait exister une réaction croisée des auto-Ac dirigés contre la GP120 (une GP d'enveloppe du VIH) et une GP de la membrane plaquettaire [26].

La démarche diagnostique en cas d'une thrombopénie chez un patient infecté par le VIH est comparable à celle proposée au cours du PTI.

Le traitement en cas d'une association PTI et VIH doit avoir certaines précautions concernant l'administration de médicaments à visée immunodépressive.

4- PTI ET INFECTION PAR LE VHC :

L'association entre l'infection par le virus de l'hépatite C et la survenue d'un PTI, est assez discutée [19]. En effet dans les séries européennes, les études n'ont trouvé aucun lien éventuel le PTI et le VHC [119], par contre les études menées sur des populations hispano-américaines ont enregistré que la prévalence de l'infection par VHC serait plus élevée chez les patients atteints de PTI que celle observée dans la population générale.

Par ailleurs, la thrombopénie est considérée comme une manifestation extra-hépatique associée à l'infection par le VHC, avec une fréquence élevée chez les patients d'hépatite chronique C, pouvant atteindre 41% [120].

Le diagnostic de la thrombopénie immunologique du PTI, en cas d'une éventuelle association avec le VHC, peut être entravé d'une part par un déficit de la production médullaire par défaut de synthèse de la TPO, à l'importance de la fibrose hépatique et d'autre part, par une séquestration splénique des plaquettes secondaire à l'hypertension portale.

5- PTI et *Helicobacter pylori* :

H.P est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique, pourtant des manifestations extra-digestives sont enregistrées parmi lesquelles le PTI [19]. Par ailleurs un phénomène de mimétisme moléculaire peut être incriminé, en effet certains Ac anti-H.P surtout anti-Cag A, pourraient reconnaître des déterminants antigéniques exprimés par les GP plaquettaires [24].

Toutefois les résultats de l'effet l'éradication de HP sur le nombre des plaquettes chez les sujets infectés et atteints de PTI sont contradictoires, en effet :

- Des études japonaises et italiennes ont décrits des corrections partielles ou complètes de la thrombopénie chez des patients atteints de PTI après éradication de la bactérie [23, 121].
- A l'inverse, des études avec des séries en USA, Espagne et au Royaume-Uni ont aboutis à des résultats contradictoires, qui confirment que la prévalence d'HP chez des patients atteints de PTI est similaire que celle observée dans la population et l'absence d'efficacité de l'éradication sur l'évolution du PTI [22].

L'efficacité du traitement observée au japon et en Italie pourrait être liée à des caractéristiques génétiques des souches d'HP présentes dans ces pays.

Plus récemment, une étude prospective marocaine a été réalisée au CHU Hassan II de Fès [122] :

- Etalée sur une période de 8 mois allant de novembre 2009 à juillet 2010 ;
- Avec un effectif de 21 patients atteints de PTI ;
- Un moyen d'âge de 34 ans ;
- Un nombre moyen de plaquettes au moment du dépistage était de 27 G/L ;
- Et une prévalence globale d'HP de 6/21(28,5%).
- Une éradication d'HP a été effectuée chez les six patients.

L'étude a observé une élévation du taux des plaquettes supérieur à 100G/L à J15 (jour 15) chez 83,3% chez les patients HP positifs contre 66,6% des patients HP négatifs. Ces résultats suggèrent d'une part que le dépistage systématique de l'infection à HP (par une fibroscopie gastrique , un test respiratoire à l'urée 13°C ou breath-test (BT) et/ou une sérologie HP) peut faire désormais partie du bilan initial d'un PTI et que son éradication puisse améliorer le tableau clinique et d'autre part la nécessité de poursuivre les études pour confirmer ces données sur un effectif de patients plus important afin éventuellement d'identifier un sous-groupe de patients susceptibles de tirer bénéfice du traitement éradicateur.

D'autres maladies qui peuvent être associées au PTI ont été décrites dans la littérature, se sont résumées dans le Tableau 7[19] ci-dessous :

Tableau 7: PTI et autres maladies associées [19].

VIRUS :

- Infections rhinopharyngées aiguës, rubéole, rougeole, varicelle, gastro-entérite Virale.
- Oreillons, MNI (mononucléose infectieuse), hépatites A, B.

BACTERIES :

- Scarlatine, Coqueluche, infections bactériennes sévères.

MALADIES THYROIDIENNES :

- Maladie de Basedow, thyroïde de Hashimoto.

MALADIES HEMATOLOGIQUES :

- Hémopathies lymphoïdes chroniques, Lymphomes
- Maladie de Biermer, Erythroblastopénie
- Anémie hémolytique auto-immune (Syndrome d'Evans)...

AUTRES MALADIES:

- Syndrome de Sjögren
- Sarcoidose
- Cryoglobulinémie
- Polyradiculonévrite
- Maladie de Crohn

*EVOLUTION ET
PRONOSTIC*

1-EVOLUTION :

Selon la nouvelle terminologie du comité international d'experts publiée en 2009, qui a porté des modifications sur la définition des périodes permettant de classer les différentes formes de PTI. Il est ainsi proposé de classer le PTI en trois périodes [1] :

- Entre le diagnostic et le troisième mois de la maladie, le PTI est considéré comme « nouvellement diagnostiqué » ; appelé également PTI aigu.
- Entre le troisième mois et la première année d'évolution suivant la période du diagnostic, le PTI est classé comme « persistant » ;
- Après un an d'évolution (et non plus six mois comme auparavant), le PTI est considéré comme « chronique », dans ce cas la probabilité de guérison spontanée devient alors très faible.

Cette distinction est importante, car pendant la période du PTI persistant, il est impossible de prévoir l'évolution ultérieure de la maladie, une rémission complète voire une guérison spontanée ou après un traitement de première ligne reste possible dans 20 à 30% des cas [69], permettant ainsi d'éviter le recours à des traitements radicaux et agressifs, en particulier la splénectomie.

Le comité d'experts a également défini le PTI « réfractaire », par la persistance d'une thrombopénie inférieure à 30G/L après splénectomie.

2-ETABLIR LE PRONOSTIC:

Le pronostic global du PTI est difficile à établir vu le caractère bénin de la maladie, marqué la tolérance clinique des thrombopénies même sévères [3], et Il est conditionné non seulement par le chiffre plaquettaire, mais également par l'intensité du syndrome hémorragique, l'ancienneté de la thrombopénie, le terrain du patient et l'efficacité du traitement et ses effets secondaires.

