



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 210

**Prise en charge du purpura thrombopénique  
immunologique dans le service de médecine interne,  
Hôpital Militaire Avicenne.**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2018

PAR

**Mr. Yassine JAOUHARI.**

Né le 29 juillet 1991 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

**MOTS-CLÉS**

PTI – Purpura – Thrombopénie – Rituximab – Thrombopoïétine.

---

**JURY**

<b>M.</b>	<b>M. CHAKOUR</b> Professeur d'Hématologie	<b>PRESIDENT</b>
<b>M.</b>	<b>H. QACIF</b> Professeur agrégé de Médecine Interne	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>M. ZYANI</b> Professeur agrégé de Médecine Interne	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>L. BENJILALI</b> Professeur agrégé de Médecine Interne	
<b>M.</b>	<b>M. AIT AMEUR</b> Professeur agrégé d'Hématologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ قَوْلُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



## *Serment d'Hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie – pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018**



*DÉDICACES*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,  
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que...*



*Je dédie cette thèse à...*



*A Allah  
Le Tout Puissant  
Qui m'a inspiré  
Et m'a guidé dans le bon chemin  
Je Lui dois ce que je suis devenu  
Louanges et remerciements  
Pour Sa clémence et Sa miséricorde*

**A MA TRÈS CHÈRE MÈRE MALIKA BENROUHIA**

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour,  
le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.*

*Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Je te dédie à  
mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le  
fruit de tes conseils et de tes encouragements.*

*Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta  
générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je  
suis aujourd'hui.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma  
gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue  
vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je  
te dois.*

**A MON TRÈS CHÈRE PÈRE ABDELLATIF JAOUHARI**

*Ton immense tendresse, ta remarquable bonté et ta présence, physique et  
morale, à chaque moment que j'ai besoin de toi, sont exemplaires ; pour  
cela et pour beaucoup d'autres innombrables et belles choses, je voudrais  
te dire que tous les mots, toutes les phrases et même tous les textes du  
monde, ne sauraient exprimer l'amour, le respect et la reconnaissance  
que j'ai pour toi. En ce moment solennel, je voudrais et avec force, te  
remercier et surtout remercier ALLAH, en le priant et l'invoquant, par  
sa grâce infinie, de t'accorder santé, longévité et bonheur éternel.*

### *A mon cher frère Saad*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Je te remercie énormément et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

### *A mes très chères grands-mères*

*Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et le respect que j'éprouve envers vous, ni vous remercier pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité, bonheur et longue vie.*

### *A la mémoire de mes grands-pères*

*Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*

*Et sachiez que vous êtes toujours avec moi dans mes beaux et mauvais jours.*

### *A mes très chers oncles et à mes très chères tantes*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements et affection.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

*Puisse Dieu tout puissant vous protéger et vous garder.*

*A tous les membres de ma famille*

*JAOUHARI et BENROUHIA*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

*A Soukaina Chbani Idrissi*

*Merci pour ton amour, ta tendresse, ainsi que pour toutes les attentions que tu m'apportes chaque jour depuis 5 ans.*

*Merci aussi d'avoir su être là et de m'avoir épaulé et réconforté dans les moments difficiles.*

*Aujourd'hui, alors que je clôture huit ans d'études, nous pouvons maintenant commencer à faire de nombreux projets à deux.*

*A tous mes amis sans exception et surtout :*

*Amal Jamaledine, Hafid Hadouch, Redwane Essaadi, Adil Aarab, Charaf Bougader, Abdelghafour Jaifi, Badr Draï, Fahd Iddarha, Oussama Jaddi, Asmae Khaoua, Koussay Hattab, Kaoutar Boustati, Najib Blila, Khalid Jamaledine, Moncef Jabboua, Adil Jahdaoui*

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

*A tous ceux que j'ai omis de citer*

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.*



*REMERCIEMENTS*



**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :**

**Professeur Mohamed CHAKOUR**

**Professeur d'hématologie et chef de pôle des laboratoires et de pharmacie  
à l'HMA-Marrakech.**

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :**

**Professeur : HASSAN QACIF**

**Professeur Agrégé de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne  
Marrakech.**

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.  
Nous avons été heureux de pouvoir travailler aux côtés d'un  
maître particulièrement érudit et disponible.  
Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre  
précieuse collaboration.  
Nous vous prions, sans pouvoir trouver les mots pour le dire, de  
trouver ici le témoignage de notre profond respect.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :**

**Professeur Mohammed ZYANI**

**Professeur Agrégé de médecine interne et chef de service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.**

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :**

**Professeur Laïla BENJILALI**

**Professeur Agrégé de médecine interne au CHU Mohamed VI de Marrakech.**

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.*

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère gratitude.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :*

*Professeur Mustapha AIT AMEUR*

*Professeur Agrégé d'hématologie et Médecin chef du service  
d'hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

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

*Nous apprécions en vous aussi bien la compétence pratique que la  
simplicité et la sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde  
reconnaissance et notre grand respect.*

*A Docteur Abderrahim RAISSI*

*Hématologue au service d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne de  
Marrakech.*

*Vous m'avez consacré votre temps précieux sans réserve.*

*Vous m'avez toujours reçu avec beaucoup de gentillesse, modestie et  
spontanéité.*

*Ce travail n'aurait pas été complet sans vous.*

*Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer  
suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde  
estime, ma haute considération et ma très haute admiration.*



# *FIGURES*



# Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des patients selon les tranches d'âge.
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 3** : Répartition des cas selon le sexe et les tranches d'âge.
- Figure 4** : Répartition des patients selon le mode de recrutement.
- Figure 5** : Répartition des patients selon le mode de découverte.
- Figure 6** : Répartition des cas selon les signes hémorragiques.
- Figure 7** : Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie.
- Figure 8** : Répartition des cas selon le résultat du frottis.
- Figure 9** : Répartition des cas selon les résultats du myélogramme.
- Figure 10** : Répartition des cas selon les résultats d'EPS.
- Figure 11** : Répartition des cas selon les différentes thérapies utilisées.
- Figure 12** : Evolution des patients sous corticothérapie en 1<sup>ere</sup> intention.
- Figure 13** : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge.
- Figure 14** : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie.
- Figure 15** : Répartition des cas selon la réponse aux Ig IV.
- Figure 16** : Répartition des cas selon la réponse à la splénectomie.
- Figure 17** : Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse.
- Figure 18** : Mécanisme de la régulation de la TPO.
- Figure 19** : Orientation de la réponse immunitaire cellulaire.
- Figure 20** : Différentes réponses immunitaires T.
- Figure 21** : Mécanismes physiopathologiques du PTI.
- Figure 22** : Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique.
- Figure 23** : Bulles hémorragiques buccales.
- Figure 24** : Technique MAIPA.
- Figure 25** : Images d'un purpura vasculaire.
- Figure 26** : Diagnostic différentiel d'un purpura.

- Figure 27** : Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse.
- Figure 28** : Réponse thérapeutique au cours du PTI.
- Figure 29** : Mécanisme d'action du Rituximab.
- Figure 30** : Représentation schématique des voies de signalisation liées à l'activation du récepteur à la thrombopoïétine.
- Figure 31** : Proportion de patients répondeurs à des doses croissantes d'eltrombopag.
- Figure 32** : Le syndrome d'hypersensibilité au dapsone.
- Figure 33** : Traitement de première ligne au cours du PTI de l'adulte.
- Figure 34** : Traitement de première ligne de PTI de l'enfant.



*TABLEAUX*



# Liste des tableaux

- Tableau I** : Les signes hémorragiques des patients.
- Tableau II** : Répartition des patients selon le seuil de thrombopénie.
- Tableau III** : Répartition des cas selon le résultat de Frottis sanguin
- Tableau IV** : Répartition des cas selon les résultats d'EPS.
- Tableau V** : Répartition des cas selon les résultats d'AAN.
- Tableau VI** : Evolution des patients sous corticothérapie de 1ère intention.
- Tableau VII** : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge.
- Tableau VIII** : Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie.
- Tableau IX** : Les médicaments impliqués dans le déclenchement du PTI.
- Tableau X** : Score hémorragique d'après Khellaf et al.
- Tableau XI** : Les examens paracliniques à réaliser devant un PTI.
- Tableau XII** : Purpura vasculaire inflammatoire et non inflammatoire
- Tableau XIII** : Critères distinctifs des purpuras thrombopénique, vasculaire et thrombotique.
- Tableau XIV** : Score hémorragique utilisable chez l'enfant d'après Buchanan et al.
- Tableau XV** : Maladies peuvent être associées à un PTI.
- Tableau XVI** : Taux d'efficacité des immunosuppresseurs au cours du PTI.
- Tableau XVII** : Effets secondaires de dapsons.
- Tableau XVIII** : Les recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes chirurgicaux.
- Tableau XIX** : Critères pris en compte pour le choix de traitement de seconde ligne au cours du PTI de l'adulte.
- Tableau XX** : Surveillance post-thérapeutique des médicaments au cours du PTI.
- Tableau XXI** : Tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries.
- Tableau XXII** : Tableau comparatif (Signes cliniques) entre les différentes séries.
- Tableau XXIII** : Tableau comparatif (Chiffre de plaquettes) entre les différentes séries.
- Tableau XXIV** : Tableau comparatif (Résultats du myélogramme) entre les différentes séries.
- Tableau XXV** : Tableau comparatif (Traitement) entre les différentes séries.



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abreviations

<b>AAN</b>	: Anticorps anti-nucléaires.
<b>Ac</b>	: Anticorps.
<b>ADCC</b>	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.
<b>ACTH</b>	: Adrénocorticotrop hormone ou hormone corticotrope.
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique.
<b>ADP</b>	: Adénopathie.
<b>APL</b>	: Antiphospholipide.
<b>ATCDs</b>	: Antécédents.
<b>ATP</b>	: Adénosine-Triphosphate.
<b>CDC</b>	: Cytotoxicité dépendante du complément.
<b>CIVD</b>	: Coagulation Intravasculaire Disséminée.
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus.
<b>DICV</b>	: Déficit immunitaire commun variable.
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus.
<b>EDTA</b>	: Ethylène diamine tétra-acétique.
<b>ELISA</b>	: Test immuno-enzymatique.
<b>EPS</b>	: Electrophorèse des protéines sériques.
<b>F/H</b>	: Femmes/Hommes.
<b>G/l</b>	: Giga/litre.
<b>GB</b>	: Globule blanc.
<b>GP</b>	: Glycoprotéine.
<b>G6PD</b>	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase.
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé.
<b>Hb</b>	: Hémoglobine.
<b>HELLP</b>	: Haemolysis Elevated liver enzyme Low Platelet Count.
<b>HLA</b>	: Antigène des leucocytes humains.
<b>HP</b>	: Helicobacter pylori.

<b>HPA</b>	: Allo-antigènes plaquettaires humains.
<b>HPM</b>	: Hépatomégalie.
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle.
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline.
<b>IgIV</b>	: Immunoglobuline Intra veineuse.
<b>IL</b>	: Interleukine.
<b>LA</b>	: Leucémie aiguë.
<b>LB</b>	: Lymphocytes B.
<b>LED</b>	: Lupus érythémateux disséminé.
<b>LT</b>	: Lymphocytes T.
<b>MAIPA</b>	: Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens.
<b>MAT</b>	: Microangiopathie thrombotique.
<b>MICA</b>	: Gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine.
<b>NK</b>	: Natural Killer.
<b>PNDS</b>	: Protocole national de diagnostic et de soins.
<b>PTI</b>	: Purpura thrombopénique immunologique.
<b>PTT</b>	: Protocole temporaire de traitement.
<b>SAM</b>	: Syndrome d'activation macrophagique.
<b>Sd</b>	: Syndrome.
<b>SHU</b>	: Syndrome hémolytique et urémique.
<b>SLP</b>	: Syndromes lymphoprolifératifs.
<b>SPM</b>	: Splénomégalie.
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée.
<b>TGIB</b>	: Thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne.
<b>TNF</b>	: Tumor necrosing factor.
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine.
<b>TPO</b>	: Thrombopoïétine.
<b>TSH</b>	: Thyroid Stimulating Hormone.

**VHB** : Virus hépatite B.  
**VHC** : Virus hépatite C.  
**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine.  
**β2-GP** : Béta-2-glycoprotéine.



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b>	<b>4</b>
I. Patients	5
II. Méthodes	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Recueil des données	6
4. Paramètres étudiés	6
5. Analyse des données	8
<b>RÉSULTATS</b>	<b>9</b>
I. Profil démographique	10
1. Age	10
2. Sexe	10
3. Mode de recrutement	11
II. Profil clinique	12
1. Circonstances de découverte	12
2. Syndrome hémorragique	12
3. Syndrome tumoral	14
III. Profil biologique	14
1. Numération formule sanguine	14
2. Frottis sanguin	15
3. Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène	16
4. Myélogramme	16
5. Sérologies HVB, HVC, VIH	17
6. Electrophorèse des protéines sériques	17
7. Recherche d'anticorps anti-nucléaires	18
IV. Traitement et évolution	18
1. Les corticoïdes	19
2. Immunoglobulines intraveineuses	23
3. La splénectomie	24
4. Rituximab	25
5. Transfusion plaquettaire	25
6. Eltrombopag	25
7. Dapsone	26
<b>DISCUSSION</b>	<b>27</b>
I. Première partie : Revue de la littérature	28
1. Historique	28
2. Physiopathologie	30
3. Epidémiologie	44
4. Diagnostic clinique	47
5. Diagnostic paraclinique	51

6. Diagnostic différentiel .....	59
7. Formes cliniques.....	65
8. Maladies associées.....	69
9. Evolution et pronostic.....	73
10. Traitement.....	75
11. Suivi du PTI.....	113
12. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	115
II. Deuxième partie : Discussion des résultats.....	116
1. Sur le plan épidémiologique .....	116
2. Sur le plan clinique.....	117
3. Profil paraclinique.....	118
4. Traitement et évolution.....	120
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>122</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>124</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>137</b>



# *INTRODUCTION*



Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou purpura thrombopénique auto-immun, anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique est défini par une thrombopénie isolée acquise (plaquettes <100 G/L) d'origine auto-immune avec la présence ou non de purpura hémorragique [1].

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte [2], dont le mécanisme principal est la destruction accrue des plaquettes par le système réticuloendothélial, en particulier splénique, et une production inadéquate des plaquettes par la moelle osseuse[3].

Il peut être primitif ou secondaire à diverses conditions : pathologies dysimmunitaires (lupus érythémateux systémique, syndrome des antiphospholipides, déficit immunitaire commun variable ou encore syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité), virales (VIH, virus de l'hépatite C), hémopathies (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Hodgkin...), post-médicamenteuse ou post-transfusionnelle[4].

L'histoire de la maladie est le plus souvent intermittente, avec des remissions entrecoupées de rechutes plus ou moins brutales et sévères. Cette pathologie est responsable d'un risque accru d'hémorragies bénignes à potentiellement mortelles.

Les formes sévères sont définies par un chiffre de plaquettes inférieur à 30 G/L et/ou des manifestations hémorragiques. Ce seuil de 30 G/L est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique[5].

Il n'existe aucun test diagnostique spécifique et il s'agit donc avant tout d'un diagnostic d'élimination en présence d'une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/L.

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

Jusqu'en 2009, l'ensemble des traitements utilisés avaient pour objectif de limiter la destruction périphérique des plaquettes.

Les traitements de première ligne (corticoïdes et /ou immunoglobulines) ou de seconde ligne dans les formes persistantes ou chroniques sont indiqués en cas de signes de gravité cliniques (score hémorragique élevé) ou hématologiques (thrombopénie constante ou intermittente < 30 G/L).

Toutes les recommandations reconnaissent actuellement l'impertinence d'une corticothérapie prolongée plus de 6 semaines en l'absence de réponse hématologique.

En pratique, il n'est pas rare que la corticothérapie soit maintenue au-delà de la durée recommandée. Cette corticothérapie initialement prolongée est justifiée soit par la gravité du syndrome hémorragique, soit par le problème d'accès aux traitements disponibles.

L'objectif de cette étude est de réaliser une revue actualisée de la littérature sur cette maladie et de rapporter dans une deuxième partie les cas de PTI répertoriés sur le registre du service de médecine interne, hôpital militaire Avicenne.



*PATIENTS & MÉTHODES*



## **I. Patients :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 23 patients atteints de purpura thrombopénique immunologique pris en charge dans le service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 9 ans allant de Janvier 2008 à Décembre 2016.

## **II. Méthodes :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Les patients inclus dans cette étude :

- Ayant un purpura thrombopénique immunologique primaire.
- Ayant été hospitalisés au service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.
- Entre janvier 2008 et décembre 2016.
- Dont l'analyse des critères cliniques, paracliniques a permis de conclure au diagnostic et au suivi de PTI.

### **2. Critères d'exclusion :**

Les patients exclus de cette étude sont :

- Patients ayant un PTI secondaire :
  - Toxique ou médicamenteuse ;
  - Pathologies auto-immunes ;
  - Syndromes lymphoprolifératifs ;
  - Causes infectieuses ;
  - Déficit immunitaire commun variable ;
  - Post-transfusionnelle.
- Les dossiers incomplets ou inexploitable sont aussi exclus.

### **3. Recueil des données :**

Le recueil des données a été effectué par analyse du registre de service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, suivis pour PTI. 23 observations sont étudiées et analysées.

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

### **4. Paramètres étudiés**

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié:

#### **4.1. Données démographiques.**

L'identité, l'âge, le sexe .....

#### **4.2. ATCD personnels et familiaux:**

Infection virale saisonnière, hépatite virale, Infection a Helicobacter pylori.....

#### **4.3. Données cliniques :**

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

- Préciser l'intensité et l'étendu du syndrome hémorragique.
- Evaluer le retentissement du syndrome hémorragique.
- Rechercher des signes associés.

#### **4.4. Données Paracliniques :**

Les examens paracliniques réalisés chez nos patients sont :

- Numération formule sanguine sur tube citraté ;
- Frottis sanguin ;
- Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène ;
- Myélogramme ;
- Sérologies : VIH, HVB, HVC avec Bilan hépatique ;
- Electrophorèse de protéines plasmatiques ;
- Bilan immunologique : Ac anti-nucléaires.

#### **4.5. Modalités thérapeutiques :**

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

- Corticothérapie ;
- Les immunoglobulines humaines polyvalentes ;
- Transfusion plaquettaire ;
- Splénectomie ;
- Rituximab ;
- Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ;
- Dapsone.

#### **4.6. Evolution et pronostic**

##### **a. Evolution :**

- La réponse aux traitements selon les critères de « International Working Group » 2009.
- La survenue du décès ou complications en précisant les circonstances.

**b. Pronostic dépend de :**

- Existence de Signes hémorragiques graves ;
- Profondeur de la thrombopénie ;
- Ancienneté de la maladie ;
- Efficacité et effets secondaires du traitement ;
- Score hémorragique de Khellaf.

## **5. Analyse des données**

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel Excel 2013. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les pourcentages, les moyennes et les écarts.



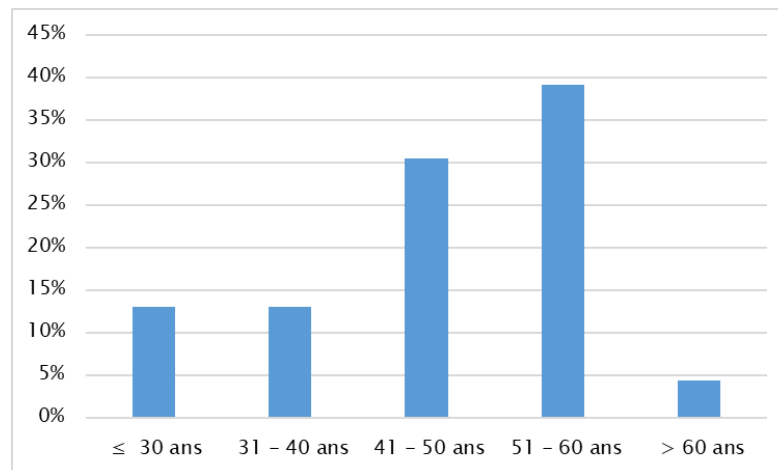
## *RÉSULTATS*



## I. Profil démographique :

### 1. Age:

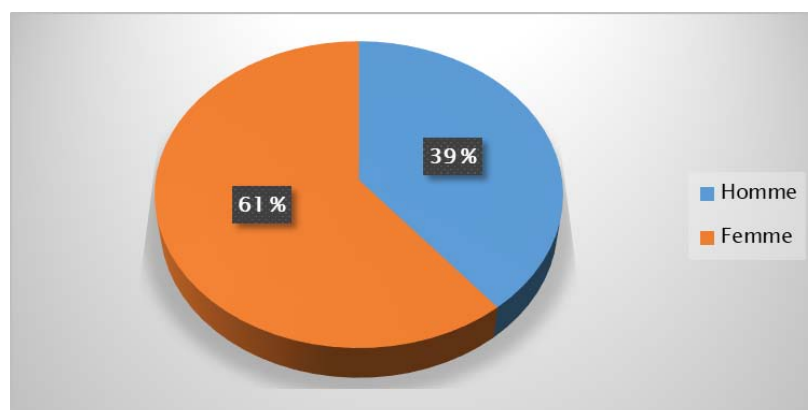
L'âge moyen de nos patients est de 46.8 ans avec des extrêmes allant de 25 à 63 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 51 et 60 ans (Figure 1).



**Figure 1:** Répartition des patients selon les tranches d'âge.

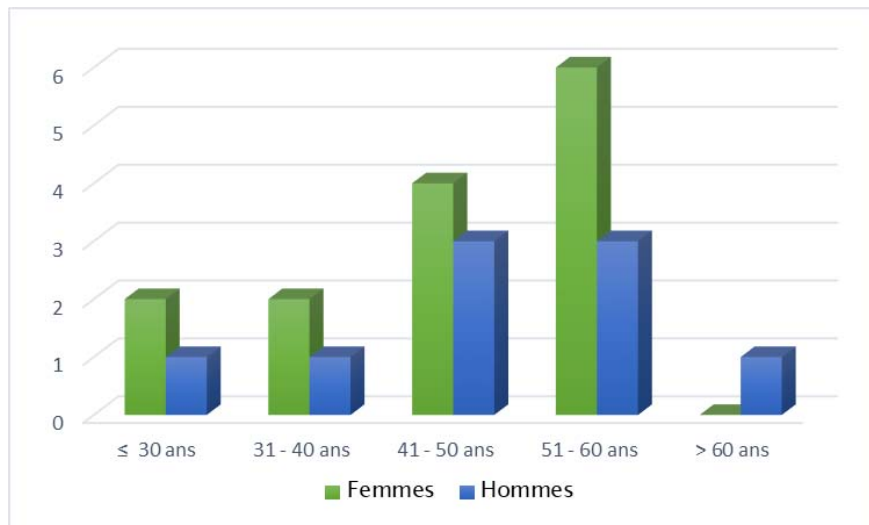
### 2. Sexe:

Notre série a compris 9 hommes et 14 femmes soit respectivement 39.13 % et 60.87%. Le sexe ratio F/H est 1.55.



**Figure 2:** Répartition des patients selon le sexe.

### 2.1. Relation entre l'âge et sexe :

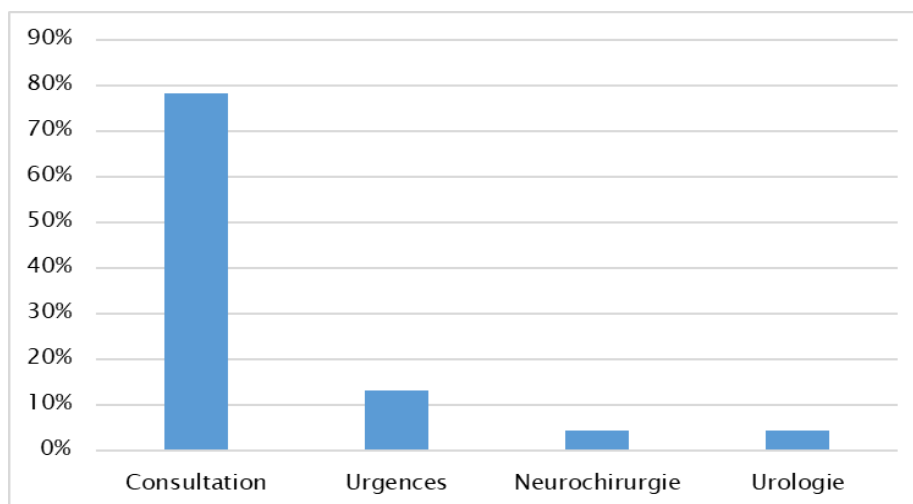


**Figure 3:** Répartition des cas selon le sexe et les tranches d'âge.

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

### 3. Mode de recrutement

Dix-huit de nos malades étaient admis par le biais de la consultation, trois ont été référés des urgences, un patient a été transféré de service d'urologie, un patient a été transféré de service de la neurochirurgie (Figure 4).



**Figure 4:** Répartition des patients selon le mode de recrutement.

## II. Profil clinique

### 1. Circonstances de découverte

Dans notre série, 18 patients ont été hospitalisés pour syndrome hémorragique dont l'objectif de faire une prise en charge thérapeutique adéquate, et 5 patients ont été hospitalisés pour investigation diagnostique d'une thrombopénie isolée découverte fortuitement (Figure 5).

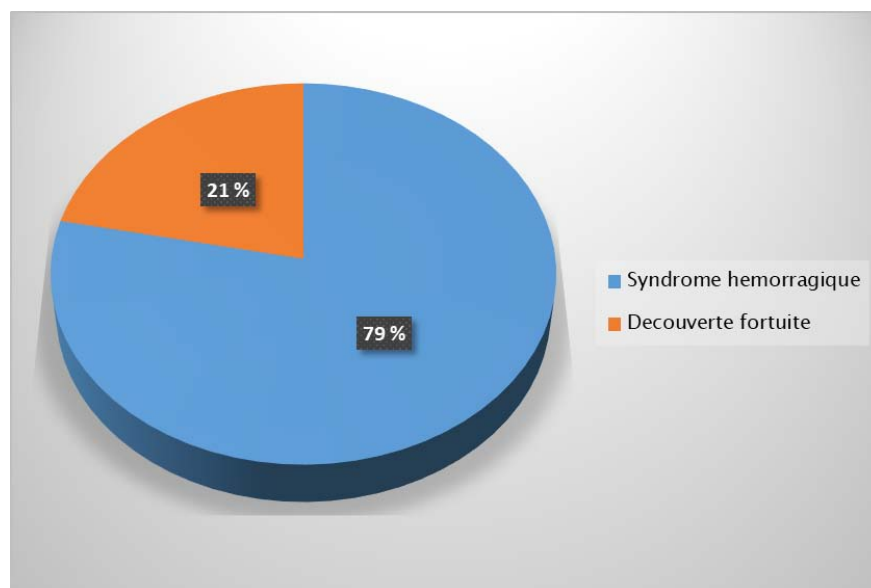


Figure 5: Répartition des patients selon le mode de découverte.

### 2. Le syndrome hémorragique :

La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux (74%), associant dans des proportions diverses :

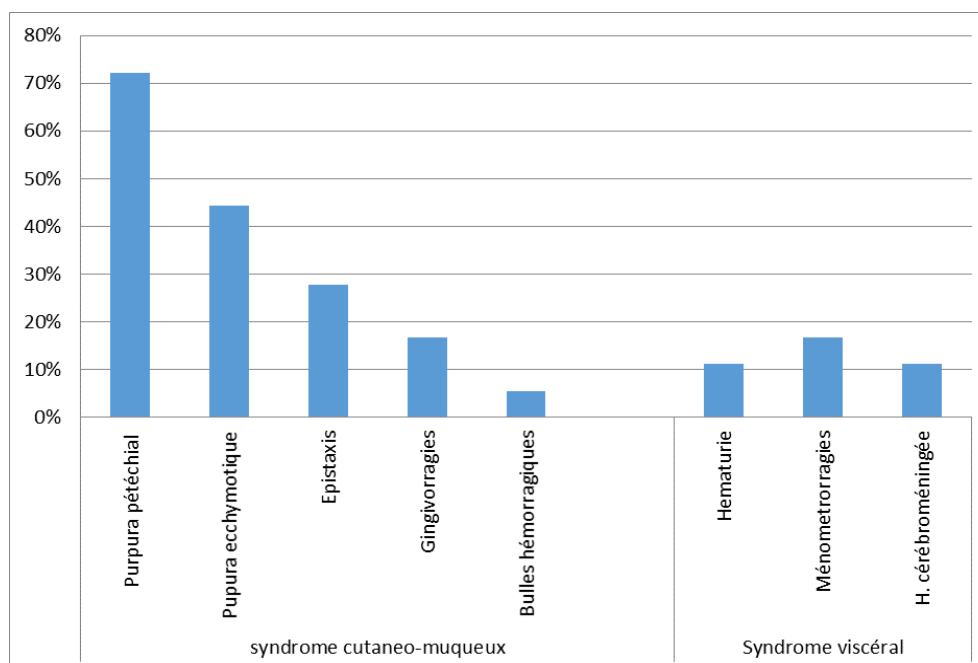
- Purpura pétéchial : 13 cas ;
- Purpura ecchymotique : 8 cas ;
- Gingivorragies : 3 cas ;
- Epistaxis : 5 cas ;
- Bulles hémorragiques au niveau de la cavité buccale : 1 cas.

Nous avons également noté 7 cas d'hémorragies viscérales (26 %) :

- Hématurie : 2 cas ;
- Ménométrorragies : 3 cas ;
- Hémorragie cérébro-méningée : 2 cas (1 cas d'hémorragie cérébelleuse et 1 cas d'hémorragie cérébrale).

**Tableau I: Les signes hémorragiques des patients.**

Syndrome hémorragique		Nombre de cas	Pourcentage
Cutanéo-muqueux	Viscéral		
Purpura pétéchiial		13	72.22 %
Purpura ecchymotique		8	44.44 %
Gingivorragies		4	16.67 %
Epistaxis		4	27.78 %
Bulles hémorragiques		1	5.56 %
	Hématurie	2	11.11 %
	Ménométrorragies	3	16.67 %
	Hémorragie Cérébro-méningée	2	11.11 %



**Figure 6: Répartition des cas selon les signes hémorragiques.**

Nous relevons que le signe hémorragique le plus fréquent est le purpura pétéchiial.

### 3. Syndrome tumoral.

Une splénomégalie a été observé chez une seule patiente avant l'installation de la maladie, depuis l'enfance, sans savoir la cause exacte derrière cette splénomégalie.

## III. Profil biologique

### 1. Numération formule sanguine

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

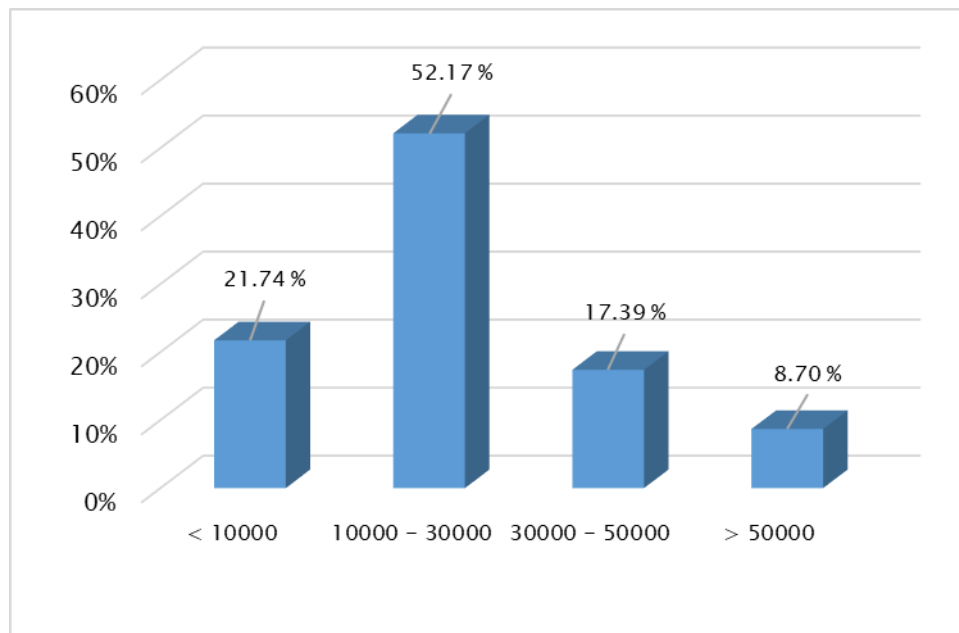
#### 1.1. Plaquettes :

Le chiffre de plaquettes est compris entre 2000/mm<sup>3</sup> (valeur minimale) et 65643/mm<sup>3</sup> (valeur maximale). La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 12327/mm<sup>3</sup>.

La thrombopénie (chiffre de plaquettes <100000 /mm<sup>3</sup>) est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas). En fonction du seuil de la thrombopénie, nous avons réparti nos cas comme suit :

**Tableau II: Répartition des patients selon le seuil de thrombopénie.**

Chiffre de plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	Nombre de cas	Pourcentage
< 10000	5	21.74 %
10000-30000	12	52.17 %
30000-50000	4	17.39 %
>50000	2	8.70 %



**Figure 7:** Répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie.

- La grande majorité des cas (73.91%) présente un Chiffre de plaquettes inférieur à 30 G/L.

**a. Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :**

Sur les 18 cas ayant présenté un syndrome hémorragique, 100% ont une thrombopénie < à 30 G/L.

**1.2. Hémoglobine**

Sur les résultats de l'héogramme, nous avons noté 11 cas d'anémie (47.82 %) : 9 cas (39.13 %) ont un caractère hypochrome microcytaire et 2 cas (08.69 %) avec caractère normochrome normocytaire, avec une ferritinémie bas. Secondaires aux spoliations sanguines.

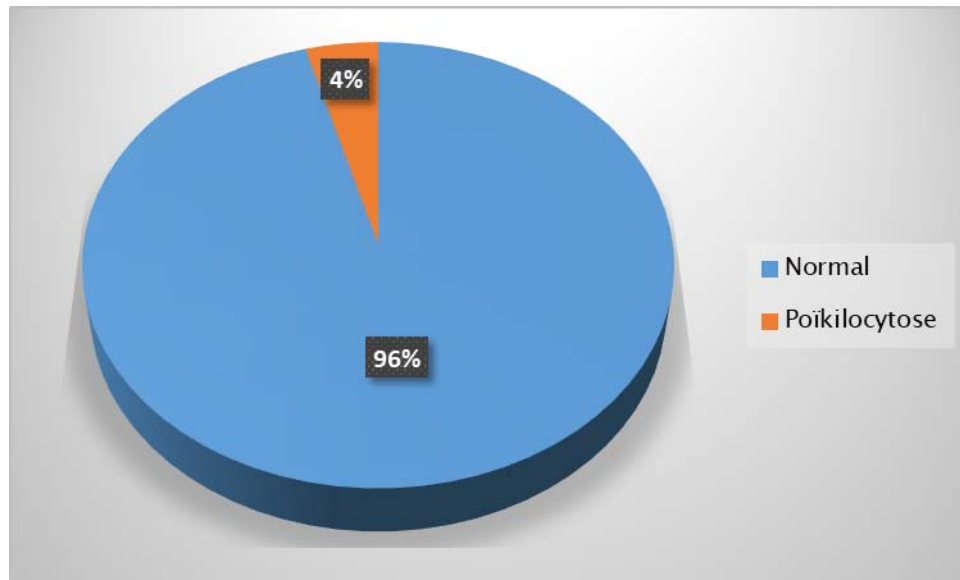
**2. Frottis sanguin :**

Un Frottis sanguin a été pratiqué de manière systématique chez tous les malades.

Chez 22 patients, le frottis était normal, et on a noté une poïkilocytose chez un seul patient.

**Tableau III: Répartition des cas selon le résultat de Frottis sanguin**

Frottis sanguin	Nombre de cas	Pourcentage
Normal	22 cas	95.65 %
poïkilocytose	1 cas	4.35 %



**Figure 8: Répartition des cas selon le résultat du frottis.**

### **3. Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène**

Un bilan d'hémostase complet a été fait chez tous nos patients, sans aucune anomalie de résultat détectée.

