

ANNEE: 2018

THESE N°: 243

DIAGNOSTIC DE LA THROMBOPENIE
CHEZ L'ADULTE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Sara EZ-ZAKY

Née Le 24 Janvier 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Thrombopénie – Adulte – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

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

Mars 1994

Pr. BENJAUFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

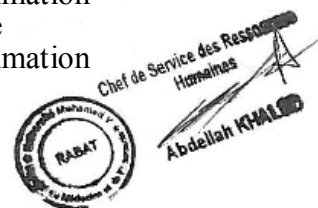
Octobre 2007

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

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

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

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAÏSSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. EL FATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIÇHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

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

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A Allah

*Mon Dieu le très miséricordieux, Le tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé
sur le droit chemin Je vous dois ce que je suis devenue*

Soumission, louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A Ma très chère Maman Zahra Baba Said

*Maman, j'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide mes routes
et qui m'emmène aux chemins de la réussite*

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

*A toi, Maman, pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix de
m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes
études.*

*C'est grâce a Allah puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui, Je
t'aime maman....*

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

A Mon cher Papa Mohammed Ez-zaky

Papa, si on devait décerner le diplôme du meilleur père du monde, tu serais sans nul doute le premier car nous tes enfants ont été vraiment privilégiés par le bon

Dieu en t'ayant comme père.

je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'a poussé à travailler et à réussir. Tu étais là, tout le temps, à me soutenir, et à m'aider, je t'aime Papa

*Je te remercie pour tous les grands sacrifices consentis à mon égard, en vue de m'assurer une vie heureuse, et pour ce que tu as fait et tout ce que tu fais encore
pour nous*

*Aujourd'hui, je dépose entre tes mains le fruit de ta patience et de tes
innombrables sacrifices.*

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

*A Mes très chères sœurs : Khadija Ez-zaky et Fatima ez zahra
Ez-zaky*

Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Je vous aime mes chéries, mes amies, belles princesses « Dita et Tima »

Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège toutes

A Mon petit frère Solaimane Ez-zaky que j'adore :

Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examens par ses surprises sucrées, je t'aime solay chéri, Dieu te bénisse et te protège.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux

A Mon cher fiancé Dr Zakaria Hakioui

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière
de mon chemin.*

*Je te remercie pour ton soutien moral, ton encouragement que je le sens émaner
du fond de ton cœur.*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma
Reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours
entouré.*

*Mon docteur, j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mon
profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et
bonheur.*

À mes chères Amies : Allaoui Siham, Ghazali Laila

Vos encouragements, votre générosité extrême, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience

Je vous remercie pour votre soutien que vous m'avez apporté depuis tant d'année

Je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler

À mes ami(e)s de la faculté : Fatima Zahra, Chaimaa, Chaimae, Sara.....

Années passées à vos côtés, que ce soit sur les bancs des amphis, à l'hôpital, ou à la BU

Et une mention spéciale pour ma binôme !! Dr Ezzaky fatima zahra

Que dieu soit avec nous !

À tous les membres de ma famille

Enfin à tous ceux que j'ai omis de citer.....



Remerciements

A Notre maitre, Président de thèse

Madame Le Professeur BENKIRANE Souad

*Professeur d'hématologie à la faculté de médecine et
de pharmacie rabat*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de notre jury
Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre
gentillesse et votre sympathie.*

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

*A Mon directeur de thèse,
Monsieur Le Professeur MSRAR Azlarab,
Chef de service d'hématologie à l'Hôpital Avicenne-
RABAT.*

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier cette thèse.

*Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité malgré votre
planning chargé , de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la
réalisation de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une
grande admiration et un profond respect.*

Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand
respect*

A Notre maitre, Juge de thèse Monsieur

Le Professeur DAMI Abdallah

Professeur de biochimie et responsable à l'Hôpital militaire

RABAT

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre
profond respect*

À notre maitre, Juge de thèse Madame

Le Professeur NAZIH Mona

Professeur d'hématologie biologique

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté
de siéger auprès de ce noble jury.*

Votre présence nous honore.

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.



Liste des illustrations

Liste des abréviations

AC	: Anticorps
Auto-Ac	: Autoanticorps
ADAMTS13	: A Desintegrin And Métalloprotease ThromboSpondin
ADCC	: Cytotoxicité Cellulaire Dépendante du Complément
Ag	: Antigène
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
BAFF	: B-cell Activating Factor
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complément
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMV	: Cytomégalovirus
EBV	: Virus d'epstein barr
EDTA	: Ethylène diamine tetra-acétique
Fvw	: Facteur von willebrand
Fab	: Fragment de liaison à l'antigène
Fc	: Fragment cristallisable
GP	: Glycoprotéine
HAS	: Haute autorité de santé
HELLP syndrome	: Hemolysis Elevated liver enzymes and low platelet count
HVB	: Virus de l'hépatite B
HVC	: Virus de l'Hépatite C

Ig	: Immunoglobulines
IgIV	: Immunoglobulines intraveineuse
Lym B	: Lymphocyte B
Lymb T	: Lymphocyte T
MAI	: Maladie auto-immune
MAIPA	: Antibody specific immobilization of platelet antigens
MAT	: Microangiopathies
PNDs	: Protocole nationale de diagnostic et de soins
PPT	: Purpura post transfusionnel
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
RAI	: Recherche d'agglutinines irrégulières
RTX	: Rituximab
SAPL	: Syndrome antiphospholipides
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
TCA	: Temps de céphaline Activé
TP	: Taux de prothrombine
TPO	: Thrombopoïétine
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
WB	: Western blot

Liste des figures

Figure 1: Différents stades de maturation des mégacaryocytes de moelle colorée au May-Grünwald-Giemsa.....	8
Figure 2: Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse.....	11
Figure 3: Schéma récapitulatif de la régulation moléculaire de la mégacaryopoïèse..	14
Figure 4: Aspect en contraste de phase de la métamorphose d'un mégacaryocyte en fin de maturation atteignant le stade de la formation des proplaquettes. La cellule se déforme en pieuvre et émet de longs pseudopodes tentaculaires, les proplaquettes.....	17
Figure 5: Aspect en microscopie électronique d'un mégacaryocyte en cours de libération de plaquettes	17
Figure 6: Plaquette en Microscopie électronique	19
Figure 7: Principales familles de récepteurs plaquettaires	21
Figure 8: Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une thrombopénie. EDTA: acide éthylène diamine tétra-acétique; NFS: numération-formule sanguine; TP: taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé; Fg: fibrinogène; CIVD: coagulation intravasculaire déssiminée.....	43
Figure 9: Mécanismes immunopathologiques du PTI.....	48
Figure 10: Purpura pétéchial	58
Figure 11: Bulles intra-buccales.....	58
Figure 12: Traitement de 1 ère ligne au cours du PTI de l'adulte (incluant la prise en charge d'urgence)	106
Figure 13: Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte	118

Liste des tableaux

Tableau I: Principales protéines de la membrane plaquettaire.....	21
Tableau II : Classification physiopathologique des thrombopénies.....	30
Tableau III: Médicaments impliqués dans la survenue d'une thrombopénie	34
Tableau IV: Examens paracliniques à réaliser devant une thrombopénie (d'après le protocole national de diagnostic et de soins édité par la Haute Autorité de santé).....	36
Tableau V: Critères d'imputabilité d'une thrombopénie médicamenteuse idiosyncrasique	72
Tableau VI: Les thrombopénies immunes iatrogènes.	76
Tableau VII: Système de cotation de la coagulation intravasculaire disséminée proposé par l'International Society of Thrombosis and Haemostasis	84
Tableau VIII: Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses	110