Par ailleurs, la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne surviennent habituellement que lorsque le taux des plaquettes est $< 30\text{G/L}$. et la survenue d'accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive, urinaire...) est rare et sont presque toujours précédés par un syndrome hémorragique annonciateur.

*ATTITUDE
THERAPEUTIQUE*

Le PTI est une maladie bénigne au cours de laquelle la survenue d'accidents hémorragiques graves mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel est rare avec une mortalité voisine de 2 à 3% et une thrombopénie $< 10\text{G/L}$ [63]. Un consensus international a récemment été élaboré pour définir un seuil du nombre des plaquettes $> 30\text{G/L}$ comme mettant le patient à l'abri de complications hémorragiques [1].

Schématiquement, un traitement est indiqué lorsque le chiffre des plaquettes est $< 30\text{G/L}$, en particulier en présence de signes hémorragiques. Ce seuil peut être augmenté lorsque le risque hémorragique est accru (sujet âgé, comorbidités, prise concomitante de médicaments perturbant l'hémostase). Par contre, une abstention thérapeutique est la règle lorsque la thrombopénie est $> 30\text{G/L}$ et qu'il n'y a pas de complications hémorragiques. La rémission ou réponse complète au traitement se définit par un taux de plaquettes $> 150\text{G/L}$ en absence de saignement, et la réponse correspond à un taux supérieur à 50G/L avec multiplication par 2 du taux initial.

D'où la stratégie thérapeutique au cours du PTI dépendra de 3 grands facteurs :

- La gravité du syndrome hémorragique ;
- La profondeur de la thrombopénie ;
- Le terrain du patient (âge, sexe, pathologies associées).

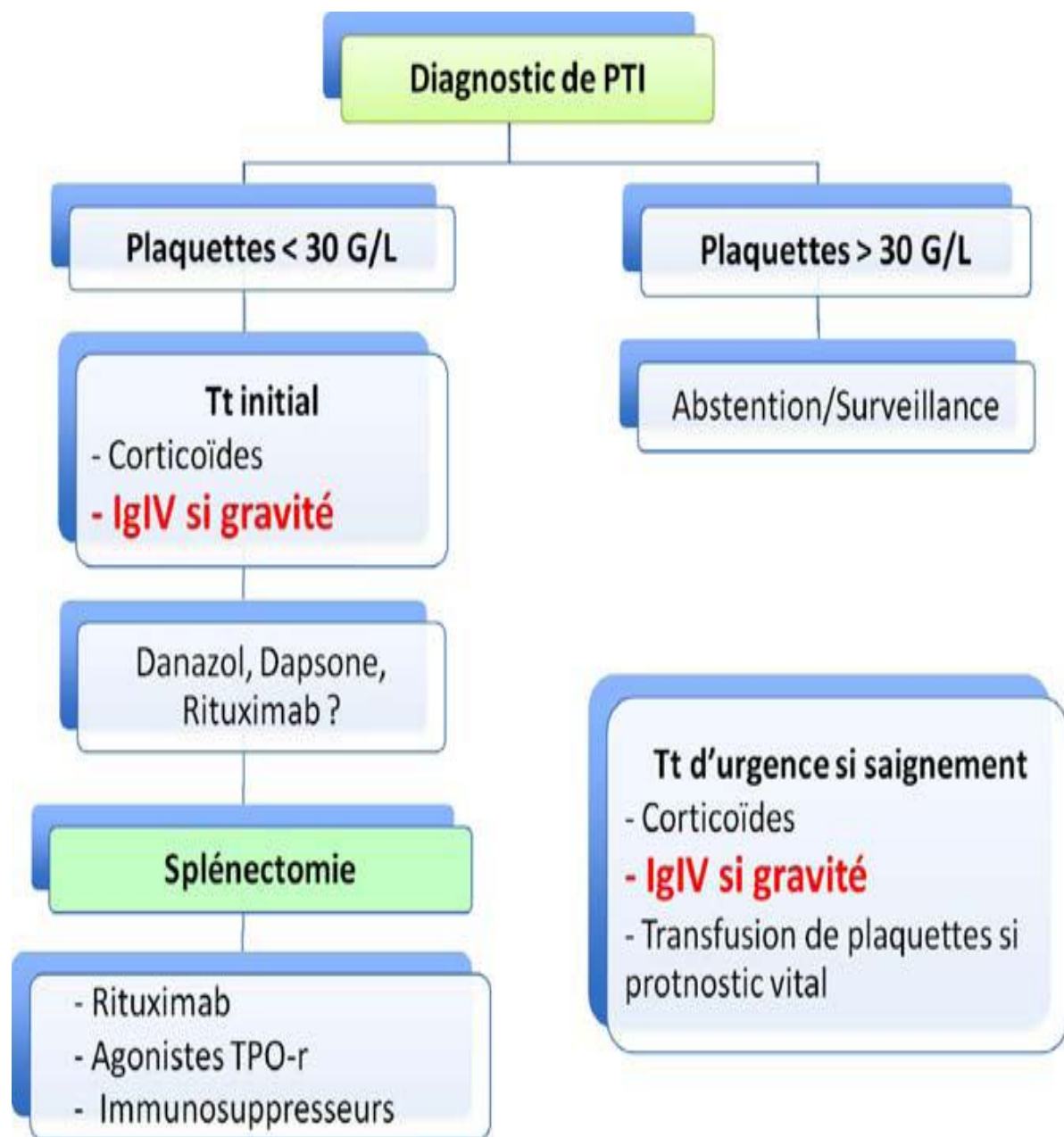
De nos jours, le traitement du PTI n'est pas à ce jour codifié, il n'existe pas un protocole thérapeutique basé sur des données d' « evidence base medecine ou médecine basée sur la preuve » permettant d'uniformiser les différentes options thérapeutiques proposées par des études pour la plupart non contrôlées et avec un niveau de preuve souvent faible. Cependant au cours des dernières années de différentes publications ont été publiées dans la littérature internationale, on en retiendra les recommandations :

- Publiées par l'American Society of Hematology en 1996 (**ASH**) [123].
- Françaises publiées en 1997 par un collège d'experts hématologues [124].
- Anglaises publiées par le British Committee for Standards in Haematology en 2002 (**BCSH**) [79].
- Plus récemment, en 2010 le consensus international basé sur des avis d'experts (Figure 7) [125].

En générale la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de PTI a pour objectifs :

- D'obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque hémorragique.
- D'améliorer ou du moins maintenir une qualité de vie la meilleure du possible cours du PTI :

Figure 7 : Stratégies thérapeutiques au cours du PTI [125].



1- TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE DU PTI.

Le choix thérapeutique se fait entre trois options :

- La Prednisone (Cortancyl^o) à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines à 2 mois maximum ;
- Les bolus de méthylprednisone (Solumedrol^o) à 15mg/kg/jour (J1±J2 et J3) puis prednisone 1mg/kg/jour pendant trois semaines lorsque les saignements sont plus importants ;
- Les Ig polyvalentes par voie veineuse (IgIV) à la dose de 1g/kg/jour(J1±J3) avec ensuite un relais par la prednisone 1mg/kg/jour pendant trois semaines.

La Prednisone pendant 3semaines à 2 mois, demeure le traitement de première ligne. Il est inutile de poursuivre la corticothérapie au-delà de ce délai car les corticoïdes n'ont pas d'influence sur l'évolution à long terme de la maladie. Les corticoïdes pourraient agir en diminuant la phagocytose des plaquettes opsonisées, et peut être grâce à une diminution de la production des auto-Ac antiplaquettes.

La Dexaméthasone par voie orale à la posologie de 40mg/j pendant 4 jours a également été proposée mais aucune étude n'a permis d'affirmer qu'elle est plus efficace que la Prednisone [126, 127].

La corticothérapie est déconseillée est lorsque le patient est connu comme corticorésistant ou s'il présente une contre-indication aux corticoïdes (infection, diabète non contrôlé, hypertension artérielle par exemple)

D'autre part l'efficacité des Ig IV au cours du PTI a été démontrée comme efficace depuis plus de vingt ans [128]. Il s'agit du traitement le plus efficace en terme de la cinétique de remontée des plaquettes, en terme de fréquence et de rapidité de réponse comme l'a montré une étude multicentrique française les comparant aux corticoïdes à forte dose par voie veineuse chez des adultes atteints de PTI sévère. Ce traitement est cependant coûteux (car dérivé du sang) et a effet transitoire. Le mécanisme d'action principal des Ig IV est une diminution de la phagocytose des plaquettes sensibilisées, secondaire à une saturation des récepteurs pour le fragment Fc des Ig des macrophages spléniques [129].

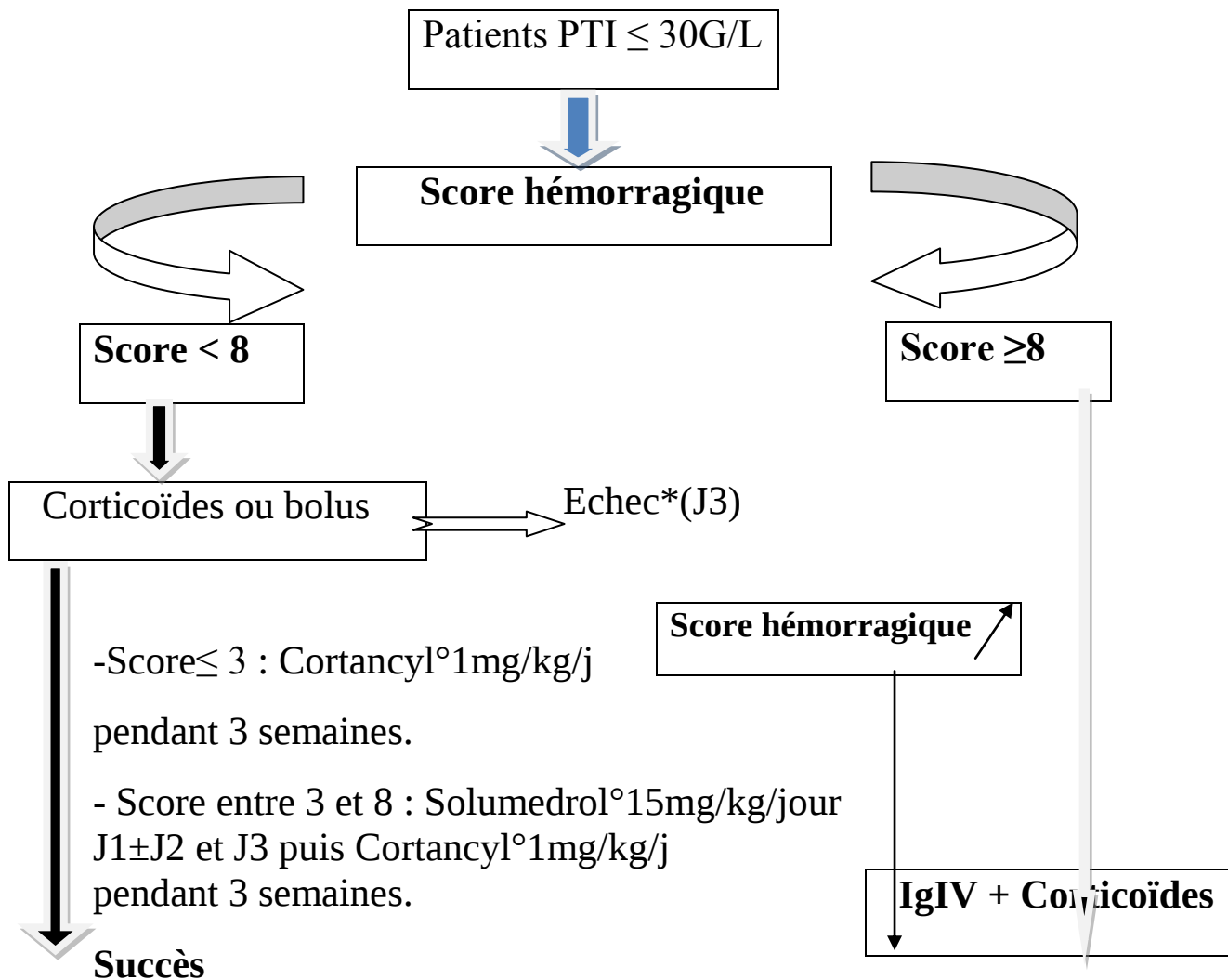
Par ailleurs, l'utilisation d'un score hémorragique évaluant le risque hémorragique est un outil important qui pourrait stratifier les indications respectives des corticoïdes et des Ig IV (figure 8) [73].

C'est ainsi que deux scores sont à distinguer :

- Un Score < 8 , on propose de traiter le patient par des corticoïdes en première intention.
- Un Score ≥ 8 , on envisage un traitement par des Ig IV, avec ensuite un relais par des corticoïdes.

Figure 8 : stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique d'après Khellaf et al) [73].