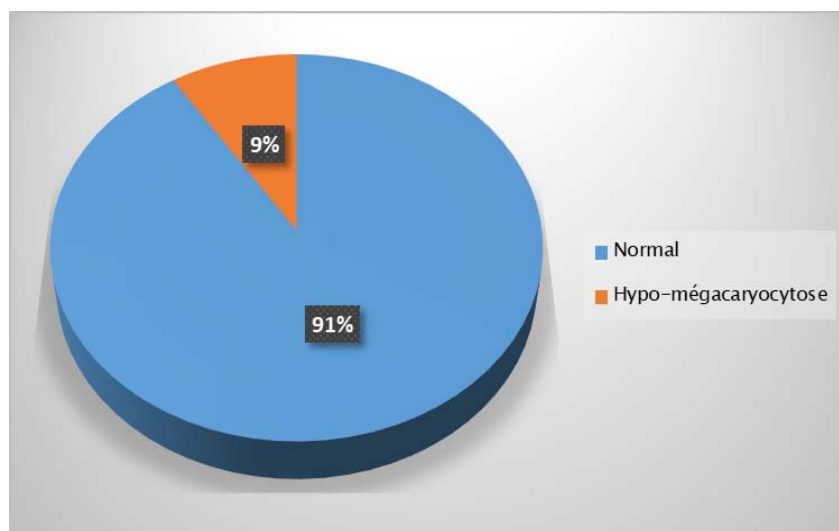
### **4. Myélogramme :**

Dans notre série, 11 patients (47.82 %) des cas ont bénéficié d'un myélogramme pour divers indications :

- Age > 60 ans : 1 cas ;
- Organomégalie : 3 cas ;
- Avant splénectomie : 4 cas ;
- Pas de réponse aux corticoïdes ou les IgIV : 3 cas.

Dans la majorité des cas (10 cas), le myélogramme a révélé une moelle osseuse richement cellularisée avec une répartition normale ou élevée des mégacaryocytes ainsi qu'un diagramme cellulaire normal.

Une hypo-mégacaryocytose modérée est observée chez un seul cas.



**Figure 9:** Répartition des cas selon les résultats du myélogramme.

## 5. Sérologies HVB, HVC, VIH

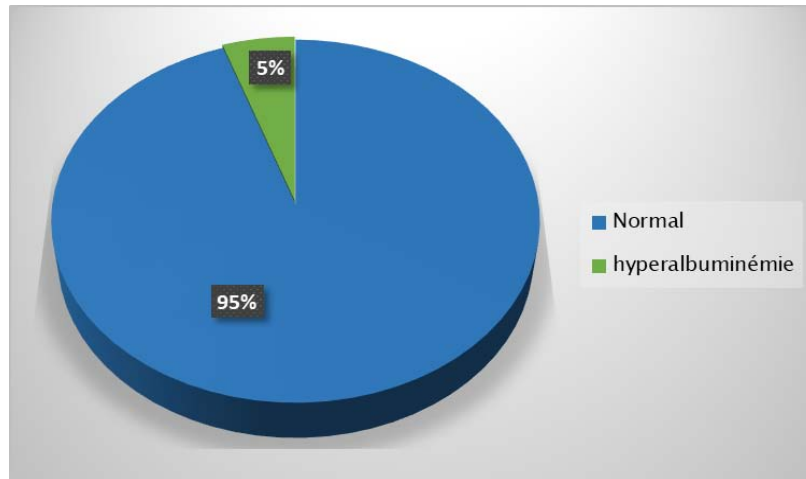
Dans notre série, tous les patients (100% des cas) ont bénéficié des sérologies VIH, hépatite B et C. toutes ses sérologies ont été négatives.

## 6. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

Cet examen a été fait pour 19 patients (82.61 %), les résultats étaient comme les suivants (Tableau 4) :

**Tableau IV: Répartition des cas selon les résultats d'EPS.**

EPS	Nombre de cas	Pourcentage
Normal	18 cas	84.21 %
Hyperalbuminémie	1 cas	10.53 %



**Figure 10: Répartition des cas selon les résultats d'EPS.**

## 7. Recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) :

Une recherche d'AAN a été pratiquée chez tous les patients, le résultat était négatif chez 20 cas et positif chez seulement 3 cas (Tableau 5).

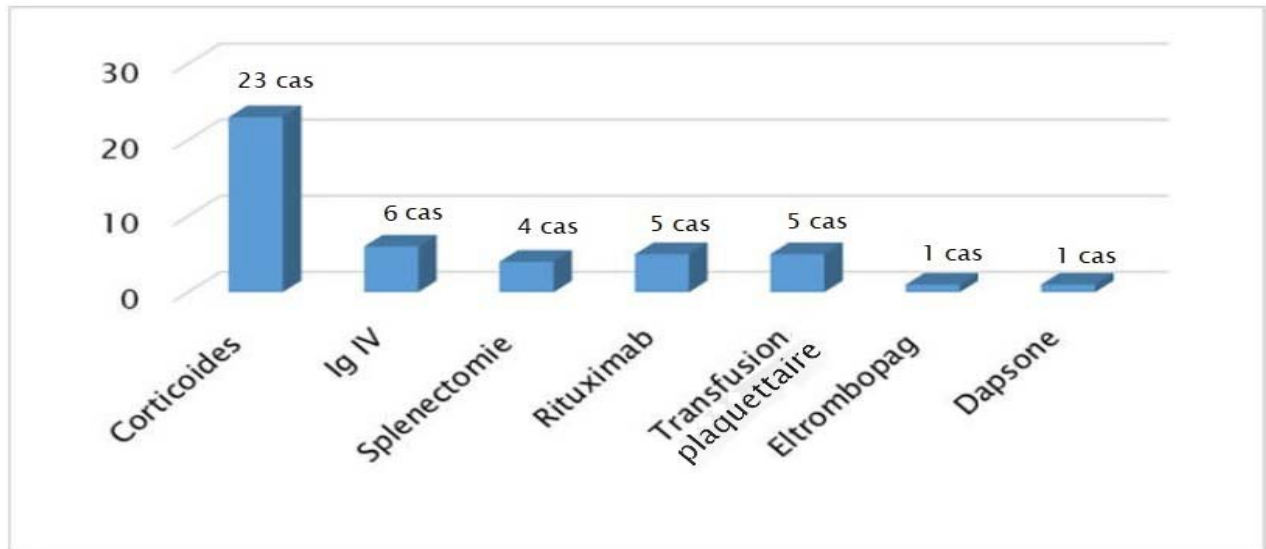
**Tableau V: Répartition des cas selon les résultats d'AAN.**

AAN	Nombre de cas	Pourcentage
Négatif	23 cas	100 %
Positif	0 cas	0 %

## IV. Traitement et évolution :

Le traitement de nos patients était basé sur 7 types de thérapies (Figure 11) :

- Les corticoïdes dans tous les cas ;
- Les immunoglobulines dans 8 cas ;
- La splénectomie dans 4 cas ;
- Le Rituximab dans 5 cas ;
- Transfusion plaquettaire dans 5 cas ;
- Eltrombopag dans un seul cas ;
- Dapsone dans un seul cas.



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

## 1. Les corticoïdes :

### 1.1. Forme d'utilisation :

Les corticoïdes ont été utilisés sous forme de :

- Prédnisone par voie orale d'emblée à la dose de 1mg/kg/jr puis diminution progressive des doses.
- Les bolus de méthylprednisolone, à la dose de 15mg/kg/jr (j1, j2 et j3) puis relais par voie orale par la prédnisone à la dose de 1mg/kg/jr puis dégression lorsque les saignements sont plus graves.
- La dexaméthasone à la dose de 40mg/j pendant 4 jours.

### 1.2. La corticothérapie en 1ere intention :

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

- Prédnisone par voie orale d'emblée chez 17 patients (74%).
- Bolus de méthylprednisolone chez 6 patients (26%).

**a. Aspects évolutifs après la corticothérapie en 1ère intention :**(Tableau 6)

Nous avons évalué la réponse pour une durée de traitement inférieure ou égale à 6 semaines.

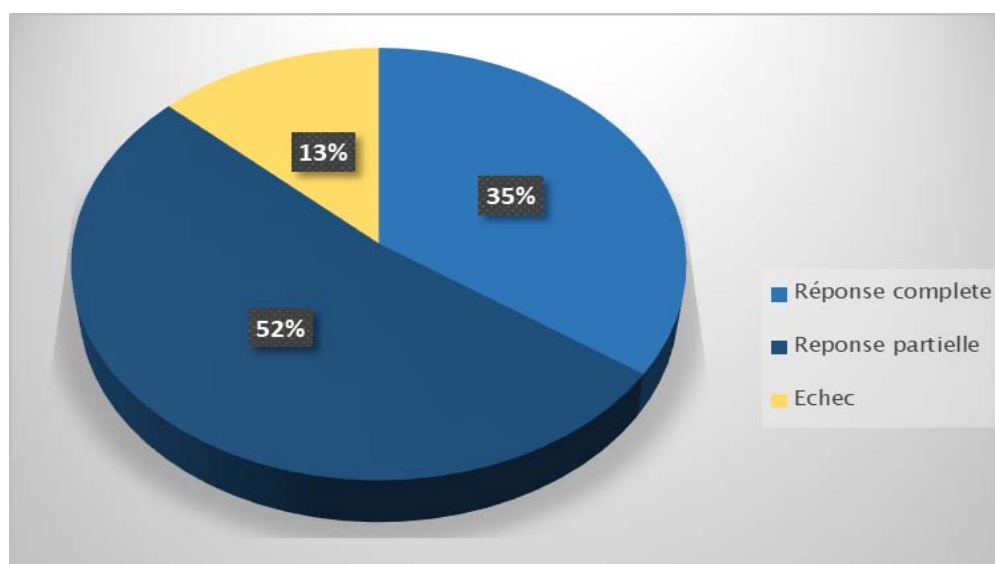
Une réponse à la corticothérapie de 1ère intention est observée chez 20 cas (87%).

Il s'agit d'une réponse complète chez 8 cas (35%) et d'une réponse partielle chez 12 cas (52%).

Une rechute est survenue chez 11 cas (55% des répondeurs), il s'agit d'une rechute après une réponse complète chez 4 cas (20 % des répondeurs) et d'une rechute après une réponse partielle chez 7 cas (35 % des répondeurs).

**Tableau VI: Evolution des patients sous corticothérapie de 1ère intention.**

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Réponse</b>	20	87%
- Réponse complète	8	35%
- Réponse partielle	12	52%
<b>Rechute</b>	11	48%
- Après réponse complète	4	17%
- Après réponse partielle	7	30%
<b>Echec</b>	3	13%



**Figure 12: Evolution des patients sous corticothérapie en 1ere intention.**

**N.B :** Réponse totale aux corticoïdes = Réponse complète + réponse partielle.

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

Nous avons étudié les aspects évolutifs selon 2 critères :

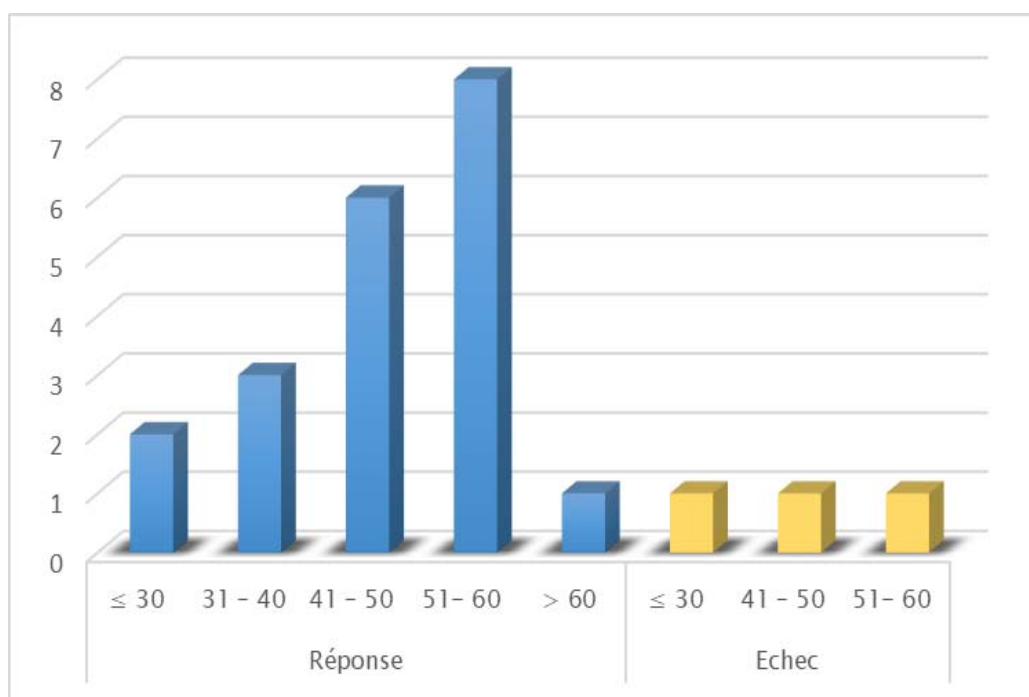
- L'âge ;
- La thrombopénie.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

*b.1. L'âge :*

**Tableau VII: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge.**

Evolution	Nombre de cas	Nombre de cas pour chaque tranche d'âge.				
		≤ 30 ans	31 - 40 ans	41 - 50 ans	51 - 60 ans	> 60 ans
Réponse	20	2	3	6	8	1
Echec	3	1	0	1	1	0



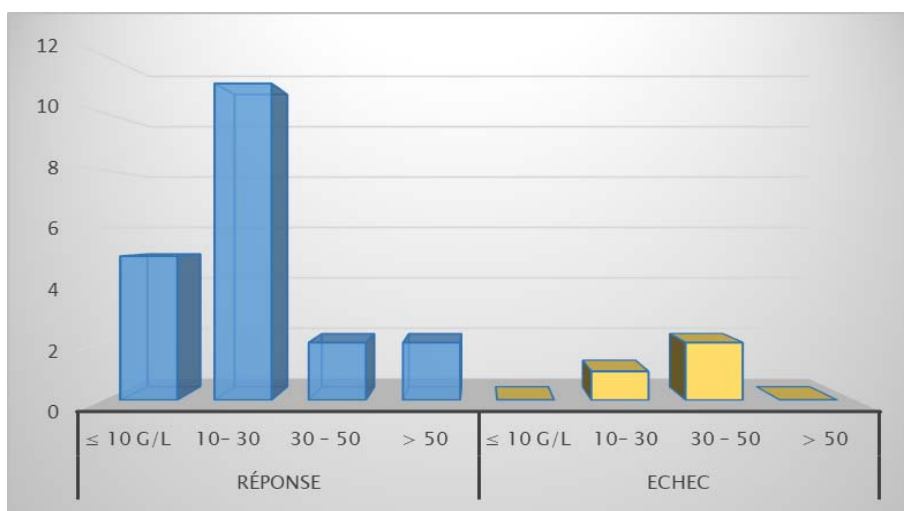
**Figure 13: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge.**

- Le plus grand nombre de patients ayant répondu à la corticothérapie avaient un âge entre 41 et 60 ans.

*b.2. La thrombopénie :*

**Tableau VIII: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie.**

Evolution	Nombre de cas	Nombre de cas pour chaque tranche d'âge.			
		≤ 10G/L	10- 30 G/L	30 - 50 G/L	> 50 G/L
Réponse	20	5	11	2	2
Echec	3	0	1	2	0



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

- Le plus grand nombre de patients ayant répondu à la corticothérapie avaient un nombre de plaquettes au diagnostic entre 0 et 30 G/L.
- Le plus grand nombre des patients ayant présenté un échec à la corticothérapie avaient au moment du diagnostic un nombre de plaquettes entre 30 et 50 G/L.

**c. Reprise de la corticothérapie**

Parmi les 14 patients ayant présenté un échec ou une rechute après réponse à la corticothérapie, 12 cas ont reçu une reprise de la corticothérapie, à base de dexaméthasone chez 8 cas (67 %) et à base de méthylprednisolone puis relais par la corticothérapie orale (prédnisone à la dose de 1mg/kg/jr puis dégression) chez 4 cas (33 %).

Treize de ses patients (93%) ont eu recours par la suite à d'autres types de thérapies.

Un seul cas (7%) ayant reçu la dexaméthasone en 2<sup>ème</sup> intention a présenté une réponse complète sans rechute.

## 2. Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) :

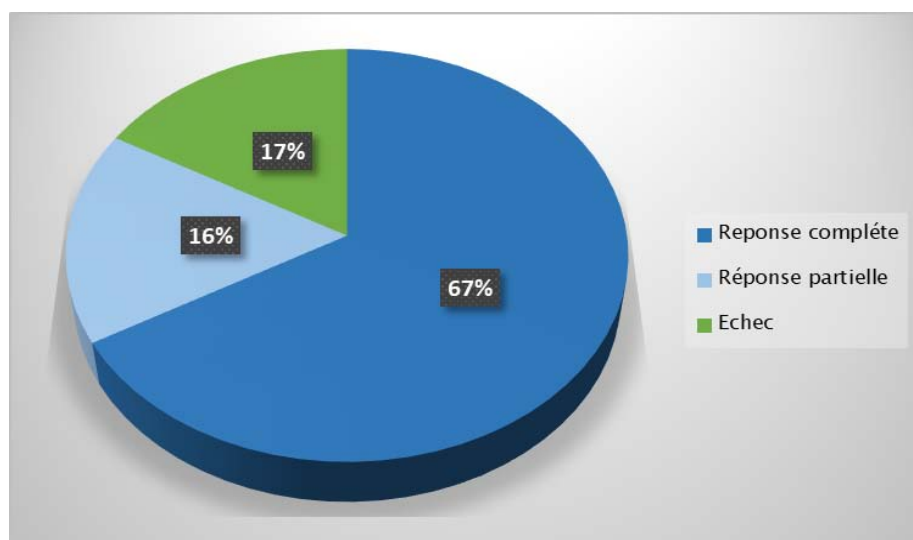
Parmi les 23 patients étudiés, 6 cas (26%) ont bénéficié d'un traitement par IgIV. Il a été utilisé en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients ayant un score hémorragique élevé  $> 8$  et échec ou réponse insatisfaisante à la corticothérapie.

Le schéma de perfusion utilisé : 1 g/kg/jour d'immunoglobulines par voie intraveineuse à J1. Une seconde perfusion d'IgIV à la dose d' 1g/kg à J3 a été utilisée chez 3 cas (50 %) à cause de la persistance de signes hémorragiques.

Un relais per os de prédnisone pendant 3 semaines est donné aux patients qui ont bénéficié d'un schéma d'IgIV.

### 2.1. Evolution :

- Parmi les 6 patients ayant bénéficié d'Ig IV, 4 cas (66.6%) ont présenté une réponse complète et 1 cas a présenté une réponse partielle, obtenue rapidement, entre J4 et J10.
- Parmi les 5 cas répondeurs, 3 cas ont présenté une rechute.
- Un seul cas (17%) a présenté un échec aux Ig IV et est décédé à cause d'une hémorragie cérébrale grave et ménométrorragies abondantes.



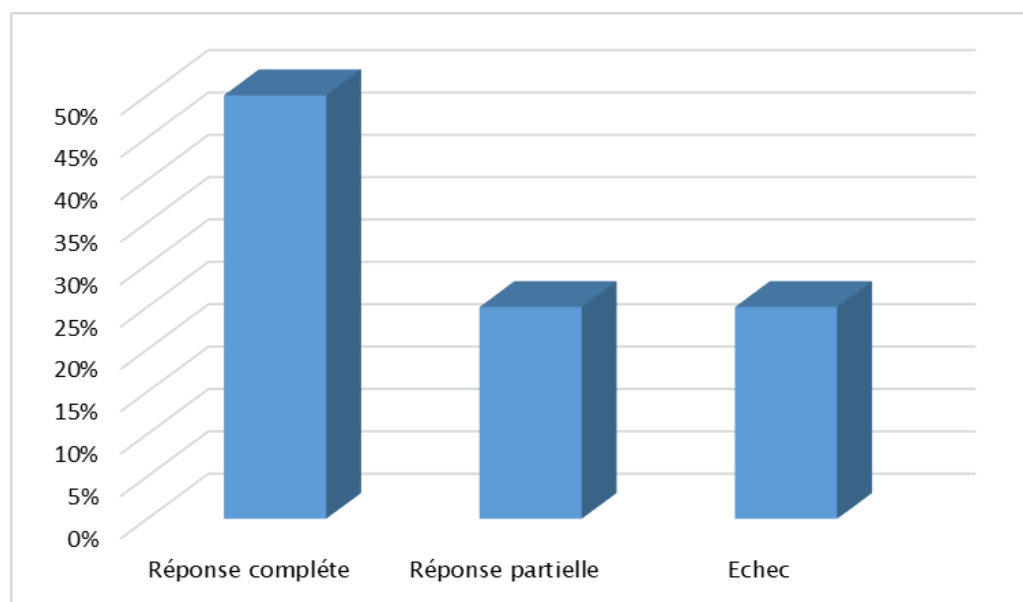
**Figure 15:** Répartition des cas selon la réponse aux Ig IV.

### 3. La splénectomie

- La splénectomie a été réalisée chez 4 patients (17.39 %) après une durée d'évolution supérieure ou égale à 1 an.
- Elle a été utilisée en 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne.
- L'intervention a été réalisée par laparotomie.
- Tous les patients ont bénéficié d'une vaccination anti-pneumocoque et anti-Hæmophilus.
- Une corticothérapie à forte dose et de courte durée a précédé la splénectomie afin d'augmenter le nombre de plaquettes à un seuil compatible avec le geste chirurgical.

#### 3.1. Evolution :

- Parmi les 4 patients splénectomisés, 2 cas (50 %) ont présenté une réponse complète à la splénectomie, sans rechute.
- Un seul cas a présenté une réponse partielle avec rechute après 5 mois.
- Ces réponses ont été obtenues rapidement, en moyenne à J7.
- 1 seul cas a présenté un échec à la splénectomie.



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

## 4. Rituximab

- Parmi les 23 patients étudiés, 5 cas (22%) ont bénéficié d'un traitement par Rituximab.
- Il a été utilisé en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne.
- Le schéma de perfusion est de quatre injections de 375mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, j15 et j21.

### 4.1. Evolution :

- 3 patients ont reçu une cure complète et ont présenté une réponse complète au Rituximab.
- 2 patients ont présenté une réponse partielle.
- 3 cas des répondeurs ont fait une rechute.

## 5. Transfusion plaquettaire

- Parmi les 23 patients étudiés, 5 cas (22%) ont bénéficié d'un traitement par Transfusion des plaquettes.
- Elle a été utilisée dans les situations d'urgence vitale (Score hémorragique de Khellaf > 8) en association avec les corticoïdes dans 3 cas et avec les Ig IV dans 2 cas.

### 4.2. Evolution :

- 4 cas ont présenté une réponse complète mais transitoire avec une grande amélioration sur le plan clinique.
- 1 cas a présenté un échec à la transfusion plaquettaire associée aux Ig IV et est décédé à cause d'une hémorragie cérébrale sévère et ménométrorragies abondantes.

## 6. Eltrombopag

Un seul patient a bénéficié d'une cure d'eltrombopag comme traitement de troisième ligne après refus du patient de faire une splénectomie.

Le schéma suivi : REVOLADE®, un comprimé de 50 mg /J, pendant 3 mois avec ajustement de dose au dépend de la numération plaquettaire chaque 2 semaines.

La numération plaquettaire a été augmentée de 15 364/mm<sup>3</sup> à 56 258 /mm<sup>3</sup> après 4 semaines de traitement. Le patient a fait une rechute après 6 mois.

## **7. Dapsone**

Un seul patient a bénéficié d'une cure de Dapsone comme traitement de troisième ligne après échec de la splénectomie.

Le schéma suivi : Disulone®, un comprimé de 100 mg/jour.

On a objectivé chez le patient une réponse partielle après 1 mois de traitement, puis on a réduit la dose à 50 mg pendant deux autres semaines.

Le patient a fait une rechute de la maladie après l'arrêt du traitement de 5 mois.



## *DISCUSSION*



## **I. Première partie : Revue de la littérature.**

### **1. Historique**

On trouve dans une littérature remontant à Hippocrate, Galien puis Avicenne des descriptions de lésions de purpura[6], mais c'est à Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767) le médecin et poète allemand que l'on attribue classiquement la première observation clinique de ce que l'on pense être un purpura thrombopénique (1735) et qu'il avait appelée à l'époque 'morbus maculosus haemorrhagicus'.

En réalité, il faudra attendre la découverte des plaquettes par Max Schultze (1865), celle de leur rôle dans l'hémostase par Georges Hayem (1878) et Giulio Bizzozero (1882) pour que progresse la connaissance de la maladie[7].

Durant le 19<sup>ème</sup> siècle, Krauss (1883) et Denys (1887) avaient observé respectivement la diminution des plaquettes chez des malades atteints de purpura hémorragique, et leur augmentation après cessation de l'hémorragie[8]. Vers 1899, Hénoch différençia le purpura sec (simple dry) du purpura avec hémorragie cutanéomuqueuse (wet purpura).

Les connaissances en sont là, lorsqu'en 1916, Paul Kaznelson (1892–1959), dans un court article publié en allemand décrit le premier l'effet de la splénectomie[9], Les résultats furent satisfaisants, et de là, la splénectomie fut considérée comme le traitement de référence du PTI jusqu'en 1951 où les corticoïdes ont commencé à être utilisés à côté de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et certains agents immunosuppresseurs.

En 1938, Troland et Lee ont décrit une substance extraite de la rate, qu'ils nommèrent «Thrombocytopen», et qui avait produit chez le lapin une thrombopénie transitoire[10].

En 1951, Harrington avait observé l'apparition d'un purpura, qui s'est résolu spontanément après 3 semaines, chez un enfant né d'une mère atteinte de purpura thrombopénique. Il conclut à l'existence d'un facteur humoral anti-plaquettes transmis de mère en fils. Plus tard, cet auteur s'injecta lui-même avec 9 volontaires, le sérum d'un patient atteint

de PTI. Tous développèrent de façon transitoire une thrombopénie dont 1 seul fut splénectomisé par la suite. Harrington avait donc conclu, secondairement, au rôle de la rate en plus de l'existence d'un facteur immunologique plasmatique[11].

En 1965, La recherche de Shulman et Al a conclu que le facteur responsable de la thrombopénie dans le plasma des patients atteints de PTI était associé à l'immunoglobuline G (IgG), et que le degré de thrombopénie chez des sujets sains après perfusion du plasma dépend de la dose de plasma infusé [12].

En 1982, Von dem Borne et Al ont été les premiers à prouver l'existence des auto-anticorps dans la forme chronique du PTI. Et plus tard, le rôle des glycoprotéines GP (IIb-IIIa) comme première cible de ces auto-anticorps[13].

C'est en 1987 que deux études simultanées de Mc Millan aux USA et de Kiefel en Allemagne ont permis de détecter la présence des anticorps liés aux plaquettes et d'autres libres dans le plasma[14, 15].

en 1996, Semple et Al ont découvert, dans la physiopathologie du PTI, l'existence d'une dysrégulation de la réponse immune, d'un changement qualitatif des cellules T activées et des cellules NK, ainsi que des différentes cytokines[16].

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

Depuis sa première réalisation réussie en 1916, la splénectomie est devenue le pilier de la prise en charge chez les patients adultes atteints de PTI sévère et réfractaire.

L'augmentation des plaquettes par les corticostéroïdes, l'ACTH ou d'autres immunosuppresseurs a été décrite depuis 1951, mais le temps nécessaire pour l'augmentation des plaquettes à se produire et les effets secondaires associés à un traitement à long terme les ont empêchés à devenir les médicaments de premier choix.

Une étape importante dans le traitement de PTI symptomatique était l'introduction de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) chez les enfants par Imbach et al (1981)[17]. C'est Fehr

en 1982 qui s'intéressa le 1er aux modes d'action des IgIV, annonçant un blocage probable du récepteur Fc des macrophages[18].

L'efficacité de ce traitement a été ensuite validée chez les adultes (Newland et al, 1983)[19] et pendant la grossesse (Newland et al, 1984)[20].

L'utilisation de l'immunoglobuline anti-D était basée sur les études d'Abdulgabar Salama et ses collègues chez les patients ABO Rh+ (Salama et al, 1984)[21]. Ces données furent confirmées plus tard.

Avec les progrès de la biologie moléculaire et technologies pharmacologiques, une thérapie ciblée a été étudiée depuis les années 80s. Cependant, les résultats les plus cohérents avec la thérapie par anticorps monoclonal ont été obtenus avec le rituximab, les anticorps anti-CD20 induisant l'appauvrissement des cellules B. Au l'aube du nouveau millénaire, rituximab a été signalé comme un traitement efficace pour beaucoup de patients atteints de PTI chronique (Saleh et al, 2000; Stasi et al, 2001)[22, 23]. Ce traitement est rapidement devenu le traitement standard pour les patients atteints de cette maladie dans de nombreux pays.

Suite la publication des résultats des essais cliniques randomisés avec les agonistes des récepteurs TPO au cours des dernières années, un progrès majeur dans le traitement de PTI chronique a été observé, plus spécifiquement pour romiplostim (Kuter et al, 2008, 2010)[24, 25] et eltrombopag (Bussel et al, 2009; Saleh et al, 2010)[26, 27].

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

## **2. Physiopathologie**

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune plurifactorielle, caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes d'origine immunologique. Cependant, la production médullaire n'est pas toujours augmentée comme réaction à la diminution de chiffre de plaquettes, traduisant une implication centrale dans la physiopathologie de PTI[3].

La meilleure compréhension de la physiopathologie de PTI permet d'envisager des nouvelles voies thérapeutiques. Il est probable que les progrès obtenus dans ce domaine vont révolutionner la stratégie de prise en charge de cette Maladie auto-immune qui est parfois grave et qui a un retentissement certain sur la qualité de vie des patients.

Avant de décrire ces différents mécanismes physiopathologiques, nous commencerons par effectuer un bref rappel physiologique sur la mégacaryopoïèse.

### **2.1. Rappel physiologie de la mégacaryopoïèse.**

La mégacaryopoïèse ou thrombopoïèse est le processus physiologique qui aboutit à la production des plaquettes sanguines. Elle correspond à la différenciation des Cellules Souches hématopoïétiques en mégacaryocytes qui sont les acteurs de la production plaquettaire[28].

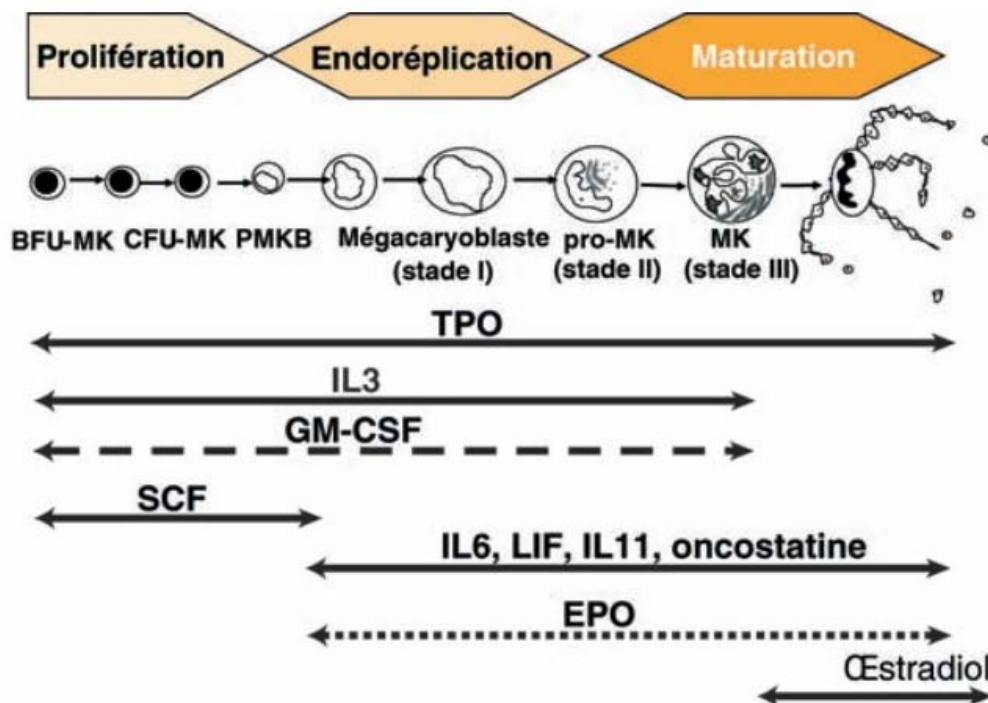
Le mégacaryocyte est une cellule polyploïde de très grande taille, son cytoplasme s'étend au fur et à mesure de la maturation jusqu'à se fragmenter en des milliers de plaquettes.

Les progéniteurs engagés vers le lignage mégacaryocytaire effectuent leur maturation dans la moelle osseuse en trois phases successives[29] :

- Une première phase de **multiplication cellulaire**, au cours de laquelle les progéniteurs mégacaryocytaires non reconnaissables morphologiquement mais fonctionnellement (successivement BFU-MK ; colony-forming unit [CFU]-MK), et exprimant le marqueur CD34+ se divisent par le processus classique de mitose.
- Une deuxième phase d'**amplification cellulaire** où les mégacaryoblastes subissent une succession d'endoduplications ou endomitoses conduisant à un noyau d'une teneur en acide désoxyribonucléique (ADN) équivalente à 2, 4, 8, 16, ou même 32 ou 64 fois celle des cellules haploïdes germinales. Ils deviennent morphologiquement identifiables du fait de leur augmentation de taille, perdent leur nom de progéniteurs pour s'appeler précurseurs.
- La troisième phase consiste en l'apparition des signes de **différenciation** : segmentation du noyau, croissance cytoplasmique, développement du système des membranes de démarcation, apparition des différents organites, dont les nombreux granules

sécrétoires, et des antigènes membranaires communs aux plaquettes et aux mégacaryocytes. Ces phénomènes conduisent à un degré de polyploïdie et une masse mégacaryocytaire totale qui sont corrélés avec l'intensité de la production plaquettaire qui en résulte[30].

La mégacaryopoïèse est régulée positivement grâce à des facteurs de croissance tels que le c-kit ligand, LIF, G-CSF, GM-CSF, l'EPO et principalement la Thrombopoïétine (TPO) mais aussi grâce aux interleukines IL-3, IL-6 et IL-11 et Négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGF $\beta$ 1, le PF4, et la thrombine (Figure 17)[31, 32].



**Figure 17:** Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse[29].

**Abréviations :** BFU-MK : burst forming unit erythroid and megakaryocytic cells ; CFU-MK : colony-forming unit and megakaryocytic cells ; PMKB : pro-mégacaryoblastes ; pro-MK : pro-mégacaryocytes ; MK : mégacaryocytes ; TPO : thrombopoïétine ; IL : interleukine ; GM-CSF : granulocyte-macrophage-colony stimulating factor ; SCF : stem cell factor ; LIF : leukemia inhibiting factor ; EPO : érythropoïétine.

La thrombopoïétine (TPO ou c-Mpl ligand) est le principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes. C'est un glycopeptide de 332 acides aminés synthétisés par le foie de manière constitutive. En se liant à son récepteur TPO-R (ou c-Mpl) présent à la surface de la membrane cellulaire des mégacaryocytes mais aussi des plaquettes, la TPO induit toute une cascade de signalisation à l'origine des différentes étapes de production des plaquettes (figure 18).

La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du chiffre circulant de plaquettes:

- **En cas de thrombocytose:** Une grande partie de la TPO produite se fixe sur le récepteur des plaquettes puis est internalisée et dégradée par les plaquettes elles-mêmes, ce qui diminue significativement la fraction libre de TPO disponible ce qui diminue la production médullaire.
- **En cas de thrombopénie:** peu de TPO se fixe sur les plaquettes. La fraction libre de TPO disponible est alors plus importante, causant une augmentation de la production médullaire[33].