Sommaire

Introduction	1
Partie I : Plaquettes sanguines : Aspects Physiologiques	3
I. Mégacaryopoïèse :	4
A. Les Compartiments de la lignée mégacaryocytaire :	4
1. Le compartiment des CSH :	4
2. le compartiment des progéniteurs :	4
2.1. Progéniteurs pluripotents	4
2.2. Progéniteurs mégacaryocytaires spécialisés :	4
3. Endomitose :	5
4. Le compartiment des précurseurs:	6
II. La Régulation de la mégacaryopoïèse :	9
A. Régulation humorale de mégacaryopoïèse :	9
1. Thrombopoïétine :	9
2. Autres facteurs de croissance :	10
B. Régulation moléculaire par les facteurs de transcription :	12
III. Plaquéttogénèse :	15
A. La formation et la libération des plaquettes :	15
B. Plaquette sanguine :	18
1. Morphologie des plaquettes sanguines :	18
2. La membrane plaquettaire : composition	19
3. Le cytoplasme :	22
3.1. Le cytosquelette :	22
3.2. Les granules :	22
C. Fonction des plaquettes :	23
Partie II : Diagnostic Des Thrombopénies	27
I. Introduction :	28
II. Physiopathologie de la thrombopénie :	28
A. Mécanismes physiopathologiques :	28

1. Les thrombopénies périphériques :	28
2. Les thrombopénies centrales :	29
B. Classification physiopathologique des thrombopénies :	29
III. Circonstances de découverte de la thrombopénie:	31
IV. Diagnostic clinico-biologique :	32
A. Données de l'interrogatoire :	32
B. Examen clinique :	34
C. Examens paracliniques :	35
1. Examens indispensables :	36
2. Examens de seconde intention :	40
V. Les principales étiologies de thrombopénies :	44
A. Thrombopénies périphériques :	44
1. Thrombopénies par destruction immunologique :	44
1.1. Purpura thrombopénique immunologique :	44
1.1.1. Introduction :	44
1.1.2. Épidémiologie :	46
1.1.3. Physiopathologie :	47
1.1.3.1. Dysrégulation immunitaire :	49
1.1.3.2. Réponse médullaire inadaptée :	53
1.1.3.3. Prédispositions génétiques :	56
1.1.3.4. Rôle de l'environnement :	57
1.1.4. Diagnostic :	57
1.1.4.1. Circonstances de découverte :	57
1.1.4.2. Examen clinique :	59
1.1.4.3. Examens paracliniques :	60
1.1.4.4. Diagnostic positif :	66
1.1.5. PTI et maladies associés :	67
1.1.6. Forme particulière : PTI et grossesse :	71
1.2. Thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse :	72
1.2.1. Physiopathologie :	72

1.2.2. Diagnostic :	74
1.3. Thrombopénies dues à un alloanticorps :	77
1.3.1. Physiopathologie :	77
1.3.2. Diagnostic positif :	78
2. Thrombopénies périphériques par consommation :	80
2.1. Coagulation intravasculaire disséminée :	80
2.1.1. Physiopathologie :	80
2.1.2. Les manifestations cliniques :	82
2.1.3. Diagnostic :	83
2.2. Les microangiopathies thrombotiques :	85
2.2.1. Purpura thrombotique thrombocytopénique :	85
2.2.1.1. Physiopathologie :	85
2.2.1.2. Diagnostic :	86
2.2.2. Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte :	88
2.2.2.1. Physiopathologie :	88
2.2.2.2. Diagnostic :	88
2.2.3. HELLP syndrome :	90
2.2.3.1. Physiopathologie :	90
2.2.3.2. Diagnostic :	91
3. Thrombopénies périphériques par anomalie de répartition :	92
B. Thrombopénies centrales :	93
C. Autres étiologies :	98
Partie III: Modalités Thérapeutiques	100
I. Cas particulier: Purpura thrombopénique immunologique:	104
1. Abstention thérapeutique :	104
2. Traitements de 1 ^{ère} ligne :	105
3.1. Corticoïdes	107
3.2. Immunoglobulines à forte dose.	108
3.3. Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus (D) d'origine humaine :	111
3. Traitements de seconde ligne.	111

3.1.Dapsone	112
3.2.Danazol.....	112
3.3.Anticorps monoclonaux anti-CD20	113
3.4.Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine	114
3.5.Splénectomie.....	115
3.6.Immunosuppresseurs :	116
II. Thrombopénie immunoallergique d'origine médicamenteuse :	119
III. Purpura post transfusionnel :	119
IV. Thrombopénies périphériques par consommation :	120
V. Thrombopénie par hypersplénisme :	120
VI. Thrombopénies centrales :	121
Conclusion	122
Résumés	124
Références	128



Introduction

La thrombopénie est une anomalie très fréquente avec des étiologies variées [1].

Elle peut être d'origine centrale par défaut de production, périphérique par consommation ou anomalie de la répartition, ou être liée à un mécanisme immunologique qui associe une destruction périphérique des plaquettes et une production médullaire inadaptée [2].

- Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à $150 \times 10^9 /L$ ($150\,000/mm^3$) [2]. Elle doit toujours être vérifiée par l'observation optique d'un frottis sanguin pour confirmer la rareté en plaquettes et l'absence d'agrégats ou d'agglutinats leucoplaquettaires [1].

Il est habituellement facile de connaître son mécanisme grâce au contexte clinique et aux résultats des examens biologiques standards et du myélogramme obtenu par ponction de la moelle sternale dont la réalisation n'est cependant pas systématique.

- Il n'y a en règle pas de retentissement clinique lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/L$. Les complications hémorragiques les plus graves (hémorragie digestive, hématurie et surtout saignement cérébro-méningé) ne surviennent habituellement que si le taux de plaquettes est inférieur à $10 \times 10^9/l$, sauf lorsqu'il existe un autre trouble de l'hémostase ou de la coagulation, ou chez le sujet âgé chez qui le risque hémorragique est majoré. En présence d'une thrombopénie [2].

Les modalités thérapeutiques et l'urgence de leur mise en œuvre sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie et la gravité du syndrome hémorragique [2].



Partie I : Plaquettes sanguines : Aspects Physiologiques

I. Mégacaryopoïèse :

La mégacaryocytopoïèse et la plaquettopoïèse (ou thrombopoïèse) sont les processus physiologiques qui aboutissent à la production plaquettaire

A. Les Compartiments de la lignée mégacaryocytaire :

1. Le compartiment des CSH :

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules à longue durée de vie, pluripotentes et de ce fait capables de régénérer tous les types de tissus hématopoïétiques par leur capacité d'autorenouvellement [3] Quand les cellules souches s'engagent dans la différenciation mégacaryocytaire, elles perdent en même temps leur capacité d'autorenouvellement et leur propriété 0multipotente. Les cellules souches engagées sont alors appelées progéniteurs hématopoïétiques [4].

2. le compartiment des progéniteurs :

2.1. Progéniteurs pluripotents

Dans une première étape, la CS hématopoïétique donne naissance à un progéniteur myéloïde commun et un progéniteur lymphoïde commun [5], les progéniteurs myéloïdes communs s'engagent par la suite vers les lignages spécifiques. Cependant, les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires dérivent d'un progéniteur commun appelé *burst forming unit erythroid and megakaryocytic cells (BFU-E/MK)* [6,7].

2.2. Progéniteurs mégacaryocytaires spécialisés :

Les progéniteurs uniquement engagés vers le lignage mégacaryocytaire effectuent leur maturation dans la moelle osseuse

Les progéniteurs mégacaryocytaires non reconnaissables morphologiquement mais fonctionnellement (successivement BFU-MK; colony-forming unit [CFU]-MK), et exprimant le marqueur CD34[8]

***Le progéniteur mégacaryocytaire précoc BFU-MK** est une cellule diploïde, qui donne des colonies d'aspect irrégulier in vitro (=bursts).

***Le progéniteur mégacaryocytaire tardif CFU-MK** forme in vitro des colonies de petite taille (15-30 cellules). Les progéniteurs cessent leur prolifération après ce stade.

3. Endomitose :

L'endomitose est une particularité singulière de la lignée mégacaryocytaire. Elle correspond à une réplication de l'ADN sans division cytoplasmique. La polyploïdisation est une caractéristique des mégacaryocytes.

Ce phénomène commence au stade des promégacaryoblastes mais se produit essentiellement au stade des mégacaryoblastes. [9,10]

les endomitoses sont identiques à la mitose quasiment jusqu'aux stades tardifs car l'endomitose est un échec de la cytokinèse. Les deux cellules filles sont quasiment séparées, mais la séparation échoue et les deux cellules filles fusionnent. Le point crucial est donc cette étape de commutation d'une cellule $2N$ vers une transition $4N$, qui au lieu de donner 2 cellules filles $2N$, va engendrer une cellule $4N$. Ensuite l'augmentation de la polyploïdisation suit le même processus, mais avec des anomalies plus importantes de la mitose : fuseau multipolaire, peu d'extension du fuseau en anaphase B et séparation moindre des cellules filles avant l'échec de la cytokinèse [11].