* l'échec à J3 est défini par l'absence d'amélioration ou l'aggravation du score hémorragique.



- Tegeline° 1g/K J1±J3 et Cortancyl°1mg/kg/ pendant 3 semaines.

Une alternative aux IgIV pourrait être représentée par les Ig polyclonales anti-Rhésus(D) d'origine humaine, chez les patients Rhésus positif dont l'administration entraînerait une « diversion phagocytaire », c'est-à-dire une destruction préférentielle par les macrophages spléniques des hématies Rh-positives recouvertes d'Ac plutôt que les plaquettes opsonisées. Cette option est largement utilisée en USA, mais n'a encore pas d'autorisation de mise sur le marché en Europe vue la description de cas mortels d'hémolyse intravasculaire qui ont freiné le développement de ce produit [130].

En cas d'urgence hémorragique:

En cas d'une thrombopénie qui saigne engageant le pronostic vital (saignement intracrânien, hémorragie avec déglobulisation massive), entreprend les stratégies thérapeutiques entreprises visent une remontée rapide des plaquettes, telles l'association IgIV, bolus de méthylprednisone et les transfusions fractionnées de plaquettes, acide tranéxamique à visée hémostatique et selon certains auteurs le facteur VII activé [131].

2-TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE.

Ces traitements correspondent aux traitements de fond du PTI, en cas de rechute précoce après l'administration des traitements de première ligne avec des plaquettes régulièrement en dessous de 30G/L ou inférieures à 50G/L en cas de facteurs de risque de saignement (sujet âgé, comorbidité, traitements anticoagulants concomitants). En fonction du stade évolutif du PTI ,plusieurs stratégies sont à envisager :

Stratégie 1 : Durant la phase de PTI nouvellement diagnostiqué, une abstention thérapeutique peut être envisagée si la thrombopénie est isolée, sans risque de saignement ni comorbidité. A ce stade les traitements proposés sont :

-**Le DANAZOL** : Est un stéroïde synthétique faiblement androgénique qui, à la dose de 400 à 800mg permet d'obtenir une réponse chez la moitié des malades, or cette réponse est dépendante de la continuation du traitement (plusieurs semaines voire des mois d'administration) [132]. L'effet antiestrogénique est responsable d'une aménorrhée qui peut être bénéfique dans ce contexte. La principale toxicité de ce produit est hépatique.

-**La DAPSONE** : c'est une thérapeutique bien tolérée et peu coûteuse. A la posologie de 75 à 100 mg/j, elle est efficace dans 30 à 50% des cas, mais la réponse est souvent retardée de plusieurs semaines [133]. La dapsonne agirait par l'intermédiaire d'une « diversion phagocytaire ». Toutefois au début du traitement un syndrome des sulfones caractérisé par une éruption cutanée fébrile peut survenir, nécessitant son arrêt immédiat.

Stratégie 2 : Durant la phase de PTI persistant, en cas d'échec des traitements précédents, le Rituximab (RTX) qui fut le premier Ac monoclonal approuvé par le FDA (Food and Drug administration) aux USA en 1997 pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens, est largement utilisé avant splénectomie.

- **Le RITUXIMAB** : Est un Ac monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain, un Ag transmembranaire situé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures et pas sur les LyB mémoires qui entraîne une déplétion LyB profonde et

prolongée. Cet Ac est constitué du fragment Fc d'une Ig humaines et des régions variables d'un Ac monoclonal anti-CD20.

Plus récemment une étude prospective française a évalué l'efficacité du RTX chez 60 patients atteints de PTI chroniques et candidats à la splénectomie. Il a été observé 40% de réponses prolongées, sans effet secondaire grave, à raison d'une perfusion hebdomadaire de 375mg/m² pendant 4, suggérant ainsi la possibilité que le RTX pourrait représenter à l'avenir une alternative à la splénectomie [134].

Mécanisme d'action du RTX :

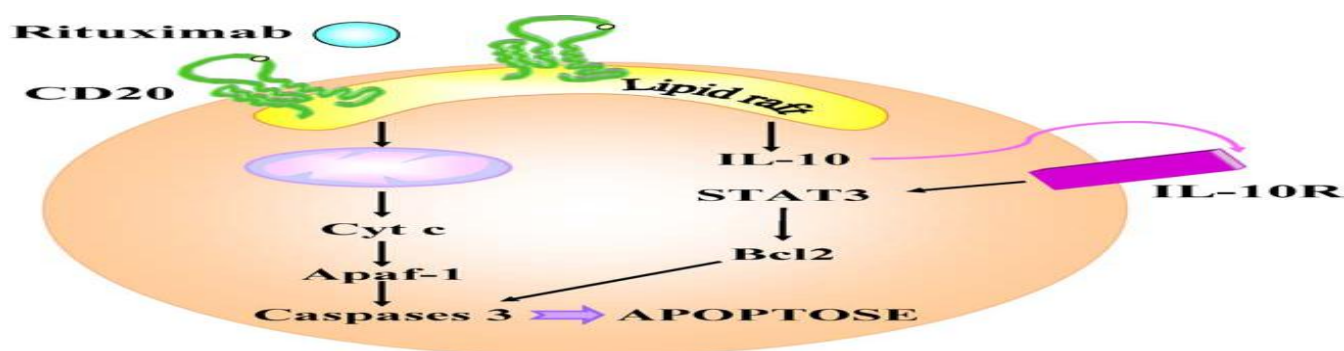
Les principaux mécanismes du RTX, permettant de détruire les Ly B sont (Figure 9) [135] :

-Induction de l'apoptose : Elle est essentiellement liée à la voie mitochondriale (cytochrome C). Le RTX est aussi capable de réduire l'expression de molécule anti-apoptotique (Bcl2), cette réduction étant liée à l'induction de la synthèse de l'interleukine 10.