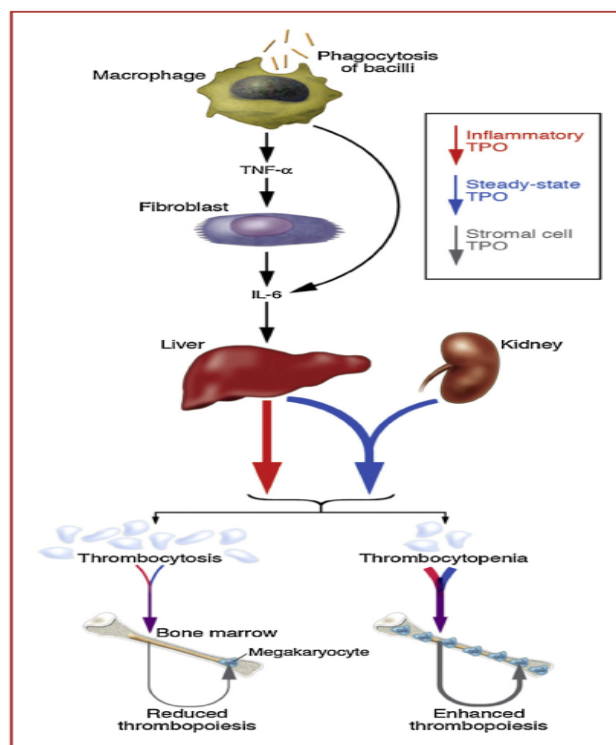


Figure 18: Mécanisme de la régulation de la TPO[34].

**a. Caractéristiques du produit final de la mégacaryopoïèse : les plaquettes[35].**

Les plaquettes sont des petits éléments discoïdes de 2–3  $\mu\text{m}$  de diamètre. Leur cytoplasme contient :

- **Un système canaliculaire** qui forme des invaginations profondes constituant une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et facilitant ainsi l'étalement des plaquettes.
- **Un cytosquelette** important qui comporte un faisceau sous-membranaire de microtubules maintenant la structure discoïde des plaquettes.
- **différents types de granulations** : lysosomes, grains de glycogène, mitochondries, et granules de sécrétion. Parmi ces granulations, on distingue les granules denses qui contiennent principalement de l'ATP, ADP et sérotonine, les granules  $\alpha$  qui contiennent un grand nombre de protéines spécifiques de plaquettes ( $\beta$ -thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, VWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, thrombospondine, IgG etc...) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF  $\beta$ ), les lysosomes qui contiennent des enzymes (hydrolase, phosphatase, protéase).

La membrane plaquettaire est riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes.

La durée de vie des plaquettes est de 7 à 12 jours. 30% des plaquettes produites sont séquestrées par la rate de façon réversible. L'élimination des plaquettes vieillies est sous la responsabilité du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie).

Le rôle majeur des plaquettes est d'assurer l'hémostase. Les plaquettes sont les premiers éléments à intervenir pour stopper un saignement (dû à une lésion vasculaire), limiter les pertes sanguines et permettre la cicatrisation.

La numération plaquettaire normale est de 150 G/L à 450 G/L, et, est constante toute la vie.

## **2.2. Mécanismes physiopathologiques.**

La physiopathologie du PTI est complexe, associant des anomalies centrales de production plaquettaire, insuffisante en réponse à la thrombopénie périphérique, à une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée. L'environnement et le terrain génétique interviennent dans la genèse de la pathologie, bien que le facteur déclenchant initial soit inconnu[3].

### **a. Predisposition génétique**

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique liée aux antigènes leucocytaires humains (HLA) au cours du PTI. En effet, seule une association faible avec le HLA DR4 (DRB1\*0410) a été montrée, et ce, uniquement au sein de la population japonaise[36].

Par ailleurs, une étude a rapporté un taux d'anticorps (Ac) fixés à la surface des plaquettes plus important chez les patients atteints de PTI porteurs des allèles HLA B8 et DR3[37].

Plus récemment, des scientifiques ont mis en évidence un polymorphisme de MICA (gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) chez 51 patients atteints de PTI comparés à 145 sujets sains[38]. Ce polymorphisme jouerait un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité. En effet, MICA est le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface des cellules NK (Natural killer).

Les allo-antigènes plaquettaires humains (HPA) constituent un système diallélique situé sur les GP plaquettaires, notamment les GPI, II et III. Ces antigènes (Ag), impliqués principalement au cours des phénomènes d'allo-immunisation, ont été étudiés au cours du PTI. Ainsi, HPA-5b, un déterminant antigénique porté par la GPIa, est présent de façon significativement plus importante chez les patients présentant un PTI aigu[39]. HPA-2a, déterminant antigénique situé sur la GPIb, serait plus fréquent chez les sujets atteints de PTI chronique réfractaire[40].

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

affinité : FcRI ; de faible affinité : FcRIIa, FcRIIb, FcRIIIa, FcRIIIb) et le type de signal intracellulaire généré par la liaison à l'Ig, activateur dans tous les cas, sauf pour FcRIIb où le signal entraîne une inhibition cellulaire. Certains allèles des récepteurs de faible affinité FcRIIIa et FcRIIIb, présents à la surface des monocytes et des cellules NK, prédisposent à la chronicisation du PTI chez l'enfant. Le mécanisme suspecté est une augmentation de l'affinité des FcR pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi la phagocytose et secondairement une diversification de la réponse auto-immune[41].

Un polymorphisme des gènes du tumor necrosing factor (TNF), associé à une diminution de la sécrétion de cette cytokine pro-inflammatoire, pourrait protéger du PTI chronique. En effet, ce polymorphisme est présent de façon moins fréquente au cours du PTI chronique de l'enfant comparé à des sujets sains. Dans cette même étude, aucune différence n'a été montrée pour les gènes de l'interleukine (IL)-1 et de l'IL-6. Les études sur la fréquence de certains polymorphismes des gènes de l'IL-4 et IL-10 chez des enfants atteints de PTI chronique sont contradictoires [41, 42].

L'analyse du gène du transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , une cytokine anti-inflammatoire capable notamment d'inhiber la thrombopoïèse, n'a révélé aucun polymorphisme[43].

B-cell activator factor of the TNF family (BAFF) est une cytokine appartenant à la famille du TNF, exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques (DC), les lymphocytes T (LT) et les granuleux. BAFF lie plusieurs récepteurs, BAFF-R, BCMA et TACI, exprimés principalement à la surface des lymphocytes B (LB). La stimulation du récepteur de BAFF (BAFF-R) joue un rôle dans le développement et la survie des LB. L'activation des récepteurs module la commutation de classe des Ig[44]. Des taux élevés de BAFF participent à la stimulation de LB autoréactifs et sont impliqués dans plusieurs MAI, comme le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome de Gougerot-Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde (PR)[44]. L'existence préférentielle d'un polymorphisme du promoteur de BAFF a également été mise en évidence au cours du PTI[45].

Cette mutation, à l'état homozygote, entraîne des taux élevés de BAFF. Elle est observée chez 28 % des patients atteints de PTI contre 10 % des sujets sains. Un polymorphisme identique est observé au cours du LED.

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

## **b. Réponse immunitaire inadaptée**

### *b.1. Immunité humorale*

Les principales cibles antigéniques au cours du PTI sont les complexes GPIIb/IIIa et, plus rarement, GPIb/IX et GPIa/IIa[46, 47]. Les Ac sont cependant souvent poly-spécifiques et sont produits par des clones Lymphocytes B (LB) ayant subi une mutation somatique, ce qui traduit le rôle important des Lymphocytes T (LT) dans leur genèse, ces derniers étant nécessaires à ce processus, notamment via l'interaction CD40-CD154 au sein des organes lymphoïdes[48].

L'interaction LB-LT a lieu préférentiellement dans la rate, où les LT expriment fortement CD154, permettant l'activation des LB et la sécrétion des auto-Ac anti-GPIIb/IIIa [34]. Une fraction de ces LB et LT autoréactifs gagne la circulation sanguine sous forme de lymphocytes mémoires, dont les taux diminuent chez les sujets répondeurs après splénectomie, tandis qu'ils ne sont pas modifiés chez les non-répondeurs[49].

Par ailleurs, CD154 est exprimé de façon plus importante à la surface des plaquettes au cours du PTI et stimule la production d'auto-Ac par les LB autoréactifs, cette interaction constituant un phénomène d'auto-amplification ou de pérennisation de la réponse auto-immune[50].

Chez la plupart des patients atteints de PTI, l'interaction Ag plaquettaires-auto-Ac n'altère pas les fonctions plaquettaires[51]. Par ailleurs, les plaquettes produites au cours du PTI sont des

plaquettes jeunes, réticulées, dont le volume est plus important. Elles ont un seuil de stimulation pour la sécrétion des granules, qui contiennent les protéines participant à l'hémostase, plus bas que les plaquettes plus âgées présentes chez des sujets sains ou au cours de thrombopénies d'origine centrale[51, 52]. Ces caractéristiques contribuent au maintien des fonctions d'hémostase primaire et expliquent en partie le risque hémorragique moindre au cours du PTI.

Les auto-Ac fixés aux plaquettes favorisent leur destruction par les macrophages spléniques, mais également hépatiques et médullaires. Un travail récent a montré que les macrophages spléniques jouent un rôle prépondérant dans le maintien et la diversification de la réponse auto-immune au cours du PTI. En effet, les macrophages spléniques sont capables *in vitro*, à la différence des LB ou des DC spléniques, d'induire la prolifération de LT spécifiques de la GPIIb/IIIa sans ajout concomitant de cette GP.

Ils constituent les cellules présentatrices d'Ag responsables de la diversification épitopique au cours du PTI, notamment en exposant certains épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa [53]. Cette diversification des épitopes (epitope spreading) 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[46]. Les auto-Ac favorisent également la cytotoxicité cellulaire directe (Immunité cellulaire).

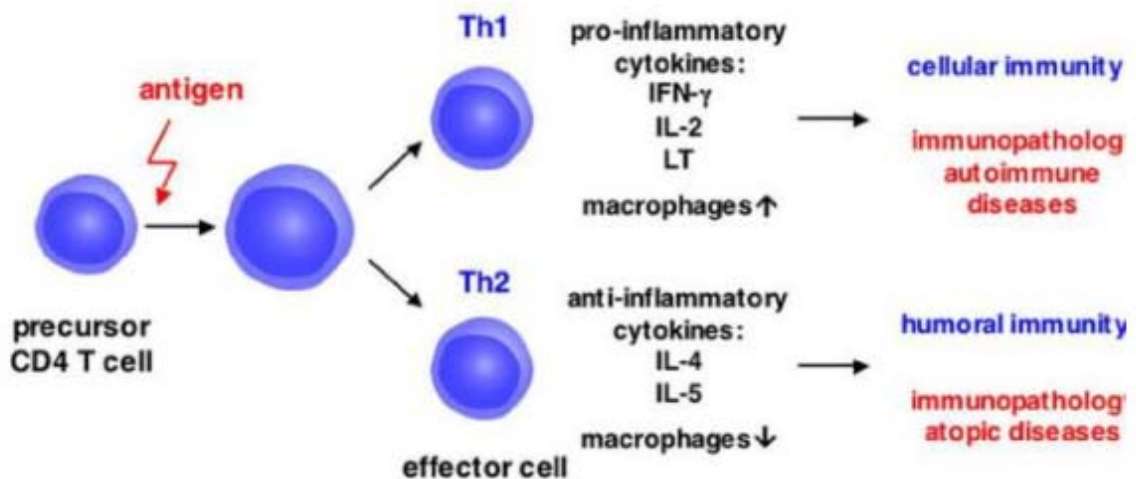
La maturation et la stimulation des LB autoréactifs fait intervenir une cytokine, BAFF, dont les taux sériques sont élevés au cours du PTI et se normalisent lorsque la maladie est inactive ou contrôlée par traitements immunosuppresseurs [45]. L'expression de BAFF-R est 15 fois plus importante à la surface des cellules mononuclées spléniques que sanguines chez les sujets atteints de PTI, tandis qu'aucune différence n'est mise en évidence entre cellules mononuclées sanguines de sujets atteints de PTI et sujets sains [54]. Ces résultats confirment le rôle important de la stimulation lymphocytaire B au cours du PTI, notamment au sein de la rate, qui constitue le site de production des auto-Ac au cours du PTI, déjà précisé dans les années 1970 [55]. Bien que le type cellulaire responsable de la sécrétion de BAFF, ainsi que sa localisation, ne soit pour l'instant pas précisé au cours du PTI, des molécules agissant contre cette cytokine pourraient constituer de nouvelles armes thérapeutiques.

L'utilisation du rituximab, Ac monoclonal anti-CD20, agit sur la réponse humorale au cours du PTI et permet des taux de réponse de l'ordre de 40 %. La fonction de CD20 n'est que partiellement connue, cette molécule intervient dans les signaux de transduction régulant le flux calcique et participe ainsi à l'activation des LB [56].

### *b.2. Immunité cellulaire*

Le PTI est associé à un déséquilibre des populations LT avec une réponse de type Th1 caractérisée par l'augmentation de l'IL-2 et de l'IFN-gamma au détriment de la réponse Th2 [57]. Le PTI est également caractérisé par un défaut d'apoptose comme le suggère le ratio intracellulaire élevé de Bcl-2, molécule anti-apoptotique et la diminution de Bax, molécule pro-apoptotique observés dans les LT des patients atteints de PTI [57]. Ces anomalies favoriseraient l'émergence de clones T autoréactifs qui participeraient à l'activation des LB et la résistance à l'apoptose entretiendrait la réponse auto-immune.

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



**Figure 19:** Orientation de la réponse immunitaire cellulaire[58].

### *b.3. Implication des Lymphocytes T régulateurs.*

La présence de LT autoréactifs, reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, chez des sujets sains [59], mais également chez les sujets atteints de PTI [60], laisse supposer une rupture de la tolérance périphérique au cours du PTI. Cette rupture de tolérance pourrait être liée à un défaut quantitatif et/ou qualitatif en Treg.

Les Treg constitutifs ou « naturels » sont une sous-population lymphocytaire T CD4+, d'origine thymique, exprimant de façon constitutive et intense le CD25, chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2 [61]. Ils expriment très peu le CD127, récepteur de l'IL-7, ce qui permet de les distinguer des LT effecteurs activés. En effet, les LT effecteurs expriment le CD25 de façon importante après activation, mais aussi le CD127 [62].

Le facteur de transcription Foxp3 joue un rôle primordial dans la genèse des Treg et dans le maintien de leur fonction immunosuppressive en périphérie [61]. Les Treg sont donc définis par le phénotype CD4+CD25<sup>High</sup> Foxp3+CD127<sup>Low</sup>.

Après activation, ils acquièrent leurs fonctions inhibitrices, qu'ils exercent de façon non spécifique d'Ag [63] et dépendante du contact intercellulaire [64]. Les Treg sont impliqués dans l'immunorégulation des réponses immunitaires innée et adaptative. Ils agissent sur plusieurs types cellulaires (LT, LB, NK, DC et polynucléaires neutrophiles) en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions [65, 66].

Par ailleurs, un déficit fonctionnel ou quantitatif des cellules Th3, LT régulateurs induits régulant la réponse immunitaire par sécrétion de TGF est suspecté au cours du PTI, comme le suggère la faible sécrétion de TGF1 après stimulation des cellules mononuclées sanguines de patients atteints de PTI par un mitogène [67].

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

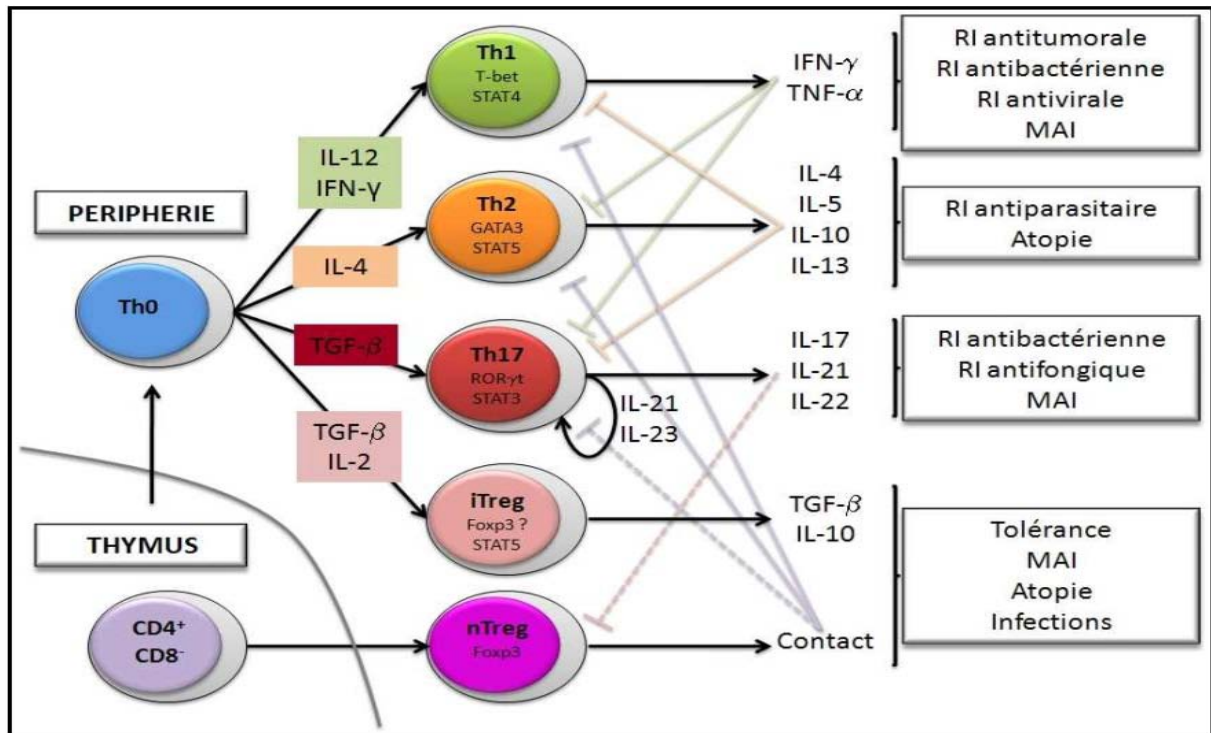


Figure 20: Différentes réponses immunitaires T[68].

**Abréviations** :(IL: interleukine ; iTreg: lymphocytes T régulateurs induits ; MAI: maladies auto-immunes ; nTreg: lymphocytes T régulateurs constitutifs ; RI: Réponse Immunitaire ; ROR $\gamma$ t : retinoic acid-related orphan receptor- $\gamma$ t; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription).

### c. Défaut de production médullaire

La destruction périphérique des plaquettes par une auto-réactivité humorale et cellulaire inadaptée a longtemps été considérée comme le seul mécanisme physiopathologique du PTI. On sait maintenant qu'un défaut de production plaquettaire par la moelle osseuse est aussi en cause dans cette maladie et ceci constitue une avancée majeure dans la compréhension du PTI. Lorsqu'on réalise un myélogramme chez un patient atteint de PTI, le nombre de mégacaryocytes n'est pas aussi augmenté qu'on aurait pu s'y attendre en cas de maladie purement périphérique. Le taux de thrombopoïétine (TPO) circulante est anormalement bas au vue de la thrombopénie en cas de PTI actif [69].

Les anticorps de patients atteints de PTI inhibent la croissance et la prolifération in vitro des mégacaryocytes de sujets sains [70] : les anticorps anti-plaquettes reconnaissent également des épitopes exprimés sur les mégacaryocytes et ceux-ci sont détruits par activation du complément (CDC ou Complement Dependent Cytotoxicity) ou par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC ou Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity).

Physiologiquement, l'apoptose intramédullaire des mégacaryocytes permet la formation des plaquettes. In vitro, Li et al ont montré que la co-culture de lymphocytes T CD8+ et de mégacaryocytes de patients atteints de PTI chronique affectait la thrombocytopoïèse en inhibant l'apoptose des mégacaryocytes. Ce mécanisme serait réversible sous dexaméthasone [71]. Le recrutement médullaire des lymphocytes T, plus important que chez les sujets contrôles, s'explique par la surexpression de molécules d'adressage comme VLA-4 et CX3CR1 [72]. Les anticorps et les lymphocytes T contribuent donc également à un défaut de production et une destruction médullaire, et pas seulement périphérique, des plaquettes ou de leur précurseurs.

L'ensemble de ces mécanismes est détaillé ci-dessous et résumé sur la Figure 21 :

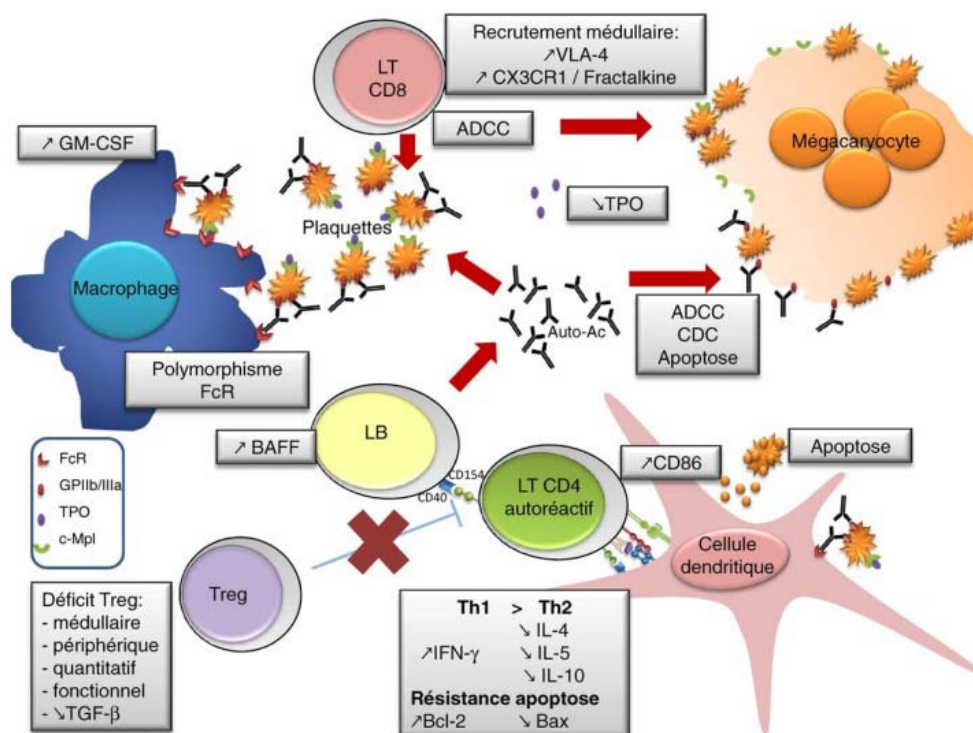


Figure 21: Mécanismes physiopathologiques du PTI[3].

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

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

#### **d. Rôle de l'environnement**

Certaines viroses (VIH, hépatite C, EBV et CMV) peuvent participer au déclenchement d'un PTI[73].

Parmi les mécanismes impliqués, on évoque:

- Une dysrégulation cellulaire T avec un effet cytopathogène direct dirigé contre les mégacaryocytes qui expriment le CD4 (VIH)[74] ;
- une stimulation polyclonale des lymphocytes B (EBV)[75] ;
- une stimulation du système phagocytaire mononuclée splénique[76].

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont aussi été évoqués dans le cas de :

- **Helicobacter pylori** dont la protéine CagA exprimée par certaines souches partagerait des déterminants antigéniques avec des GP plaquettaires[77].
- **VIH**, entre la protéine GP 120 du virus et le complexe plaquettaire GP IIb/IIIa[74].
- **Hépatite C**, entre la protéine « core-enveloppe » du virus et le complexe plaquettaire GP IIIa[78].

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 [79]. Ce dernier mécanisme rend probablement compte de certaines thrombopénies immunologiques observées au cours des infections virales chroniques par le VHC ou le VHB [80]. Par ailleurs, on observe une diminution du taux de thrombopoïétine (TPO) proportionnellement à la réduction de la masse hépatique fonctionnelle au cours des hépatites chroniques liées au VHC, le taux de TPO n'étant cependant pas corrélé à l'albuminémie, au taux de prothrombine ou à la bilirubinémie [81].

### 3. Epidémiologie

Le PTI n'est pas une maladie génétique et peut survenir à tout âge. Cependant, il a longtemps été considéré à tort, par analogie avec d'autres maladies auto-immunes, comme étant essentiellement une maladie de la femme jeune. C'est pour cette raison que l'on a longtemps manqué des données épidémiologiques fiables.

Depuis une dizaine d'années, la connaissance de l'épidémiologie du PTI a beaucoup progressé grâce au suivi de cohortes cliniques prospectives incluant de larges effectifs et à des cohortes populationnelles à partir de bases de données.

### **3.1. Incidence et prévalence**

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte [2]. Une quinzaine d'études ont eu pour objectif de mesurer l'incidence du PTI [82–84], toutes ont été conduites en Europe du Nord sauf une étude menée au Koweït et une menée aux États-Unis d'Amérique. Les estimations d'incidence annuelle varient entre 1,1 et 12,5 pour 10<sup>5</sup> habitants chez les enfants et de 1,6 à 3,9 pour 10<sup>5</sup> habitants chez les adultes[82].

Ces grandes différences d'estimation sont dues à des différences méthodologiques quant à la définition et à l'identification des patients. Certaines estimations proviennent de résultats obtenus sur des échantillons et extrapolés avec une précision variable à la population générale. Certaines estimations proviennent de résultats obtenus sur des échantillons et extrapolés avec une précision variable à la population générale. Les données récentes les plus fiables proviennent de deux enquêtes populationnelles effectuées à partir de bases de données médico-administratives dans lesquelles les patients atteints de PTI étaient identifiés par des codes diagnostiques validés [83, 85, 86].

La première de ces études a été conduite dans une base de données de soins primaires britannique, la General Practice Research Database (GPRD), et a inclus 1145 patients incidents en 15 ans (1990–2005), mesurant une incidence du PTI à 3,9 pour 10<sup>5</sup> habitants/an [83]. La seconde étude, conduite dans les bases de l'Assurance Maladie française [87, 88], a inclus 3771 patients incidents entre juillet 2009 et juin 2011, mesurant l'incidence du PTI nécessitant des soins à 2,9 pour 10<sup>5</sup> habitants/an [84]. L'incidence plus faible observée par rapport à l'étude britannique s'explique par le fait que cette étude n'incluait que les patients requérant un traitement ou une hospitalisation pour PTI et ne prenait donc pas en compte les cas de PTI peu sévères.

Cinq études ont estimé la prévalence du PTI [89–93]. Quatre sont anciennes et sous-estiment la prévalence de la maladie, car l'identification des patients était réalisée par des

questionnaires (avec biais de mémorisation) ou par des codes diagnostiques hospitaliers (n'identifiant pas les patients chroniques suivis en ambulatoire). En 2011, ce problème était contourné par une nouvelle enquête populationnelle conduite dans la General Practice Research Database[93]. L'estimation de prévalence globale était de 50,3 pour 10<sup>5</sup> habitants.

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

### **3.2. Age et sexe ratio**

La prédominance de la maladie chez les femmes et dans la tranche d'âge des 18-40 ans est longtemps restée un dogme. Pourtant, dès 1999, Frederiksen et al. Montraient dans une cohorte danoise de 221 patients nouvellement diagnostiqués que l'incidence du PTI était la plus importante chez les patients de plus de 60 ans (4,62 pour 10<sup>5</sup> habitants/an contre 1,94 pour 10<sup>5</sup> habitants/an chez les moins de 60 ans) [94].

Deux études populationnelles réalisées au Royaume-Uni et en France avaient la puissance statistique suffisante pour démontrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie avec un pic modéré chez les enfants entre 1 et 5 ans et un pic majeur après 60 ans [83, 84].

S'il existe globalement une légère prédominance féminine de la maladie, ces deux pics d'incidence sont caractérisés par prédominance masculine.

L'incidence est ainsi estimée en France à plus de 9,2 pour 10<sup>5</sup> habitants/an chez l'homme de 75 ans et plus (contre 6,1 pour 10<sup>5</sup> habitants/an chez la femme) [3]. Ces données ont depuis été confirmées par le registre prospectif CARMEN qui vise l'inclusion exhaustive des PTI incidents adultes dans le territoire Midi-Pyrénées[86, 95].

### **3.3. Morbidité et mortalité.**

Le PTI chez l'adulte est généralement chronique (évoluant depuis plus de 12 mois) et d'installation insidieuse [96]. Une majorité de patients maintient un chiffre de plaquettes supérieur à 50 G/l sans manifestation hémorragique, ce qui leur permet d'avoir une survie superposable à celle de la population générale. A l'inverse, les patients en dessous de 30 G/l ont une mortalité multipliée par quatre par rapport aux sujets sains de même âge [97].

La mortalité globale du PTI reste faible (< 1,5 % des patients) mais augmente considérablement avec l'âge. Dans un modèle prédictif à partir de 17 séries de la littérature, Cohen et al. soulignent la gravité probablement sous-estimée de cette maladie : la mortalité à 5 ans serait de 2,2 % avant 40 ans, de 4 % de 40 à 60 ans et estimée à 47,8 % après 60 ans [98]. Les événements hémorragiques fatals concerneraient jusqu'à 12 % des patients selon les études, en cas de PTI réfractaire à la splénectomie avec un chiffre de plaquettes inférieur à 30 G/L : cette augmentation est multifactorielle mais les événements hémorragiques et les infections liées aux immunosuppresseurs sont les plus fréquents [99].

## **4. Diagnostic clinique**

### **4.1. Circonstances de découverte**

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

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux est souvent fait de pétéchies, qui correspondent à des petites taches rondes de 1 à 3 mm de diamètre, prédominant aux membres inférieurs. Des ecchymoses spontanées ou survenant après des traumatismes minimes, des vibices ainsi que des bulles hémorragiques de la cavité buccale, une épistaxis volontiers bilatérale, ménométrorragies, gingivorragies spontanée ou provoquées peuvent également apparaître [100].

Les syndromes hémorragiques viscéraux font toute la gravité de la maladie mais sont rares. On les rencontre si le chiffre de plaquettes est très bas (< 10 G/L), ils sont représentés généralement par l'hématurie, les hémorragies digestives, les hémorragies rétiniennes et les hémorragies méningées et/ou cérébrales [101].

#### 4.2. Interrogatoire[102, 103]

Face à un patient thrombopénique, le clinicien en charge de l'investigation commence par un interrogatoire minutieux du patient dans le but de connaître le contexte exact de survenue de la thrombopénie.

Au cours de cet interrogatoire, le clinicien recherche dans les antécédents personnels du patient, notamment les comportements à risque d'infection VIH ou hépatite virale, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des antiphospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes). Il faut aussi rechercher d'éventuelles situations hémorragiques (extractions dentaires, interventions chirurgicales, etc.) ou infectieuses. Il cherche également à retrouver d'anciennes numérations plaquettaires et à savoir si le patient a présenté des manifestations hémorragiques de longue date avant la découverte de la thrombopénie. Une fois qu'il a recueilli toutes ces données, le clinicien peut dater le début de la thrombopénie et ainsi éliminer ou suspecter une thrombopénie constitutionnelle devant une thrombopénie apparue tôt dans l'enfance. A ce titre, il recherche l'existence ou non d'une notion de thrombopénie familiale.

L'interrogatoire du patient se poursuit par une recherche, dans l'historique médicamenteux du patient, de médicaments/vaccins récemment administrés et pouvant être inducteurs de thrombopénie (Tableau IX).

**Tableau IX: Les médicaments impliqués dans le déclenchement du PTI[104].**

Drugs Commonly Implicated as Triggers of Drug-Induced Thrombocytopenia.		
Drug Category	Drugs Implicated in Five or More Reports	Other Drugs
Heparins	Unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin	
Cinchona alkaloids	Quinine, quinidine	
Platelet inhibitors	Abciximab, eptifibatide, tirofiban	
Antirheumatic agents	Gold salts	D-penicillamine
Antimicrobial agents	Linezolid, rifampin, sulfonamides, vancomycin	
Sedatives and anticonvulsant agents	Carbamazepine, phenytoin, valproic acid	Diazepam
Histamine-receptor antagonists	Cimetidine	Ranitidine
Analgesic agents	Acetaminophen, diclofenac, naproxen	Ibuprofen
Diuretic agents	Chlorothiazide	Hydrochlorothiazide
Chemotherapeutic and immunosuppressant agents	Fludarabine, oxaliplatin	Cyclosporine, rituximab

Le clinicien questionnera ensuite le patient sur sa consommation ou non de toxiques et/ou d'alcool et sur les voyages récemment effectués. Par ailleurs la présence ou non de grossesse chez la femme est un élément important à vérifier.

#### **4.3. Manifestations cliniques et Examen physique[96, 103, 105].**

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

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

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

Par ailleurs, le clinicien pourrait quantifier le syndrome hémorragique du patient en s'appuyant sur un score décrit par KHELLAF[106]. Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie (tableau X) et permet au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient.

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

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

Un examen physique complet appareil par appareil doit faire rechercher par ailleurs d'autres atteintes dont la présence fera penser à une éventuelle maladie générale.

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



**Figure 22:** Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique[107].



**Figure 23:** Bulles hémorragiques buccales[108].

**Tableau X: Score hémorragique d'après Khellaf et al[106].**

Age		Saignement gynécologique	
Age > 65 ans	2	Ménométrorragies sans déglobulisation	4
Age > 75 ans	5	Ménométrorragies avec perte d'Hb > 2 g/dl	10
Saignement cutané		Saignement gastro-intestinal	
Purpura cutané localisé	1	Hémorragie digestive sans perte d'Hb	4
Purpura ecchymotique localisé	2	Hémorragie digestive avec perte d'Hb > 2 g/dl ou choc	15
Purpura pétéchial dans 2 localisations (ex : thorax + jambes).	2		
Purpura généralisé ou extensif sous traitement	3		
Purpura ecchymotique diffus	4		
Saignement muqueux		Saignement du système nerveux central	
Epistaxis unilatérale	2	Saignement au fond d'œil	5
Epistaxis bilatérale	3	Hémorragie cérébro-méningée	15
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2		
Bulles hémorragiques endo-buccales et/ou gingivorragies	5		
Hématurie macroscopique	4		
Hématurie macroscopique avec perte d'Hb > 2 g/dl	10		

## 5. Diagnostic paraclinique

### 5.1. Examens systématiques

#### a. Hémogramme [109]

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.

En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, le biologiste devra éliminer une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire en effectuant un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sur tube citraté.

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.

**b. Frottis Sanguin[110]**

L'hémogramme est couplé avec un examen du frottis sanguin. Ce frottis sanguin est réalisé par étalement d'une goutte de sang sur lame de verre colorée par le May-Grünwald Giemsa et lue au microscope optique. Son analyse qui doit être minutieuse est réalisée par des hémato-biologistes (plutôt que par automate).

Elle a pour but de vérifier l'aspect des globules rouges et des globules blancs, l'aspect des plaquettes, l'absence d'agrégats plaquettaires, l'absence de cellules blastiques pour éliminer une leucémie aiguë et l'absence de schizocytes pour éliminer une micro-angiopathie thrombotique (MAT).

**c. Bilan d'hémostase[111]**

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

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

**d. Sérologies VIH, VHB et VHC et bilan hépatique [4, 111]**

La réalisation des tests hépatiques (les transaminases) doit être systématique afin de rechercher des arguments en faveur d'une hépatopathie chronique.

Une infection par les virus des hépatites B et C est recherchée car ils peuvent être associés à d'authentiques PTI, et leur présence peut modifier l'attitude thérapeutique à adopter.

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

**e. Electrophorèse des protéines sériques [103]**

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une technique d'analyse et de séparation des différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, gammaglobuline). Ces derniers soumis à l'action d'un champ électrique sont séparés en fonction de leur charge électrique et de leur taille.

Dans une suspicion de PTI, l'EPS est réalisée afin de rechercher une hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire un taux de gammaglobulines G et M inférieur à 7g/L) qui orienterait le diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Cette pathologie associe dès l'enfance des infections respiratoires répétées à des cytopénies auto-immunes (essentiellement une thrombopénie auto-immune).

**f. Recherche d'anticorps antinucléaires [4]**

Le dépistage d'anticorps antinucléaires (AAN) fait appel à une technique d'immunofluorescence indirecte. Lorsque cette recherche est positive, on réalise ensuite un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) qui permettra d'identifier les AAN détectés et de mettre en évidence des maladies auto-immunes comme un lupus érythémateux systémique ou un syndrome de Gougerot-Sjögren.

**5.2. Examens en fonction du contexte**

Au cours d'une démarche diagnostique de PTI, certains examens ne sont pas réalisés systématiquement mais uniquement en fonction du contexte clinique du patient.

### **a. Myélogramme**

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

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

La réalisation du myélogramme fait l'objet de controverses, en effet il existe un consensus pour dire que le myélogramme n'est pas obligatoire au cours du PTI[112, 113]. Toutefois il existe des situations particulières chez l'adulte qui rendent indispensable le recours à cet examen :

- Age supérieur à 60 ans, pour écarter un syndrome myélodysplasique ;
- Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;
- Anomalie de l'hémostase ;
- Présence d'anomalies des autres lignées sur le frottis ;
- Pas de réponse aux corticoïdes ou les IgIV ;
- Avant splénectomie.