Globalement la régulation du cycle cellulaire est très proche de celle d'une mitose avec une succession de phase G1/S/G2/Mais l'endomitose termine à l'anaphase et Il n'y a pas de télophase, conduisant chez l'homme à des mégacaryocytes polyploïdes jusqu'à $64N$ ($16N$ en moyenne). [12,13]

4. Le compartiment des précurseurs:

Après arrêt de la prolifération, le progéniteur immature (CFU-MK) se différencie en promégacaryoblaste.

-Promégacaryoblastes : cellules transitionnelles issues des CFU-MK

Représentent environ 10% de l'ensemble des MK

Le niveau de ploïdie est faible (2N à 4N): c'est à ce stade que les endomitoses débutent.

Aspect morphologique: petite cellule d'apparence lymphoïde. Ces cellules sont identifiables en microscopie électronique car elles contiennent de la peroxydase plaquettaire (PPO), marqueur le plus précoce de la lignée. D'autres molécules spécialisées apparaissent progressivement.

-Mégacaryoblastes : ou MK stade I

La ploïdie augmente (4 – 8 N) et se poursuit, avec début de maturation cytoplasmique.

Morphologie au MGG: 20 à 30 µm de diamètre, rapport N/C élevé, noyau rond (souvent d'aspect bilobé), chromatine fine, cytoplasme très basophile (riche en ARN) sans granulations. Un système de membranes intracytoplasmiques se développe (membranes de démarcation primitives).

C'est la première cellule identifiable morphologiquement

À ce stade débute l'expression de diverses protéines importantes, pour la plupart spécifiques de cette lignée: les GPIIIa, GPIb, le facteur Willebrand, le PF4. Les complexes membranaires GPIIb/IIIa (CD41/61) et GPIb (CD42b) permettent de les identifier. C'est à ce stade que débutent la biogenèse des granules alpha et les processus d'endomitose.

-Mégacaryocyte basophile : ou MK stade II ou promégacaryocyte

La ploïdie atteint son apogée à ce stade et la synthèse d'ADN cesse (la majorité des MK a une ploïdie = 16N)

Morphologie au MGG: grandes cellules (40 – 80 µm de diamètre) dont le noyau commence à se lobuler et la quantité de cytoplasme augmente (le rapport N/C diminue). Le cytoplasme est de plus en plus abondant, basophile, et quelques granulations alpha et granulations denses apparaissent.

Mégacaryocytes granuleux : ou MK stade III

Les granulations plaquettaires sont nombreuses et le système de membranes de démarcation délimitant des territoires plaquettaires commence à s'organiser

Morphologie au MGG: grandes cellules (50 - 100 µm de diamètre, parfois plus); le rapport N/C diminue; le noyau est multilobé et la chromatine plus dense; le cytoplasme perd une partie de sa basophilie, devenant acidophile et riche en granulations.

Mégacaryocytes matures : ou MK stade IV ou plaquettogènes ou thrombocyto-gènes

Les granulations se regroupent en petits paquets dans le cytoplasme, ébauches des futures plaquettes.

Morphologie au MGG: le noyau est multilobé, dense, pycnotique, et le cytoplasme variablement abondant (taille totale: 50 – 120 µm de diamètre); le cytoplasme a une teinte qui évoque celle des plaquettes.[14]

Le système de membrane de démarcation est très développé et joue un rôle essentiel, puisqu'il participe directement à la production de plaquettes, en formant de longs bras de proplaquettes qui donneront des plaquettes (environ 2000 à 8000 par cellule). [15,16]

***Durée totale de la maturation: 8 j [14]**

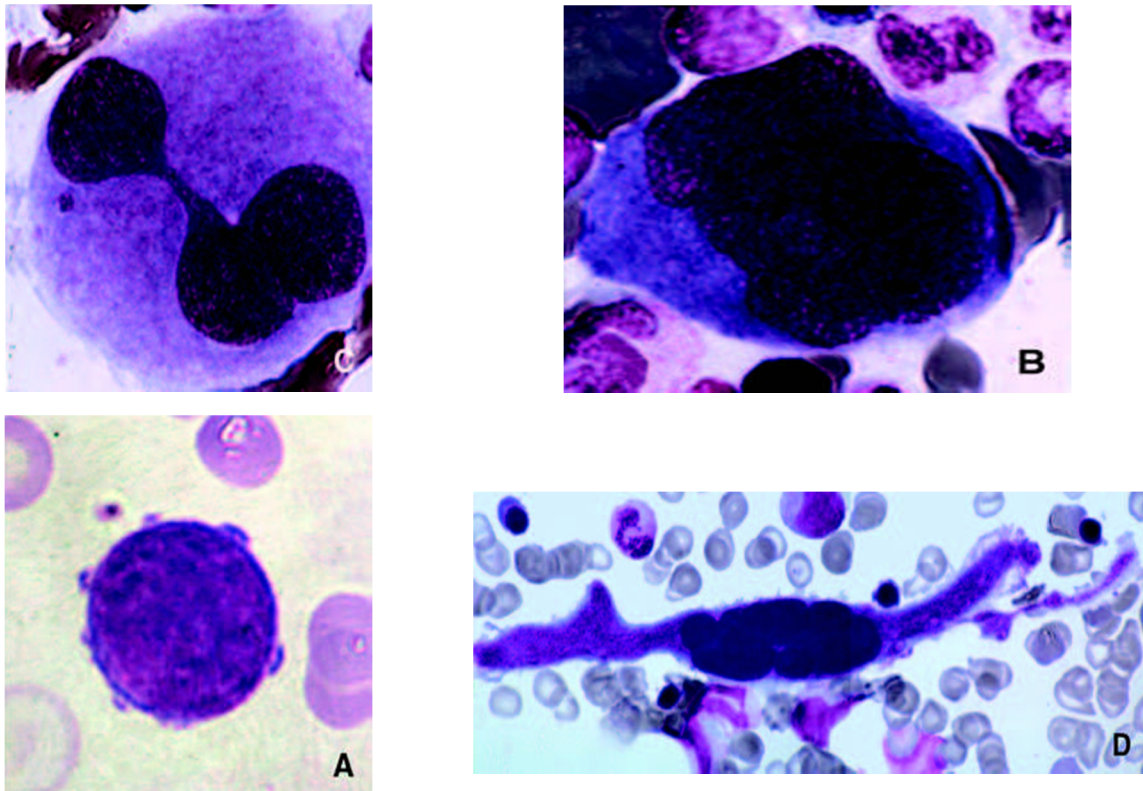


Figure 1: Différents stades de maturation des mégacaryocytes de moelle colorée au May-Grünwald-Giemsa.[17]

- | | |
|---|---|
| A. Le mégacaryoblaste (stade I) | B. Au stade de mégacaryocyte basophile (stade II) |
| C. Le mégacaryocyte granuleux (stade III) | D. Le mégacaryocyte mature |

II. La Régulation de la mégacaryopoïèse :

A. Régulation humorale de mégacaryopoïèse :

Le développement des mégacaryocytes et la formation des plaquettes sont sous la dépendance de nombreuses cytokines, dont la principale est la thrombopoïétine (TPO).

1. Thrombopoïétine :

La TPO est synthétisée majoritairement par les cellules hépatiques et dans une moindre mesure par le rein et les cellules stromales médullaires.

Cette cytokine intervient à différents niveaux de mégacaryopoïèse. Elle joue un rôle dans la prolifération des progéniteurs immatures, dans la maturation cytoplasmique et l'expression des protéines plaquettaires [18] . Sans intervenir sur l'étape finale de fragmentation plaquettaire, elle est nécessaire à l'obtention de plaquettes normales, sur le plan quantitatif et qualitatif [19,20], La TPO n'est pas nécessaire à l'étape finale de formation de proplaquettes et, à de trop fortes concentrations, elle pourrait inhiber leur formation [20,21]. La TPO pourrait donc intervenir indirectement sur la formation plaquettaire par les étapes qu'elle permet au cours de la maturation cytoplasmique.