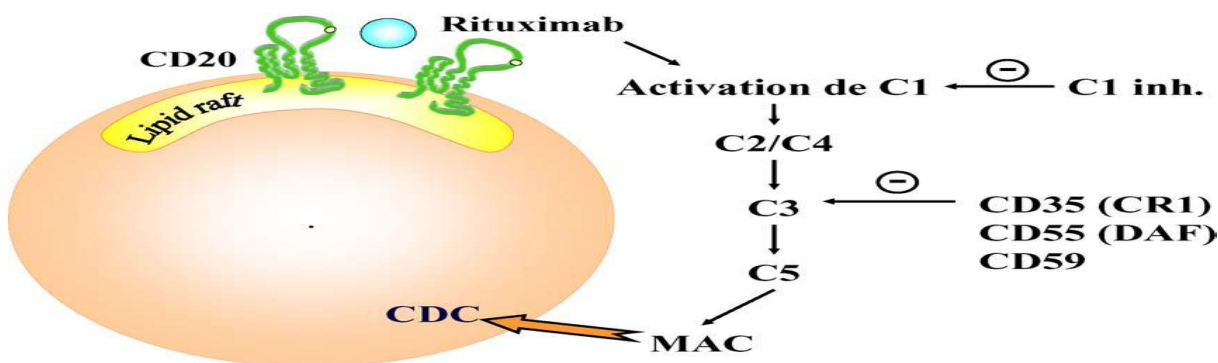
-Induction d'une cytotoxicité dépendante du complément : Le RTX, qui est une Ig, active le complément par son fragment Fc. Le complément activé est régulé par des protéines inhibitrices (CD35, CD55 et CD59).

-Induction d'une cytotoxicité dépendante des anticorps : Le RTX active la cytotoxicité cellulaire en reliant les cellules cytotoxiques qui portent les récepteurs du fragment Fc (FcγR), capable de fixer du RTX et les LyB CD20 sur lesquels le RTX est fixé par son Fab.

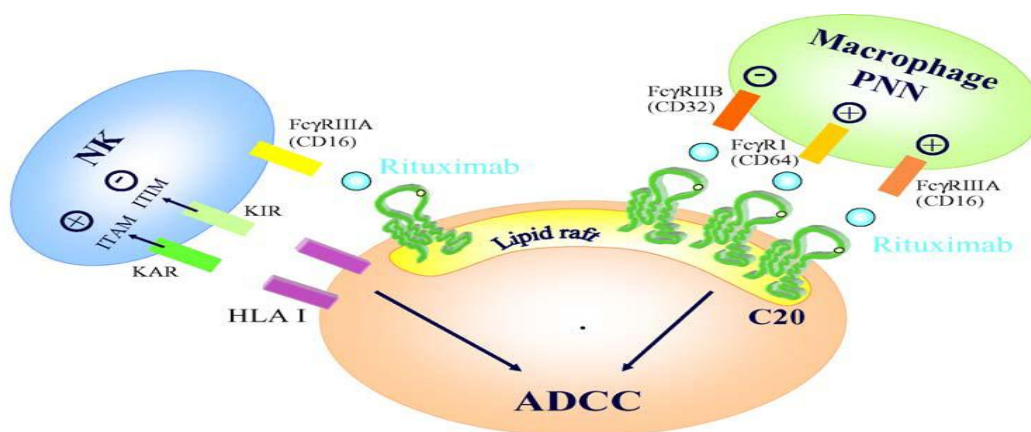
Figure 10: Les mécanismes d'action du RTX [135].



Induction de l'apoptose de LB par le Rituximab



Induction d'une complement dependente cytotoxicité (CDC)



Induction d'une antibody-dependent cellular cytotoxicité (ADCC)

Stratégie 3 : Durant la phase chronique la probabilité de guérison spontanée est faible. La splénectomie doit être discutée en cas d'échecs des lignes de traitements précédents.

Place de la splénectomie dans le traitement du PTI chronique

La splénectomie garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique du PTI, en effet elle est considérée comme étant le traitement de référence des patients atteints de PTI chronique. Une large analyse de la littérature qui porté sur près de 3000 malades adultes splénectomisés, a observé un taux de succès (réponse complète et prolongée) de 65% au prix d'une mortalité inférieure à 1%, avec un risque de rechute tardive limité à 15% [136].

D'après les nouvelles recommandations internationales [125] basées sur des avis d'experts, la splénectomie doit être proposée chez l'adulte ayant une thrombopénie persistante ($< 30\text{G/L}$) d'après un an d'évolution en échec des autres traitements précités. Ce délai doit être respecté en raison d'exceptionnelles rémissions spontanées, qui peuvent être observées pendant cette période [1].

Par ailleurs, des alternatives à la splénectomie ont été proposées pour les patients âgés ou fragiles chez qui la splénectomie est contre-indiquée à savoir :

- L'irradiation splénique [137] ;
- L'embolisation de l'artère splénique [138].

D'autre part, avant la splénectomie, la destruction exclusive des plaquettes au niveau de la rate doit être démontrée, par la réalisation d'une scintigraphie aux plaquettes marquées à l'Indium¹¹¹.

PRECAUTIONS AVANT LA SPLENECTOMIE :

Les patients splénectomisés sont exposés à un risque important d'infections graves à germes encapsulés, d'où la splénectomie doit être précédée d'une vaccination contre le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae* et pour certains le méningocoque et être associée d'une pénicillinothérapie dont la durée n'est pas codifiée (pendant plusieurs années, voire définitivement pour certains).

La splénectomie est réalisée par la voie conventionnelle à « ciel ouvert », mais privilégie la voie coelioscopique est privilégiée si les conditions anatomiques la permettent. La persistance d'une thrombopénie < 30G/L qui saigne malgré la réalisation de la splénectomie définit le PTI réfractaire.

3-TRAITEMENTS DU PTI REFRACTAIRE.

En cas d'échec de la splénectomie, les corticoïdes ou le danazol qui étaient inefficaces avant la splénectomie doivent être tentés. En revanche, il n'y a pas d'intérêt à réessayer la disulone (car son mécanisme d'action est médié par la rate).

A ce stade, plusieurs thérapeutiques ont été rapportées comme efficaces ;

3-1- Le Rituximab :

Le RTX a donné des résultats encourageants au cours du PTI réfractaire. En effet une récente revue de la littérature portant sur près de 300 malades montrent que 60% des malades atteints de PTI évoluant après un an du diagnostic, qu'ils soient ou non splénectomisés, répondent au traitement et une réponse prolongée est observée dans 30 à 40% des cas[139]. Ces résultats prometteurs a permis l'indication du RTX comme traitement de première ligne après échec ou contre-indication à la splénectomie dans un protocole temporaire de traitement (PTT) en France de la part de l'Agence française de santé et de sécurité sanitaire (Afssaps) en 2009.

3-2- les Agonistes des récepteurs de la TPO :

Une nouvelle voie assez attractive s'est apparue plus récemment dans le traitement du PTI réfractaire. Il s'agit d'une classe médicamenteuse dont l'action est fondée sur une stimulation des récepteurs de la TPO permettant le développement des mégacaryocytes et l'augmentation de la production de plaquettes confirmant ainsi l'hypothèse d'un défaut de la production plaquettaire au cours de cette maladie, ce sont les agonistes de la TPO.