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

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).

#### **b. Recherche d'anticorps antiphospholipides[114]**

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

La présence d'Ac-APL chez des patients atteints de PTI est un facteur de risque pour une évolution vers un SAPL (45%) et notamment pour le développement des complications thromboemboliques. C'est pourquoi, il est pertinent de rechercher ces anticorps au moment du diagnostic de PTI.

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

#### **c. Bilan thyroïdien[115]**

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

#### **d. Recherche d'une infection à Helicobacter Pylori**

L'infection à Helicobacter pylori (HP) a été incriminée récemment dans la genèse de diverses pathologies extradiigestives.

En effet, le HP serait un agent infectieux potentiellement déclencheur du Purpura thrombopénique immunologique. Des études récemment menées au Japon et en Italie ont rapporté des remissions partielles voire complètes de PTI après éradication de la bactérie chez des patients atteints de PTI d'intensité essentiellement modérée.

Des études récemment menées au Japon et en Italie ont rapporté des remissions partielles voire complètes de PTI après éradication de la bactérie chez des patients atteints de PTI d'intensité essentiellement modérée[116, 117]. En France, une étude monocentrique a été menée. Elle avait pour objectifs : d'apprécier la prévalence de l'infection à HP au sein d'un groupe d'adultes atteints de PTI, et, d'étudier l'effet de l'éradication de cette infection sur le nombre de plaquettes chez ces patients infectés[118]. Afin de dépister une infection à HP, les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un test respiratoire à l'urée marquée au Carbon 13 (Breath-test à l'uréase) ou d'une recherche de l'antigène bactérien dans les selles.

Au terme de ce dépistage, un taux de 30 à 36% d'infection à HP au sein de la population « PTI » étudiée a été retrouvé. Cependant l'unique étude prospective menée rapporte des données insatisfaisantes. En effet, dans cette étude 19 patients des 49 inclus s'avéraient être HP positif. L'éradication d'HP menée sur 17 d'entre eux n'a montré aucune efficacité sur la numération plaquettaire et par conséquent sur le cours évolutif du PTI. Ce résultat est conforme à ceux retrouvés aux Etats-Unis, en Espagne et au Royaume-Uni [119, 120].

L'efficacité du traitement éradicateur constatée au Japon et en Italie semblerait être liée à une forte prévalence du portage HP mais aussi à des caractéristiques génétiques des souches d'HP présentes dans ces deux pays.

Bien que des résultats controversés ressortent de ces différentes études, le dépistage d'HP reste pertinent au cours d'un bilan de PTI surtout si l'on sélectionne les patients à risque (âge > 50 ans, originaire du Maghreb/du sud de l'Europe/ d'Asie, patients présentant des symptômes digestifs gastriques). L'éradication d'HP, quant à elle, peut être tentée afin d'améliorer le tableau clinique du patient.

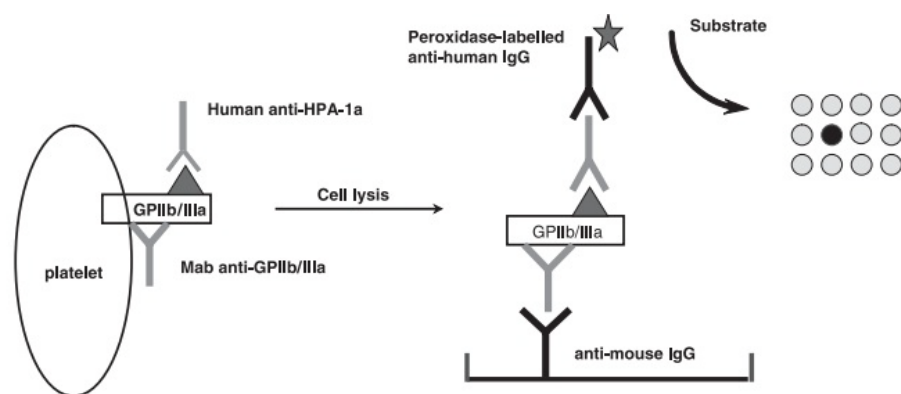
#### **e. Echographie abdominale[121]**

Une échographie abdominale (couplée d'un doppler de la veine porte) et une fibroscopie gastrique peuvent être réalisées lorsque le clinicien juge l'examen clinique du patient difficile. Ces imageries qui permettent de vérifier l'absence d'un hypersplénisme ou des signes d'hypertension portale (des varices œsophagiennes....). Ces 2 examens doivent être réalisées de façon systématique si une splénectomie est envisagée.

#### f. Recherche d'anticorps antiplaquettaires[122]

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

Les anticorps antiplaquettaires sont des anticorps spécifiques des glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont détectés grâce au test MAIPA direct (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens) qui repose sur un principe d'immunocapture (figure 24)[123]. Ce test présente une spécificité de l'ordre de 80 à 90% mais une sensibilité médiocre (inférieure à 55%), c'est pourquoi il n'est réalisé qu'en cas de difficulté pour établir le diagnostic de PTI[124].



Detection of HPA antibodies by MAIPA assay. Intact washed platelets are first incubated with human serum (containing anti-HPA-1a in this example) and then a monoclonal antibody against the glycoprotein under investigation (GPIIb/IIIa in this example). Platelets are then lysed and the supernatant is added to a microplate precoated with antimouse IgG. Any human antibodies bound to the glycoprotein are detected with a peroxidase-labelled antihuman IgG and a suitable substrate.

**Figure 24: Technique MAIPA[125].**

#### g. Autres examens discutés en fonction du contexte [126]

Le clinicien pourra aussi demander :

- une **étude de la durée de vie isotopique des plaquettes** en cas de difficulté diagnostique ou lorsqu'une splénectomie est envisagée.
- un **immunophénotypage des lymphocytes circulants** si l'électrophorèse des protéines sériques est anormal ;

- **Autres sérologies virales** que VHB, VHC, VIH, en fonction du contexte.

### 5.3. Examens inutiles[126]

Parmi l'ensemble des examens réalisables au cours d'une démarche diagnostique de PTI, certains, dont l'intérêt n'ayant pas été suffisamment évalué, ont été jugés inutiles.

- **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.
- **Temps de saignement** : non réalisé sauf si le clinicien suspecte une maladie de Willebrand de type 2B chez un patient ayant une numération plaquettaire supérieure à 50 G/L).
- **Dosage du complément.**

Ces tests ne sont cependant ni standardisés ni validés, et sont réservés aux travaux de recherche.

Le tableau XI résume les principaux examens réalisés pour poser le diagnostic de PTI :

**Tableau XI: Les examens paracliniques à réaliser devant un PTI[126].**

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA ; Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste ; Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig ; Sérologies VIH et hépatites B et C ; Bilan hépatique ; Anticorps antinucléaires ; Créatinine, hématurie ; TP TCA Fibrinogène, Groupe sanguin ; Agglutinines irrégulières dans les formes sévères.	Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH ; Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anti-cardiolipines et anticorps antibéta2GPI ; TSH et anticorps anti thyroïde ; Chez l'adulte, recherche d'une infection par Helicobacter pylori (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) ; Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée ; Immunophénotypage des lymphocytes circulants Immunofixation des protéines sériques ; Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes ; Anticorps antiplaquettes par MAIPA ; Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur.	Temps du saignement ; Dosage du complément ; Dosage de TPO ; Recherche de plaquettes réticulées.

## 6. Diagnostic différentiel [107, 127, 128]

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

### 6.1. Les Purpuras vasculaires

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

**Tableau XII: Purpura vasculaire inflammatoire et non inflammatoire**

Purpura vasculaire inflammatoire	Purpura vasculaire non inflammatoire
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Purpura allergique ou Purpura rhumatoïde de Schönlein Hénoch :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les jeunes femmes ;</li> <li>• Purpura déclive associé à des arthralgies et à des douleurs abdominales ;</li> <li>• Son évolution est aiguë et bénigne (parfois glomérulonéphrite).</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Purpura infectieux :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome malin des maladies infectieuses avec des septicémies ;</li> <li>• Méningocoque +++ tout purpura fébrile enfant=&gt; purpura fulminans.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Dysprotidémies :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Purpura dysglobulinémique de Waldenström : un taux IgG ou IgM élevé et une lymphopathie ou collagénose ;</li> <li>• Purpura cryoglobulinémique.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Purpura de Bateman</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une fragilité capillaire excessive ;</li> <li>• mains des vieillards hypertendus et diabétiques ainsi en cas d'hypercorticisme.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Purpura héréditaire :</b> constitutionnelle.</li> <li>➤ <b>Purpura annulaire.</b></li> <li>➤ <b>Syndrome de Gardner Diamond.</b></li> </ul>



Purpura ecchymotique : purpura de Bateman.



Purpura vasculaire des membres inférieurs, symétrique, déclive, prédominant aux chevilles.

**Figure 25: Images d'un purpura vasculaire [127, 129]**

### 6.2. Les purpuras thrombotiques :

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

Le tableau suivant présente les Critères distinctifs des purpuras thrombopénique, vasculaire et thrombotique (tableau XIII).

**Tableau XIII: Critères distinctifs des purpuras thrombopénique, vasculaire et thrombotique[107].**

Critères	Purpura thrombopénique	Purpura vasculaire	Purpura thrombotique
Aspect du purpura	Non infiltré Plan uniforme Jamais déclive	Infiltré Polymorphe Souvent déclive	Infiltré Nécrotique
Hémorragies cutanéomuqueuses	+++	-	-
Autres lésions cutanées	-	+++	+
Thrombopénie	+++	-	+/-

### 6.3. Les autres causes de thrombopénie :

#### a. une thrombopénie 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 leucémie aiguë (LA);
  - Des métastases médullaires ;
  - Un syndrome lymphoprolifératif (SLP) ;
  - Une myélodysplasie.....

D'ailleurs, 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.

D'autre part, 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.

La difficulté essentielle réside dans la reconnaissance des thrombopénies congénitales mal classées, comme aplasie de fanconi, Wiskott-aldrich et l'amégacaryocytose, qui peuvent simuler un PTI. Le diagnostic doit toujours être évoqué lorsque la thrombopénie est relativement modérée (30 à 80 G/l), qu'il existe une macrocytose plaquettaire et surtout que l'interrogatoire retrouve un syndrome hémorragique présent depuis l'enfance et la notion de thrombopénie chez les parents ou les frères et sœurs. C'est souvent l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes qui permet le diagnostic, ce qui évite la prescription des traitements médicaux ou chirurgicaux habituellement proposés au cours du PTI et ici totalement inefficaces.

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.

#### **b. Thrombopénie par anomalie de répartition**

Les thrombopénies périphériques par anomalie de répartition sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont alors en rapport avec une splénomégalie, dont la cause la plus fréquente est l'existence d'une hypertension portale. La principale cause au Maroc est la cirrhose causée par l'hépatite virale C.

La thrombopénie est alors modérée, avec un chiffre de plaquettes supérieur à 50 G/l, et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée, volontiers macrocytaire. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques.

**c. Thrombopénie par consommation**

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

On regroupe sous le terme de Micro-angiopathies thrombotiques le purpura thrombotique thrombocytopénique, également appelé syndrome de Moschcowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). On en rapproche le syndrome Haemolysis Elevated liver enzyme Low Platelet Count (HELLP), qui est une forme grave de toxémie gravidique associant éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique.

**d. Les autres thrombopénies immunologiques :**

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

Les thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse sont dues à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament incriminé. Elles surviennent habituellement d'une façon brutale, sévère et souvent associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en règle en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable.

Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peut entraîner l'émergence d'allo-anticorps antiplaquettes. Ces allo-anticorps peuvent être responsables de thrombopénies néonatales, ou d'un purpura post-transfusionnel.

Une place à part doit être faite aux thrombopénies induites par l'héparine, dont le mécanisme est également immuno-allergique, mais les caractéristiques cliniques très différentes. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisé, et s'installent dans les formes sévères 10 à 25 jours après le début du traitement.

La thrombopénie est souvent inférieure à 50 G/l et l'originalité du syndrome provient de la survenue fréquente de complications sous forme de thromboses artérielles ou veineuses souvent graves, alors que les complications hémorragiques sont en revanche rares. La gravité potentielle du syndrome doit faire discuter l'arrêt du médicament devant toute thrombopénie survenant au cours d'un traitement par héparine. Une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire par différentes techniques qui permettent de mettre en évidence les anticorps antiplaquettes héparine-dépendants en présence du facteur 4 plaquettaire (anticorps anti-PF4).

Voici un schéma qui révèle les différents diagnostics à évoquer devant un purpura (figure 26).

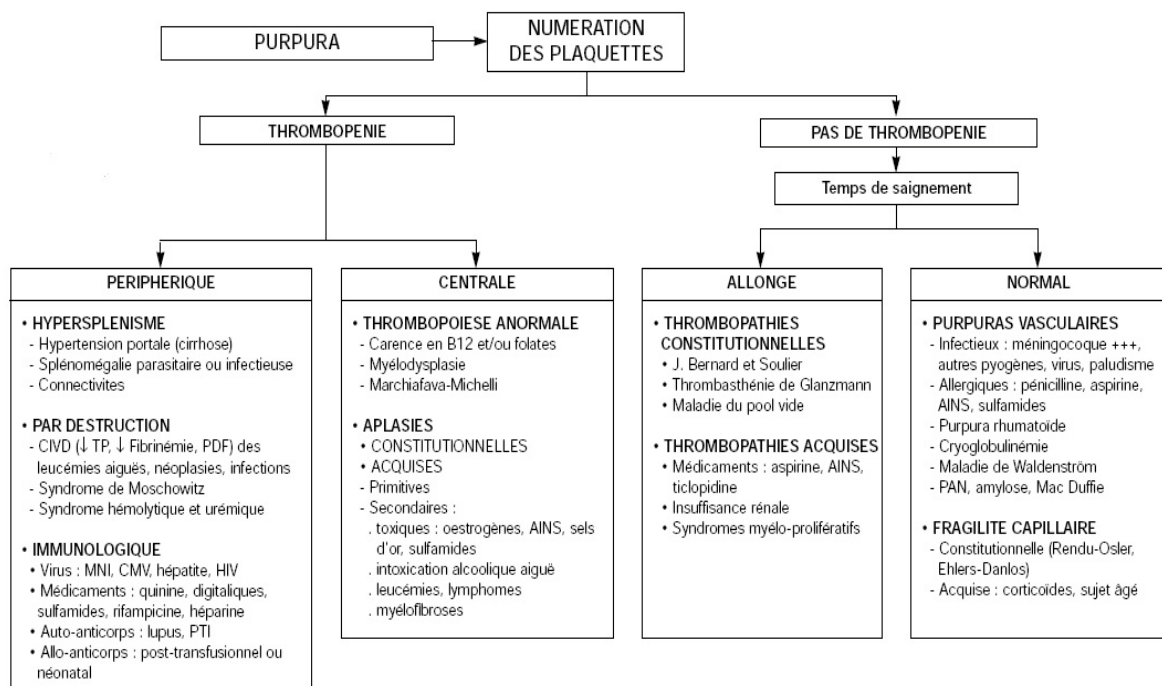


Figure 26: Diagnostic différentiel d'un purpura[1 27].

## 7. Formes cliniques

### 7.1. PTI et grossesse[130, 131]

Le diagnostic d'un PTI découvert au cours de la grossesse reste difficile, de même que la prise en charge de ces patientes. En effet, le risque hémorragique, inhérent à la thrombopénie, n'apparaît chez la mère que pour des thrombopénies sévères, mais ce risque reste difficile à évaluer pour l'enfant. De plus la signification d'une thrombopénie découverte en cours de grossesse n'est pas toujours facile à déterminer d'emblée.

Le PTI doit être suspecté chez toute femme enceinte en bonne santé présentant une thrombopénie isolée pendant la grossesse. Il se présente comme une thrombopénie plus précoce et plus profonde qu'une thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne(TGIB) avec, dans la plupart des cas, des numérations hors grossesse ou en début de grossesse anormales.

En effet, la TGIB, est une thrombopénie qui apparaît au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, de façon isolée et qui disparaît dans le post-partum précoce [8]. Elle est sans conséquence pour la mère et l'enfant et représente environ 70 % des thrombopénies de la grossesse [132].

Un prélèvement sur tube citraté doit éliminer une pseudo-thrombopénie secondaire à l'agglutination des plaquettes prélevées sur un tube contenant de l'EDTA[132].

Au cours de l'état gravidique, il existe un passage trans-placentaire des anticorps maternels libres type IgG, entraînant une thrombopénie fœtale qui comporte un risque hémorragique, surtout cérébro-méningé, et qui est majoré par le traumatisme obstétrical, dont dépend la voie d'accouchement [131].

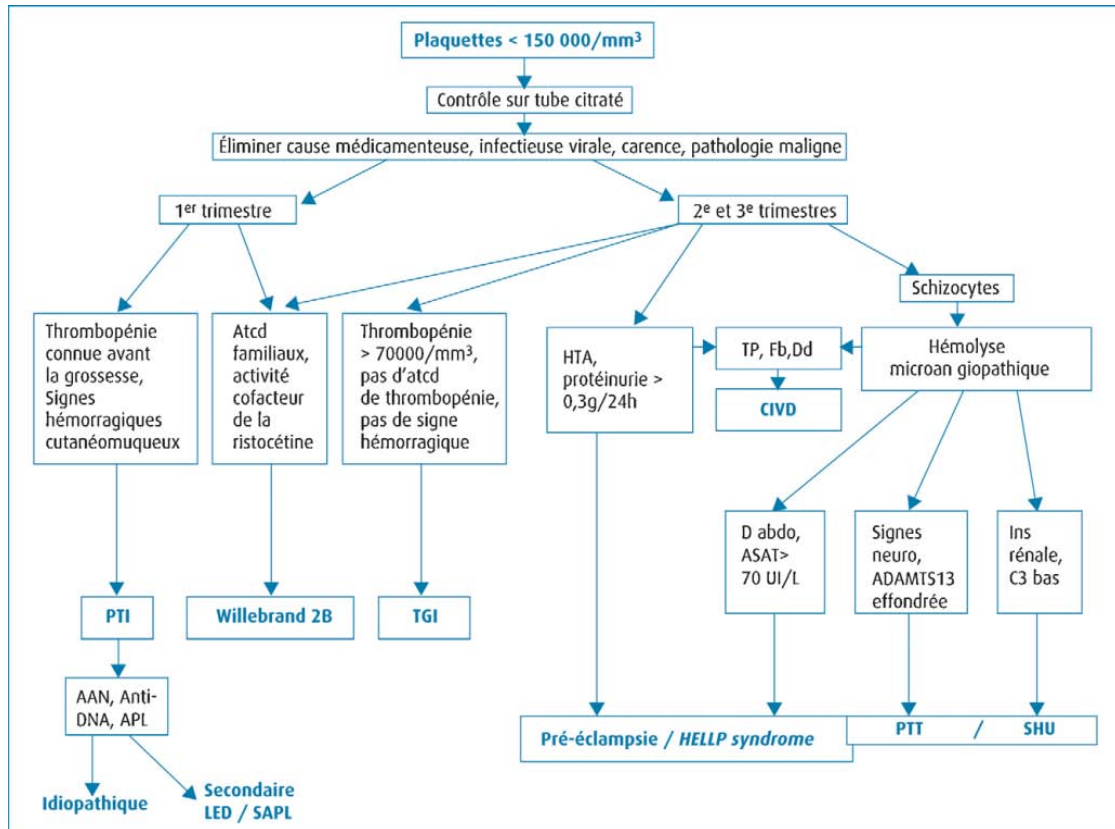
Le diagnostic de PTI pendant la grossesse regroupe les mêmes investigations que chez l'adulte ainsi que la recherche d'une pathologie gravidique spécifique pouvant se compliquer d'une thrombopénie, tout particulièrement une pré-éclampsie (PE) ou une infection.

La recherche d'une pathologie spécifique de la grossesse comme la PE et le syndrome HELLP comporte : une surveillance de la tension artérielle, de la prise de poids, de l'apparition

d'œdèmes diffus ou de signes fonctionnels d'HTA (phosphènes, acouphènes, céphalées, barre épigastrique), une numération globulaire, un bilan hépatique à la recherche d'une cytolyse (dosage des transaminases), le dosage de l'urée et créatinine sanguine, une protéinurie sur bandelette réactive, à confirmer par un dosage sur 24 heures. Un examen d'hémostase est recommandé, avec au minimum une détermination du TP et du TCA. On recherche systématiquement une notion d'exposition virale (fièvre récente, éruption cutanée). Les patientes à risque d'infection par le VIH doivent se voir proposer une sérologie si elle n'avait pas été réalisée en début de grossesse [133].

La suspicion clinique d'une maladie lupique ou d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) doit faire rechercher des anticorps particuliers : anticorps antinucléaires (AAN) et antiphospholipides (APL) : anticoagulants circulants (ACC), anti-cardiolipines (ACL), anti-bêta-2-glycoprotéine I (anti $\beta$ 2GPI), TPHA et VDRL [134].

Au total, le diagnostic de PTI au cours de la grossesse reste un diagnostic d'exclusion qui ne sera envisagé qu'en l'absence de pathologie gravidique associée à la thrombopénie, notamment une PE ou une infection. Ce diagnostic repose toujours sur une étude soigneuse des antécédents de la patiente, un examen clinique et une numération sanguine complète ainsi qu'un frottis sanguin. Au terme de l'interrogatoire, de l'examen clinique et du bilan biologique ne doivent plus subsister que les thrombopénies strictement isolées. Un seul diagnostic différentiel subsiste alors : celui de TGIB. Néanmoins, le diagnostic peut ne pas être évident, notamment dans les thrombopénies de découverte tardive, justifiant la poursuite de la surveillance après l'accouchement.



**Figure 27:** Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse[131].

### 7.2. PTI du sujet âgé

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 des 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 [135]. Cela justifie l'indication à réaliser un myélogramme dans la conduite diagnostique d'un PTI, contracté chez sujet de plus de 60 ans [113].

### 7.3. PTI de l'enfant

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une hémopathie bénigne rare qui constitue néanmoins la cause la plus fréquente de thrombopénie en pédiatrie[136].

Cette maladie auto-immune rare atteint chaque année 2 à 6/10<sup>5</sup> enfants de moins de 15 ans. Le garçon durant les premières années est un peu plus souvent atteint, puis vers 10 ans, le sex-ratio s'inverse peu à peu[82].

Sur le plan clinique, le PTI peut toucher des enfants de tout âge, avec un pic de fréquence entre 1 et 5 ans. La survenue du syndrome hémorragique est brutale et peut concerner aussi bien la peau que les muqueuses, chez un enfant par ailleurs sans autre symptôme. L'examen clinique ne présente aucune autre anomalie que les lésions hémorragiques, et exclu notamment un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique. De plus, l'interrogatoire peut retrouver une vaccination ou une infection virale récente[136].

Le PTI de l'enfant pose deux problèmes : d'une part le risque d'hémorragie grave viscérale, surtout cérébro-méningée dont l'incidence est de l'ordre de 0,1 à 0,9 % des cas, et d'autre part son retentissement sur la qualité de vie des enfants [137].

Chez l'enfant, la majorité des PTI évoluent sur un mode aigu ou persistant (80 %), contrairement à la population adulte chez qui le PTI évolue le plus souvent sur un mode chronique (67 %)[84].

Il est caractérisée par une thrombopénie parfois profonde, intermittente ou constante, entraînant un risque d'hémorragie viscérale, surtout intracrânienne sévère. La sévérité du syndrome hémorragique est évaluée chez l'enfant par le score pédiatrique de Buchanan (tableau XIV), et son retentissement sur la vie quotidienne par des échelles de qualité de vie spécifiques[138].

Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'élimination bien qu'il constitue la cause la plus fréquente de thrombopénie chez l'enfant. Il n'existe pas d'examen complémentaire permettant d'affirmer le diagnostic. L'examen clinique attentif et l'analyse de l'hémogramme et du frottis sanguin doivent donc permettre d'exclure les diagnostics différentiels et de ne pas méconnaître notamment un syndrome hémolytique et urémique (SHU), une thrombopénie constitutionnelle, une hypoplasie médullaire, une myélodysplasie ou une hémopathie maligne. Il faut aussi identifier rapidement un syndrome d'Evans où le risque hémorragique est plus sévère [136].

La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique. Celui-ci ne sera pratiqué qu'en cas d'atypie clinique et/ou biologique, et éventuellement avant traitement de première ligne par corticothérapie. En cas de non-réalisation, cette décision doit être argumentée par un médecin senior dans le dossier médical[136].

**Tableau XIV: Score hémorragique utilisable chez l'enfant d'après Buchanan et al[138].**

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Peau</b>	-	Rares pétéchiés Ou ecchymoses	Pétéchiés ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchiés et ecchymoses	Pétéchiés et ecchymoses extensives	-
<b>Epistaxis</b>	-	Sang dans une narine	Epistaxis <15 minutes	Epistaxis >15 minutes	Epistaxis répétées	-
<b>Buccal</b>	-	Pétéchiés du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	-
<b>Global</b>	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses.	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux.	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale.	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale.	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site.

## 8. Maladies associées

### 8.1. 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. 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 [139].

La thrombopénie survient souvent au cours de l'évolution du lupus mais il existe des formes hématologiques où la thrombopénie est au premier plan et peut révéler la maladie. Elle est alors souvent associée à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans)[140].

La physiopathologie du Lupus reste imparfaitement connue pour certains auteurs. Le mécanisme physiopathologique semble être analogue à celui observé au cours de PTI, en faveur d'une fixation spécifique d'Ac antiplaquettes reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire [141].

### **8.2. PTI et syndrome des antiphospholipides**

Le SAPL est défini par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements à répétition dus à des thromboses artérielles placentaires. Ces manifestations cliniques s'associent au plan biologique à la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anti-cardiolipines, anticorps anti-prothrombinase et anti B2GP1)[114].

Parallèlement au PTI où les cibles des auto-anticorps sont les glycoprotéines de la membrane plaquettaire, les anticorps antiphospholipides peuvent donner des anticoagulants circulants de type lupique, ont parmi leurs principale cible la  $\beta 2$  glycoprotéine ( $\beta 2$ -GP) et peuvent se lier à de nombreuses protéines, dont les phospholipides de la membrane plaquettaire, et être responsables de manifestations thrombotiques souvent observées chez ces malades [142, 143].

Vu l'association fréquente entre ces deux entités, certains auteurs recommandent d'inclure de façon systématique la recherche des AcAPLs surtout au cours de la grossesse, ou en cas de pathologies thrombotique et hémorragique [143].

La prise en charge des thrombopénies secondaires à un SAPL pose également le problème de la nécessité d'une prophylaxie anti-thrombotique après normalisation des plaquettes.

### **8.3. PTI et Infection à l'Helicobacter Pylori**

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. De nombreuses manifestations extradigestives ont été rattachées à l'infection par Helicobacter, parmi lesquelles le PTI [73]. Une équipe italienne et autre japonaise ont aussi décrit la correction de la thrombopénie et la disparition des anticorps antiplaquettes chez des patients atteints de PTI après éradication d'une infection par Helicobacter pylori [116, 117]. Depuis lors, plus que trentaine études ont été menées et ont abouti à des résultats contradictoires.

Certains anticorps anti-Helicobacter, notamment anti-CagA, pourraient reconnaître certains déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires. Des résultats négatifs ont cependant été rapportés dans des études françaises, américaines et espagnoles sans qu'une donnée génétique ou bactériologique convaincante puisse expliquer ces résultats discordants [140].

### **8.4. PTI et infection par VIH**

La survenue d'une thrombopénie était naguère un événement très fréquent au cours de l'infection par le VIH [144]. Elle est devenue plus rare depuis la mise à disposition de traitements antiviraux très actifs tels que les anti-protéases.

La thrombopénie peut être centrale, par défaut de production, en particulier à un stade avancé de l'infection. Les causes en sont multiples et souvent intriquées, infections opportunistes, infiltration de la moelle par un lymphome, toxicité des médicaments en particulier anti-parasitaires ou antiviraux [145]. Les thrombopénies centrales peuvent également être secondaires à une toxicité médullaire du VIH, qui entraîne une perturbation des mécanismes de régulation de l'hématopoïèse, peut-être par le biais d'un défaut de synthèse des facteurs de croissance hématopoïétiques par le microenvironnement médullaire [140].

La thrombopénie peut également être d'origine périphérique immunologique. Bien que volontiers observée à un stade précoce de la maladie, la thrombopénie immunologique peut survenir à tous les stades de la maladie. Le traitement précoce des patients infectés par le VIH explique probablement la diminution de sa fréquence. Parfois, elle révèle l'infection par le VIH, ce

qui justifie qu'une sérologie soit systématiquement proposée en présence d'une thrombopénie immunologique, après en avoir averti le patient et avec son accord. L'existence d'une thrombopénie périphérique immunologique ne constitue pas un facteur évolutif aggravant de la maladie VIH. Son mécanisme est discuté. Elle pourrait être secondaire à la fixation non spécifique sur la plaquette de complexes immuns qui pourraient contenir des anticorps anti-VIH[140].

D'autres données suggèrent qu'il pourrait exister une réactivité croisée des anticorps dirigés contre une glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la gp 120, et une glycoprotéine de la membrane plaquettaire, la GPIIIa [144].

Le traitement fait appel aux mêmes objectifs que le PTI primaire. Des précautions doivent tout de même, être prise quant à l'instauration de médicaments pouvant encore déprimer l'immunité [146].

#### **8.5. PTI et infection par hépatite virale C**

Les liens éventuels entre l'infection par le VHC et la survenue d'un PTI sont discutés. Dans des études menées principalement dans des populations hispano-américaines ou asiatiques [147, 148], la prévalence de l'infection par le VHC serait plus élevée chez les patients atteints de PTI que celle observée dans la population générale. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les séries européennes [149].

Ces différences pourraient être liées au fait qu'il est difficile, devant une thrombopénie associée à une infection par le VHC, de faire la part de ce qui pourrait être lié à un éventuel mécanisme auto-immun ou à un déficit de production médullaire par défaut de synthèse de thrombopoïétine, à l'importance de la fibrose hépatique ou à une séquestration splénique des plaquettes secondaire à l'hypertension portale [140].

D'autres maladies qui peuvent être associées au PTI ont été décrites dans la littérature, se sont citées dans le Tableau XV ci-dessous :

**Tableau XV: Maladies peuvent être associées à un PTI[4].**

<b>Bactéries</b>	Scarlatine, Coqueluche, infections bactériennes sévères.
<b>Virus</b>	Infections rhinopharyngées aiguës, rubéole, rougeole, varicelle, gastroentérite virale, Oreillons, mononucléose infectieuse (MNI) [150], hépatites A, B[151].
<b>Maladies thyroïdiennes</b>	Maladie de Basedow, thyroïde de Hashimoto[152].
<b>Maladies Hématologiques</b>	Hémopathies lymphoïdes chroniques, Lymphomes Maladie de Biermer, Erythroblastopénie Anémie hémolytique auto-immune (Syndrome d'Evans)...
<b>Autres maladies</b>	Syndrome de Gougerot-Sjögren[153], Sarcoidose[154], Maladie de Crohn[155].

## 9. Evolution et pronostic

### 9.1. Evolution

L'évolution d'un PTI de l'adulte sous sa forme aiguë ou vers sa forme chronique est imprévisible. Néanmoins, on sait que des guérisons spontanées, prolongées ou même définitives peuvent survenir en dehors de tout traitement plusieurs années après le diagnostic du PTI, chez des malades qui ont résisté à tous les traitements proposés. Cette évolution est cependant rare chez l'adulte puisque le plus souvent, la thrombopénie persiste ou s'aggrave[156].

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 [5]:

- **PTI nouvellement diagnostiqué**, appelé également PTI aigu, pour une évolution inférieure à 3 mois.
- **PTI persistant** pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic. Lors de cette période, une rémission spontanée est possible.
- **PTI chronique** pour une durée d'évolution dépassant 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%).

Cette distinction est importante, car pendant la période de 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, permettant ainsi d'éviter le recours à des traitements radicaux et agressifs, en particulier la splénectomie, pendant la première année suivant la date du diagnostic. En revanche, au-delà de cette période, la probabilité d'une guérison spontanée devenant très faible, une escalade thérapeutique est justifiée dans les formes les plus sévères[157].

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

Le comité d'expert a également défini le PTI réfractaire par la persistance d'une thrombopénie inférieure à 30 G/L malgré la réalisation d'une splénectomie, l'adjectif sévère étant réservé aux patients ayant des saignements.

La fréquence des PTI devenant persistants ou chroniques a été estimée à 20% chez l'enfant et 70% chez l'adulte [84]. Les études populationnelles ont confirmé cette évolution. Une numération plaquettaire très basse au diagnostic pourrait être associée à une fréquence moindre de passage à la chronicité [158, 159].

## **9.2. Pronostic**

Le pronostic global du PTI est difficile à établir vu le caractère bénin de la maladie, qui est marqué par la tolérance clinique des thrombopénies même sévères ce qui rend difficile l'appréciation du pronostic global des PTI[156].

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique plus que par la profondeur de la thrombopénie. D'une manière générale la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation) est plus rare qu'au cours des

thrombopénies par insuffisance médullaire et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur[126].

Les patients atteints de PTI ne nécessitent généralement pas de traitement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L, sauf en cas de traitement anti-agrégant ou anticoagulant concomitant ou chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités associées[126].

## **10. Traitement**

Le traitement du PTI a longtemps été basé sur les résultats d'études rétrospectives non contrôlées et sur des avis d'experts. La situation a beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies où plusieurs études prospectives contrôlées ont été publiées [2].

Le traitement de première ligne de PTI nouvellement diagnostiqué est désormais bien codifié et relativement consensuel, il n'en est pas de même pour les traitements de deuxième ligne et la place respective des différents traitements et notamment de la splénectomie, du rituximab et des agonistes des récepteurs TPO reste débattue [160].

D'ailleurs, un consensus international des recommandations de l'American society of hematology et en France, le protocole national de diagnostic et de soins du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (CeReCAI) ont été publiées, basées sur des études evidence-based, pour aider les cliniciens d'adopter une prise en charge adéquate [110, 126].

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

### **10.1. Objectifs du traitement**

Les objectifs du traitement selon les recommandations du CeReCAI sont [126]:

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement ;
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements ;
- Améliorer ou du moins maintenir une qualité de vie la meilleure possible ;
- Maintenir l'insertion familiale, scolaire/socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle;
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive en particulier chez l'enfant.

L'objectif majeur du traitement est d'obtenir un taux optimal de plaquettes (un taux optimal de plaquette est celui qui prévient les saignements chez un patient donné) avec un minimum d'effets secondaires.

Pour quantifier cet objectif, International Working Group (IWG) a précisé des critères, pour mesurer la réponse de la maladie aux différents paliers thérapeutiques[5].

La définition d'une réponse au traitement devrait idéalement refléter les paramètres cliniques importants, y compris le saignement et la qualité de vie, plutôt que de compter exclusivement sur la numération plaquettaire avec des seuils arbitraires.

Néanmoins, le nombre de plaquettes est un moyen de mesure utile, objectif, cliniquement pertinent et facile à comparer durant la quantification d'une réponse thérapeutique.

Une Réponse complète (CR) est définie comme toute numération plaquettaire supérieure à 100 G/L. Une réponse partielle (R) est définie comme toute numération plaquettaire entre 30 et 100 G / L avec dédoublement du nombre de plaquettes initial. Echec thérapeutique (NR) est défini comme toute numération plaquettaire inférieure à 30 G/L ou échec de dédoublement du nombre de plaquettes initial.

La figure suivante (Figure 28) révèle les critères à prendre en considération pour quantifier une réponse thérapeutique selon IWG.