Le taux de TPO circulante est essentiellement régulé en feedback par le taux de plaquettes circulantes. En exprimant à leur surface le récepteur de la TPO Mpl-R, les plaquettes sont capables de faire baisser le taux de TPO par leur capacité de clairance de cette dernière. À l'inverse, si le taux des plaquettes baisse, celles-ci n'assurent plus la clairance de la TPO et le taux de TPO augmente. [10]

2. Autres facteurs de croissance :

Les autres cytokines qui fonctionnent avec la TPO et ont une action sur la mégacaryopoïèse sont l'IL3, l'IL6, l'IL11, le Stem Cell Factor (SCF),

Erythropoïétine (EPO), granulocyte- *macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), G-CSF oncostatine M, leukemia inhibiting facteur (LIF) et le c-kit ligand.[22,23]

De plus, une régulation négative intervient. C'est le cas du *transforming growth factor* (TGF) β , du PF4 et de la thrombine, inhibiteurs de la mégacaryopoïèse.

Enfin, le microenvironnement médullaire exerce une action sur la mégacaryopoïèse [24]: les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion favorisant les échanges entre les deux types cellulaires. Les glycosaminoglycanes interagissent avec le PF4 et lient certaines cytokines (IL1, IL3, IL6, GM-CSF). [17]

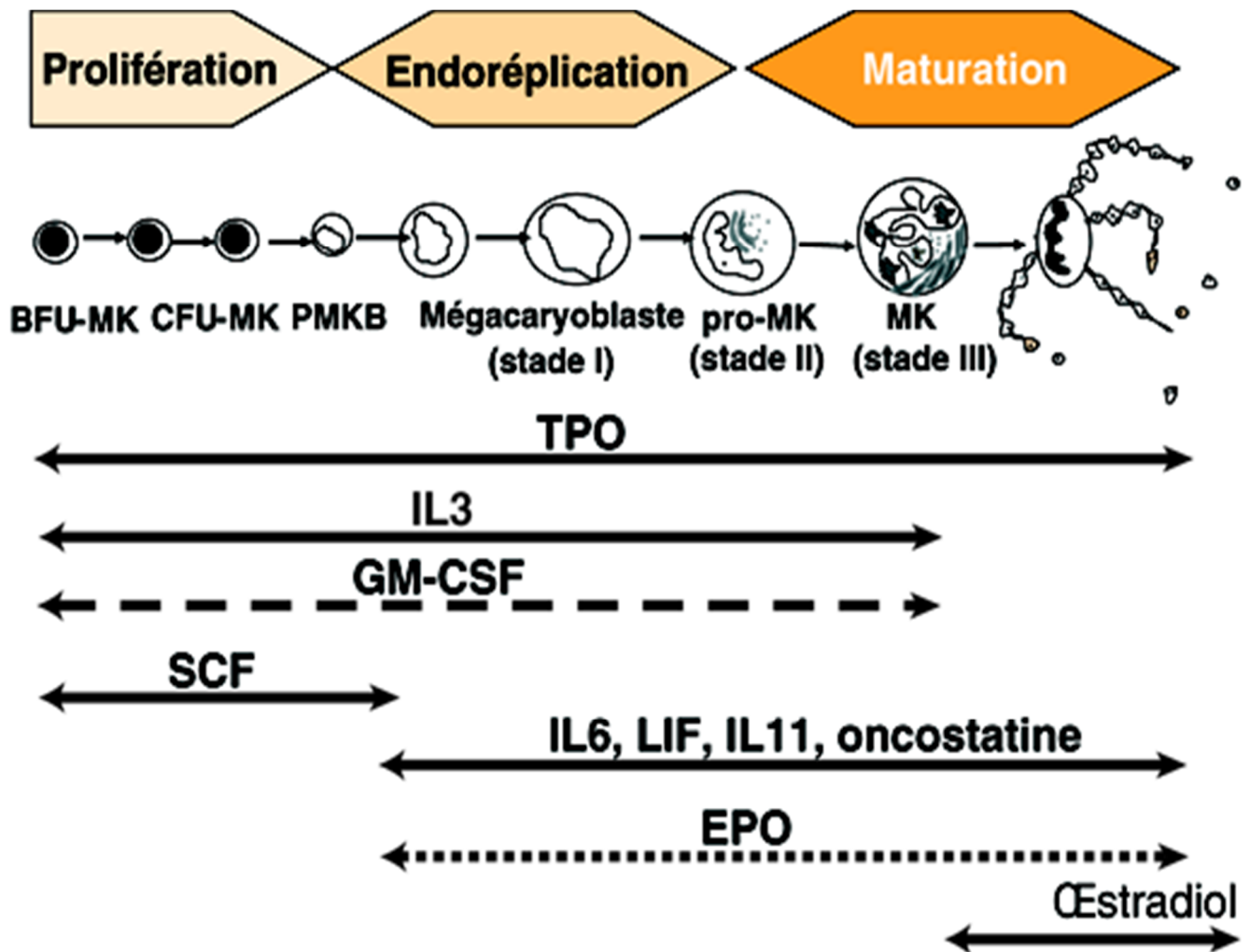


Figure 2: Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse [17]

B. Régulation moléculaire par les facteurs de transcription :

L'expression régulée des différents gènes nécessaires à la différenciation de la lignée mégacaryocytaire est rendue possible par l'action ciblée de complexes faisant intervenir des facteurs de transcription spécifiques de la lignée ou ubiquitaires. [25,26]

Le facteur runt-related transcription factor (RUNX 1) ou acute myeloid Leukemia 1(AML1), les cofacteurs globin transcription factor (GATA-1) et Friend of GATA-1 (FOG-1) sont impliqués dans l'engagement mégacaryocytaire du progéniteur bipotent érythro-mégacaryocytaire.[22]

Le couple GATA-1/FOG-1 est impliqué dans des étapes de maturations cytoplasmiques plus tardives, en partie par le contrôle de l'expression de la sous-unité p45 du facteur de transcription NF-E2, qui est impliqué dans la formation des proplaquettes, car il intervient dans l'expression d'une protéine essentielle du cytosquelette microtubulaire, la tubuline Béta1; NF-E2 est fortement exprimé en fin de maturation.

Le facteur friend leukemia integration (FLI-1), autre membre de la famille ETS, intervient dans la maturation cytoplasmique. Il est impliqué dans le contrôle de l'expression de nombreux gènes mégacaryocytaires (GP IX, GP VI, GP IIb).

Un facteur de transcription de la famille ETS, ETS-1 , est impliqué au cours de la mégacaryopoïèse sans que son mode d'action soit clair. [27] le facteur essentiel pour les dernières étapes de maturation est donc le facteur NF-E2 [28] En l'absence de celui-ci dans un modèle murin, les phases d'endomitose et de maturation cytoplasmique se déroulent normalement mais les

processus de formation des proplaquettes et de relargage des plaquettes sont affectés, entraînant une thrombopénie marquée et des plaquettes anormales. [29]

Un autre facteur pourrait être impliqué dans les étapes de la maturation cytoplasmique: le facteur HZF, dont l'absence est corrélée à la pauvreté en contenu des granules alpha.[30]

Le facteur MAL-1 est important pour le développement mégacaryocytaire. Sa fusion avec OTT est impliquée dans la leucémie mégacaryoblastique du nouveau-né. [31]