Par ailleurs, le développement de molécules mimant de l'action de la TPO endogène a débuté à la fin des années 1990. En effet, deux TPO recombinantes (la RhTPO et le PEG-rHuMGDF) ont d'abord été étudiées et qui ont montré leur efficacité remarquable après les premières injections chez des sujets sains dont les taux de plaquettes pouvaient dépasser 800G/L, cependant une thrombopénie

apparaissait chez certains sujets en rapport avec des Ac neutralisants la TPO endogène à forte homologie de séquence avec les molécules recombinantes, responsables de thrombopénies profondes par défaut de production médullaire ce qui a interrompu le développement de ces produits dans le traitement du PTI **[140]**.

Par contre les molécules qui existent actuellement qui agissent comme des agonistes de la TPO, n'ont pas d'homologie de séquence avec la TPO endogène évitant l'apparition d'Ac neutralisants **[141]**. Deux principaux produits sont à distinguer (Tableau 8) :

Tableau 8 : Romiplostim et Eltrombopag [141].

produits (spécialité)	laboratoire	Obtention d'AMM en France	Voie d'administration	schéma thérapeutique
ROMIPLOSTIM (Nplate°,AMG531°)	Amgen	Mai 2009	Voie sous-cutanée	Injection hebdomadaire d'une dose allant de 1à10µg/kg
ELTROMBOPAG (Revolade°)	GSK	Mai 2010	Voie orale	Prise quotidienne de 50 ou 75mg

3-2-1-Efficacité :

* Le Romiplostim: a montré son efficacité dans des études contrôlées ;

- Testé dans le cadre d'essais cliniques de phase II chez 17 patients atteints de PTI après échec du traitement de première ligne ayant reçu 6 injections du Romiplostim à une semaine d'intervalle à dose fixe 1 à 3 µg/kg, 98% des patients traités à la dose de 1 µg/kg, ont retrouvé un taux normal de plaquettes (entre 150-450 G/L), contre 38% chez ceux traités par 3 µg/kg. Le délai d'obtention de la réponse était de 8 jours environ [141].

- Plus récemment, dans une autre étude randomisée contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme du Romiplostim dans le cadre d'un PTI sévère (plaquettes < 20 G/L, 50% splénectomisés). La dose moyenne a été de $3,7 \pm 2,6$ µg/kg à raison d'une injection/semaine pendant 24 mois et un délai d'obtention d'une réponse d'environ 1 à 4 semaines. L'obtention d'une réponse positive durable sur 24 mois (plaquettes > 50 G/L) était retrouvée chez 88% de patients splénectomisés (contre 14% pour le placebo) et 79% chez les non splénectomisés (contre 0% pour le placebo) avec comme effets indésirables fréquents (céphalées, arthralgies, des myalgies et une asthénie [142].

* L' Eltrombopag : Son efficacité a été évaluée dans une étude multicentrique par l'équipe de Bussel et al [61], chez patients atteints de PTI chronique qui ont reçu des traitements de première ligne et ayant un chiffre plaquettaire < 30 G/L. Dans ce travail l'eltrombopag a été administré pendant 6 semaines à 118 patients répartis en 4 groupes : groupe placebo, et 3 groupes traités à la dose de 30, 50 et

75mg/jour avec comme critère de réponse un taux $>$ à 50G/L au quarante troisième jour (J43). Les résultats obtenus étaient ;

- Dans le groupe placebo, 11% des patients ont au moins 50G/L contre 59% sous eltrombopag avec un effet dose dépendant ;

- 28% de réponse à 30mg/jour ;
- 70% à 50mg/jour ;
- et 81% à 75mg/jour.

Les effets secondaires étaient plus marqués à 50 et 75mg/Jour, surtout à type de céphalées.

3-2-2- Mécanisme d'action :

Ces deux produits agissent en activant le récepteur de la TPO (Tpo-R), ce qui induit une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à une augmentation de la mégacaryopoïèse et du taux des plaquettes.

3-2-3- Indications actuelles des agonistes de la TPO :

Ils sont indiqués en cas d'échec des traitements de première ligne (Corticoïdes/IgIV) et contre-indication à la splénectomie (sujets âgés fragiles avec comorbidités : diabète, insuffisance rénale etc.) et chez les adultes présentant un PTI chronique réfractaire après splénectomie.

3-2-4- limites et perspectives :

L'effet des agonistes de la TPO, est toutefois purement suspensif les rechutes ont lieu après arrêt du traitement. En Effet leur mécanisme d'action se fonde sur une stimulation de la production plaquettaire et non sur une immunomodulation ou une immunosuppression visant à conjurer le processus auto-immun. De ce fait il est impératif d'avoir des données solides sur leur tolérance et leur innocuité sur de très longues périodes et de définir les malades devant bénéficier en priorité de cette thérapeutique innovante qui pourra à l'avenir bouleverser la stratégie thérapeutique du PTI.

Cette voie médicamenteuse à permis de diminuer les indications de traitements immunosuppresseurs que recevaient les patients ayant un PTI réfractaire sévère.

3-3 Les immunosuppresseurs :

En dernier recours, un traitement coûteux et lourd est représenté par une classe de médicaments qui a été rapportée comme efficace dans des études pour la plupart non contrôlées, à savoir les immunosuppresseurs qui sont efficaces chez 50% des malades, pourtant cette efficacité est souvent dépendante de la poursuite du traitement **[143]**. Ils agissent principalement en diminuant la production des anticorps et leur utilisation au cours du PTI doit être exceptionnelle, en particulier chez les sujets jeunes du fait de leur oncogénicité potentielle et des risques infectieux liés à l'immunosuppression qui entravent la qualité de vie de ces patients. Plusieurs produits sont retenus à savoir :

- **L'AZATHIOIPRINE** : c'est un antipurique qui, administrée à la posologie de 100 à 150 mg/j, permet d'obtenir une réponse dans plus de 50% des cas après plusieurs mois (12 à 18 mois) de traitement [144].

- **LES ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE ROSE** : administrés sur une courte période, sont habituellement bien tolérés avec néanmoins un risque de syndrome abdominal douloureux, une alopécie et une neutropénie [145]. Ils agissent comme des poisons fusoriaux :

* La Vincristine : jusqu'à 2mg/dose en IV (4-6 doses hebdomadaires) ;

* La Vinblastine : Avec une dose de 0,1mg/kg/dose en IV (6 doses hebdomadaires).