### Proposed criteria for assessing response to ITP treatments

#### Quality of response

- CR: platelet count  $\geq 100 \times 10^9/L$  and absence of bleeding
- R: platelet count  $\geq 30 \times 10^9/L$  and at least 2-fold increase the baseline count and absence of bleeding
- Time to response: time from starting treatment to time of achievement of CR or R†
- NR: platelet count  $< 30 \times 10^9/L$  or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding
- Loss of CR or R: platelet count below  $100 \times 10^9/L$  or bleeding (from CR) or below  $30 \times 10^9/L$  or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding (from R)

#### Timing of assessment of response to ITP treatments

- Variable, depends on the type of treatment

#### Duration of response

- Measured from the achievement of CR or R to loss of CR or R
- Measured as the proportion of the cumulative time spent in CR or R during the period under examination as well as the total time observed from which the proportion is derived

#### Corticosteroid-dependence

- The need for ongoing or repeated doses administration of corticosteroids for at least 2 months to maintain a platelet count at or above  $30 \times 10^9/L$  and/or to avoid bleeding (patients with corticosteroid dependence are considered nonresponders)

#### Supplemental outcomes (whenever possible)

- Bleeding symptoms measured by a validated scale (requires additional studies)
- Health-related quality of life assessment measured by a validated instrument (requires additional studies)

**Figure 28:** Réponse thérapeutique au cours du PTI[5].

## 10.2. Les moyens thérapeutiques

### a. Corticoïdes

La corticothérapie est utilisée comme traitement initial chez l'adulte et l'enfant atteint de PTI. Elle repose sur l'administration de dérivés de synthèse de la cortisone : prédnisone, dexaméthasone et méthylprednisolone[110].

Ces molécules ont une activité immunosuppressive. Elles inhibent de façon rapide l'activité phagocytaire des macrophages spléniques et diminuent secondairement la synthèse des auto-anticorps produits par les cellules B [161].

La corticothérapie est souvent utilisée en première intention au cours de PTI à la posologie de 1 mg/kg/j d'équivalent prédnisone [5, 99, 162]. À cette posologie, une ascension

significative du chiffre de plaquettes est observée au cours de la première semaine, et une normalisation en 7 à 20 jours chez 60 % des patients. Une réponse tardive est plus rare [140].

La corticothérapie est habituellement administrée à pleine dose pendant 3 semaines, puis arrêtée en quelques jours après avoir progressivement diminué la posologie journalière[2].

Il est délétère 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 et la poursuite du traitement au-delà de ce délai expose à des effets secondaires sévères[2].

Une rechute survient fréquemment à l'arrêt de la corticothérapie. Seulement 20 % à 30 % des patients adultes restent en rémission complète à l'arrêt du traitement.

Il a été proposé d'administrer les corticoïdes à plus forte dose, soit par voie orale sous forme de dexaméthasone à la posologie de 40 mg/j pendant 4 jours, soit par voie veineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg/bolus, sans dépasser la dose de 1 g et en répétant les bolus à une ou deux reprises [163, 164]. Ces modes d'administration augmenteraient la fréquence et peut-être la durée de la réponse, mais aucun travail prospectif randomisé ne permet de l'affirmer.

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

Chez l'enfant, afin d'éviter un retard de croissance, on privilégiera une corticothérapie associant une forte posologie et une courte durée de traitement. On peut utiliser le prédnisone (4 mg/kg/j 4 jours en 2 prises/j ou 2 mg/kg/j pendant une semaine puis arrêt sur 2 semaines) ou dexaméthasone per os à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours[165].

#### **b. Les immunoglobulines[103, 126]**

Des immunoglobulines humaines polyvalentes sont utilisées par voie intraveineuse (IgIV). Ces médicaments dérivés du sang sont composés à 97 % d'immunoglobulines G (IgG) et sont préparées à partir de pools de plasma provenant d'un grand nombre de donneurs[166].

Ces immunoglobulines sont utilisées au cours du PTI afin d'en moduler la composante immunitaire. Ils bloquent de façon immédiate les récepteurs Fc des cellules phagocytaires (macrophages) et inhibent la production et/ou la neutralisation d'auto-anticorps[167].

L'efficacité d'un traitement par IgIV s'observe de façon plus rapide que les corticoïdes[168]. Plus de 80% des patients traités répondent dans un délai de 2 à 4 jours et la réponse est maximale entre 4 et 10 jours après la première injection[110].

À J1, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 0.8 à 1 g/kg/jour d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV)[169]. Une seconde perfusion d'IgIV à la dose de 1 g/kg à J3 (soit une dose totale de 2 g/kg) est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance[121]. Toutefois, en cas de syndrome hémorragique grave engageant le pronostic vital ou fonctionnel du patient, la seconde perfusion d'IgIV pourra être administrée dès J2. Contrairement à la corticothérapie, l'administration d'IgIV nécessite une hospitalisation de jour [126, 170].

Il est recommandé d'adapter la posologie des IgIV chez les patients qui présentent des facteurs de risque de mauvaise tolérance rénale des immunoglobulines (patients âgés, fonction rénale perturbée, diabète, obésité, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, insuffisance cardiaque). Dans ces situations, les immunoglobulines seront administrées à faible dose, c'est-à-dire à hauteur de 0,5 g/kg/jour en perfusion IV de 4 à 8 heures pendant 4 jours consécutifs avec surveillance de la fonction rénale du patient[121].

Suite à l'administration d'IgIV, des effets secondaires peuvent apparaître. La plupart d'entre eux, de nature mineure et transitoire, surviennent dans la première heure de la perfusion. Pendant la perfusion d'IgIV, le pouls et la pression artérielle du patient devront être attentivement surveillés : avant le début de la perfusion, puis toutes les 5 minutes pendant la première demi-heure, ensuite toutes les demi-heures pendant les 2 heures suivantes et chaque heure par la suite. La fréquence respiratoire doit également faire l'objet d'une surveillance.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont [171]:

- myalgies, dorsalgies, lombalgies, arthralgies,
- nausées et vomissements,
- sensations d'oppression,
- bronchospasmes,

- frissons et hyperthermie,
- céphalées modérées à sévères.

Ces effets peuvent être prévenus par le ralentissement du débit de perfusion ou par l'administration concomitante de paracétamol.

Plus rarement, des effets secondaires sévères peuvent survenir (réactions allergiques et hypotension, choc anaphylactique, méningite aseptique). Ils surviennent le plus souvent dès la première perfusion et chez des patients ayant des facteurs de risque sous-jacents : patients très jeunes ou très âgés, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, risque thromboembolique accru[172].

Avant d'initier un traitement par IgIV, il est prudent de contrôler la numération formule sanguine, les fonctions rénale et hépatique du patient. Le dosage des immunoglobulines sériques doit aussi être réalisé dans le but d'exclure un déficit en IgA. En effet, chez des sujets qui ont une hypogammaglobulinémie et surtout chez ceux ayant un déficit sélectif en IgA sériques, une réaction anaphylactique est possible à la suite d'une perfusion d'immunoglobulines contenant une petite quantité d'IgA. Dans ce cas précis, l'utilisation de perfusions dépourvues de toutes IgA est vivement recommandée.

Dans certains cas, une insuffisance rénale aiguë peut survenir. Elle est due à la charge élevée de soluté responsable d'un dysfonctionnement tubulaire proximal et est réversible en 10 à 60 jours dans la grande majorité des cas. Il convient cependant d'être prudent et d'adapter la posologie chez les insuffisants rénaux.

Les IgIV ont l'avantage d'agir plus rapidement et d'avoir une fréquence de réponse un peu plus élevée que celle observée avec les corticoïdes. Néanmoins leur efficacité est transitoire. En effet, la numération plaquettaire du patient revient au chiffre plaquettaire initial après 2 à 4 semaines. Il est alors conseillé de mettre en place un traitement d'entretien par 0,4 g/kg d'IgIV toutes les 2 semaines afin de maintenir une numération plaquettaire stable.

De plus, de nombreux patients deviennent progressivement réfractaires aux IgIV et le coût de ces perfusions est élevé. C'est pourquoi l'administration d'IgIV ne peut être prolongée et n'est réservée qu'aux situations où le syndrome hémorragique est important.

Les bolus de méthylprednisolone ont été proposés comme une alternative moins coûteuse. Une étude prospective contrôlée a cependant montré une supériorité des IgIV avec une fréquence de réponse plus élevée, un délai d'obtention de la réponse un peu plus rapide et une durée de réponse plus prolongée[173].

Par ailleurs, il a été démontré que l'addition d'un traitement par prédnisone à la dose d'1mg/kg/jour pendant 18 jours au décours de la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses augmenterait significativement la fréquence et la durée de la réponse [126].

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

Les immunoglobulines anti-D (ou anticorps anti-Rhésus) sont des immunoglobulines spécifiques humaines de type IgG dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains.

L'administration d'Ig anti-D entraînerait une « diversion phagocytaire »,c'est-à-dire une destruction préférentielle par les macrophages spléniques des hématies Rh-positives recouvertes d'anticorps plutôt que des plaquettes opsonisées[174].

L'HAS recommande l'administration intraveineuse d'Ig anti-D à la dose de 75 µg/kg en perfusion intraveineuse unique [126]. Ce choix de posologie se base sur deux études qui ont démontré qu'une perfusion de 75 µg/kg d'Ig anti-D permettait de faire remonter la numération plaquettaire du patient à une vitesse comparable à celle observée lors d'une administration d'IgIV [175, 176].

Les recommandations de l'HAS préconisent l'administration hors-AMM de perfusions d'immunoglobulines anti-D en cas d'impasses thérapeutiques chez des patients adultes qui sont rhésus D positif, non anémiques, non splénectomisés[126].

Les effets indésirables d'Ig anti-D sont par ordre de fréquence :

- **Peu fréquentes** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) : Réaction cutanée, érythème, prurit, céphalées, fièvre, malaise, frissons. Afin de réduire le risque de fièvre/frissons, une prémédication par paracétamol ou corticoïdes (20 mg de prédnisone) est recommandée.

- **Rares ou exceptionnels** ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) : Hypersensibilité, choc anaphylactique, tachycardie, hypotension, dyspnée, nausées, vomissements, arthralgies.
- Une légère anémie hémolytique peut aussi survenir à la suite de la perfusion d'Ig anti-D. Cependant des accidents exceptionnels, mais mortels, d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés, en particulier chez des sujets âgés, ce qui pourrait représenter un frein au développement de ce produit dans cette indication[177].

L'administration d'Ig anti-D est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité et chez des sujets ayant un test de COOMBS direct érythrocytaire positif[178].

Leur utilisation, à un prix inférieur à celui des IgIV polyvalentes, permet de présenter une alternative thérapeutique chez les patients de phénotype érythrocytaire Rhésus positif [140].

La proportion de patients répondeurs à un traitement par immunoglobulines anti-D est similaire à celle de patients traités par IgIV, c'est-à-dire plus de 80%. Le délai de réponse initiale est de 4 à 5 jours et la réponse persiste sur 3 à 4 semaines voire sur quelques mois chez certains patients.

La disponibilité de ces préparations étant actuellement limitée, leur emploi doit être réservé en priorité à la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus fœto-maternelle. Pour contourner cet obstacle, il a été testé dans cette situation un anticorps monoclonal anti-D produit par génie génétique, de disponibilité en théorie illimitée. Les résultats ont été malheureusement décevants, malgré un pouvoir opsonisant satisfaisant de l'anticorps testé [179].

#### **d. La splénectomie**

La rate joue un rôle central dans la physiopathologie du PTI car il s'agit d'un site important de production des auto-anticorps antiplaquettes et du lieu principal de destruction des plaquettes opsonisées. Ces faits expliquent que la splénectomie soit efficace chez 65% des patients [180]. Il est possible de prédire, au moins en partie, son efficacité en réalisant une

scintigraphie avec les plaquettes autologues marquées à l'Indium 111. La splénectomie est d'autant plus efficace que la destruction des plaquettes est localisée dans la rate [181].

D'après les nouvelles recommandations internationales basées sur des avis d'experts, la splénectomie doit être proposée chez l'adulte ayant une thrombopénie < 30 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 [110].

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% [180]. Cette efficacité s'observe très rapidement. En effet, la numération plaquettaire du patient remonte dès la première semaine qui suit l'intervention et est maximale en 15 jours. La remontée rapide des plaquettes dans la première semaine de la splénectomie constitue un facteur de bon pronostic.

Une splénectomie est un acte chirurgical qui peut être réalisé selon deux méthodes distinctes[182]:

- **Une méthode conventionnelle** : la laparotomie. L'intervention s'effectue à ciel ouvert par incision abdominale.
- **Une méthode « mini-invasive »** : la laparoscopie. L'intervention s'effectue par de petites incisions.

Dès que possible les chirurgiens se tournent vers la laparoscopie. la plupart des séries rétrospectives montre qu'il y a de nombreux avantages à cette approche : moins de douleur post-opératoire, une courte durée d'hospitalisation, une reprise plus rapide de l'alimentation et du transit et une récupération plus rapide[182, 183].

Par ailleurs, le chirurgien recherchera par principe une rate accessoire (tissus spléniques résiduels), présente dans 10 à 20% des cas et pouvant être à l'origine d'un risque de rechute[102].

La splénectomie est une stratégie thérapeutique qui a un taux d'efficacité élevé. Cependant, elle expose le patient à un risque d'infections sévères (pouvant être mortelles).

Chez un patient splénectomisé, la mortalité par infection est 50 à 100 fois supérieure à celle d'un patient non splénectomisé. Bien que les infections surviennent en général dans les premières années qui suivent l'intervention, les patients splénectomisés sont considérés à vie comme étant des patients à risque.

Les germes à craindre sont *Streptococcus pneumoniae* (dans 50 à 80% des cas), *Hæmophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* qui sont des agents pathogènes encapsulés responsables de graves infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient et entraîner le décès de celui-ci en quelques heures.

Donc, certaines précautions sont nécessaires avant la splénectomie, comme la prévention des infections qui se base sur trois mesures qui sont :

*d.1. La vaccination :*

- **anti-pneumococcique** : doit idéalement débiter 15 jours avant la splénectomie si celle-ci est programmée. Si la splénectomie s'effectue en urgence, le vaccin anti-pneumococcique doit être administré dans les 15 jours à 6 semaines qui suivent l'intervention[184].
- La **vaccination anti-hæmophilus B** est normalement prévue dans le Programme national de vaccination, mais des études indiquent l'administration de ce vaccin indépendamment de l'histoire vaccinal des patients [185]. On recommande toute fois cette vaccination 15 jours avant la splénectomie avec un rappel tous les 10 ans.
- Tous les patients prévus pour splénectomie doivent recevoir une dose de **vaccin anti-méningocoque** au moins 2 semaines avant la chirurgie pour optimiser la réponse immunitaire. si pas possible de respecter ce calendrier, il est recommandé d'effectuer la vaccination durant les 2 semaines après la chirurgie avec un rappel tous les 5 ans.[185].

*d.2. L'antibioprophylaxie anti-pneumococcique :*

Même si une antibioprophylaxie est systématiquement indiquée chez l'enfant, elle reste discutée chez l'adulte. En effet, chez l'adulte le niveau de preuve de son efficacité est moindre mais compte tenu des données épidémiologiques et de la diminution du risque infectieux en cas de bonne observance, l'antibioprophylaxie reste recommandée[186].

Cette antibioprophylaxie repose sur l'utilisation de pénicilline V. Cette molécule à spectre étroit, qui dispose depuis 2001 d'une AMM pour « Patients splénectomisé, drépanocytaires majeurs et les autres aspléniques fonctionnels », est administrée dès le lendemain de la splénectomie et à la dose de :

- 1 000 000 d'UI matin et soir pendant 2 à 3 ans chez l'adulte (voire à vie) ;
- 50 000 UI/kg/jour en 2 prises chez l'enfant, chez qui la prescription de pénicilline V est plus longue et dépend en pratique de l'âge auquel la splénectomie est réalisée.

L'antibioprophylaxie devra couvrir la période de l'enfance voire de l'adolescence dans certains cas chez l'enfant et au moins 2 ans chez l'adulte [187].

L'administration de pénicilline V a un effet significatif sur la morbidité et la mortalité des patients puisqu'elle diminue de 84% les infections à pneumocoque dans les années qui suivent la splénectomie [188].

*d.3. Prévention des thromboses.*

Le risque de thrombose au décours de la splénectomie a été mal évalué. La réelle incidence des complications thrombotiques est mal connue, leur physiopathologie reste débattue, Une des hypothèses avancées pour expliquer la majoration du risque thrombotique après splénectomie est la perte du rôle de filtre de la rate comme le suggèrent les études ayant montré dans cette situation une augmentation de la quantité de microparticules circulantes d'origine plaquettaires et érythrocytaires ayant des propriétés pro-thrombotiques [189]. Une thromboprophylaxie postopératoire est nécessaire[110].

Chez les patients âgés ou fragiles chez qui la splénectomie risque d'être compliquée, une irradiation splénique [190] ou une embolisation de l'artère splénique [191] ont été proposées comme alternative. Des travaux supplémentaires sont indispensables pour confirmer l'intérêt de ces approches thérapeutiques.

Il est nécessaire d'informer les patients sur le risque potentiel de complications, notamment infectieuses, afin de les prévenir et les sensibiliser (éducation, antibiothérapie, vaccinations courantes et importance de la recherche vaccinale)[192].

Cependant, il existe un risque de rechutes dans 20 % des cas [110, 193]. Ces rechutes s'observent souvent dans les six semaines qui suivent l'intervention voire dans la première année, et sont d'autant plus fréquentes que la remontée de plaquettes dans les quinze premiers jours post-opératoires a été minime. Cette rechute est parfois liée à la présence d'une rate accessoire laissée en place pendant l'intervention et devenue hyperplasique [194]. Sa présence peut être suspectée du fait de la présence de corps de Jolly sur les frottis sanguins, et sera confirmée par les épreuves isotopiques et/ou la tomographie. L'ablation de la rate accessoire ne permet pas toujours d'obtenir la correction de la thrombopénie [140].

#### e. Rituximab

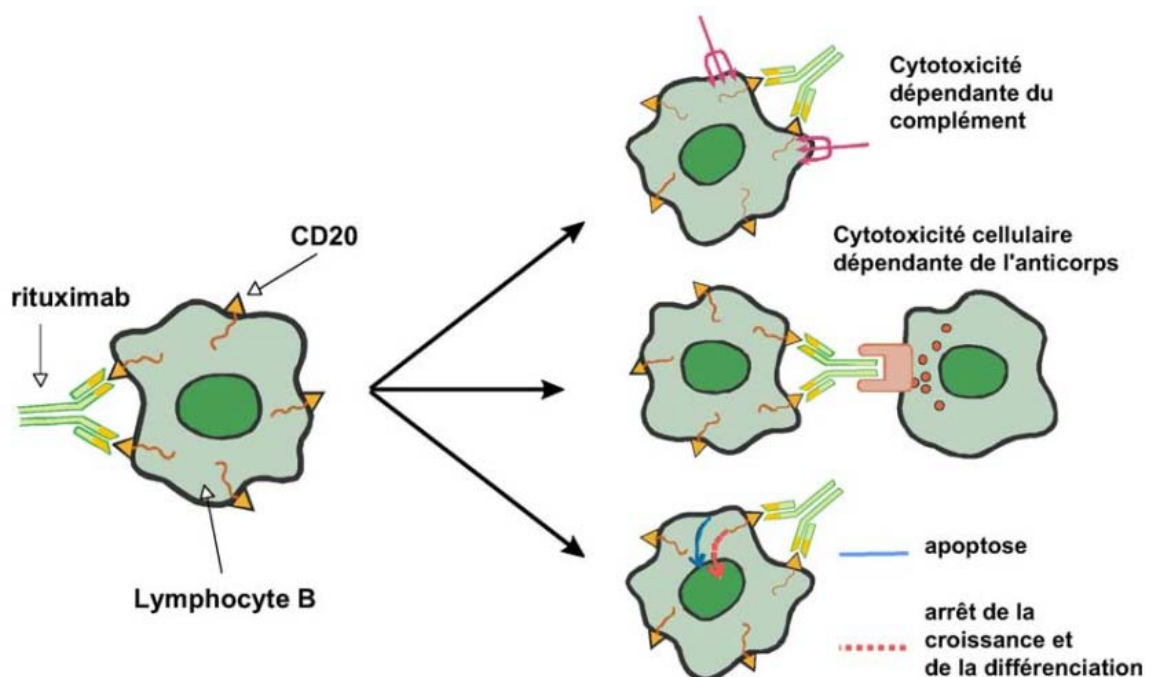
Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) anti-CD20 utilisé en hématologie. Il se lie, de façon spécifique grâce au fragment Fab à l'antigène transmembranaire CD20 présent sur les lymphocytes pré-B et lymphocytes B matures.

Le mode d'action du rituximab (Figure 29) est multiple [195]:

- il induit l'**apoptose** par la voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant l'activation de la Caspase 3 ;
- il agit également par **cytotoxicité dépendante du complément** : cette lyse par le complément est immédiate et permet sans doute d'expliquer les effets indésirables immédiats après certaines perfusions ;

- la **cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante** ou ADCC est le troisième mécanisme d'action du rituximab. La destruction cellulaire se fait alors par l'intermédiaire des cellules tels les macrophages et les cellules NK. La réponse au rituximab est d'ailleurs dépendante du polymorphisme des récepteurs au complément.

Enfin, il est probable que d'autres mécanismes interviennent aussi : inhibition de cellules cytotoxiques par fixation non spécifique sur les récepteurs Fc et action prolongée sur les mécanismes d'activation de la cellule entraînant une anergie[196].



**Figure 29: Mécanisme d'action du Rituximab[195].**

Le 1er avril 2008, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) accorde au rituximab un protocole temporaire de traitement (PTT) dans le cadre d'un purpura thrombopénique immunologique sévère (plaquettes < 30 G/L) en cas de contre-indication, échec ou rechute aux corticoïdes et/ ou IgIV, et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie[102].

Le schéma thérapeutique initial était de 4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines[23]. Il a été démontré chez l'adulte que

l'administration de deux injections à 14 jours d'intervalle d'une dose fixe de 1000 mg indépendante du poids était aussi efficace et bien tolérée [197].

Ce traitement permet d'obtenir une réponse initiale rapide dans un délai de 2 à 8 semaines dans 60% des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie. Les rechutes sont fréquentes avec un taux de réponse de 40% à 2 ans et 15 à 20% à 5 ans [198, 199]. Il n'existe pas de critère prédictif de réponse suffisamment solide pour sélectionner les malades qui pourraient bénéficier en priorité de ce traitement.

En l'absence de réponse, il a été démontré qu'il n'y a pas d'intérêt à administrer une nouvelle cure de rituximab. En revanche, en cas de rechute après une réponse initiale, une nouvelle cure de rituximab permet d'obtenir la même durée de réponse dans 70% des cas. Une nouvelle cure peut donc être envisagée mais il faut souligner qu'en l'absence de données sur la sécurité d'emploi du rituximab en cas de cures itératives au cours du PTI, cette stratégie ne doit être proposée que dans des situations particulières telles qu'un patient réfractaire aux autres traitements de seconde ligne ou chez qui la présence de comorbidités contre-indiquent d'autres traitements.

Les effets secondaires liés à l'administration de rituximab selon PNDS sont[126] :

- Pendant l'administration du produit, un risque allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance rapprochée pendant au moins 6 à 8 heures après la perfusion, Ce risque est partiellement prévenu par l'administration d'une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse qui en l'absence de contre-indication doit être systématique, en particulier lors de la première injection. Il existe également au décours de la perfusion du médicament un risque rare de maladie sérique.
- Un risque non évalué mais probablement très faible de tératogénicité justifie la mise en place d'une contraception orale tout au long du traitement et en théorie pendant 12 mois après son arrêt.

- Le risque de neutropénie retardée habituellement transitoire et non symptomatique. Ce risque est très rare lors que le rituximab est utilisé au cours des maladies auto-immunes.
- Un risque infectieux faible mais nécessitant un suivi post-thérapeutique prolongé. Il existe un risque de répllication virale chez les patients porteur du virus de l'hépatite B chez qui ce traitement est contre-indiqué. La vérification du statut sérologique vis-à-vis du virus de l'hépatite B est donc nécessaire avant traitement. Un traitement antiviral préventif est conseillé quand le patient est porteur d'anticorps anti-HBs.
- Des hypogammaglobulinémies prolongées parfois retardées de plusieurs années après l'injection pouvant être en rapport avec un déficit immunitaire commun variable ou chez l'enfant avec un ALPS (auto-immune lymphoproliférative syndrome) révélé par l'injection de rituximab.

Il est recommandé de réaliser de manière annuelle et pendante plusieurs années après l'administration du produit une électrophorèse des protides ou un dosage pondéral des immunoglobulines.

Si ce traitement est administré chez un patient non splénectomisé, il est nécessaire de vacciner le patient avant le traitement par anti-CD20 avec le vaccin anti-pneumocoque. On associer a une vaccination contre l'*Hæmophilus influenzae* (ACT-HIB) et contre les différents sérotypes de méningocoques chez les sujets jeunes. Les vaccins viraux vivants sont contre-indiqués au cours du traitement par rituximab[109].

L'administration de rituximab est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines, de déficit immunitaire, d'infection sévère évolutives, d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée.

Chez l'enfant, les données d'équilibre bénéfiques/risques sont comparables. Il est recommandé de compléter le bilan immunitaire, en milieu spécialisé, à la recherche d'un déficit

immunitaire primitif, avant de commencer un traitement par rituximab. Le schéma thérapeutique habituel reste de 4 perfusions de 375mg/m<sup>2</sup> à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines mais comme chez l'adulte, pour les grands enfants de plus de 40kg, un schéma de 1000mg en 2 injections à 14 jours d'intervalle, peut être proposé. Une substitution par IgIV peut être nécessaire pendant quelques mois en cas de survenue d'une hypogammaglobulinémie profonde secondaire qui devra systématiquement être recherchée et qui peut révéler un déficit immunitaire primitif sous-jacent (ALPS, autre...)[126].

#### **f. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine**

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI et en particulier la mise en évidence d'une production médullaire inadaptée a conduit au développement de molécules visant à augmenter la production médullaire de plaquettes [2].

Elles constituent une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement du PTI puisqu'ils sont les seuls à cibler le défaut de production plaquettaire, tous les autres traitements ciblant le phénomène de destruction périphérique des plaquettes par le système auto-immun.

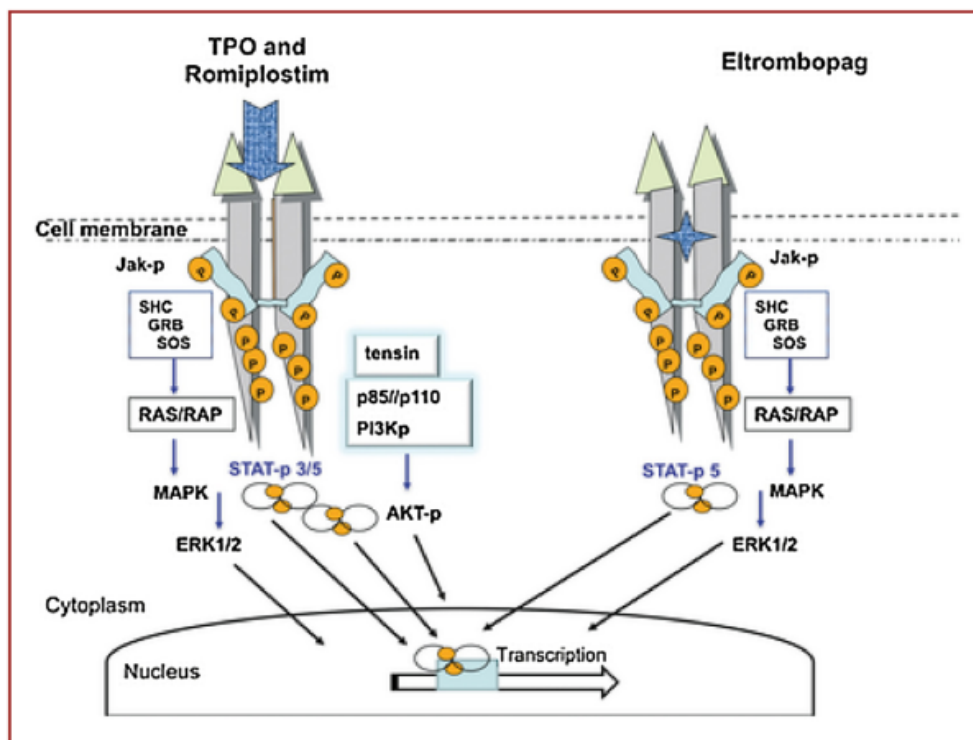
Grâce au développement des biotechnologies, aux nouvelles informations obtenues sur la physiopathologie du PTI et l'action physiologique de la TPO, deux molécules ont été commercialisées en 2009 et 2010, il s'agit du romiplostim et d'eltrombopag. Elles ne présentent pas d'homologie de structure avec la TPO, ce qui permet d'éviter le risque de survenue d'anticorps anti-TPO qui avait été noté avec la TPO recombinante. Cependant, elles se lient à son récepteur et l'activent. Ceci stimule le développement des mégacaryocytes et la production de plaquettes, et permet ainsi de compenser l'excès de destruction périphérique des plaquettes[200].

Le romiplostim est un oligopeptide de synthèse (4 éléments) couplé au fragment Fc des immunoglobulines (peptibody), produite à partir de cellules de la bactérie *Escherichia coli*, et agit par compétition avec la TPO. Il est administré par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire à la posologie de 1 à 10 µg/kg/j. Il a obtenu l'AMM européenne le 04/02/2009 chez l'adulte et les études sont en cours pour les enfants, et est commercialisé en France depuis le 18/05/2009[34].

L'eltrombopag est une molécule interagissant avec le domaine transmembranaire du TPO–Rhumain. Il est administré par voie orale de façon quotidienne, à la posologie de 25, 50 ou 75 mg. Il a obtenu l'AMM européenne le 11/03/2010 chez l'adulte et chez l'enfant  $\geq 1$  an en 2016, et est commercialisé en France depuis le 01/06/2010[34].

Les deux médicaments activent le récepteur de la TPO et des cascades de signalisation similaires mais non identiques à celles de la thrombopoïétine endogène permettant la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des précurseurs de la moelle osseuse (figure30).

Des études d'efficacité et de tolérance de phase III, randomisées en double insu (versus placebo), ont inclus depuis 2008 plus de 1000 patients adultes [201, 202]. Romiplostim et eltrombopag ont obtenu une AMM chez l'adulte splénectomisé présentant un PTI chronique réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Ils peuvent être envisagés comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

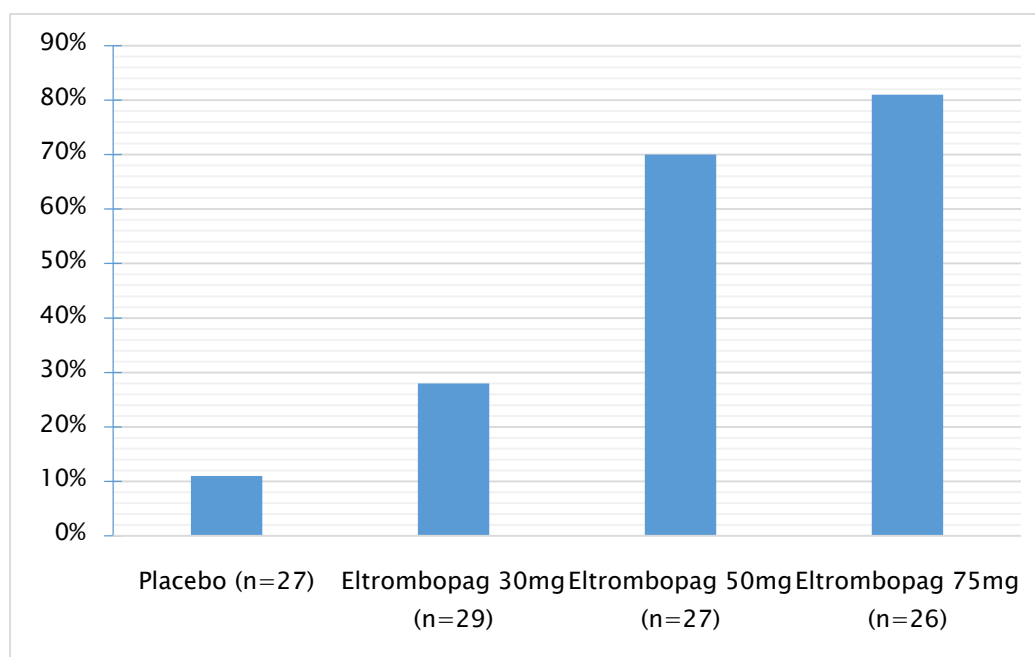


**Figure 30:** Représentation schématique des voies de signalisation liées à l'activation du récepteur à la thrombopoïétine[34].

En cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'un des produits, une étude rétrospective a été conduite en France et portant sur une cinquantaine de malades montre qu'un changement d'agoniste est pertinent en cas d'échec ou d'intolérance après l'essai d'un premier agoniste avec une probabilité importante de réponse lorsqu'un deuxième agoniste est testé [203].

Une étude de phase II internationale, randomisée, en double aveugle a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration de doses croissantes d'eltrombopag (30 mg, 50 mg et 75 mg) une fois par jour versus placebo pendant 6 semaines chez des patients adultes précédemment traités pour un PTI chronique [204].

Au terme de cette étude, la proportion de patients répondeurs était plus importante pour l'administration de 75 mg d'eltrombopag (81%), contre 70% pour l'administration de 50 mg, 28 % pour l'administration de 30 mg versus 11% pour l'administration du placebo (figure 31).



**Figure 31 :** Proportion de patients répondeurs à des doses croissantes d'eltrombopag.

La proportion de patients présentant au moins un effet indésirable au cours de l'étude était, quant à elle, plus élevée pour l'administration de 75 mg d'eltrombopag contre 47% pour l'administration de 50 mg et 30 mg versus 59% pour l'administration du placebo.

Sur la base de ces résultats (efficacité et tolérance), la dose de 50 mg d'eltrombopag a été retenue comme dose initiale à administrer une fois par jour par voie orale chez la plupart des patients.

Les comprimés d'eltrombopag doivent être pris au moins 4h avant ou après la prise de produits tels que des antiacides, produits laitiers et compléments alimentaires contenant des cations polyvalents (fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium, zinc)[205].

L'objectif d'un traitement par eltrombopag est de maintenir la numération plaquettaire du patient au-dessus de 50 G/L. C'est pourquoi après la période d'initiation du traitement à 50 mg per os une fois par jour, la posologie d'eltrombopag sera adaptée (augmentée ou diminuée) toutes les 2 semaines (voire 3 si le patient est insuffisant hépatique) en fonction de la numération plaquettaire du patient. Ce délai de 2 ou 3 semaines correspond à la période nécessaire pour évaluer l'effet d'eltrombopag sur la réponse plaquettaire du patient avant d'envisager une adaptation posologique [205].

L'administration d'eltrombopag sera aussi arrêtée si la numération plaquettaire du patient n'augmente pas de façon suffisante après 4 semaines de traitement à 75 mg/jour d'eltrombopag[34].

Les agonistes de la TPO peuvent entraîner des dépôts réticuliniques médullaires mais les dernières données sont rassurantes, cette complication apparaissant rare et réversible à l'arrêt du traitement[206]. Parmi les effets secondaires fréquemment observés, on trouve également les céphalées, arthralgies, myalgies, constipation, cataracte, prurit, asthénie et rhinite[205].

L'administration d'eltrombopag est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, chez la femme enceinte ou allaitante et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Son utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère en raison des risques non négligeables de thrombose veineuse portale [207, 208]. Des précautions d'emploi sont aussi nécessaires en cas d'évènements thrombo-emboliques. Dans ces deux cas précis, un rapport Bénéfice/Risque doit être évalué avant toute administration.

Outre les incertitudes qui demeurent sur la tolérance à très long terme de ces produits en cas d'utilisation très prolongée, plusieurs éléments limitent leur utilisation à large échelle. On

soulignera d'une part leur coût particulièrement élevé. Un autre élément limitant tient à leur effet purement « suspensif », une rechute du nombre de plaquettes survenant dans la grande majorité des cas dans les 10 jours après l'interruption du traitement. Dans de rares cas, les agonistes de la TPO pourraient cependant induire une « tolérance immunologique » et entraîner une rémission durable de la maladie en favorisant l'expansion de populations de LT régulateurs[209].

Chez l'enfant, les données en terme de rapport bénéfice/risque actuellement disponibles sont comparables à celle observées chez l'adulte mais l'utilisation des agonistes du récepteur de la TPO doit être validée en RCP et être réservée à l'échec d'une ou deux lignes de traitements préalables, et être limitée dans le temps[126].

#### **g. Les immunosuppresseurs**

Habituellement prescrits pour prévenir un rejet de greffe ou pour traiter des maladies auto-immunes et inflammatoires, les agents immunosuppresseurs peuvent être prescrits en dernier recours uniquement chez des patients adultes présentant un PTI chronique sévère réfractaire aux deux premières lignes de traitements. La réponse observée est équivalente selon les molécules, et pouvant atteindre 50 % des cas. Leurs utilisations est réduite depuis l'avènement des agonistes de la TPO[140, 210].