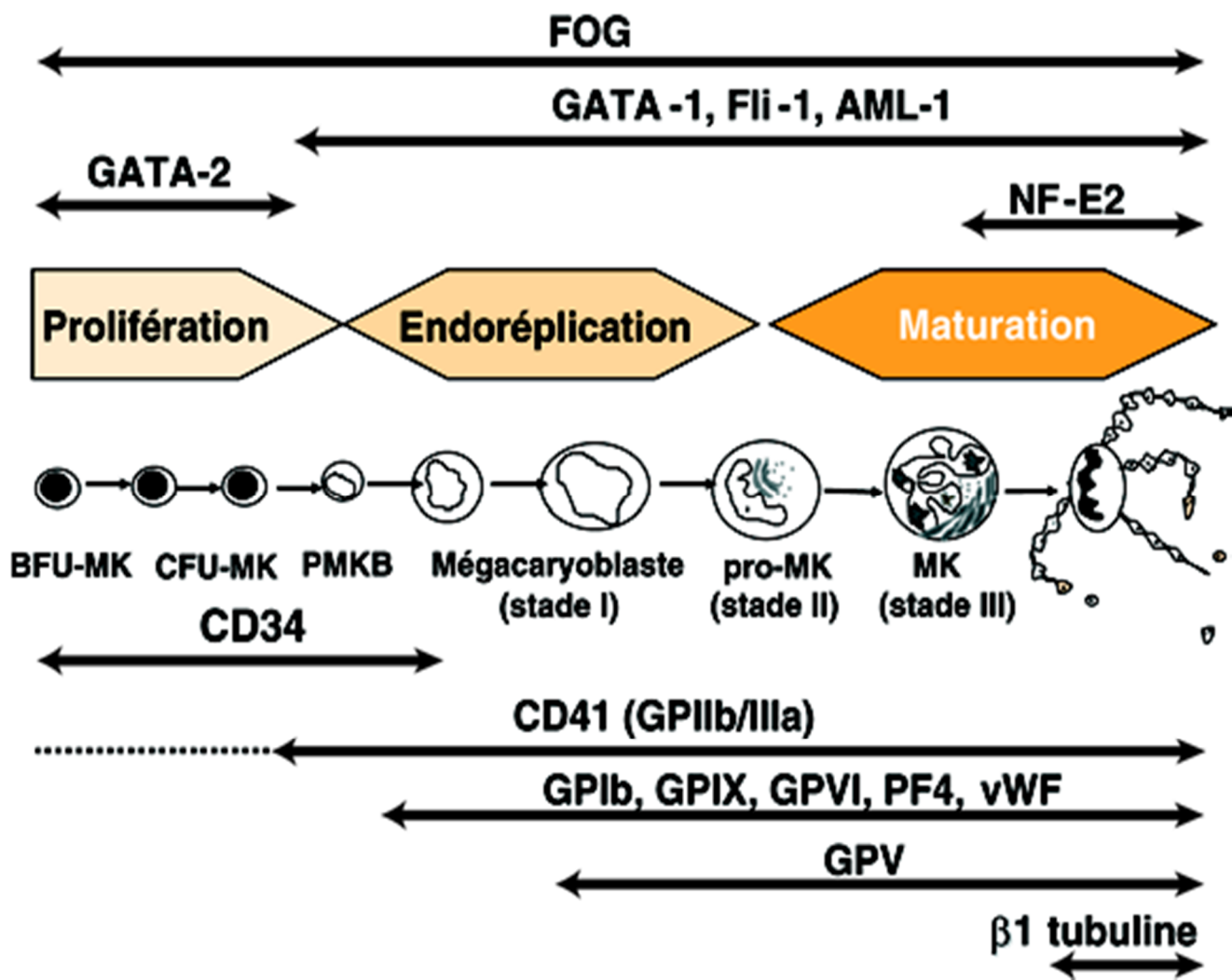


Figure 3: Schéma récapitulatif de la régulation moléculaire de la mégacaryopoïèse[17]

III. Plaquéttogenèse :

La plaquéttogenèse correspond à la formation et à la libération des plaquettes, fragments cellulaires anucléés, à partir du mégacaryocyte mature. Chaque mégacaryocyte donne naissance à plusieurs centaines de plaquettes.[32]

A. La formation et la libération des plaquettes :

Le mécanisme de la formation des plaquettes est resté pendant longtemps très controversé avec deux théories opposées. La première suggérait que les membranes de démarcation délimitaient des territoires plaquettaires dans le cytoplasme du mégacaryocyte et le mégacaryocyte par rupture relâchait ces plaquettes pré- formées. La seconde suggérait que le mégacaryocyte à la fin de sa maturation formait de longues extensions appelées proplaquettes par déroulement des membranes de démarcation qui se fragmentaient pour donner des plaquettes. Cette seconde hypothèse a été totalement confirmée par différents abords : imagerie in vitro et in vivo, études ultrastructurales, génétique. [33]

L'étude effectuée sur des mégacaryocytes humains en culture a montré que les mégacaryocytes plaquetto-gènes arrivés à maturation se déforment de façon spectaculaire prenant l'aspect d'une pieuvre aux multiples tentacules (Fig. 4). Ils forment des extensions cytoplasmiques appelées proplaquettes [34], La formation de ces élongations débute par une formation microtubulaire au niveau du corps cellulaire .ces microtubules, en glissant les uns le long des autres, permettent l'élongation de bras de cytoplasme, l'actine et la myosine intervenant dans la formation des renflements qui correspondent aux futures plaquettes [35].

La fusion de vacuoles présentes de chaque côté de ces constriction permettra la fragmentation des proplaquettes et la libération des plaquettes. Les plaquettes se détachent de l'extrémité distale des proplaquettes (Fig. 5).

L'observation de mégacaryocytes murins a permis de mieux documenter la formation des plaquettes in vitro [36], Les organelles se meuvent et font des va-et-vient le long du manche de la proplaquette en glissant le long des microtubules, jusqu'à ce qu'ils soient emprisonnés à l'extrémité distale, d'où ils ne reviennent plus⁴⁶ Les plaquettes se détachent de l'extrémité des proplaquettes mais ces extrémités augmentent en nombre in vitro par une succession de coudes et de bifurcation qui surviennent le long des proplaquettes[37].



Figure 4: Aspect en contraste de phase de la métamorphose d'un mégacaryocyte en fin de maturation atteignant le stade de la formation des proplaquettes. La cellule se déforme en pieuvre et émet de longs pseudopodes tentaculaires, les proplaquettes. [17]

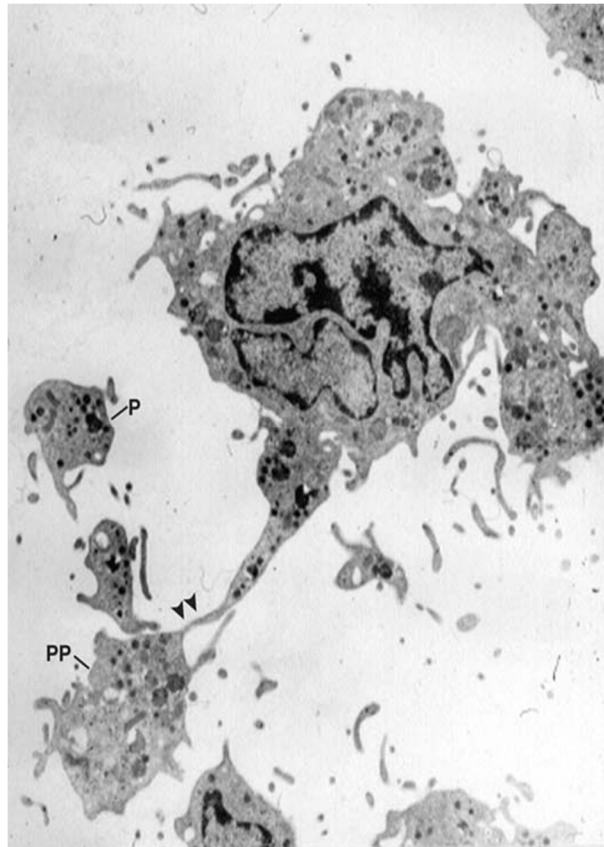


Figure 5: Aspect en microscopie électronique d'un mégacaryocyte en cours de libération de plaquettes (PP) : proplaquette,(P) :plaquette[17]

B. Plaquette sanguine :

Les plaquettes sanguines sont des éléments cellulaires anucléés discoïdes provenant de la fragmentation du cytoplasme de leur progéniteur hématopoïétique, le mégacaryocyte. Chaque mégacaryocyte mature produit 1000 à 3000 plaquettes [38]. Les plaquettes sanguines sont distribuées principalement dans le compartiment sanguin : la numération plaquettaire normale est de 150–400 G/L, constante tout au long de la vie. Par ailleurs environ 30 % de la masse plaquettaire de l'organisme est séquestrée de manière réversible dans la rate. Leur durée de vie est de sept à 12 jours, et à l'état normal les plaquettes vieilles sont éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie). Leur fonction majeure est d'assurer l'hémostase [39].