- **LE CYCLOPHOSPHAMIDE** : Est un agent alkylant qui, administré per os à forte dose, permettrait d'obtenir plus de 60% de réponses complètes, mais avec des effets secondaires sévères (toxicité vésicale, aménorrhée, azoospermie et surtout induction de néoplasie [146] ce qui réserve son utilisation aux PTI réfractaires sévères.

Et plus récemment, des études portant sur de faibles effectifs ont rapportés des résultats intéressants avec :

- **LA CYCLOSPORINE A**: Utilisée à une dose de 2,5 à 3mg/kg/jour, est réservée aux PTI réfractaires sévères, vu le coût du produit et sa toxicité rénale potentielle [147].

- **LE MYCOPHENOLATE DE MOFETIL** : Le mode d'action est proche de celui de l'azathioprine. Il est administré habituellement à dose progressivement croissante pour atteindre la dose habituelle de 1000mg×2/jour [148].
- **DES POLYCHIMIOOTHERAPIES** : basées sur l'association de plusieurs agents immunosuppresseurs ont été également proposées [149].

En fin dans les formes de PTI les plus sévères, l'autogreffe de moelle osseuse permet d'obtenir des réponses prolongées, au prix d'une mortalité importante.

4-SUIVI DU PTI CHRONIQUE.

4-1- OBJECTIFS :

- Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation, puis maintien de la rémission) ;
- Dépister et prendre en charge précocement les éventuelles rechutes liées aux traitements ;
- Limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements ;
- Evaluer et améliorer la qualité de vie des patients.

4-2- PROFESSIONNELS IMPLIQUES:

Le suivi des patients atteints de PTI chronique se fait par le médecin spécialiste (médecin interne ou hématologiste) en étroite collaboration avec le médecin traitant.

4-3- SURVEILLANCE BILOGIQUE:

4-3-1- Suivi du PTI :

La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par l'importance de la thrombopénie, l'existence de signes hémorragiques et le terrain. Elle peut aller d'une surveillance très rapprochée de 1 à 2 fois/semaine en période instable pour surveiller l'efficacité d'un traitement nouvellement institué chez un patient ayant une thrombopénie profonde symptomatique, jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients ayant un nombre de plaquettes stable [150].

4-3-2- Suivi du traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs :

Le Suivi consiste à effectuer des dosages sur des prélèvements sanguins pour apprécier le degré de gravité de leurs effets indésirables à savoir [150] :

- Kaliémie, Calcémie, Glycémie à jeun ;
- Dosage pondéral d Ig (IgG, IgA et IgM).

4-4- EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE:

Le PTI à un retentissement majeur sur la qualité de vie quotidienne des patients qui ont peur de saigner, peuvent développer une image corporelle négative devant les pétéchies, ecchymoses, la prise de poids, la virilisation etc. Les objectifs du traitement doivent aller au-delà d'éviter les saignements mais de bien améliorer la qualité de vie des patients en limitant les effets indésirables des traitements. Cette amélioration nécessite l'utilisation d'outils adaptés.

Parmi ces outils d'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints de PTI, on trouve « l'ITP-PAQ » (Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire) qui est développé par les travaux de Mathias et al menés dans une étude visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du romiplostim contre un placebo [151].

Il s'agit d'un questionnaire constitué de 10 échelles de qualité de vie et 44 items explorant ;

- * Les conséquences physiques (fatigue, complications hémorragiques, effets indésirables des traitements) ;

- * Les conséquences psychologiques (peur de saigner, peur des infections, image corporelle négative en rapport avec les ecchymoses, la prise de poids, la virilisation) ;

- * Et les conséquences sur la vie sexuelle, l'activité sociale, et professionnelle) [152].

CONCLUSION

Le PTI est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes chez l'adulte. Sa survenue peut constituer une urgence hématologique, en particulier lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux et/ou viscéral important.

Le saignement cutanéomuqueux demeure la principale manifestation clinique du PTI, alors que les hémorragies sévères mettant en jeu le pronostic vital, en particulier cérébro-méningées sont rares.

La physiopathologie du PTI est complexe, plusieurs mécanismes entrent en jeu pouvant expliquer l'émergence d'auto-Ac qui détruisent les plaquettes périphériques. Pourtant le facteur déclencheur reste inconnu.

Le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion qui consiste à exclure toutes autres étiologies capables d'induire une thrombopénie.

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, éventualité la plus fréquente chez l'adulte, la splénectomie reste le traitement de référence.

Toutefois, Le développement de nouvelles voies thérapeutiques de la biotechnologie comme les anti-CD20 et les antagonistes de la TPO pourrait néanmoins modifier la stratégie thérapeutique et rendre le recours à la splénectomie plus rare. Mais la poursuite d'essais thérapeutiques à long terme et avec des grands effectifs est indispensable pour établir des évidences solides à propos de leur efficacité et leur innocuité en cas d'administration prolongée.

RESUMES

Titre : *Purpura thrombopénique immunologique (PTI) chez l'adulte :
Données de la littérature.*

Auteur : ENNIF Youssef.

Mots clés : *Auto-anticorps – Thrombopénie - Syndrome hémorragique –
Rituximab - Agonistes de la thrombopoïétine.*

Résumé :

Le PTI est une maladie auto-immune bénigne caractérisée par la survenue d'un syndrome hémorragique le plus souvent cutanéomuqueux, tandis que les hémorragies profondes sont cependant rares.

Sur le plan physiopathologique, la thrombopénie périphérique est due à l'apparition d'auto-Ac capables de reconnaître des épitopes situés à la surface des plaquettes qui seront ensuite phagocytées essentiellement par les macrophages spléniques. Toutefois le mécanisme déclencheur n'est toujours pas connu, mais il fait intervenir en particulier les réponses immunitaires humorale et cellulaire ainsi qu'une production plaquettaire inadaptée à la profondeur de la thrombopénie.

Le diagnostic du PTI, reste un diagnostic d'exclusion qui consiste à exclure les autres causes capables de provoquer une thrombopénie périphérique.

Deux principales formes évolutives sont à distinguer : Le PTI aigu rencontré plus volontiers chez l'enfant et le PTI chronique rencontré dans la majorité des cas chez l'adulte.

Le traitement du PTI est toujours mal codifié, il est souvent basé sur des études non contrôlées. La corticothérapie est considérée comme le traitement de première ligne et la splénectomie reste le traitement de fond du PTI chronique.

Toutefois l'arrivée de nouvelles drogues pourrait dans l'avenir proche bouleverser l'attitude thérapeutique et rendre rare l'indication de la splénectomie au cours du PTI.