Ils agissent principalement en diminuant la production des anticorps. Du fait de leur oncogénicité potentielle et des risques infectieux liés à l'immunosuppression, leur utilisation au cours du PTI doit être exceptionnelle, en particulier chez les sujets jeunes [99, 211].

Une rechute est très fréquente à l'arrêt du traitement et la toxicité neurologique périphérique est un frein à une utilisation prolongée, en particulier chez le sujet âgé [140].

- **Azathioprine:** Agent immunosuppresseur, il est utilisé habituellement dans la prévention du rejet de greffe et dans les différentes maladies auto-immunes et inflammatoires. La dose habituelle est de 2mg/kg/jour. L'efficacité de ce traitement est lente, ce qui nécessite de le poursuivre au moins 3 à 6 mois avant de conclure à un échec. Son utilisation relève d'un avis spécialisé. L'azathioprine a l'AMM dans le PTI de l'enfant et de

l'adulte. Chez l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. Chez l'enfant, un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé (polymorphisme de la TPMT, 6TGN et 6MMP). La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif[109, 126].

- **Cyclophosphamide:** Agent alkylant puissant causant de nombreux effets indésirables avec en particulier un rôle carcinogène clairement démontré au niveau vésical, mais également un effet leucémogène à long terme, un risque de myélo-suppression et un risque d'aménorrhée ou d'azoospermie définitives qui rendent son utilisation difficile chez les sujets jeunes[212]. Son utilisation relève donc d'un avis spécialisé et doit être réservée aux rares formes de PTI sévères réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne. Les risques oncologiques contre-indiquent ce médicament chez l'enfant sauf au cours des très rares formes très sévères résistantes aux autres traitements. Ce médicament est utilisé hors AMM[126, 212].
- **Ciclosporine A:** La ciclosporine A est utilisée à la dose de 2,5 à 4mg/kg/jour au cours du PTI, soit seule, soit en association avec la prédnisone. Chez l'adulte, la sévérité des effets secondaires potentiels (HTA, insuffisance rénale, nombreuses interactions médicamenteuses) incite à réserver ce traitement aux patients réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne, et après avis spécialisé. Chez l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. Un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé. la durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif[126, 213].
- **Les alcaloïdes de la pervenche rose :** administrés sur une courte période, sont habituellement bien tolérés avec néanmoins un risque de syndrome abdominal douloureux, une alopecie et une neutropénie[214, 215]. Ils agissent comme des poisons fusoriaux :
  - La Vincristine : jusqu'à 2 mg/dose en IV.
  - La Vinblastine : Avec une dose de 0,1 mg/kg/dose en IV.

Des résultats intéressants ont également été rapportés avec le mycophénolate mofétil, dont le mode d'action est proche de celui de l'azathioprine [216, 217]. Ainsi les polychimiothérapies contenant du cyclophosphamide ou l'association de plusieurs immunosuppresseurs ont été également proposées [218].

Le tableau qui suit, s'appuie sur l'International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia et met en évidence le taux d'efficacité des différents agents immunosuppresseurs qui peuvent être administrés en seconde ligne de traitement d'un PTI chronique et réfractaire [110].

**Tableau XVI: Taux d'efficacité des immunosuppresseurs au cours du PTI.**

AZATHIOPRINE	VINCRIStINE	CYCLOPHOSPHAMIDE	CICLOSPORINE A	MYCOPHENOLATE MOFETIL
Réponse lente. Il faut poursuivre le traitement au moins 3 à 6 mois avant de pouvoir conclure à un échec [126]. Réponse complète chez 45% des patients de l'étude [219].	Réponse rapide mais courte. Augmentation variable et transitoire de la numération plaquettaire chez 2/3 des patients après 5 à 7 jours de traitement [220]. En l'absence de réponse après 3 à 6 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement.	Réponse variable 24% à 85% des patients sont répondeurs en dans un délai d'1 à 16 semaines [221, 222].	50% à 80% des patients sont répondeurs dans un délai de 3 à 4 semaines. Réponse complète chez 42% des patients de l'étude [223].	Plus de 75% des patients sont répondeurs dans un délai de 4 à 6 semaines. Réponse complète chez plus de 45% des patients de l'étude [217].

#### **h. Danazol**

Le danazol est une molécule anti-gonadotrope de synthèse (dérivé de l'éthistérone ou 17 a-éthynyl-testostérone) qui a une activité androgénique et anabolisante modérée et qui est dénuée de propriétés oestrogéniques et progestatives. Une fois administré, le danazol agit par modulation de l'expression des récepteurs Fc des macrophages et par modification des sous-populations lymphocytaires [224].

Dans les années 80, des études ont démontré l'efficacité d'un traitement par danazol chez des patients atteints de PTI réfractaire aux traitements de première ligne (notamment aux corticoïdes)[225, 226]. En 2004, une autre étude a été menée chez des patients atteints de PTI réfractaire à la première ligne de traitement (corticoïdes) et présentant des contre-indications à la splénectomie [227]. Dans cette étude, une réponse complète ou partielle au traitement par danazol a été enregistrée chez 60 à 67% des patients (remontée de la numération plaquettaire au-dessus de 50 G/L sur une période supérieure à 2 mois) et dans un délai de 3 à 6 mois.

Ce traitement de fond peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie. Il serait plus efficace chez le sujet âgé [228], et nécessite d'être administré de façon prolongée (jusqu'à 1 an) avant de conclure à son inefficacité. Il est utilisé avec une posologie de 200 mg/j à ajuster, à condition de ne pas dépasser 400 mg/j[110, 126].

Les effets secondaires fréquents de danazol sont[229] :

- **Effets androgéniques** : Troubles du cycle menstruel, hémorragies inter-menstruelles, aménorrhées, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, irritation vaginale, Acné, prise de poids, séborrhée, hirsutisme, chute de cheveux, modification du timbre de la voix, augmentation de l'appétit.
- **Autres troubles endocriniens et métaboliques** : Augmentation de la résistance à l'insuline et une élévation du glucagon plasmatique, intolérance au glucose, Augmentation du LDL cholestérol, diminution du HDL cholestérol.
- **Effets sur le système nerveux central** : Labilité émotionnelle, anxiété, humeur dépressive, nervosité, céphalées.
- **Effets hépato-pancréatiques** : Augmentation des taux de transaminases sériques, pancréatite, Toxicité hépatique.

On peut noter aussi des effets secondaires rares sur le système cardio-vasculaire (Hypertension, palpitations, tachycardie et infarctus du myocarde), des accidents thrombotiques, Nausées, dyspepsies, asthénie.

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'adénome de prostate ou de cancer de prostate, chez la femme enceinte et allaitante. En cas de toxicité hépatique surtout si utilisation prolongée.

Un rôle carcinogène hépatique a en effet été suspecté mais non formellement démontré[230]. Il peut avoir un effet virilisant très gênant, en particulier chez l'enfant (y compris le petit garçon) et chez la femme jeune. Enfin il peut entraîner des accidents thrombotiques[126].

#### **i. Dapsone**

La dapsone est un sulfamide anti-lépreux qui agirait au cours du PTI par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Il entraîne en effet une hémolyse modérée à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps. Elle agirait également par un effet immuno-modulateur via l'IL8[231].

Le délai d'action est habituellement de 2 à 3 semaines. A l'instar du danazol, Il peut s'agir d'une solution d'attente après échec d'un traitement de première ligne avant d'envisager une éventuelle splénectomie. Il a néanmoins peu de chance d'être efficace chez des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire à la splénectomie. En cas de réponse, le maintien d'une faible dose permet parfois d'obtenir des réponses très prolongées [110, 126].

En 2008, une étude de phase III a été menée chez des patients atteints de PTI réfractaires à la première ligne de traitement (corticoïdes). Dans cette étude, les patients ont reçu quotidiennement 100 mg de dapsone sur une période de 30 jours au minimum avant que la splénectomie ne soit considérée. Au terme de cette étude, une réponse à la dapsone a été enregistrée chez plus de 50% des patients (remontée de la numération plaquettaire au-dessus de 50 G/L) dans un délai de 2 à 3 semaines [121]. Une fois l'efficacité observée, la dose quotidienne de dapsone est réduite à 50 mg. Ce schéma d'administration permet d'obtenir une réponse prolongée au traitement chez 2/3 des patients [110, 232].

La dose habituelle est chez l'adulte ou le grand enfant d'un comprimé à 100 mg/jour. Cette posologie sera réduite à 50 mg par jour en traitement d'entretien dès lors qu'une réponse au traitement est observée. Le patient doit être averti du risque d'allergie inhérent à cette famille médicamenteuse survenant habituellement en début de traitement et impliquant l'arrêt immédiat en cas de fièvre, prurit, rash cutané, sensation de malaise anormal. Le pronostic est très favorable dès lors que l'arrêt du traitement est rapide. La co-prescription initiale d'une courte corticothérapie en début de traitement limiterait le risque d'accident d'hypersensibilité grave[126, 232].

Les effets indésirables de dapsonne sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau XVII: Effets secondaires de dapsonne[233].**

Adverse reactions to Dapsone		
System	Manifestations	Mechanisms
<b>Systemic</b>		
• *DHS	Dermatitis, hepatitis	Idiosyncratic
• **DRESS syndrome	Dermatitis, eosinophilia	Idiosyncratic
• Nonspecific	Nausea, headache, dizzy Weakness/fatigue	Predictable
<b>Hematological</b>	Hemolytic anemia	Predictable (G6PDD)
	Methemoglobinemia	Predictable
<b>Neurological</b>	Peripheral neuropathy	Predictable
<b>Dermatological</b>	Stevens-Johnson Syndrome	Idiosyncratic
	Toxic epidermal necrolysis	Idiosyncratic
<b>Hepatic</b>	Colestasis, hepatitis	Idiosyncratic
<b>Renal</b>	Nephritis	Idiosyncratic
<b>Pulmonary</b>	Pneumonitis, ***PIE	Idiosyncratic
<b>Thyroid</b>	Hypothyroidism	Idiosyncratic

DHS = dapsonne hypersensitivity syndrome, DRESS = drug rash, eosinophilia and systemic symptoms, PIE = pulmonary infiltration with eosinophilia

Le syndrome d'hypersensibilité au dapsonne (DHS) est un effet secondaire rare dont la prévalence et les facteurs de risque sont mal connus. C'est une réaction d'hypersensibilité tardive qui apparaît environ six semaines après le début du traitement par dapsonne. Il se manifeste cliniquement par une hyperthermie, un exanthème maculo-papuleux, des adénopathies, une atteinte hépatique mixte, et est souvent associé à un syndrome mononucléosique et une hyperéosinophilie. Ce syndrome est rapidement réversible sans séquelle à l'arrêt du traitement. Il existe cependant de rares cas mortels (10 %) et imputables à une atteinte viscérale multiple [234]. Il a été récemment démontré l'existence d'une

prédisposition génétique au DHS en lien avec l'HLA B13:01, principalement présente dans les populations asiatiques[235].



**Figure 32:** Le syndrome d'hypersensibilité au dapsons (DHS)[236].

Contre-indications de dapsons [237]:

- **Absolues** : hypersensibilité à la dapsons ou à la sulfapyridine ; méthémoglobinémie sévère ; déficit en méthémoglobine réductase ; insuffisances coronaire, cardiaque ou respiratoire (limitant la tolérance à l'anémie et à la méthémoglobinémie) ; accident vasculaire cérébral ischémique ; anémie sévère ; porphyries.
- **Relatives** : médicaments hématotoxiques ; insuffisance hépatique ou rénale (diminuer la dose initiale de dapsons) ; déficit en glutathion réductase ; déficit en G6PD ; hémossidérose primitive ou secondaire (risque d'aggravation par l'hémolyse chronique et l'apport d'oxalate de fer) ; affection psychiatrique sévère.

#### j. La Transfusion de plaquettes [126, 238]

Les transfusions de plaquettes sont habituellement jugées comme peu ou pas efficaces au cours du PTI car les plaquettes transfusées sont détruites en quelques heures et le rendement transfusionnel à 24h est le plus souvent nul.

Elles sont cependant formellement indiquées dans les situations d'urgence vitale car elles peuvent avoir un effet hémostatique immédiat, surtout lorsqu'elles sont administrées en association avec les corticoïdes et les IgIV, et ce même en l'absence d'augmentation significative du chiffre de plaquettes[238].

Il est indiqué de répéter les transfusions de plaquettes toutes les 8h tant que le seuil de plaquettes n'est pas atteint. Ce seuil est à discuter au cas par cas avec le spécialiste et est variable selon les situations. Par exemple, en cas de saignement intracérébral, les transfusions de plaquettes visent à obtenir un seuil de 100 G/L jusqu'à stabilisation clinique et de 50 G/L jusqu'à stabilisation de l'imagerie. Ce seuil pourra être diminué à 50 G/L en cas de saignement digestif ou gynécologique.

Même en l'absence de rendement transfusionnel, le maintien des transfusions de plaquettes est indiqué dès lorsque le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu en vu d'obtenir un effet hémostatique.

#### **k. L'autogreffe de la moelle osseuse**

L'autogreffe de moelle consiste à administrer de fortes doses de cyclophosphamide après recueil de cellules souches CD34+ qui seront réinjectées après la chimiothérapie. Le taux d'efficacité est d'environ 45 % sur de petites séries, avec des longues rémissions, mais avec la possibilité de survenue d'accidents infectieux fatals, hémorragie cérébrale [110, 239, 240].

#### **l. Traitements adjuvants :**

- **L'acide tranexamique** [126, 241]: Cet agent hémostatique peut-être utile, notamment en cas de règles abondantes ou détartrage dentaire chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L. chez l'adulte : la dose est selon les cas à traiter de 2 à 4 g/24h à répartir en 2 ou 3 prises soit 4 à 8 comprimés par jour Par voie orale. Chez l'enfant, la dose est de l'ordre de 20 mg/kg/jour en 2 à 3 prises.
- **Acétate de desmopressine**[126]: Il permettrait de diminuer les saignements muqueux. Il est nécessaire d'avoir au préalable éliminé une maladie de Willebrand de type IIb.

### **10.3. Indications thérapeutiques [110, 126]:**

#### **a. Abstention thérapeutique avec une surveillance clinique et biologique**

Chez l'enfant comme chez l'adulte, en cas de thrombopénie modérée (plaquettes > 30 G/L) et asymptomatique, les patients atteints de PTI n'ont habituellement pas besoin d'être traités. Il peut néanmoins être utile de proposer un traitement court par corticoïdes au moment du diagnostic, même lorsque la thrombopénie est supérieure à 30 G/L, car une réponse significative (doublement du chiffre de plaquettes) est un argument fort en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie et il peut être utile de connaître ultérieurement la réponse du malade aux corticoïdes lors de la survenue d'une complication hémorragique.

Cette valeur peut être diminuée à un seuil à définir au cas par cas par le médecin spécialiste dès lorsqu'il n'existe pas de comorbidité ou d'activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme en particulier chez l'enfant où une thrombopénie profonde entre 10 et 30 G/L est le plus souvent peu symptomatique. Une telle abstention thérapeutique est d'autant plus facile à adopter que le patient répond aux corticoïdes et/ou à un traitement par IgIV, ces traitements pouvant alors être transitoirement administrés en cas de survenue d'une complication hémorragique ou pour faire remonter transitoirement les plaquettes avant un acte invasif. Un recul suffisant pour apprécier la tendance hémorragique du patient concerné peut aussi aider à limiter les interventions thérapeutiques.

Ce seuil peut être au contraire augmenté à 50G/L (ou à un seuil à définir par le médecin spécialiste) en cas de :

- Comorbidité en particulier celles majorant le risque d'accident hémorragique (insuffisance rénale, HTA mal équilibrée, malformation vasculaire connue, etc...);
- Prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant);
- en cas de nécessité d'acte chirurgical;
- en fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement ;
- chez le sujet âgé, notamment après l'âge de 70 ans.

Ce tableau résume les recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes chirurgicaux :

**Tableau XVIII: Les recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes chirurgicaux[126].**

Détartrage dentaire	≥ 20–30 G/L
Extractions dentaires	≥ 30 à 50 G/L
Anesthésie dentaire régionale	≥ 30 G/L
Chirurgie mineure	≥ 50 G/L
Chirurgie majeure	≥ 80 G/L
Neurochirurgie majeure et chirurgie de la chambre postérieure de l'œil	≥ 100 G/L

**b. Indications à un traitement au cours du PTI :**

Les situations qui indiquent un traitement au cours du PTI sont :

- Syndrome hémorragique marqué (score de Buchanan ≥ 3 chez l'enfant) quelque soit le nombre de plaquettes, contexte ou comorbidité augmentant le risque hémorragique;
- Nombre de plaquettes < 30 G/L avec saignement ou en cas de risque hémorragique chez l'adulte mais ce seuil peut occasionnellement être abaissé;
- Nombre de plaquettes < 50 G/L et prise d'un traitement perturbant l'hémostase, anti-agrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 70 ans;
- Chez l'enfant, en l'absence de manifestations hémorragiques, certaines équipes ne proposent un traitement que lorsque le nombre de plaquettes est < 10 G/L ;
- Avant un geste chirurgical ;
- En fin de grossesse pour préparation à l'accouchement.

**c. Traitement des urgences vitales**

Le traitement d'une urgence vitale au cours du PTI s'adresse aux patients présentant :

- Un saignement au niveau du système nerveux central ;
- Un saignement au niveau du tube digestif (ou intra-abdominal) ;

- Un saignement des voies génito-urinaires ;
- retentissement hémodynamique ou déglobulisation significative ;
- préparation à une intervention chirurgicale urgente chez un malade sévèrement thrombopénique.

Dans ces situations, les traitements de première ligne doivent être utilisés en urgence et en combinaison: Les transfusions de plaquettes qui trouvent ici leur seule indication indiscutable au cours du PTI doivent être associées aux corticoïdes et aux IgIV. D'autres traitements sont à discuter au cas par cas.

Cependant, il ne faut pas oublier les mesures générales qui aident à limiter l'hémorragie, notamment :

- Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entraîner une thrombopénie ;
- Suspendre si ce la est possible les traitements anti-agrégants ou anticoagulants;
- Contrôler la pression artérielle ;
- Éviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, rasage, gaz du sang artériels, injections intramusculaires, etc...);
- Discuter précocement avec un chirurgien, ou un radiologue interventionnel, un geste pour éventuellement assurer l'hémostase.

#### **d. Indications des Traitements de première ligne**

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

##### *d.1. Chez L'adulte :*

- **Corticothérapie :** Chez l'adulte, on utilise la **prédnisone** à 1mg/kg/jour pendant 3 semaines avec décroissance progressive jusqu'à l'arrêt en 3 à 7 jours. La prédnisolone doit être évitée en raison d'une moins bonne biodisponibilité.

- La **dexaméthasone** par voie orale à la dose de 40mg/j chez l'adulte pendant 4 jours a une efficacité proche et potentiellement un peu plus rapide. Elle apparaît bien tolérée et constitue une alternative possible. Comme la prédnisone, elle ne modifie pas à terme (6 à 12 mois) l'évolution du PTI.
- La **Méthylprednisolone** par voie veineuse peut être proposée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour sans dépasser 1g à J1 à renouveler éventuellement à J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80 % des cas mais avec un effet très transitoire, ce qui incite à prescrire au décours une cure de prédnisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours.

Une corticothérapie prolongée est formellement déconseillée car elle est grevée d'un risque élevé d'effet secondaire sans bénéfice sur le pronostic à long terme. La rechute du PTI à l'arrêt des corticoïdes impose de recourir aux traitements de seconde ligne et ne doit pas déboucher sur la reprise d'une corticothérapie pendant une période prolongée. Les corticoïdes sont aussi utiles en courte cure au cours du PTI persistant ou chronique pour augmenter transitoirement le nombre de plaquettes lorsque la thrombopénie est symptomatique ou avant un acte invasif (chirurgie, endoscopie, extraction dentaire...).

- **Perfusion d'IgIV** : Elle est indiquée chez l'adulte uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes:
  - Saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie avec un score hémorragique > 8 ;
  - Traitement des accidents hémorragiques aigus graves;
  - Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient corticorésistant avec plaquettes < 30 G/L (seuil requis variable selon le geste prévu) ;
  - Préparation à l'accouchement chez une femme connue comme étant cortico-résistante (seuil souhaité > 50 G/L pour l'accouchement et > 75 G/L pour réaliser une péridurale);
  - Contre-indication avérée aux corticoïdes: diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection bactérienne évolutive ou infection virale contre-indiquant l'utilisation des corticoïdes (herpès oculaire, zona...).

- **Perfusion intraveineuse d'anti-D** : Ce traitement était proposé chez les patients Rhésus D (+) non anémiques et non splénectomisés. Il a été rapporté des accidents mortels d'hémolyse intravasculaire en particulierité chez les patients âgés et l'utilisation de ce traitement est désormais exceptionnelle et réservée chez l'adulte à des situations d'impasse thérapeutique après avis spécialisé.

La figure suivante résume le traitement de première ligne au cours du PTI de l'adulte, incluant la prise en charge des situations des urgences.

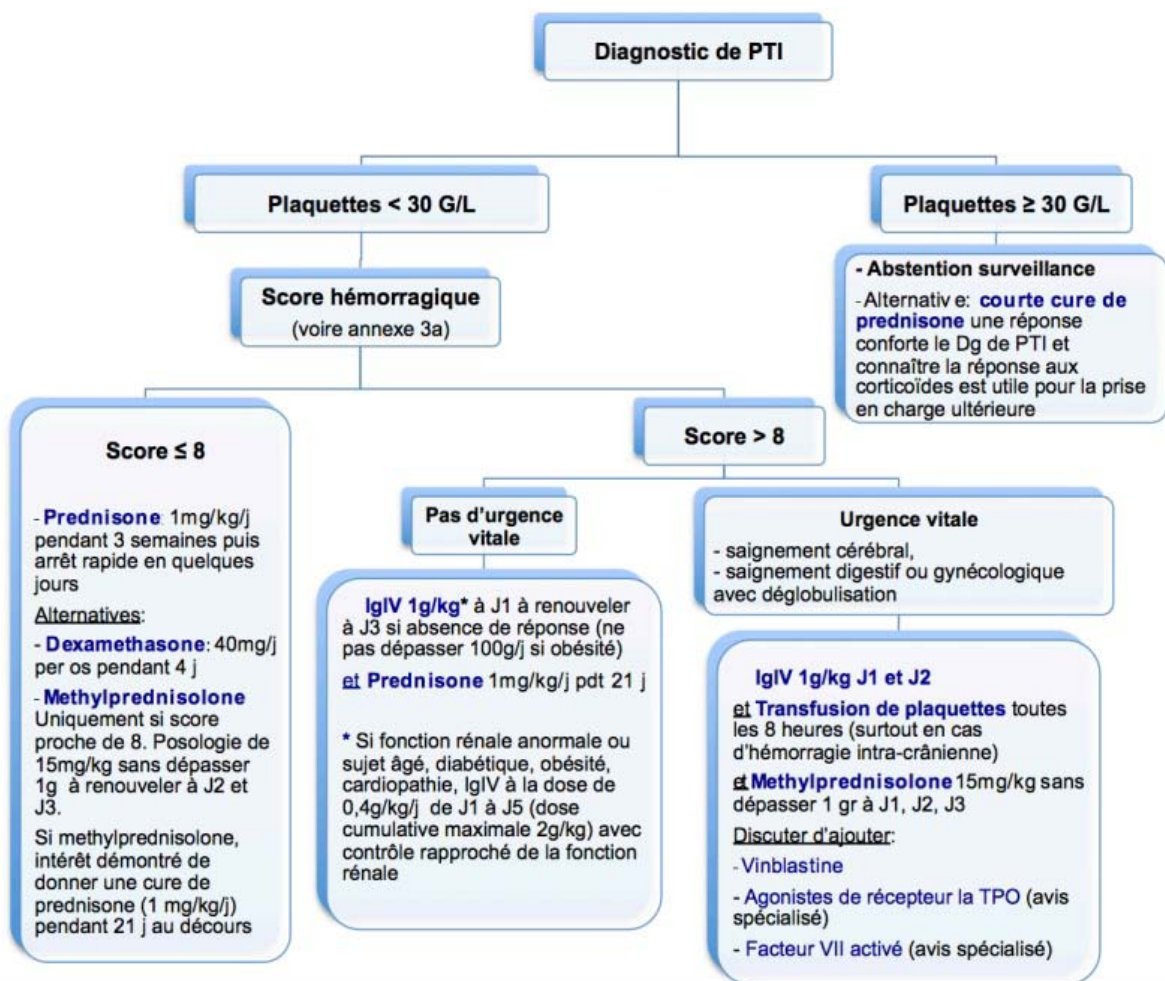


Figure 33: Traitement de première ligne au cours du PTI de l'adulte[126].

*d.2. Chez l'enfant :*

En l'absence de syndrome hémorragique sévère (score de Buchanan 0 à 2) et si le nombre de plaquettes est supérieur à 10 G/L, aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme, ou une lésion susceptible de saigner et/ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires ou si l'enfant est âgé de moins de 1 an. L'abstention thérapeutique peut ainsi être proposée durant plusieurs semaines ou mois pour les PTI persistants ou chroniques, avec un accompagnement adapté, en attendant la guérison spontanée de la maladie.

Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique sévère (score de Buchanan  $\geq 3$ ), ou que le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L, ou lorsque le contexte géographique ou socio-économique est défavorable ou si l'enfant est âgé de moins de 1 an, un traitement se justifie et l'on peut utiliser, soit les corticoïdes sous la forme de prédnisone ou dexaméthasone per os, soit les IgIV, en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution. L'effet des IgIV sur le nombre de plaquettes est un peu plus rapide que celui des corticoïdes. Une amélioration clinique des signes hémorragiques est parfois constatée, alors que le nombre de plaquettes reste bas, ce qui est l'objectif recherché. L'association d'une courte corticothérapie de 4 jours à une perfusion d'IgIV est également possible dans les formes les plus sévères. Une transfusion de plaquettes doit également être administrée dans les formes avec menace vitale immédiate.

La figure suivante résume le traitement de première ligne de PTI de l'enfant.

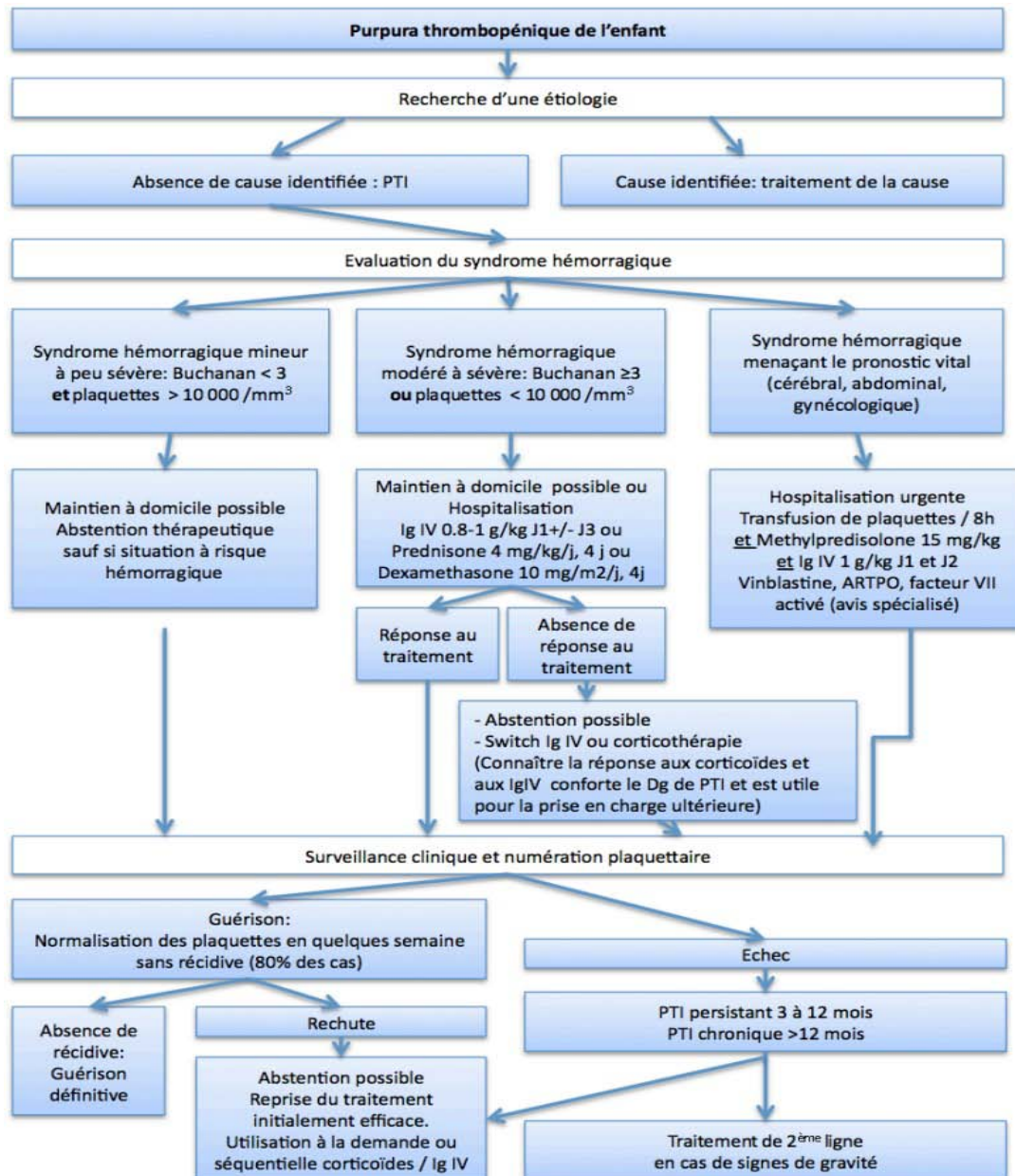


Figure 34: Traitement de première ligne de PTI de l'enfant[126].

e. Indications des traitements de deuxième ligne :

L'objectif des traitements de seconde ligne est de maintenir durablement un nombre de plaquettes > 30 G/L, voire > 50 G/L en cas de traitement antiagrégant et/ou anticoagulant concomitant et/ou chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidités associées majorant les risques hémorragiques telle qu'une insuffisance rénale ou une HTA mal équilibrée. Un

nombre de plaquettes plus bas peut toutefois être toléré, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur à la corticothérapie ou aux IgIV, ce qui permet alors d'augmenter rapidement et transitoirement le chiffre de plaquettes en cas de survenue d'un saignement ou si le contexte l'exige (intervention chirurgicale programmée par exemple).

#### *e.1. Chez l'adulte*

Au décours des traitements de première ligne, la stratégie à adopter en cas de rechute n'est pas parfaitement codifiée ni consensuelle. Le traitement de référence des formes chroniques évoluant depuis plus de 12 mois a longtemps été la splénectomie mais l'apparition de nouvelles voies thérapeutiques, en particulier le rituximab et les agonistes de récepteur de la TPO a profondément modifié la stratégie thérapeutique, sans oublier des traitements plus anciens tels que la dapsonne ou le danazol qui gardent toute leur place dans l'arsenal thérapeutique malgré l'absence d'AMM. En revanche, l'indication des immunosuppresseurs est désormais plus rare et ces traitements sont habituellement réservés à l'échec des thérapeutiques précédentes, splénectomie comprise. Ce dernier point est cependant discutable et dans certains pays comme la Grande Bretagne, certaines équipes préfèrent utiliser les immunosuppresseurs et en particulier le Mycophénolate mofétil (MMF) avant la splénectomie. Il n'existe donc pas de consensus clair sur la place respective de ces différents traitements.

Le traitement doit donc être personnalisé en tenant compte de l'âge, des comorbidités, du mode de vie du patient (activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme), de l'adhérence au traitement, des préférences du patient et sans oublier le coût du traitement qui constitue un enjeu économique important pour la collectivité (Tableau XIX).

Dans les rares cas de PTI multi-réfractaires résistants aux traitements de deuxième ligne incluant la splénectomie, les deux agonistes du récepteur de la TPO (switch inclus) et le rituximab, il peut y avoir une mise en jeu du pronostic vital et une altération considérable de la qualité de vie. La prise en charge thérapeutique repose alors sur des associations thérapeutiques qui relèvent d'un avis spécialisé.

**Tableau XIX: Critères pris en compte pour le choix de traitement de seconde ligne au cours du PTI de l'adulte[126].**

Facteurs pouvant être pris en compte dans le choix du traitement de deuxième ligne	Traitements de seconde ligne			
	Splénectomie	Rituximab	Agonistes de récepteur de la TPO	Dapsone ou Danazol
Avis et préférences du patient	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient ayant une durée d'évolution ≤ 1 an	Non	-	-	-
Comorbidités sévères	Non	-	Oui	-
Patient très âgé	Non	-	-	-
Troubles cognitifs si patient âgé	-	-	Préférer Romiplostim à l'Eltrombopag	-
Espérance de vie limitée	Non		Oui	
Antécédents d'infection sévère, Hypogammaglobulinémie, exposition antérieure à une corticothérapie prolongée des immunosuppresseurs	A éviter	A éviter	Oui	-
Antécédents ou Facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles	A éviter	Oui	A éviter	A éviter pour le Danazol
Site de séquestration splénique ou hépatosplénique aux épreuves isotopiques si elles sont réalisées	Oui	-	-	-

Légende explicative du Tableau	
<b>Non</b>	Elément contre-indiquant le choix de ce traitement de deuxième ligne.
<b>A éviter</b>	Elément amenant à déconseiller le choix de ce traitement.
<b>-</b>	Elément sans influence déterminante sur le choix du traitement.
<b>Oui</b>	Elément amenant à fortement conseiller le choix de ce traitement.

### *e.2. Chez l'enfant*

Chez l'enfant, une guérison spontanée du PTI est longtemps possible, même dans les formes chroniques. En l'absence de signe de gravité clinique ou hématologique et/ou de retentissement sur la qualité de vie les traitements de première ligne (IgIV, ou courtes cures de corticoïdes) peuvent être proposés pendant de nombreux mois ou années, à la demande ou programmés.

Dans les rares formes sévères, l'hydroxychloroquine (en particulier en cas de PTI associé à un lupus), les traitements immunosuppresseurs, ou les agonistes du récepteur de la TPO ont leur place, pour éviter ou retarder la splénectomie, qui reste le meilleur traitement curatif publié.

La stratégie d'utilisation de chacun de ces traitements n'est pas codifiée, et reste personnalisée en fonction du contexte clinique et d'une concertation en RCP pour les traitements hors AMM.

Les recommandations sont d'utiliser ces traitements en monothérapie, de surveiller les paramètres pharmacocinétiques éventuels, d'attendre au minimum 3 mois avant de parler d'échec, de limiter la durée du traitement à 18 mois- 2 ans.

#### **10.4. Traitement des cas particuliers**

##### **a. PTI et grossesse**

Une aggravation du PTI est observée dans 30% des femmes enceintes, en particulier à partir du deuxième trimestre, et la nécessité de faire remonter les plaquettes à un seuil supérieur à 50 à 75 G/L au moment de l'accouchement justifie d'administrer un traitement dans la moitié des cas, surtout en fin de grossesse. Il existe de plus un risque de thrombopénie néonatale.

En conséquence la prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de PTI doit se faire par une équipe médico-obstétricale ayant l'expérience de ce type de situation et en étroite collaboration avec l'hématologue ou le médecin interniste. Il faut néanmoins souligner que les accidents hémorragiques graves sont rares et que dans près de 90% des cas, le statut évolutif du PTI 6 mois après l'accouchement est similaire à celui observé avant la grossesse. Une grossesse est donc possible chez la grande majorité des patientes atteintes de PTI mais le désir de grossesse devra être discuté entre le couple et le spécialiste en charge de la patiente. Pendant la grossesse, le risque d'hémorragie fœtale est exceptionnel et le risque d'hémorragie maternelle n'est pas augmenté.

Les indications thérapeutiques rejoignent donc celles utilisées en dehors de la grossesse et il faut absolument éviter une escalade thérapeutique inutile. En revanche, il est nécessaire d'anticiper afin qu'au moment de l'accouchement, la numération plaquettaire soit à un chiffre minimal de 75 G/L permettant la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité ou à minima de 50 G/L pour limiter les risques d'hémorragie de la délivrance.