1. Morphologie des plaquettes sanguines :

La structure observée sur frottis coloré en microscopie optique est caractérisée par une zone périphérique agranulaire, le hyalomère, et une zone centrale azurophile, le granulomère, rassemblant l'essentiel des organelles.

En microscopie électronique, les plaquettes apparaissent discoïdes de 2–3 μ m de diamètre avec un volume moyen de 1–10 f, elles sont entourées d'une membrane plasmique de structure classique trilaminaire, qui s'invagine l'intérieur de la cellule, ramifiant tout son espace interne d'un système de canaux en relation avec l'extérieur. Cet espace interne est occupé par des granules de sécrétion, granules alpha, granules denses et lysosomes. ...[17]

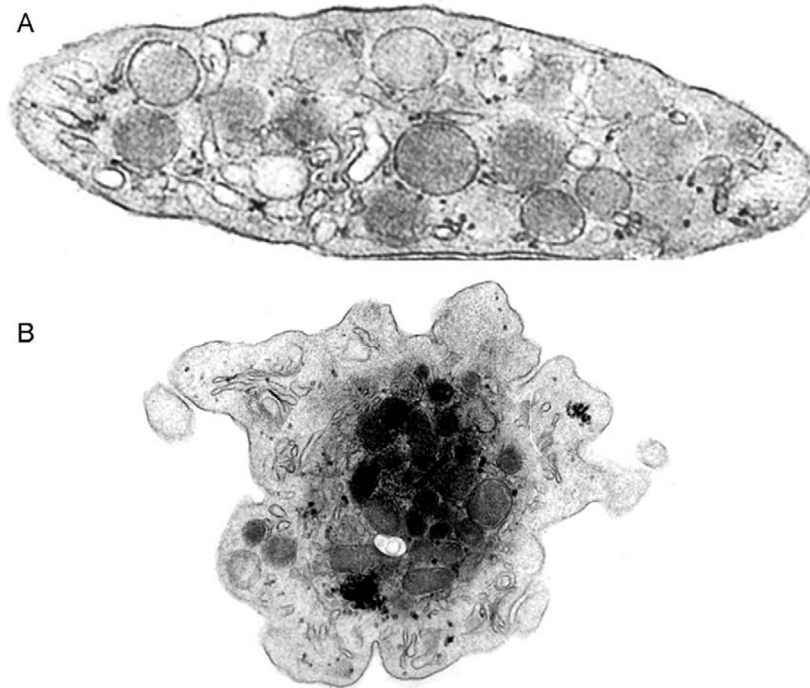


Figure 6: Plaquette en Microscopie électronique [39]

2. La membrane plaquettaire : composition

La membrane est de structure trilaminaire classique, avec deux feuillets lipidiques externe et interne de composition différente en phospholipides. Phosphatidylcholine (PC) et sphingomyéline (SM) sont majoritairement situés dans le feuillet externe, tandis que phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol (PI) sont majoritaires dans le feuillet interne. Lors de l'activation, les phospholipides chargés négativement (PS) migrent vers le feuillet externe, étape importante qui va promouvoir la coagulation. Le cholestérol est un constituant stabilisateur de la membrane. La membrane plaquettaire est particulièrement riche en acide arachidonique libéré par la phospholipase A2 lors de l'activation plaquettaire. Une cyclooxygénase va induire la formation d'endoperoxydes et une thromboxane synthétase permettra la formation de thromboxane A2 qui est un activateur plaquettaire.

Un système canaliculaire connecté à la surface (système canaliculaire ouvert) forme des invaginations profondes qui constitue une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et qui facilite l'étalement des plaquettes. Un système de membranes non connecté à la surface, le système tubulaire dense, correspond à du réticulum endoplasmique lisse résiduel du mégacaryocyte. Il contient les enzymes du métabolisme lipidique, mais aussi du Ca^{2+} qui joue un rôle critique dans l'activation, et les enzymes régulant son transport intracellulaire. La membrane plaquettaire est riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes. En effet, certains agonistes sont plutôt impliqués dans l'initiation de l'activation plaquettaire (VWF, collagène), d'autres dans la propagation (ADP, thromboxane A₂) ou les deux (thrombine), enfin certains participent à la stabilisation (ADP, fibrinogène). De fac, on schématique, on peut considérer que la plupart des agonistes plaquettaires solubles utilisent des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG) [40,41], alors que les molécules adhésives mobilisent des intégrines ou des glycoprotéines de surface couplées à l'activation de tyrosine kinases et à la phosphorylation de motifs particulier dont les immuno-tyrosine based activation motifs (ITAM) . Ces récepteurs plaquettaires ne sont pas tous responsables d'une activation : des mécanismes d'inhibition plaquettaire mettent en jeu des récepteurs RCPG (PGI₂) et la voie du NO qui activent des adénylate et guanylate cyclases ou des immunorécepteurs à motif immuno-tyrosine based inhibition motifs (ITIM) (PECAM ou CD31, G6Bb et CAECAM) mobilisant spécifiquement certaines phosphatases (Tableau I)[39].

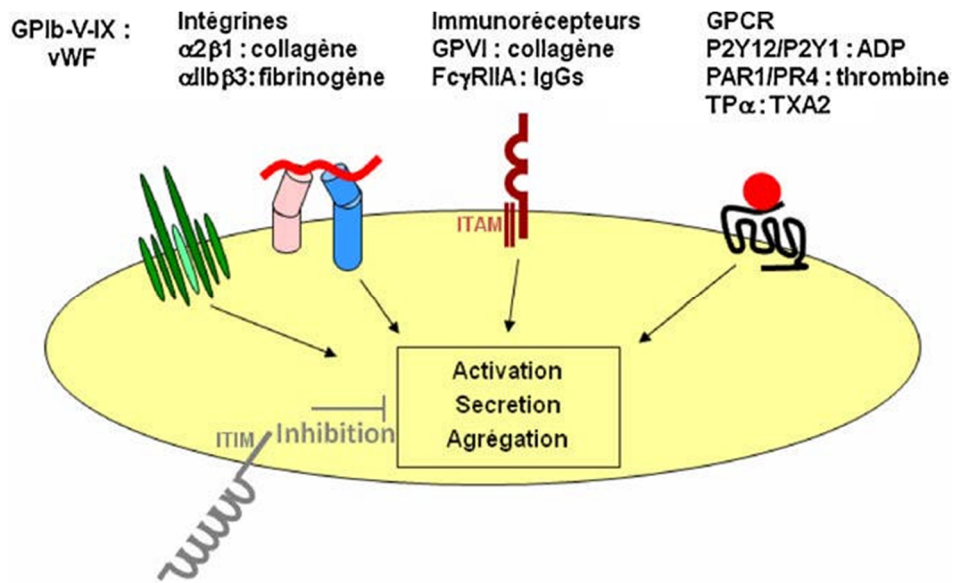


Figure 7: Principales familles de récepteurs plaquettaires [39]

Tableau I: Principales protéines de la membrane plaquettaire.[39]

Glycoprotéine	Ligand	Autres dénominations
GP Ib-IX-V	VWF (thrombine)	CD42a, b, c
Intégrine αIIbβ3	Fibrinogène (VWF)	GP IIb-IIIa (CD41 + CD61 = CD41b)
Intégrine α2β1	Collagène	GP Ia-IIa CD49b
Intégrine α5β1	Fibronectine	CD49e
Intégrine α6β1	Laminine	CD49f
GP VI	Collagène	Récepteur à ITAM
GP IV	Thrombospondine	CD36
PAR-1	Thrombine	GPCR
PAR-4	Thrombine	GPCR
P2Y1 P2Y12	ADP	GPCR
P2X1	ATP	Canal calcique
TPα	Thromboxane A2	GPCR
Fcγ RIIA	IgG	CD32A récepteur à ITAM
CLEC-2	Podoplanine	Récepteur à ITAM
PECAM	PECAM	CD31 récepteur à ITIM
G6Bb		Récepteur à ITIM

GPCR: récepteur couplés à la prot. G.