Title : *Immune Thrombocytopenic Purpura in adults (ITP):Revue of publications.*

Author : *ENNIF Youssef.*

Key Words: *Auto-antibodies – Thrombocytopenia - haemorrhagic syndrome
Rituximab - Thrombopoietin agonists.*

SUMMARY:

ITP is a benign autoimmune disease characterized by the occurrence of a hemorrhagic syndrome usually mucocutaneous, while the deep hemorrhages are rare.

On the pathophysiology is due to the emergence of auto-antibodies can recognize epitopes on the surface of platelets that are phagocytosed predominantly by splenic macrophages. However, the triggering mechanism is still unknown, but it involves particularly the humoral and cellular immune responses and an inadequate platelet production.

The diagnosis of ITP remains a diagnosis of exclusion that excludes other causes capable of a peripheral thrombocytopenia.

Two main forms are evolving to be distinguished: acute ITP met more readily in children and chronic ITP found in most cases in adults.

The treatment of ITP is still not standardized, it is often based on uncontrolled studies. Corticosteroid therapy is considered the first line treatment and splenectomy remains the best curative treatment for adults in chronic ITP. However the arrival of new drugs in the new future could revolutionize the therapeutic approach and make rare indication of splenectomy in ITP.

ملخص

أطروحة: الفرورية قليلة الصفائح المناعية، مراجعة الأدبيات

المؤلف : يوسف النيف.

الكلمات الأساسية: مضادات الأجسام الذاتية – قلة الصفائح الدموية – متلازمة نزيقية – ريتوكسيماب –شواذ قابض مكون الصفائح.

تعد الفرورية قليلة الصفائح المناعية، مرضا حميدا ذاتي المناعة، يتسم بمتلازمة نزيقية مخاطية جلدية في الغالب، في حين أن حالات النزيف العميق تكون نادرة.

من الناحية الفيزيولوجيا المرضية، فإن نقص الصفائح المحيطة الناتج عن هذا المرض راجع إلى ظهور مضادات أجسام ذاتية، قادرة على التعرف على محددات مضادة لمولدات الأجسام الموجودة عل سطح الصفائح الدموية التي تتعرض للبلعمة من طرف البلعميات الطحالية على الخصوص، تقتضي الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض تدخل المناعة الخلطية والخلوية وكذا عيباً في إنتاج الصفائح الدموية.

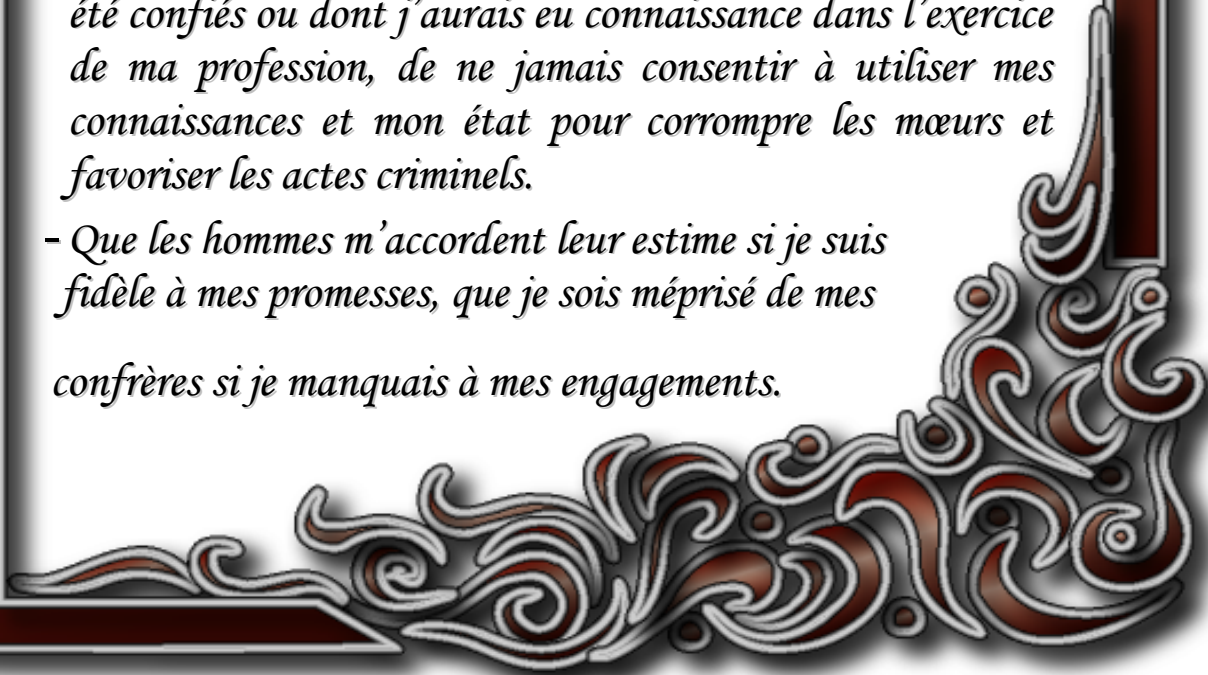
يعتمد تشخيص الفرورية قليلة الصفائح على إقصاء جميع الأسباب الأخرى القادرة على إحداث نقص في الصفائح الدموية المحيطة.

هناك حالتنا قابلتان للتطور، نوع حاد يوجد عند الطفل ونوع مزمن يهم معظم الحالات لدى الكبار.

يعتبر علاج الفرورية قليل الصفائح غير مقننة إلى حد الآن فهو في الغالب يعتمد على دراسات غير مراقبة، العلاج بالكورتيكوستيرويدات يعد في مقدمة العلاجات ويظل استئصال الطحال العلاج الأمثل عند المرضى المصابين بالفرورية قليلة الصفائح المزمنة لكن مجيء عقاقير جديدة من شأنه في المستقبل القريب أن يخلق ثورة في الإستراتيجية العلاجية وأن يحد من استئصال الطحال عند هؤلاء المرضى.

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 législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas 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 وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول 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 والترف.
- 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

سنة 2011

رقم 69

المغربية قليلة الصفائح المناعية مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : النيف يوسف

المزاد في 1984/12/25 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات الأجسام الذاتية – قلة الصفائح الدموية – متلازمة نزيفية – ريتوكسيماب – شواذ قابض مكون الصفائح.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : سمير سياح

أستاذ في الإنعاش والتخدير

مشرف

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

أعضاء