Une surveillance rapprochée de la numération plaquettaire est donc nécessaire, spécialement lors du 3<sup>ème</sup> trimestre, avec un rythme qui devra être adapté à l'importance de la thrombopénie et à la présence éventuelle de manifestations hémorragiques. 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement, une patiente n'ayant pas un nombre de plaquettes suffisant recevra selon le degré de corticosensibilité du PTI: soit un traitement par prédnisone orale 1 mg/kg/jour, soit un traitement par IgIV 1 g/kg/jour à J1 éventuellement renouvelable à cette même dose à J3, éventuellement associé à une courte cure de corticoïdes.

A ce stade, une étroite collaboration entre le médecin interniste ou hématologue et l'équipe obstétricale est indispensable. La voie d'accouchement doit être conditionnée uniquement par des raisons gynéco-obstétricales et non par le nombre de plaquettes de la mère. Les manœuvres traumatisantes pour l'enfant (dont il est impossible de prédire le niveau de thrombopénie in utero) sont à éviter, surtout ventouses et à un moindre degré forceps, électrodes de scalp.

Les médicaments destinés à traiter la thrombopénie maternelle en période pré- et péri-natale (corticoïdes, IgIV) n'ont pas d'effet démontré sur une éventuelle thrombopénie fœtale et néonatale.

Les principaux médicaments utilisables pendant la grossesse sont les corticoïdes et les IgIV. Un traitement par dapsone ou hydroxychloroquine initié avant la grossesse et efficace peut être maintenu pendant celle-ci.

Certains traitements sont contre-indiqués et en particulier les agonistes du récepteur de la TPO en raison de l'absence de données disponibles et en soulignant que ces traitements passent la barrière placentaire. L'utilisation du rituximab est également déconseillée compte tenu du risque d'hypogammaglobulinémie néo-natale surtout si le traitement est administré au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Une thrombopénie néonatale toujours transitoire est observée dans 10 à 20 % des cas et doit être systématiquement recherchée chez le nouveau-né à la naissance puis avant le 5<sup>ème</sup> jour en raison du risque de thrombopénie néonatale retardée, même lorsque la mère a un antécédent de PTI considéré comme guéri. Le facteur de risque de survenue d'une thrombopénie néonatale le mieux démontré est un épisode de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure.

La sévérité du PTI est également associée à un risque plus élevé de thrombopénie néonatale de même que dans certaines études, un antécédent de splénectomie. Celle-ci est rarement compliquée de saignement et régresse toujours en quelques semaines mais elle peut justifier un traitement par IgIV ± transfusion de plaquettes lorsqu'elle est inférieure à 20 G/L.

## **11. Suivi du PTI[126]**

### **11.1. Objectifs**

- Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression puis maintien de la rémission);
- Dépister et prendre en charge précocement les complications infectieuses, les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ainsi que l'émergence d'une autre maladie auto-immune;
- Limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées au PTI et aux éventuelles maladies immunologiques associées ou liées aux traitements;
- Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles.

### **11.2. Rythme et contenu des consultations**

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

### **11.3. Surveillance paraclinique**

La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par le terrain, l'importance de la thrombopénie et l'existence de signes hémorragiques et peut aller d'une surveillance très rapprochée (1 à 2 fois par semaine en période instable pour surveiller l'efficacité d'un traitement nouvellement institué chez un patient ayant une thrombopénie profonde

symptomatique) jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable.

Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser une NFS en cas de saignement ou avant chaque manœuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire), et de commenter cette NFS avec un médecin qui connaît sa pathologie.

Cependant, la surveillance paraclinique de la maladie n'est pas suffisante au cours du suivi, donc, une surveillance des effets indésirables des traitements s'impose (Tableau XX).

**Tableau XX: Surveillance post-thérapeutique des médicaments au cours du PTI[121].**

Traitement	Surveillance / mesures associées
<b>Corticoïdes</b>	TA ; ECG ; Kaliémie ; Glycémie ; HbA1c ; Ostéodensitométrie et biphosphonates si cures répétées ; Tuberculose : vigilance quant au risque de réactivation si cures répétées
<b>Immunoglobulines IV</b>	Fonction rénale ; Fonction hépatique.
<b>Immunoglobulines anti-D</b>	Hémoglobine
<b>Splénectomie</b>	Anticoagulation préventive en postopératoire ; Vaccination contre pneumocoque, H. influenzae et méningocoque ; Oracilline 1 million d'unités 2 fois /j pendant 2 ans.
<b>Rituximab</b>	Gammaglobulines Réactivation VHB : indication formelle a un traitement antiviral en cas d'antécédent d'hépatite B ; Risque théorique de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) en cas d'immunosuppression importante.
<b>Eltrombopag Romiplostim</b>	Biologie : Antiphospholipides, Lupus Bilan hépatique
<b>Dapsone</b>	Hb ; Méthémoglobine; Transaminases DRESS ou DHS syndrome Ferritinémie
<b>Danazol</b>	Bilan hépatique ; PSA.
<b>Vincristine Vinblastine</b>	PNN ; Constipation ; Neuropathie.
<b>Ciclosporine</b>	Fonction rénale ; bilan hépatique NFS ; bilan lipidique.
<b>Cyclophosphamide</b>	Cystite hémorragique ; PNN ; Hb ; Cryoconservation du sperme ou d'ovocytes ; Agonistes de la GnRH.
<b>Transfusion des plaquettes</b>	Frissons : prémédication par paracétamol.

## 12. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie[126]

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

Elle est assortie d'une information pouvant en particulier porter sur les précautions simples qui peuvent éviter la survenue de saignements plus graves.

Parmi ces précautions on note :

- Les activités sportives à risque de traumatisme sont déconseillées mais il faut insister sur le fait que toutes les activités sportives ne sont pas contre-indiquées chez l'enfant, il faut absolument maintenir un mode de vie le plus proche possible de la normale, moyennant quelques précautions (comme par exemple le port du casque lors de la pratique du vélo, etc...).
- Ne pas prendre d'aspirine ainsi que tous les médicaments contenant de l'aspirine (hormis indication cardio-vasculaire formelle à dose anti-agrégante après évaluation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé). De même, la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. En revanche, en cas de douleur, la prise de paracétamol est sans risque.
- D'une manière plus générale, le patient doit signaler à son médecin la présence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament.
- Le brossage des dents doit être prudent. Les soins dentaires doivent être encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde et les avulsions dentaires interdites.
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.
- Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste. L'utilité de la vaccination anti-pneumococcique n'est pas contestable et tout particulièrement chez les splénectomisés. Cette vaccination repose désormais sur le vaccin Prevenar13®

suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumo23® en soulignant qu'il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est vivement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de splénectomie. Les vaccinations contre *Hæmophilus influenzae* et contre le méningocoque sont également conseillées en cas de splénectomie. Chez l'enfant, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste.

- Eviter la consommation d'alcool en quantité importante.
- Une information par le médecin spécialiste est souhaitable si une grossesse est envisagée.
- Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin que soit proposée la solution la plus adaptée à chaque cas.

Le patient doit connaître aussi les signes annonciateurs d'une hémorragie grave dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence : purpura important et extensif, saignements répétés de nez, saignements spontanés des gencives, présence du sang dans les selles ou dans les urines, céphalées ou douleur abdominale inhabituelles par leur intensité ou durée, règles anormalement abondantes surtout si présence des caillots, hématome important pour des traumatismes minimes, malaises, accès de pâleur.

## **II. Deuxième partie : Discussion des résultats.**

A travers le travail que nous avons effectué, nous avons pu constater que le diagnostic du PTI était le fruit d'une activité multidisciplinaire au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, il implique les cliniciens, et les biologistes hématologues.

### **1. Sur le plan épidémiologique :**

Dans notre étude, nous avons noté une atteinte à prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H) de 1.5. Ce chiffre est comparable à deux études de Dr. KOUHEN e et Dr. BERRADA

réalisées au CHU de Fès et l'hôpital militaire My Ismail de Meknès respectivement [242, 243]. Il est aussi comparable à la série de Dr. BENABDEJLIL réalisée au CHU de Rabat portant sur 32 patients [244], retrouvant un sexe ratio (F/H) de 1,6. Ceci concorde avec ce qui est communément rapporté dans la littérature, où le PTI est une pathologie qui touche les deux sexes avec une prédominance féminine [94, 245].

L'âge médian au moment du diagnostic est de 46.8 ans. Ce moyen est identique dans la série de Dr. BENABDEJLIL. Dans la littérature, il est de 56.4 ans [94]. L'âge médian dans notre série se rapproche de celui de la littérature.

Les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans ont été les plus touchés dans notre étude, il est de même dans la série de Rabat et dans les séries de Fès et Meknès (Dr. BENABDEJLIL ; Dr. BERRADA ; Dr. KOUHEN). Dans la littérature, les tranches d'âge les plus touchés sont celle de plus de 60 ans et la tranche d'âge entre 1 et 5 ans [83, 84, 245].

**Tableau XXI: Tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries.**

	Série de FREDERIKSEN et SCHMIDT[94]	Série d'UK ITP-registry[246]	Série de Dr. BENABDEJLIL[244]	Série de Dr. BERRADA[243]	Série de Dr. KOUHEN[242]	Notre série
Effectif	221	1454	32	30	61	23
Age moyen (ans)	56.4	49.2	46	42	34	46.8
Sexe ratio (F/H)	1.7	1.4	1.6	1.7	1.7	1.5

## **2. Sur le plan clinique**

Dans notre étude, le mode de révélation de la maladie était le syndrome hémorragique chez 18 patients (78.26 %). Il a été retrouvé chez 82% des patients dans la série de Dr. KOUHEN et chez 68% des patients dans la série de Dr. BENABDEJLIL. Dans la littérature la fréquence du syndrome hémorragique au diagnostic varie vaguement entre 28% et 84% [159, 247, 248].

**Tableau XXII: Tableau comparatif (Signes cliniques) entre les différentes séries.**

Séries Mode de Révélation	Série de McMaster ITP- Registry [247]	Série de Dr. KOUHEN[242]	Série de Dr. BENABDEJLIL[244]	Notre série
Découverte fortuite	49.1 %	18 %	32 %	21.74 %
Syndrome hémorragique	50.9 %	82 %	68 %	78.26 %
- Saignement cutané	62 %	60.7 %	31.25 %	65 %
- Saignement muqueux	45 %	58.8 %	53.12 %	35 %
- Saignement viscéral	21.3 %	11.6 %	18.75 %	22 %

### 3. Profil paraclinique

#### 3.1. Hémogramme

##### a. Les plaquettes

Tous nos patients (100%) ont présentés une thrombopénie, le chiffre de plaquettes est compris entre 2 G/L et 65 G/L.

La valeur médiane de la thrombopénie est de 12 G/L. le tableau suivant compare les données de notre étude avec les données de la littérature (CARMEN multicenter prospective cohort)[95], et avec les séries de Dr. BENABDEJLIL et Dr. KOUHEN.

**Tableau XXIII: Tableau comparatif (chiffre de plaquettes) entre les différentes séries.**

	Série de CARMEN multicenter[95]	Série de Dr BENABDEJLIL[244]	Série de Dr. KOUHEN[242]	Notre série
Valeur minimale des plaquettes (G/L)	1	2	1	2
Valeur maximale des plaquettes (G/L)	126	82	70	65
Valeur médiane des plaquettes (G/L)	17	9	18	12

**a.1. Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :**

18 cas ont présenté un syndrome hémorragique, 100% d'eux ont une thrombopénie < à 30 G/l. Ce seuil de 30 G/L est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique [5].

**b. Hémoglobine**

Une anémie a été retrouvée chez 11 cas (47.82 %). 9 cas avaient une anémie hypochrome microcytaire. Cette dernière serait plus en rapport avec l'ancienneté du saignement ayant engendré une carence martiale, les 2 autres cas (18 %) d'anémie normochrome normocytaire seraient en rapport avec le saignement actif.

**3.2. Frottis sanguin et bilan d'hémostase**

Dans notre étude, les données de ces examens étaient en faveur d'un PTI. En effet, il n'existait pas d'anomalies de trouble de l'hémostase. Et les résultats du frottis sanguin étaient normaux dans 96 % des cas.

**3.3. Myélogramme**

Dans notre série, 11 patients (47.82 %) des cas ont bénéficié d'un myélogramme pour divers indications :

- Age > 60 ans : 1 cas ;
- Organomégalie : 3 cas ;
- Avant splénectomie : 4 cas ;
- Pas de réponse aux corticoïdes ou les IgIV : 3 cas.

Alors que dans la série de Dr. BENABDEJLIL faite à l'hôpital IBN-SINA de RABAT, ils ont indiqué le myélogramme chez tous leurs patients pour affirmer l'origine périphérique de la thrombopénie, malgré l'existence des indications précises.

Dans la majorité des cas (91%), le myélogramme a révélé une moelle osseuse richement cellularisée avec une répartition normale ou élevée des mégacaryocytes ainsi qu'un diagramme cellulaire normal. Dans la série de Pr. Jubelirer of West Virginia University School of Medicine[112], le myélogramme était normal dans 95 % des cas et dans 100 % des cas dans les séries de Dr. BENABDEJLIL et Dr BERRADA. (Tableau XXIV)

**Tableau XXIV: Tableau comparatif (Résultats du myélogramme) entre les différentes séries.**

	Série de Pr. JUBELIRER [112]	Série de Dr. BERRADA[243]	Série de Dr. BENABDEJLIL[244]	Notre série
Effectif total	86	20	32	11
Résultat normal du myélogramme (%)	95 %	100 %	100 %	91 %
Résultat anormal du myélogramme (%)	5 %	0%	0%	9 %

#### **4. Traitement et évolution**

Dans notre étude, tous nos patients ont été traités par corticostéroïdes en 1<sup>ère</sup> intention, il est de même dans la série de Dr. KOUHEN et dans la série de Dr. BERRADA.

Une réponse est survenue chez 87 %. Il s'agit d'une réponse complète chez 35 % des cas, et d'une réponse partielle chez 52 % des cas. Dans la littérature, la corticothérapie permet une normalisation du chiffre des plaquettes dans 60% des cas [140].

Une rechute est survenue chez 55 % des patients répondeurs (48 % des cas), dans la littérature la rechute survient chez 70 % des patients répondeurs [163, 173].

En étudiant les différentes caractéristiques des patients ayant eu une bonne réponse à la corticothérapie, nous avons remarqué une meilleure réponse chez les patients ayant un âge moyen entre 40 et 60 ans, un chiffre de plaquettes entre 10 G/L et 50 G/L et ayant reçu la corticothérapie orale d'emblée en 1<sup>ère</sup> intention.

La reprise de la corticothérapie après échec ou rechute n'a pas montré de bons résultats comme ce qui est décrit dans la littérature [164].

Le recours à la splénectomie était chez 17 % de nos patients avec une réponse complète sans rechute chez 50 % des cas. Ce chiffre est comparable aux données de la littérature où on rapporte que la splénectomie est efficace chez 65% des patients atteints de PTI [180].

Pour les autres traitements, nous avons fait un tableau qui compare l'efficacité des différents traitements que nous avons utilisé avec la littérature.

**Tableau XXV: Tableau comparatif (Traitement) entre les différentes séries.**

	Série d'International ITP-Registry[249]	Série de Dr. KOUHEN[242]	Notre série
<b>Corticoïdes</b>	78 %	100 %	100 %
- Réponse complète	48 %	54.5 %	35 %
- Réponse partielle	31 %	19.5 %	52 %
- Echec	16 %	26 %	13 %
- Rechute	-	18 %	48 %
<b>Immunoglobulines IV</b>	24 %	-	26 %
- Réponse complète	20 %	-	66.66 %
- Réponse partielle	29 %	-	16.34 %
- Echec	49 %	-	17 %
- Rechute	-	-	50 %
<b>Splénectomie</b>	7 %	9.8 %	17.39 %
- Réponse complète	52 %	80 %	50 %
- Réponse partielle	27 %	0 %	25 %
- Echec	21 %	20 %	25 %
- Rechute	-	20 %	25 %
<b>Rituximab</b>	20 %	17.64 %	22 %
- Réponse complète	50 %	55.5 %	60 %
- Réponse partielle	31 %	11.1 %	40 %
- Echec	19 %	33.3 %	0 %
- Rechute	-	11.11 %	60 %
<b>Eltrombopag</b>	2 %	-	4 %
- Réponse complète	75 %	-	0 %
- Réponse partielle	25 %	-	100 %
- Echec	0 %	-	0 %
- Rechute	-	-	100 %



## *CONCLUSION*



Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte. Son diagnostic est d'élimination, mais il pose encore des difficultés thérapeutiques.

La principale manifestation clinique de PTI est le saignement cutanéomuqueux. Les hémorragies sévères sont rares. Aucun examen paraclinique ne peut confirmer le diagnostic de PTI.

Malgré son caractère bénin, le PTI reste une maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses constituent le traitement de 1ère ligne dans les formes les plus sévères. La splénectomie reste le traitement de référence du PTI chronique.

Ces dernières années, de grands progrès ont été accomplis dans la prise en charge du PTI avec une meilleure connaissance de l'épidémiologie de cette maladie orpheline et une meilleure compréhension de la physiopathologie qui est beaucoup plus complexe et hétérogène que ce que l'on pouvait initialement imaginer.

Ces progrès ont abouti au développement de nouvelles voies thérapeutiques tels que les anti-CD20 et les agonistes des récepteurs TPO, qui ont bouleversé la prise en charge des patients et notamment de ceux atteints d'un PTI chronique sévère. Ces molécules ont aussi reculé nettement l'indication de la splénectomie, mais reste limités à cause de leur coût élevé.

En effet il faut réaliser des études multicentriques, à l'échelle nationale, qui aboutiront à l'élaboration d'un référentiel marocain, permettant d'unifier nos protocoles thérapeutiques, ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge de nos malades, et mieux cerner l'intérêt médico-économique de ces nouveaux traitements et leur innocuité à long terme, en cas d'utilisation prolongée.

L'étude rétrospective que nous avons mené, a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du PTI, Cependant elle présente quelques limites :

- Son caractère rétrospectif.
- Le faible effectif des patients recrutés.
- Non-accessibilité aux nouveaux traitements.



## *RÉSUMÉS*



## Résumé

L'objectif de notre étude sur le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est de réaliser une revue actualisée de la littérature sur cette maladie et de rapporter les cas de PTI répertoriés sur le registre du service de médecine interne, hôpital militaire Avicenne.

Notre étude pratique a concerné la description des aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du PTI chez 23 cas répertoriés sur le registre du service de médecine interne, hôpital militaire Avicenne entre janvier 2008 et décembre 2016.

A travers cette étude, on peut retenir que dans notre contexte, le PTI est une pathologie qui touche les 2 sexes avec une prédominance féminine, sexe ratio : 1.5. Elle touche aussi tous les âges avec une fréquence plus importante pour les patients entre 40 et 60 ans. Le moyen d'âge est de 46.8 ans.

Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome hémorragique dans 78.26 % des cas. Il s'agit le plus fréquemment de purpura cutané (pétéchial et ecchymotique) dans 65 % des cas. Nous avons retrouvé 6 cas d'hémorragies viscérales.

La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 12327/mm<sup>3</sup>. La thrombopénie (chiffre de plaquettes < 100 G/L) est retrouvée chez tous nos patients. Sur les 18 cas ayant présenté un syndrome hémorragique, 100% ont une thrombopénie < à 30 G/L.

Les corticoïdes, qui constituent le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ont été utilisés chez tous nos patients sous forme de prédnisone par voie orale et de bolus de méthylprednisolone. Une réponse est observée chez 87% des patients. Il s'agit d'une réponse complète dans 35% des cas, et d'une réponse partielle dans 52% des cas. Une rechute est survenue dans 48% des cas.

Les critères de meilleure réponse constatés sont : l'âge entre 40 et 60 ans, un chiffre de plaquettes au diagnostic entre 0 et 30 G/L. La reprise de la corticothérapie après échec ou rechute n'a pas montré de bons résultats.

6 cas (26%) ont bénéficié d'un traitement par Ig IV. 4 cas (66.6%) ont présenté une réponse complète et 1 cas a présenté une réponse partielle, obtenue rapidement, entre J4 et J10. Un seul cas (17%) a présenté un échec aux Ig IV et est décédé à cause d'une hémorragie cérébrale grave et ménométrorragies abondantes. Parmi les 5 cas répondeurs, 3 cas ont présenté une rechute.

La splénectomie a été réalisée chez 4 patients comme traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, dont 2 (50 %) ont présenté une rémission complète. La corticothérapie après rechute ou échec de la splénectomie était efficace dans 25% des cas.

Le Rituximab a été utilisé chez 5 patients (22 %) selon le schéma de 4 injections hebdomadaires de 375mg/m<sup>2</sup> avec une réponse complète chez 3 patients.

Un seul patient a bénéficié d'une cure d'eltrombopag comme traitement de troisième ligne après refus du patient de faire une splénectomie. Il s'agit d'une réponse partielle avec rechute après 6 mois.

Un seul patient a bénéficié d'une cure de Dapsone comme traitement de troisième ligne à une dose de 100 mg par jour après échec de la splénectomie. On a objectivé chez le patient une réponse partielle après 1 mois de traitement, puis on a réduit la dose à 50 mg pendant deux autres semaines. Le patient a fait une rechute de la maladie après l'arrêt du traitement de 5 mois.

## SUMMARY

The purpose of our study on Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is to conduct an updated review of the literature on this disease, and to report the cases of ITP listed on the registry of the internal medicine department, Avicenna Military Hospital.

Our practical study focused on the description of the epidemiological, clinical, biological and therapeutic aspects of 23 ITP cases on the registry of the Internal Medicine Department, Avicenna Military Hospital between January 2008 and December 2016.

Through this study, we can conclude that in our context, the ITP is a pathology that affects both sexes with a female predominance, sex ratio F/H: 1.5. It also affects all ages with a higher frequency for patients between 40 and 60 years with a median age at diagnosis of 46.8 years.

The diagnosis is evoked in the presence of a hemorrhagic syndrome in 78.26 % of cases. It is most often cutaneous purpura (petechial and ecchymotic) in 65% of cases. We found 6 cases of visceral hemorrhages.

The median value of thrombocytopenia at diagnosis is 12327 / mm<sup>3</sup>. Thrombocytopenia (platelet count < 100 G/L) among found in all our patients. Of the 18 cases with hemorrhagic syndrome, 100% of them have thrombocytopenia < 30 G/L.

Corticosteroids, which are the first-line treatment, have been given to all our patients in the form of oral prednisone and bolus of methylprednisolone. A response is observed in 87 % of patients, a complete response in 35 % of cases, and a partial response in 52 % of cases. A relapse occurred in 48% of cases.

The best response was observed in patients between 40 and 60 years, and in patients with a platelet count at diagnosis between 0 and 30 G / L. Renewal of corticosteroid therapy after failure or relapse did not show good results.

6 cases (26%) received intravenous immunoglobulins (Ig IV). 4 cases (66.6%) presented a complete response and 1 case presented a partial response, obtained quickly, between 4th day and 10th day. Only one case (17%) had Ig IV failure and died due to severe cerebral hemorrhage and abundant Gynecological bleeding. Of the 5 responder cases, 3 cases had a relapse.

Splenectomy was performed in 4 patients, 2 (50%) of the 4 patients presented complete remission. Corticotherapy after relapse or failure of splenectomy was effective in 25% of cases.

5 patients (22%) were treated by Rituximab. we used the therapeutic regimen of 4 weekly injections of 375 mg / m<sup>2</sup>. 3 patients had a complete response.

Only one patient received Eltrombopag as a third-line treatment after the patient refused to perform a splenectomy. He had a partial response with relapse after 6 months.

Only one patient was treated with 100 mg per day Dapsone as a third-line treatment after failure of splenectomy. The patient had a partial response after 1 month of treatment, and then we reduced the dose to 50 mg for another 2 weeks. The patient had a relapse 5 months after stopping the treatment.

## ملخص

الهدف من دراستنا حول فرقرية نقص الصفيحات المناعي هو إجراء مراجعة علمية محدثة حول هذا المرض وكذلك دراسة الحالات المدرجة في سجل مصلحة الطب الباطني ، مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش. اشتملت دراستنا العملية على وصف الجوانب السريرية، البيولوجية والعلاجية لمرض فرقرية نقص الصفيحات المناعي عند 23 حالة مرضية مدرجة في سجل قسم الطب الباطني في مستشفى ابن سينا العسكري بين كانون الثاني / يناير 2008 وكانون الأول / ديسمبر 2016.

من خلال هذه الدراسة ، يمكننا أن نستنتج أن فرقرية نقص الصفيحات المناعي هو مرض يؤثر على كلا الجنسين مع هيمنة نسبية للإناث (3 نساء لكل رجلين). كما أنه يؤثر على المرضى من مختلف الأعمار مع هيمنة نسبية للمرضى بين 40 و 60 سنة. متوسط الأعمار هو 46.8 سنة.

تم تشخيص هذا المرض بنسبة 78 % في حالة وجود اعراض جسدية، في حين اكتشف المرض عند 12% من المرضى عن طريق تحليل بيولوجي روتيني. هاته الاعراض الجسدية كانت في 65 % من الحالات عبارة عن كلف و رضوض نزيفية جلدية عفوية. لكن وجدنا 6 حالات من النزيف الداخلي.

إن القيمة المتوسطة للصفائح الدموية عند التشخيص هي 12327 صفيحة في المليمتر مكعب. وجدنا نقص في هاته الصفائح الدموية عند جميع مرضانا. من 18 حالة الذين ظهرت لديهم أعراض نزيفية، 100 % منهم لديهم عدد صفائح أقل من 30000 صفيحة في المليمتر مكعب.

تم استخدام دواء الكورتيكويد كعلاج دفاعي أولي لدى مرضانا، نوع الكورتيكويد المستخدم هو البريدنيزون أقراص او على شكل محلول وريدي، لاحظنا وجود استجابة للدواء عند 87 % من المرضى. كانت عبارة عن استجابة كاملة في 35 % من الحالات ، واستجابة جزئية في 52 % من الحالات. 48 % من المرضى عاودوا الوقوع في المرض بعد فترة شفاء.

لاحظنا ان افضل استجابة للعلاج كانت لدى المرضى المتراوحة أعمارهم ما بين 40 و 60 سنة، و كذلك لدى الحالات التي لديها عدد صفائح ما بين 0 و 30000 في الميلمتر مكعب. إعادة إعطاء دواء الكورتيكويد للمرضى بعد فشل أو انتكاسة العلاج لم يظهر أي نتائج إيجابية.

6 حالات مرضية استفادوا من علاج بالأجسام المناعية المضادة الوريدية، لاحظنا وجود استجابة كاملة عند 4 حالات منها، و استجابة جزئية عند حالة واحدة. مدة الاستجابة كانت بين 4 و 10 أيام. حالة واحدة فقط فشل الدواء في إبداء استجابة معها و توفيت بسبب نزيف حاد على مستوى الدماغ والرحم. من بين الخمس حالات التي استجابت للدواء ، 3 منهم عاودوا الوقوع في المرض بعد فترة شفاء.

تمت معالجة 4 مرضى عن طريق استئصال الطحال كعلاج دفاعي مستوى ثاني أو ثالث لدى 4 مرضى، لاحظنا وجود استجابة كاملة عند حالتين منهم. 25 % من الحالات التي فشلت عملية استئصال الطحال في علاجها استجاب لعلاج بالكورتيكويد بعد ذلك.

تم استخدام ريتوكسيماب لدى 5 مرضى كعلاج دفاعي مستوى ثاني ببرنامج 4 حقن أسبوعية بجرعة 375 ميليغرام لكل متر مربع مع استجابة كاملة لدى 3 مرضى.

تلقى مريض واحد فقط علاج بدواء "eltrombopag" كعلاج دفاعي مستوى ثالث بعد أن رفض إجراء عملية استئصال الطحال. لاحظنا وجود استجابة جزئية لدى المريض، لكن مع إعادة ظهور المرض بعد 6 أشهر.

تم علاج مريض واحد فقط بدواء "دابسون" كعلاج دفاعي مستوى ثالث بعد فشل عملية استئصال الطحال في معالجة المرض. أظهر المريض استجابة جزئية بعد شهر من العلاج بجرعة 100 ميليغرام في اليوم، ثم اخفضنا الجرعة إلى 50 ملغ لمدة أسبوعين آخرين. لاحظنا رجوع المرض بعد 5 أشهر من التطور الايجابي للمريض.



## *ANNEXES*





#### **IV. Exploration paraclinique**

- NFS : - Taux de plaquettes : .....
- Hb : ..... - VGM : .....
- GB : ..... - PNN : ..... - Lymph : .....
- Réticulocytes : .....
- Frottis sanguin : .....
- Bilan d'hémostase : - TP : ..... - TCA : .....
- Myélogramme .....
- .....
- .....
- Sérologies : - VIH : Positive  Négative
- VHB : Positive  Négative
- VHC : Positive  Négative
- Electrophorèse des protéines plasmatiques : .....
- Bilan immunologique : - Ac APL : Positif  Négatif
- Ac antinucléaires : Positif  Négatif
- Test respiratoire à l'urée : Positif  Négatif

#### **V. Pronostic**

- Purpura extensif cutané :  ; bulles hémorragiques :  ; Hémorragie rétinienne
- Score hémorragique : .....
- Comorbidités : .....
- Facteurs aggravants : .....
- Bon pronostic :  Mauvais pronostic :

#### **VI. Traitement**

##### **1. Traitement de première ligne :**

- ✓ Corticothérapie
- + Bolus :  Type : .....
- Dose : .....
- Durée : .....
- + C.O :  Type : .....
- Dose : .....
- Durée : .....
- ✓ Immunoglobulines IV  Dose : .....
- ✓ Eradication d'HP :
- Tolérance au traitement : .....

## **2. Traitement de deuxième ligne :**

- ✓ Délai par rapport à la première ligne : .....
- ✓ Indication : Corticodépendance : , Seuil : .....  
Corticorésistance :   
Rechute : . Délai après l'arrêt : .....
- ✓ Corticothérapie 
  - + Bolus  : Type : .....  
Dose : .....  
Durée : .....
  - + C.O :  Type : .....  
Dose : .....  
Durée : .....
- ✓ Rituximab  : Dose : .....  
Protocole : .....
- ✓ Eltrombopag  : Dose : .....  
Protocole : .....
- ✓ Splénectomie
- ✓ Immunosuppresseurs :  Type : .....  
Dose : .....  
Protocole : .....
  - Tolérance au traitement : .....

## **3. Traitement de troisième ligne :**

- ✓ Délai par rapport à la deuxième ligne : .....
- ✓ Indication : Corticodépendance: , Seuil : .....  
Corticorésistance :   
Rechute : . Délai après l'arrêt : .....
- ✓ Corticothérapie 
  - + Bolus ;  Type : .....  
Dose : .....  
Durée : .....
  - + C.O :  Type : .....  
Dose : .....  
Durée : .....
- ✓ Rituximab  : Dose : .....  
Protocole : .....
- ✓ Eltrombopag  : Dose : .....

Protocole : .....

- ✓ Splénectomie
- ✓ Immunosuppresseurs :  Type : .....  
Dose + Protocole : .....
- ✓ Dapsone :  Dose : .....  
Protocole : .....
- ✓ Danazol :  Dose .....  
Protocole : .....
  - Tolérance au traitement : .....

## **VII. Evolution et réponse au traitement :**

- selon les critères de « International Working Group » 2009

### **1. Traitement de première ligne :**

- ✓ Qualité de la réponse :
  - Réponse complète :  ; Réponse partielle  ; Echec
- ✓ Durée avant avoir une réponse initiale au traitement : ..... Jours
- ✓ Délai de réponse : Réponse complète : ..... jours  
Réponse partielle : ..... jours
- ✓ Corticodépendance :
- ✓ Symptômes hémorragiques : .....

### **2. Traitement de deuxième ligne :**

- ✓ Qualité de la réponse :
  - Réponse complète :  ; Réponse partielle  ; Echec
- ✓ Durée avant avoir une réponse initiale au traitement : ..... Jours
- ✓ Délai de réponse : Réponse complète : ..... jours  
Réponse partielle : ..... jours
- ✓ Corticodépendance :
- ✓ Symptômes hémorragiques : .....

### **3. Traitement de troisième ligne :**

- ✓ Qualité de la réponse :
  - Réponse complète :  ; Réponse partielle  ; Echec
- ✓ Durée avant avoir une réponse initiale au traitement : ..... Jours
- ✓ Délai de réponse : Réponse complète : ..... jours

Réponse partielle : .....jours

✓ Corticodépendance :

✓ Symptômes hémorragiques : .....

**Surveillance :**

• Surveillance Clinique :

-Amélioration des signes hémorragiques :

-Persistance des signes hémorragiques :

-Aggravation des signes hémorragiques :

-Complications : .....  
.....

-Effets secondaires des traitements : .....

-Décès :            oui             non

• Surveillance Biologique :

- Cinétique de la numération plaquettaire : .....  
.....  
.....  
.....



## *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Lambert MP and Gernsheimer TB**  
Clinical updates in adult immune thrombocytopenia.  
Blood, 2017. 129(21): p. 2829–2835.
2. **Godeau B**  
Actualités du purpura thrombopénique immunologique.  
Revue Francophone des Laboratoires, 2013. 449(2013): p. 14–18.
3. **Audia S, Lorcerie B, Godeau B and Bonnotte B**  
Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique.  
La Revue de médecine interne, 2011. 32(6): p. 350–357.
4. **Cines DB, Liebman H and Stasi R**  
Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia.  
Seminars in hematology, 2009. 46: p. S2–S14.
5. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.**  
Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.  
Blood, 2009. 113(11): p. 2386–2393.
6. **Stasi R and Newland AC**  
ITP: a historical perspective.  
British journal of haematology, 2011. 153(4): p. 437–450.
7. **Brewer DB**  
Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet.  
British journal of haematology, 2006. 133(3): p. 251–258.
8. **Krauss E,**  
Über purpura. Inaug.  
1887.
9. **Kaznelson P**  
Verschwinden der hamorrhagischen diathese bei einem falle von essentieller thrombopenie nach milzexstirpation: splenogene thrombolytische purpura.  
Wien Klin Wochenschr, 1916. 29: p. 1451–1454.
10. **Major RH and Weber C**  
Is there a platelet-reducing substance in the spleen of thrombocytopenic purpura.  
Translational Research, 1939. 25(1): p. 10–13.

11. **Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW and Moore CV**  
Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura.  
The Journal of laboratory and clinical medicine, 1951. 38(1): p. 1–10.
12. **Shulman NR, Marder VJ and Weinrach RS**  
Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies.  
Ann N Y Acad Sci, 1965. 124(2): p. 499–542.
13. **von dem Borne AE, Helmerhorst FM, van Leeuwen EF, Pegels HG, von Riesz E and Engelfriet CP**  
Autoimmune thrombocytopenia: detection of platelet autoantibodies with the suspension immunofluorescence test.  
Br J Haematol, 1980. 45(2): p. 319–27.
14. **McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L and Woods VL, Jr.**  
Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP.  
Blood, 1987. 70(4): p. 1040–5.
15. **Kiefel V, Jäger S and Mueller-Eckhardt C**  
Competitive enzyme-linked immunoassay for the quantitation of platelet-associated immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) and complement (C3c, C3d) with polyclonal and monoclonal reagents.  
Vox sanguinis, 1987. 53: p. 151–156.
16. **Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, et al.**  
Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity.  
Blood, 1996. 87(10): p. 4245–4254.
17. **Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, Rossi E, Vest M, Barandun S, et al.**  
High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood.  
The lancet, 1981. 317(8232): p. 1228–1231.
18. **Fehr J, Hofmann V and Rappeler U**  
Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin.  
New England Journal of Medicine, 1982. 306(21): p. 1254–1258.