3. Le cytoplasme :

3.1. Le cytosquelette :

Le cytosquelette joue un rôle clé dans les plaquettes. Il comporte un faisceau sous-membranaire de microtubules qui maintient leur structure discoïde et des microfilaments d'actine maintenue dépolymérisée au repos. Lors de l'activation des plaquettes au contact d'activateurs matriciels ou solubles, les microtubules sont désassemblés et l'actine polymérise ce qui conduit au changement de forme. Les plaquettes deviennent sphériques, s'étalent et émettent des extensions (filipodes, pseudopodes, lamellipodes). Les granules sont redistribués et sécrètent leur contenu. De nombreuses protéines partenaires du cytosquelette d'actine sont impliquées dans la régulation de sa polymérisation.[39]

3.2. Les granules : [17]

- **Granules alpha :**

Les granules alpha sont les grains les plus nombreux et les plus volumineux. Ils sont formés au cours des étapes précoces de la croissance du mégacaryocyte et leur taille augmente durant la maturation (0,06 à 0,15 μm). Ils contiennent un grand nombre de protéines, facteurs de croissance (VEGF, endothelial growth factor : EGF; *platelet-derived growth factor* : PDGF), *protéines adhésives* (fibrinogène, facteur Willebrand, thrombospondine, fibronectine), facteurs de la coagulation (facteur V), chimiokines (facteur plaquettaire 4 [PF4], bêta-thromboglobuline), immunoglobulines, protéoglycanes et inhibiteurs de protéases.

- **Granules denses :**

Les granules denses sont peu nombreux (trois à cinq par plaquette) caractérisés par un core dense entouré d'un halo clair et de petite taille. Ils sont nommés ainsi du fait de leur contenu en calcium les faisant apparaître denses aux électrons en microscopie électronique. Ces granules denses sont aussi le lieu de stockage d'un pool non métabolique de nucléotides (adénosine diphosphate [ADP], adénosine triphosphate [ATP]), de catécholamines vasoactives

- **Lysosomes :**

Ils contiennent des phosphatases et hydrolases acides et la cathepsine D. Ils ont une fonction de dégradation des protéines. Ils sont observés dans les mégacaryocytes et dans 25% des plaquettes.

- **Microperoxysomes :**

Ce sont des micros granules contenant de la catalase ; leur fonction précise est inconnue. [28]

Outre ces quatre types de granules, la plaquette contient quelques petites mitochondries, des vésicules crénelées et de petits amas de glycogène.

C. Fonction des plaquettes :

- **Adhésion et agrégation :**

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en permettant l'arrêt du saignement au niveau d'un site de lésion vasculaire. Cette fonction est due leur capacité d'adhérer rapidement aux protéines de la matrice extra-cellulaire, et ensuite de s'agréger entre elles conduisant à la formation d'un

thrombus. L'activation excessive des plaquettes circulantes conduit à la thrombose, tandis qu'une thrombopénie ou une thrombopathie conduit à un syndrome hémorragique. L'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire sont régulées par des récepteurs spécifiques de la surface des plaquettes. Le complexe glycoprotéique (GP) Ib-V-IX joue un rôle essentiel dans l'adhésion à taux de cisaillement élevés (artères et artérioles), en interagissant avec le facteur Willebrand [42,43]. L'adhésion est tout d'abord réversible, permettant de ralentir temporairement les plaquettes au site de la lésion [44,45]. Elle s'associe à une activation progressive des plaquettes par transduction de signaux qui permet l'adhésion stable et l'étalement [46,47].

- Action procoagulante et microparticules plaquettaires :

- Au cours de l'activation plaquettaire par un mécanisme de « flip-flop », la surface des plaquettes expose des phospholipides anioniques. L'activité procoagulante des plaquettes permet l'assemblage des complexes tenase et prothrombinase à la surface des phospholipides, ce qui accélère la formation de thrombine à partir de la prothrombine [48,49]. Les microparticules circulantes issues des plaquettes ont une taille pouvant varier de 0,1 à 1µm, contiennent les protéines membranaires plaquettaires et présentent une activité procoagulante 50 à 100 fois supérieure à celle des plaquettes activées [50,51]. La thrombine est une protéine cruciale pour la coagulation, l'activation plaquettaire et la formation du thrombus [52]. C'est un agoniste plaquettaire fort qui se fixe aux récepteurs à activité protéase PAR-1 et PAR-4. La thrombine permet de catalyser la formation, à partir du fibrinogène contenu dans le plasma et les plaquettes, de la fibrine, stabilisateur de l'agrégat [53]

- **Angiogenèse et cancer :**

Les plaquettes contiennent de nombreuses protéines régulant l'angiogenèse qui sont stockées dans les granules alpha [54]. La sécrétion de ces facteurs peut se faire au niveau de la lésion tumorale après activation des plaquettes [55]. Bien que les plaquettes contiennent des facteurs proangiogènes (VEGF, PDGF, EGF) et antiangiogènes (TGF- β , endostatine), elles semblent stimuler l'angiogenèse tumorale [56]. Les cellules tumorales comportent différents récepteurs membranaires pouvant fixer directement les plaquettes et les activer. La P-sélectine est une protéine endothéliale et plaquettaire. Après activation, la P-sélectine contenue dans les granules alpha migre vers la membrane plasmique afin de favoriser le recrutement d'autres plaquettes et de leucocytes. Dans des modèles *in vivo* de cancer métastatique induit ou spontané, l'inhibition ou la délétion de la P-sélectine permet de réduire le nombre de métastases [57].

- **Inflammation :**

Des médiateurs inflammatoires sont stockés dans les granules de sécrétion et sont libérés après stimulation des plaquettes. La plupart de ces molécules jouent des rôles majeurs dans l'inflammation vasculaire [58]. Le TNF α est la première cytokine proinflammatoire libérée au site de l'infection, elle permet d'induire un mécanisme de défense immunitaire et le recrutement des leucocytes [59]. L'inflammation se caractérise aussi par une interaction entre les cellules endothéliales, les leucocytes et les plaquettes. L'activation des plaquettes facilite l'adhésion des leucocytes sur l'endothélium et l'activation des leucocytes par sécrétion de chimiokines sur l'endothélium [60].

- **Immunité :**

Les macrophages et les neutrophiles sont principalement responsables de l'immunité innée. Ils distinguent les agents pathogènes des cellules du soi grâce à la signalisation médiée par les récepteurs *toll-like* (TLRs). Les plaquettes jouent un rôle dans la surveillance immunitaire précoce et peuvent sécréter des protéines pathogènes afin d'accélérer l'immunité innée [61,62]. Plusieurs études ont identifié de multiples TLRs à la surface des plaquettes [63 ,64]. Le plus étudié des TLRs est le TLR4 qui reconnaît les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à gram négatif, Les plaquettes semblent agir comme des sentinelles qui après avoir isolé un pathogène pourraient interagir avec les neutrophiles par l'intermédiaire du TLR4 [64,65]. Des études sur le TLR2 ont montré son implication dans l'activation plaquettaire confirmant ainsi le rôle des plaquettes et notamment des TLRs plaquettaires dans les infections [66,67].

- **Remodelage vasculaire postnatal :**

Le canal artériel est un shunt foetal artérioveineux, laissant passer le sang de l'aorte vers l'artère pulmonaire, qui se cloisonne à la naissance. Un défaut de fermeture du canal artériel est une source de morbidité et de mortalité importante chez le nouveau-né. Des travaux récents ont montré l'importance des plaquettes dans ce cloisonnement. [68].



Partie II : Diagnostic Des Thrombopénies

I. Introduction :

En pratique hématologique courante, les cas de thrombopénie constituent une préoccupation quotidienne. Ils impliquent à la fois le biologiste, qui doit assumer la validation de la numération tout en mentionnant les caractéristiques morphologiques plaquettaires, ainsi que le clinicien qui doit interpréter ces données en fonction du contexte clinique. Cette démarche artificiellement dichotomique correspond en réalité à un vrai dialogue clinicobiologique.

La définition de la thrombopénie est biologique : la numération plaquettaire est inférieure à 150 G/L, quel que soit l'âge (y compris chez le nouveau-né).

La thrombopénie se met en évidence en prescrivant un hémogramme : la démarche diagnostique tiendra compte du motif de cette prescription.