19. **Newland A, Treleaven J, Minchinton R and Waters A**  
High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia.  
The lancet, 1983. 321(8316): p. 84–87.
20. **Newland A, Boots M and Patterson K**  
Intravenous IgG for autoimmune thrombocytopenia in pregnancy.  
The New England journal of medicine, 1984. 310(4): p. 261.
21. **Salama A, Kiefel V, Amberg R and Mueller–Eckhardt C**  
Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (anti–Rh 0 (D)).  
Blut, 1984. 49(1): p. 29–35.
22. **Saleh MN, Gutheil J, Moore M, Bunch PW, Butler J, Kunkel L, et al.**  
A pilot study of the anti–CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia.  
Seminars in oncology, 2000. 27(6 Suppl 12): p. 99–103.
23. **Stasi R, Pagano A, Stipa E and Amadori S**  
Rituximab chimeric anti–CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2001. 98(4): p. 952–957.
24. **Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al.**  
Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double–blind randomised controlled trial.  
The Lancet, 2008. 371(9610): p. 395–403.
25. **Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al.**  
Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia.  
New England Journal of Medicine, 2010. 363(20): p. 1889–1899.
26. **Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al.**  
Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double–blind, placebo–controlled trial.  
The Lancet, 2009. 373(9664): p. 641–648.
27. **Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Sun H, Mayer B, Bailey C, et al.**  
EXTEND study update: safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2010. 2010.

28. **Deutsch VR and Tomer A**  
Megakaryocyte development and platelet production.  
British journal of haematology, 2006. 134(5): p. 453–466.
29. **Cramer–Bordé E**  
Production plaquettaire: régulation cellulaire et moléculaire.  
Encyclopédie Médico–Chirurgicale, Hématologie, 2008: p. 13–019.
30. **Carow CE, Fox NE and Kaushansky K**  
Kinetics of endomitosis in primary murine megakaryocytes.  
Journal of cellular physiology, 2001. 188(3): p. 291–303.
31. **Kaushansky K and Drachman JG**  
The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production.  
Oncogene, 2002. 21(21): p. 3359.
32. **Shivdasani RA**  
Molecular and transcriptional regulation of megakaryocyte differentiation.  
Stem cells, 2001. 19(5): p. 397–407.
33. **Methia N, Debili N, Titeux M, Vainchenker W and Wendling F**  
From the v–mpl oncogene to thrombopoietin.  
Comptes rendus de l'Académie des sciences. Serie III, Sciences de la vie, 1995. 318(4): p. 479–482.
34. **Pasquet M, Aladjidi N, Guitton C, Leblanc T, Pérel Y and Leverger G**  
Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent.  
Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique, 2015. 3(1): p. 4–12.
35. **De Revel T and Doghmi K**  
Physiologie de l'hémostase.  
EMC–dentisterie, 2004. 1(1): p. 71–81.
36. **Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, et al.**  
Clinical significance of HLA–DRB1\* 0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 1998. 91(10): p. 3616–3622.

37. **Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, et al.**  
Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes.  
HLA, 1985. 26(2): p. 132–137.
38. **Maia MHT, de Lima Peixoto R, de Lima CPS, Magalhães M, Sena L, Costa PdSS, et al.**  
Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A.  
Human immunology, 2009. 70(3): p. 179–183.
39. **Castro V, Oliveira GB, Origa AF, Anni-chino-Bizzacchi JM and Arruda VR**  
The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenia purpura.  
Thrombosis and haemostasis, 2000. 83(02): p. 360–361.
40. **Thude H, Gatzka E, Anders O and Barz D**  
Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons.  
Vox sanguinis, 1999. 77(3): p. 149–153.
41. **Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E, et al.**  
Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study.  
British journal of haematology, 2001. 113(3): p. 596–599.
42. **Wu KH, Peng CT, Li TC, Wan L, Tsai CH, Lan SJ, et al.**  
Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2005. 128(6): p. 849–852.
43. **Atabay B, Ören H, Irken G, Kzldag S, Tunal S, Türker M, et al.**  
Role of transforming growth factor-β1 gene polymorphisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Journal of pediatric hematology/oncology, 2003. 25(11): p. 885–889.
44. **Bossen C and Schneider P**  
BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling.  
Seminars in immunology, 2006. 18(5): p. 263–275.

45. **Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Mühle C, Martinez-Gamboa L, et al.**  
High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2007. 136(2): p. 309–314.
46. **He R, Reid DM, Jones CE and Shulman NR**  
Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 1994. 83(4): p. 1024–1032.
47. **Van Leeuwen E, Van der Ven J, Engelfriet C and Von Dem Borne A**  
Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia.  
Blood, 1982. 59(1): p. 23–26.
48. **Roark JH, Bussel JB, Cines DB and Siegel DL**  
Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation.  
Blood, 2002. 100(4): p. 1388–1398.
49. **Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y and Ikeda Y**  
Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura.  
The Journal of Immunology, 2002. 168(7): p. 3675–3682.
50. **Solanilla A, Pasquet J-M, Viallard J-F, Contin C, Grosset C, Déchanet-Merville J, et al.**  
Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2005. 105(1): p. 215–218.
51. **Rand M and Dean J**  
Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura.  
Acta Paediatrica, 1998. 87(s424): p. 57–60.
52. **Rinder HM, Tracey JB, Recht M, DeCastro L, Rinder CS, McHugh C, et al.**  
Differences in platelet  $\alpha$ -granule release between normals and immune thrombocytopenic patients and between young and old platelets.  
Thrombosis and haemostasis, 1998. 80(03): p. 457–462.
53. **Kuwana M, Okazaki Y and Ikeda Y**  
Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura.  
Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009. 7(2): p. 322–329.

54. **Zhou Z, Zhou Z, Chen Z, Zhou Z, Chen Z, Li H, et al.**  
BAFF and BAFF-R of peripheral blood and spleen mononuclear cells in idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Autoimmunity, 2009. 42(2): p. 112–119.
55. **McMillan R, Longmire RL, Yelenosky R, Smith RS and Craddock CG**  
Immunoglobulin synthesis in vitro by splenic tissue in idiopathic thrombocytopenic purpura.  
New England Journal of Medicine, 1972. 286(13): p. 681–684.
56. **Walshe CA, Beers SA, French RR, Chan CH, Johnson PW, Packham GK, et al.**  
Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B Cell antigen receptor signaling.  
Journal of Biological Chemistry, 2008. 283(25): p. 16971–16984.
57. **Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al.**  
Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2007. 110(8): p. 2924–2930.
58. **Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE and Schulze-Koops H**  
The role of the T cell in autoimmune inflammation.  
Arthritis Research & Therapy, 2005. 7(2): p. S4.
59. **Filion MC, Proulx C, Bradley AJ, Devine DV, Sekaly R-P, Decary F, et al.**  
Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow-derived cells.  
Blood, 1996. 88(6): p. 2144–2150.
60. **Kuwana M, Kaburaki J and Ikeda Y**  
Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody.  
The Journal of clinical investigation, 1998. 102(7): p. 1393–1402.
61. **Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T and Ono M**  
Regulatory T cells and immune tolerance.  
Cell, 2008. 133(5): p. 775–787.
62. **Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, et al.**  
Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells.  
Journal of Experimental Medicine, 2006. 203(7): p. 1693–1700.

- 63. Thornton AM and Shevach EM**  
Suppressor effector function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells is antigen nonspecific.  
The Journal of Immunology, 2000. 164(1): p. 183–190.
- 64. Shevach E**  
CD4CD25 immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production.  
J Exp Med, 1998. 2: p. 287.
- 65. Miyara M and Sakaguchi S**  
Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression.  
Trends in molecular medicine, 2007. 13(3): p. 108–116.
- 66. Askenasy N, Kaminitz A and Yarkoni S**  
Mechanisms of T regulatory cell function.  
Autoimmunity reviews, 2008. 7(5): p. 370–375.
- 67. Andersson PO, Olsson A and Wadenvik H**  
Reduced transforming growth factor- $\beta$ 1 production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2002. 116(4): p. 862–867.
- 68. Audia S**  
Etude physiopathologique de la réponse immunitaire au cours de la thrombopénie immunologique (purpura thrombopénique immunologique).  
2010.
- 69. Kosugi S, Kurata Y, T OMIYAMA Y, T AHARA T, Kato T, Tadokoro S, et al.**  
Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 1996. 93(3): p. 704–706.
- 70. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J and Pistillo J**  
Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP.  
Blood, 2004. 103(4): p. 1364–1369.
- 71. Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J and Hou M**  
CD8<sup>+</sup> T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2007. 139(4): p. 605–611.

72. **Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S and Wadenvik H**  
Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1.  
Blood, 2008. 112(4): p. 1078-1084.
73. **Liebman HA and Stasi R**  
Secondary immune thrombocytopenic purpura.  
Current opinion in hematology, 2007. 14(5): p. 557-573.
74. **Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N and Bierling P**  
Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura.  
Clinical & Experimental Immunology, 1996. 103(1): p. 19-23.
75. **Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL and Coutelier J-P**  
Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses.  
Blood, 2004. 104(7): p. 2102-2106.
76. **Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Pr eat V, et al.**  
Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia.  
Autoimmunity reviews, 2005. 4(4): p. 247-252.
77. **Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al.**  
Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2004. 124(1): p. 91-96.
78. **Li Z and BorkowskyW KS**  
Role of molecular mimickry of hepatitis C-virus (HCV) protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia.  
Blood, 2009: p. 4086-93.
79. **Liebman HA**  
Viral-associated immune thrombocytopenic purpura.  
ASH Education Program Book, 2008. 2008(1): p. 212-218.
80. **Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, et al.**  
Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease.  
Hepatology research, 2002. 24(1): p. 23-33.

- 81. Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, et al.**  
Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection.  
The American journal of gastroenterology, 2003. 98(11): p. 2516.
- 82. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB and George JN**  
The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports.  
American journal of hematology, 2010. 85(3): p. 174–180.
- 83. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al.**  
Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database.  
British journal of haematology, 2009. 145(2): p. 235–244.
- 84. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J–L, Godeau B, Lapeyre–Mestre M and Sailler L**  
Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population–based study in France.  
Blood, 2014. 124(22): p. 3308–3315.
- 85. Moulis G, Germain J, Adoue D, Beyne–Rauzy O, Derumeaux H, Sailler L, et al.**  
Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database.  
European journal of internal medicine, 2016. 32: p. e21–e22.
- 86. Moulis G, Sailler L, Adoue D and Lapeyre–Mestre M**  
Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies.  
Thérapie, 2014. 69(5): p. 437–448.
- 87. Moulis G, Lapeyre–Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J–L and Sailler L**  
French health insurance databases: what interest for medical research?  
La Revue de médecine interne, 2015. 36(6): p. 411–417.
- 88. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J and Lapeyre–Mestre M**  
Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies.  
Fundamental & clinical pharmacology, 2016. 30(6): p. 616–624.
- 89. Hedman A, Henter JI, Hedlund I and Elinder G**  
Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden.  
Acta Paediatrica, 1997. 86(2): p. 226–227.

90. **Segal J and Powe N**  
Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data.  
Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. 4(11): p. 2377–2383.
91. **Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB and George JN**  
Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma.  
American journal of hematology, 2012. 87(9): p. 848–852.
92. **FEUDJO-TEPIE M, Robinson N and Bennett D**  
Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal.  
Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008. 6(4): p. 711–712.
93. **Bennett D, Hodgson ME, Shukla A and Logie JW**  
Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom.  
Advances in therapy, 2011. 28(12): p. 1096–1104.
94. **Frederiksen H and Schmidt K**  
The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age.  
Blood, 1999. 94(3): p. 909–913.
95. **Moulis G, Comont T, Germain J, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al.**  
Clinical Epidemiology and First-Line Treatment in Immune Thrombocytopenia Adults. Results of the Carmen Prospective Cohort.  
2015.
96. **Cines DB and Blanchette VS**  
Immune thrombocytopenic purpura.  
New England Journal of Medicine, 2002. 346(13): p. 995–1008.
97. **Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al.**  
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients.  
European journal of haematology, 2006. 76(3): p. 210–216.
98. **Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O and Mozes B**  
The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts.  
Archives of internal medicine, 2000. 160(11): p. 1630–1638.
99. **Godeau B, Provan D and Bussel J**  
Immune thrombocytopenic purpura in adults.  
Current opinion in hematology, 2007. 14(5): p. 535–556.

- 100. Bierling MK-MM-P and Godeau B**  
Le Purpura Thrombopénique Immunologique.  
L'hématologie, 1992: p. 1178-1204.
- 101. Juillard-Condât B**  
Le purpura thrombopénique auto-immun et son traitement.  
Actualites Pharmaceutiques Hospitalieres, 2009. 5(17): p. 29.
- 102. Viallard J-F**  
Prise en charge diagnostique et thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique.  
La Revue de médecine interne, 2009. 30(9): p. H9-H12.
- 103. Godeau B and Varet B**  
Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. 2010: John Libbey Eurotext.
- 104. Aster RH and Bougie DW**  
Drug-induced immune thrombocytopenia.  
New England Journal of Medicine, 2007. 357(6): p. 580-587.
- 105. Ma I and T. Sandhu A**  
Immune Thrombocytopenia.  
2017. 6: p. 53-66.
- 106. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P and Godeau B**  
Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count.  
Haematologica, 2005. 90(6): p. 829-832.
- 107. Cedef**  
Item 211 - UE 7 Purpura chez l'enfant et chez l'adulte.  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2015. 142: p. S181-S186.
- 108. Steel C, Mann L and Crosher R**  
Oral vesiculobullous lesions: Consider the platelets.  
European Journal of General Dentistry, 2014. 3(2): p. 167-169.
- 109. TERRIOU L, KHELLAF M, VIALLARD J, AUDIA S, MICHEL M and GODEAU B**  
Thrombopénie immunologique.  
2014.

110. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton–Maggs P, Bussel JB, et al.**  
International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.  
Blood, 2010. 115(2): p. 168–186.
111. **Godeau B and Bierling P**  
Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte.  
La presse médicale, 2015. 37(9): p. 1292–1298.
112. **Jubelirer SJ and Harpold R**  
The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review.  
Clinical and applied thrombosis/hemostasis, 2002. 8(1): p. 73–76.
113. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L and Crowther MA**  
The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia.  
Blood, 2011. 117(16): p. 4190–4207.
114. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.**  
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).  
Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. 4(2): p. 295–306.
115. **Paulin C and Gonzalez T**  
Purpura thrombocytopenique secondaire à hyperthyroïdie.  
Canadian Medical Association Journal, 1967. 97(5): p. 229.
116. **Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, et al.**  
Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2001. 97(3): p. 812–814.
117. **Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, et al.**  
Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan.  
International journal of hematology, 2005. 81(2): p. 162–168.

- 118. Khellaf M, Limal N, Mahevas M, Languille L, Bierling P, Michel M, et al.**  
Helicobacter pylori et Purpura thrombopénique immunologique (PTI): résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI.  
La Revue de médecine interne, 2009. 30: p. S350–S351.
- 119. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al.**  
Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review.  
Blood, 2009. 113(6): p. 1231–1240.
- 120. Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, et al.**  
Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2001. 115(4): p. 1002–1003.
- 121. Gobert D and Fain O**  
Le purpura thrombopénique immunologique.  
Hématologie, 2017. 23(3): p. 206–212.
- 122. Lucas–Samuel S,**  
Etude des anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires développés chez les patients atteints de thrombopénie d'origine autoimmune.  
1995.
- 123. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M and Mueller–Eckhardt C**  
Monoclonal antibody–specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet–reactive antibodies.  
Blood, 1987. 70(6): p. 1722–1726.
- 124. Brighton T, Evans S, Castaldi P, Chesterman C and Chong B**  
Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen–specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias.  
Blood, 1996. 88(1): p. 194–201.
- 125. Metcalfe P**  
ES07. 01 Platelet antigens and antibody detection.  
Vox sanguinis, 2004. 87(s1): p. 82–86.
- 126. Godeau B and Aladjidi N**  
Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte.  
Protocole national de diagnostic et de soins – HAS, 2017.

127. **Berbis P**  
Purpuras.  
EMC–Dermatologie–Cosmétologie, 2005. 2(4): p. 189–203.
128. **PETIT C, KAMARA M and AUFFRET Y**  
Découverte d'un purpura.  
2015.
129. **Pillebout E, Nochy D and Thervet E**  
[Henoch–Shonlein purpura].  
Nephrol Ther, 2009. 5(7): p. 663–75.
130. **Viole C, Pourrat O, Pierre F and Magnin G**  
Le purpura thrombopénique idiopathique: Conduite à tenir au cours de la grossesse.  
La Revue Sage–Femme, 2004. 3(2): p. 59–66.
131. **Federici L, Serraj K, Maloisel F and Andrès E**  
Thrombopénie et grossesse: du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique.  
La Presse Médicale, 2008. 37(9): p. 1299–1307.
132. **Kaplan C, Dreyfus M, Ajzenberg N and Tchernia G**  
Les thrombopénies maternelles au cours de la grossesse, conséquences fœtales et néonatales.  
Hématologie, 2000. 5(6): p. 461–8.
133. **Gill KK and Kelton JG**  
Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy.  
Seminars in hematology, 2000. 37(3): p. 275–289.
134. **Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B and Tchernia G**  
Pregnancy–associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow–up of 50 cases.  
Blood, 1998. 92(12): p. 4573–4580.
135. **Mahévas M, Michel M and Godeau B**  
How we manage immune thrombocytopenia in the elderly.  
British journal of haematology, 2016. 173(6): p. 844–856.
136. **Boutroux H, Leblanc T, Courcoux M–F, Pasquet M, Aladjidi N and Leverger G**  
Mise au point: le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant.  
Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2018.

137. **Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton–Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al.**  
Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2008. 112(10): p. 4003–4008.
138. **Buchanan GR and Adix L**  
Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
The Journal of pediatrics, 2002. 141(5): p. 683–688.
139. **Hochberg MC**  
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.  
Arthritis Rheum, 1997. 40(9): p. 1725.
140. **Godeau B and Bierling P**  
Purpura thrombopénique auto-immun.  
Elsevier Masson, 2008.
141. **Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al.**  
Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia.  
British journal of haematology, 2002. 119(2): p. 354–358.
142. **Levine JS, Branch DW and Rauch J**  
The antiphospholipid syndrome.  
New England Journal of Medicine, 2002. 346(10): p. 752–763.
143. **Boehlen F, Kuhne T and de Moerloose P**  
Purpura thrombopénique auto-immun et syndrome des anticorps antiphospholipides--différences et similitudes.  
Hématologie, 2003. 9(2): p. 117–124.
144. **Bierling P, Bettaieb A and Oksenhendler E**  
Human immunodeficiency virus–related immune thrombocytopenia.  
Semin Thromb Hemost, 1995. 21(1): p. 68–75.
145. **Levine AM, Scadden DT, Zaia JA and Krishnan A**  
Hematologic aspects of HIV/AIDS.  
ASH Education Program Book, 2001. 2001(1): p. 463–478.
146. **Scaradavou A**  
HIV–related thrombocytopenia.  
Blood reviews, 2002. 16(1): p. 73–76.

147. **de Almeida AJ, Campos-de-Magalhães M, de Melo Marçal OP, Brandão-Mello CE, Okawa MY, de Oliveira RV, et al.**  
Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study.  
Annals of hematology, 2004. 83(7): p. 434-440.
148. **Zhang L, Li H, Zhao H, Ji L and Yang R**  
Hepatitis C virus-related adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single Chinese center.  
European journal of haematology, 2003. 70(3): p. 196-197.
149. **Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J and Viernes E**  
Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection.  
The American journal of gastroenterology, 2002. 97(8): p. 2040-2045.
150. **Likic R and Kuzmanic D**  
Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection.  
Wien Klin Wochenschr, 2004. 116(1-2): p. 47-50.
151. **Yildirim ZK and Buyukavci M**  
Thrombocytopenia with findings of acute hepatitis A infection: case report/Trombositopeni ile bulgu veren akut hepatit a enfeksiyonu: olgu sunumu.  
Journal of Pediatric Infection, 2011: p. 80-83.
152. **Cordiano I, Betterle C, Spadaccino C, Soini B, Girolami A and Fabris F**  
Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes?  
Clinical and experimental immunology, 1998. 113(3): p. 373.
153. **Schattner A, Friedman J, Klepfish A and Berrebi A**  
Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's syndrome.  
QJM: An International Journal of Medicine, 2000. 93(12): p. 825-829.
154. **Mahevas M, Chiche L, Uzunhan Y, Khellaf M, Morin AS, Le Guenno G, et al.**  
Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients.  
Medicine (Baltimore), 2011. 90(4): p. 269-78.
155. **Kuloglu Z, Kansu A, Demirçeken F, İleri T, Ertem M and Girgin N**  
The association of chronic recurrent immune thrombocytopenic purpura and Crohn's disease.  
Inflammatory bowel diseases, 2005. 11(10): p. 950-951.

- 156. Djulbegovic B and Cohen Y**  
The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2001. 98(7): p. 2282–2283.
- 157. Khellaf M**  
Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.  
La Revue de médecine interne, 2010. 31: p. S329–S332.
- 158. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al.**  
Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome.  
haematologica, 2016: p. haematol. 2016.146373.
- 159. Grimaldi L, Nordon C, Sacré K, Costedoat-Chalumeau N, Viallard J, Adoue D, et al.**  
Caractéristiques et devenir du purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué chez l'adulte: résultats d'une étude de cohorte observationnelle et prospective.  
La Revue de Médecine Interne, 2015. 36: p. A97–A98.
- 160. Ghanima W, Godeau B, Cines DB and Bussel JB**  
How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment.  
Blood, 2012. 120(5): p. 960–969.
- 161. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al.**  
Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice,(NZW x BXSB) F1.  
Blood, 1992. 79(4): p. 942–947.
- 162. Matschke J, Müller-Beissenhertz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al.**  
A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.  
Acta haematologica, 2016. 136(2): p. 101–107.
- 163. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al.**  
Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone.  
New England Journal of Medicine, 2003. 349(9): p. 831–836.

164. **Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al.**  
Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience.  
*Blood*, 2007. 109(4): p. 1401–1407.
165. **Perel Y, Aladjidi N, Leblanc T, Bertrand Y, Leverger G and Fischer A**  
Recommandations de prise en charge d'un PTI aigu de l'enfant.  
SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE PEDIATRIQUE, 2007.
166. **Tellier Z and Mouthon L**  
Les indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses.  
*Transfusion clinique et Biologique*, 2003. 10(3): p. 179–184.
167. **Crow AR, Song S, Semple JW, Freedman J and Lazarus AH**  
IVIg inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive-immune thrombocytopenia independent of anti-idiotypic reactivity.  
*British journal of haematology*, 2001. 115(3): p. 679–686.
168. **Hedlund-Treutiger I, Henter J-I and Elinder G**  
Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
*Journal of pediatric hematology/oncology*, 2003. 25(2): p. 139–144.
169. **Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al.**  
Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial.  
*Journal of pediatric hematology/oncology*, 2003. 25(10): p. 797–800.
170. **Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A and Bierling P**  
Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w.  
*Br J Haematol*, 1999. 107(4): p. 716–9.
171. **Nydegger U**  
Safety and side effects of iv immunoglobulin therapy.  
*Clinical and experimental rheumatology*, 1996. 14: p. S53–7.
172. **Duhem C, Dicato MA and Ries F**  
Side-effects of intravenous immune globulins.  
*Clinical and Experimental Immunology*, 1994. 97(Suppl 1): p. 79–83.

- 173. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini J-M, Bassompierre F, et al.**  
Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial.  
The Lancet, 2002. 359(9300): p. 23-29.
- 174. Cheung E and Liebman HA**  
Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia.  
Biologics : Targets & Therapy, 2009. 3: p. 57-62.
- 175. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski B and Bussel JB**  
A dose of 75 µg/kg/d of iv anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura.  
British journal of haematology, 2001. 112(4): p. 1076-1078.
- 176. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al.**  
Single dose of anti-D immune globulin at 75µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children.  
The Journal of pediatrics, 2006. 148(4): p. 489-494.
- 177. Gaines AR**  
Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho (D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2005. 106(5): p. 1532-1537.
- 178. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S and Aledort LM**  
Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect [see comments].  
Blood, 1991. 77(9): p. 1884-1893.
- 179. Godeau B, Oksenhendler E, Brossard Y, Bartholeyns J, Leaute JB, Duedari N, et al.**  
Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with monoclonal anti-D.  
Transfusion, 1996. 36(4): p. 328-330.
- 180. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR and George JN**  
Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications.  
Blood, 2004. 104(9): p. 2623-2634.

- 181. Najean Y, Rain JD and Billotey C**  
The site of destruction of autologous <sup>111</sup>In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies.  
British journal of haematology, 1997. 97(3): p. 547–550.
- 182. Watson DI, Coventry BJ, Chin T, Gill PG and Malycha P**  
Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura.  
Surgery, 1997. 121(1): p. 18–22.
- 183. Brunt LM, Langer JC, Quasebarth MA and Whitman ED**  
Comparative analysis of laparoscopic versus open splenectomy.  
The American journal of surgery, 1996. 172(5): p. 596–601.
- 184. Di Sabatino A, Carsetti R and Corazza GR**  
Post-splenectomy and hyposplenic states.  
The Lancet, 2011. 378(9785): p. 86–97.
- 185. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al.**  
Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients.  
Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2017. 13(2): p. 359–368.
- 186. Spelman D, BATTERY J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, et al.**  
Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients.  
Intern Med J, 2008. 38(5): p. 349–56.
- 187. Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon J-P, et al.**  
Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés.  
Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, 2005. 24(7): p. 807–813.
- 188. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al.**  
Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia.  
New England Journal of Medicine, 1986. 314(25): p. 1593–1599.
- 189. Fontana V, Jy W, Ahn E, Dudkiewicz P, Horstman L, Duncan R, et al.**  
Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP.  
Thrombosis research, 2008. 122(5): p. 599–603.

190. **Caulier MT, Darloy F, Rose C, Camier G, Morel P, Bauters F, et al.**  
Splenic irradiation for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura in patients with contra-indications to splenectomy.  
British journal of haematology, 1995. 91(1): p. 208–211.
191. **Kimura F, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, et al.**  
Long-term results of initial and repeated partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
American Journal of Roentgenology, 2002. 179(5): p. 1323–1326.
192. **Mahévas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O and Godeau B**  
Complications de la splénectomie au cours du purpura thrombopénique immunologique.  
Revue de la littérature et mesures de prévention.  
La Revue de médecine interne, 2014. 35(6): p. 382–387.
193. **Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A and Bussel JB**  
Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP).  
American journal of hematology, 2003. 72(2): p. 94–98.
194. **Godeau B and Bierling P**  
Persistence d'une rate accessoire après splénectomie pour purpura thrombocytopénique auto-immun: à propos de deux cas.  
La Revue de médecine interne, 1991. 12(1): p. 28–30.
195. **Bosly A**  
Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes.  
Réanimation, 2006. 15(4): p. 270–277.
196. **Sibilia J and Sordet C**  
Le rituximab: une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes.  
La Revue de médecine interne, 2005. 26(6): p. 485–500.
197. **Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand JM, et al.**  
Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia.  
American journal of hematology, 2013. 88(10): p. 858–861.
198. **Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al.**  
Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Annals of internal medicine, 2007. 146(1): p. 25–33.

199. **Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al.**  
Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study.  
*Blood*, 2008. 112(4): p. 999–1004.
200. **Khellaf M**  
Les nouveautés thérapeutiques dans le Purpura Thrombopénique Immunologique: les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.  
*La revue de médecine interne*, 2009. 30(9): p. H13–H15.
201. **Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M and Nichol JL**  
Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP.  
*Blood*, 2009. 113(10): p. 2161–2171.
202. **Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, et al.**  
Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials.  
*European journal of haematology*, 2013. 91(5): p. 423–436.
203. **Khellaf M, Viallard J–F, Cheze S, Abgrall J–F, Lefrere F, Fain O, et al.**  
Intérêt de l’alternance des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (étude Switch) au cours du purpura thrombopénique immunologique.  
*La Revue de Médecine Interne*, 2012. 33: p. S59–S60.
204. **Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al.**  
Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
*New England Journal of Medicine*, 2007. 357(22): p. 2237–2247.
205. **Nieto M, Calvo G, Hudson I, Feldschreiber P, Brown D, Lee CC, et al.**  
The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use.  
*Haematologica*, 2011. 96(9): p. e33–e40.
206. **Brynes RK, Orazi A, Theodore D, Burgess P, Bailey CK, Thein MM, et al.**  
Evaluation of bone marrow reticulon in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study.  
*American journal of hematology*, 2015. 90(7): p. 598–601.

207. **Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al.**  
Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia.  
New England Journal of Medicine, 2012. 367(8): p. 716–724.
208. **Kawano N, Hasuike S, Iwakiri H, Nakamura K, Ozono Y, Kusumoto H, et al.**  
Portal vein thrombosis during eltrombopag treatment for immune thrombocytopenic purpura in a patient with liver cirrhosis due to hepatitis C viral infection.  
Journal of Clinical and Experimental Hematopathology, 2013. 53(2): p. 151–155.
209. **Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al.**  
Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents.  
Blood, 2010. 116(22): p. 4639–4645.
210. **Gobert D and Fain O**  
Immune thrombocytopenia.  
2017.
211. **Stasi R and Provan D**  
Management of immune thrombocytopenic purpura in adults.  
Mayo Clinic Proceedings, 2004. 79(4): p. 504–522.
212. **Gaudy-Marqueste C**  
Autres immunosuppresseurs: azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®).  
Annales de dermatologie et de venerologie, 2007. 134(12): p. 949–956.
213. **Kappers-Klunne M and Van't Veer M**  
Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy.  
British journal of haematology, 2001. 114(1): p. 121–125.
214. **Sikorska A, Słomkowski M, Maślanka K, Konopka L and Gorski T**  
The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia.  
International Journal of Laboratory Hematology, 2004. 26(6): p. 407–411.
215. **Facon T, Caulier M, Wattel E, Jouet J, Bauters F and Fenaux P**  
A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus iv injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients.  
British journal of haematology, 1994. 86(3): p. 678–680.

216. **Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG and Mehta A**  
Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura.  
British journal of haematology, 2002. 117(3): p. 712–715.
217. **Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al.**  
Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study.  
European journal of haematology, 2005. 75(1): p. 60–64.
218. **Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC and Bussel JB**  
Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP).  
Blood, 2007. 110(10): p. 3526–3531.
219. **Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ and Bauters F**  
Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases.  
British journal of haematology, 1990. 74(2): p. 223–228.
220. **Szczepanik A, Sikorska A, Slomkowski M and Konopka L**  
The use of vinca alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients.  
International journal of laboratory hematology, 2007. 29(5): p. 347–351.
221. **Reiner A, Gernsheimer T and Slichter S**  
Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [see comments].  
Blood, 1995. 85(2): p. 351–358.
222. **Verlin M, Laros RK and Penner JA**  
Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide.  
American journal of hematology, 1976. 1(1): p. 97–104.
223. **Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, et al.**  
Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood, 2002. 99(4): p. 1482–1485.
224. **Schreiber AD, Chien P, Tomaski A and Cines DB**  
Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura.  
New England Journal of Medicine, 1987. 316(9): p. 503–508.

225. **Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM and So AG**  
Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura.  
New England Journal of Medicine, 1983. 308(23): p. 1396–1399.
226. **Nalli G, Sajeve M, Maffe GC and Ascari E**  
Danazol therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).  
Haematologica, 1988. 73(1): p. 55–57.
227. **Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, et al.**  
Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results.  
The American Journal of Medicine, 2004. 116(9): p. 590–594.
228. **Zulfiqar A–A, Novella J–L, Mahmoudi R, Pennaforte J–L and Andres E**  
Traitement du purpura thrombopénique immunologique chez les sujets âgés de plus de 65 ans: à propos d'une étude rétrospective.  
Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement, 2016. 14(2): p. 151–157.
229. **Spooner JB**  
Classification of side-effects to danazol therapy.  
J Int Med Res, 1977. 5 Suppl 3: p. 15–7.
230. **Confavreux C, Sève P, Broussolle C, Renaudier P and Ducerf C**  
Danazol-induced hepatocellular carcinoma.  
QJM: An International Journal of Medicine, 2003. 96(4): p. 317–317.
231. **Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy–Seguin V, Berthier S, et al.**  
Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients.  
PloS one, 2017. 12(10): p. e0187296.
232. **Vancine–Califani SMC, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FLA, Fabri DR and Annichino–Bizzacchi JM**  
Efficacy and safety of dapsone as a second–line treatment in non–splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura.  
Platelets, 2008. 19(7): p. 489–495.
233. **Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS and Krishnaswamy G**  
The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations.  
Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 2006. 1(1): p. 9.

- 234. Lorenz M, Wozel G and Schmitt J**  
Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review.  
Acta dermato-venereologica, 2012. 92(2): p. 194-199III.
- 235. Zhang F-R, Liu H, Irwanto A, Fu X-A, Li Y, Yu G-Q, et al.**  
HLA-B\* 13: 01 and the dapsone hypersensitivity syndrome.  
New England Journal of Medicine, 2013. 369(17): p. 1620-1628.
- 236. Vinod KV, Arun K and Dutta TK**  
Dapsone hypersensitivity syndrome: A rare life threatening complication of dapsone therapy.  
Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics, 2013. 4(2): p. 158.
- 237. Farhi D, Bégon E, Wolkenstein P and Chosidow O**  
Dapsone (Disulone®) en dermatologie.  
EMC-Dermatologie-Cosmétologie, 2005. 2(2): p. 103-117.
- 238. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K and Meyer O**  
Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia.  
Thrombosis and haemostasis, 2008. 100(05): p. 762-765.
- 239. Zaydan M, Turner C and Miller A**  
Resolution of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura following syngeneic peripheral blood progenitor transplant.  
Bone marrow transplantation, 2002. 29(1): p. 87.
- 240. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Rick ME, et al.**  
High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia.  
Blood, 2003. 101(1): p. 71-77.
- 241. Mayer B and Salama A**  
Successful treatment of bleeding with tranexamic acid in a series of 12 patients with immune thrombocytopenia.  
Vox Sang, 2017. 112(8): p. 767-772.
- 242. Kouhen N,**  
LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE: Étude rétrospective à propos de 61 cas.  
Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès, 2013: p. 1 - 66.

- 243. Berrada A,**  
PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE : ASPECTS THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS  
: Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de  
Meknès a propos de 30 cas.  
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 2017: p. 1 – 160.
- 244. Benabdejlil Y,**  
Le purpura thrombopenique immunologique (pti): Revue de la litterature et aspects  
diagnostiques a propos de 32 cas chez l'adulte.  
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2009: p. 1 – 157.
- 245. Moulis G, Lapeyre–Mestre M, Adoue D and Sailler L**  
Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique.  
La Revue de Médecine Interne, 2017. 38(7): p. 444–449.
- 246. Doobaree U, Nandigam R, Newland A and Provan D**  
The United Kingdom immune thrombocytopenia (UK–ITP) registry: preliminary findings on  
bleeding events experienced by its participants.  
Haematologica, 2015. 100(S1): p. 303.
- 247. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al.**  
Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons  
from the McMaster ITP Registry.  
Blood advances, 2017. 1(25): p. 2414–2420.
- 248. Choi P and Chong BH**  
Outcomes in primary immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective audit on a single  
tertiary referral centre.  
Pathology, 2011. 43: p. S61–S62.
- 249. Chong BH, Lee J–W, Jang JH, Chiou T–J, Lee LH, Ilhan O, et al.**  
International ITP Registry with Focus on the Asia Pacific Region: Update on Preliminary  
Findings of Epidemiological and Clinical Data.  
2017.



أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ  
أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِثْقَلِ  
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَعْوَارِهَا؛ فِي  
كُلِّ الضُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِإِخْلَافٍ وَسُعْرِ فِي اسْتِنْقَاطِهَا  
مِنَ الْفَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ  
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمُ  
سِرَّهُمْ،  
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الْكَوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِخْلَافٍ  
رِعَايَتِي الْكَلْبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ،  
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ  
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى صَلْبِ الْعِلْمِ أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا  
لِأَخْلَافِهِ  
وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلِمَ مَنْ يَصَغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا  
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمَهْنَةِ الْكَلْبَةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ  
وَالتَّقْوَى  
وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،  
نَقِيَّةً مِمَّا يُشْبِهُهَا الْجَاهُ اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ  
وَاللَّهُ عَلَيَّ مَا أَقُولُ شَهِيدًا

أطروحة رقم 210

سنة 2018

**التدبير التشخيصي و العلاجي لفرقية نقص الصفائح  
المناعي في قسم الطب الباطني،  
مستشفى ابن سينا العسكري.**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/07/11  
من طرف

**السيد ياسين جوهاري**

المزداد في

في 29 يوليوز 1991 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

فرقية - نقص الصفائح - ريتوكسيماب - ثرومبوبويتين.

**اللجنة**

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

السيد

السيد

السيدة

السيد

م. شكور

أستاذ في أمراض الدم.

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني.

م. الزياتي

أستاذ مبرز في الطب الباطني.

ل. بن الجيلي

أستاذة مبرزة في الطب الباطني.

م. آيت عمرو

أستاذ مبرز في أمراض الدم.