Les plaquettes sanguines ont un rôle essentiel dans l'hémostase, et leur raréfaction dans le sang peut entraîner un syndrome hémorragique.[72]

II. Physiopathologie de la thrombopénie :

A. Mécanismes physiopathologiques : [69]

Classiquement on distingue des thrombopénies d'origine centrale ou périphérique :

1. Les thrombopénies périphériques :

Elles résultent de la destruction ou de la consommation des plaquettes d'origine immunologique ou non immunologique. On peut en rapprocher des phénomènes de dilution ou de séquestration plaquettaires.

L'hyperdestruction est le plus souvent immunologique due à la fixation d'immunoglobuline sur les plaquettes du malade. Il peut s'agir d'auto-anticorps se fixant par le fragment Fab de l'immunoglobuline et dirigé vers un antigène spécifique de la membrane plaquettaire particulièrement la GP IIb IIIa ; ou de

complexes immuns se fixant sur les plaquettes par le fragment Fc de l'immunoglobuline. Les plaquettes recouvertes par les immunoglobulines sont phagocytées par les macrophages qui interagissent par le récepteur pour le fragment Fc de l'immunoglobuline.

L'hyperconsommation est due à une activation plaquettaire ou à un déclenchement anormal de la coagulation, la thrombopénie y est souvent associée à des anomalies de la coagulation.

Ces thrombopénies périphériques sont de loin les plus fréquentes, caractérisées par un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes, une stimulation parallèle de la mégacaryopoïèse avec augmentation du nombre, de la taille et de la rapidité de maturation des mégacaryocytes, cependant insuffisante pour compenser les pertes plaquettaires.

2. Les thrombopénies centrales :

Elles correspondent à une diminution de la production plaquettaire par réduction du pool des mégacaryocytes, d'origine toxique ou non, et/ou par mégacaryopoïèse inefficace

B. Classification physiopathologique des thrombopénies : [70]

Une classification fondée sur des critères physiopathologique est représentée dans le tableau II. Cette classification doit être considérée comme préliminaire, les méthodes d'études de la thrombopoïèse disponibles actuellement étant relativement grossière, de nombreux facteurs pathogènes étant susceptibles de jouer, simultanément, ou les uns auprès des autres, un rôle dans la genèse de la thrombopénie. Les caractères nosologiques les plus adaptés des classifications étiologiques ou physiopathologiques seront utilisés, aucune n'étant tout à fait satisfaisante prise isolément.

Tableau II : Classification physiopathologique des thrombopénies [71]

Classe physiopathologique		étiologies
Thrombopénies centrales (réduction du pool des précurseurs mégacaryocytaires ou thrombopoïèse inefficace)		Radiations ionisantes, agents cytotoxiques.
		Aplasie médullaire, maladie de Fanconi.
		hémoglobinurie paroxystique nocturne.
		Amégacaryocytose congénitale,
		thrombopénie familiale.
		Carence en folate et en vitamine B12.
		Alcool, thiazidique, NO.
		Infection virale (CMV, rougeole rubéole),
Thrombopénie périphériques (consommation et destruction plaquettaire)	Immunologique	Purpura thrombopénique auto-immune (PTAI) idiopathique.
		PTAI associé à maladie de système, syndrome lymphoprolifératif, infection virale (PTAI aigu de l'enfant), infection VIH, anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans)
		Syndrome des antiphospholipides.
		Thrombopénies allo-immunes : thrombopénie néonatale par incompatibilité fœto-maternelle, thrombopénie post-transfusionnelle.
		Médicaments : quinine et quinidine, héparine, sels d'or, pénicillines.
		Infections bactériennes, virales et parasitaires.
		Autres : allergie, réaction anaphylactique.
	Non immunologique	CIVD : infection, complication obstétricales, tumeur, leucémie, angiome, syndrome de Moskovitch (PTT), SHU, prothèse valvulaire.
		Pré-éclampsie, HELP-syndrome.
		Infection bactérienne, virale.
		Syndrome d'activation macrophagique (hystiocytose hémophagocytaire)
		Circuits extracorporelles, sonde de Swan-Ganz
		Brûlures étendues.
Dilution/séquestration plaquettaire		Splénomégalie (congestive, infectieuse, tumorale)
		Transfusion massive.

III. Circonstances de découverte de la thrombopénie: [72]

-Présence d'un syndrome hémorragique :

Les thrombopénies sévères provoquent un purpura : il est pétéchial (souvent en petites taches, en tête d'épingle), non infiltré, isolé ou ecchymotique, parfois associé à de larges hématomes. La découverte d'un purpura impose une démarche d'urgence, dont la prescription d'un hémogramme.

La Numération plaquettaire est habituellement inférieure à 20 G/L.

L'interprétation des autres paramètres de l'hémogramme et l'analyse soigneuse du frottis aident dans la plupart des cas à compléter rapidement la démarche clinique. Les signes de gravité immédiate doivent être recherchés et évalués pour appliquer une conduite d'urgence, parfois sans attendre les résultats du laboratoire.

-Absence de syndrome hémorragique :

C'est une situation fréquente : la thrombopénie est soit attendue, modérée ou non, soit inconstante dans la maladie par ailleurs bien définie du patient, soit de découverte fortuite (bilan de santé, bilan préopératoire).

- Présence d'un syndrome hémorragique associé à un syndrome thrombotique :

Au cours de certaines thrombopénies, le syndrome hémorragique est quasi inexistant, et ce sont au contraire les manifestations thrombotiques qui prédominent (thrombopénie induite par l'héparine, lupus, syndrome des antiphospholipides).

IV. Diagnostic clinico-biologique : [2]

A. Données de l'interrogatoire :

Il permet de préciser les données qui suivent.

- Quel est le retentissement de la thrombopénie ? L'interrogatoire permet d'apprécier l'importance du syndrome hémorragique et de rechercher des signes de gravité (saignements cutanéomuqueux), céphalée faisant craindre une hémorragie cérébro-méningée, hémorragie digestive, etc.). En l'absence de signes cliniques, surtout si la thrombopénie est profonde, on évoque une « fausse thrombopénie » par agglutination d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA)

- Quelle est l'ancienneté de la thrombopénie ? Il est indispensable d'analyser d'éventuelles numérations antérieures et de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de syndrome hémorragique survenu par exemple à l'occasion d'intervention chirurgicale. L'ancienneté de la thrombopénie va en effet orienter le diagnostic, peut faire évoquer une thrombopénie constitutionnelle et ainsi conditionner en partie les indications thérapeutiques.

- Quels sont les médicaments ingérés par le patient ? L'ingestion de certains médicaments peut classiquement être compliquée de thrombopénie (Tableau :III). Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine qui peuvent se compliquer de thromboses et non d'hémorragies. En pratique, il est prudent d'interrompre la prise de tous les médicaments, même lorsque ceux-ci ne sont pas connus comme pouvant conduire à la survenue d'une thrombopénie.

- Existe-t-il des facteurs de risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ?

- Un syndrome grippal a-t-il précédé la survenue de la thrombopénie ?
L'existence de ce dernier orienterait vers une thrombopénie immunologique postvirale.

- Une transfusion a-t-elle été effectuée récemment ? Elle orienterait vers le diagnostic de purpura post-transfusionnel.

- Existe-t-il des signes orientant vers une connectivité ? La présence de tels signes (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopécie, phlébites récidivantes) orienterait vers une thrombopénie satellite d'une connectivité, et en particulier d'un lupus.

- Existe-t-il un contexte faisant évoquer la possibilité d'une hépatopathie ?
Une exogénose ou l'existence d'une hépatopathie chronique doivent faire évoquer la possibilité d'une thrombopénie liée à un hypersplénisme.

Tableau III: Médicaments impliqués dans la survenue d'une thrombopénie(84)

Famille thérapeutique	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, HBPM
Antiagrégants plaquettaires Anti-GpIIb/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban, ticlopidine
Quinidiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques Antifongiques	Amphotéricine B, éthambutol, fluconazole, linéazolid, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Antihypertenseurs Antiarythmiques Diurétiques	Alpha-méthyl-dopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, minoxidil, oxprénolol
Antalgiques AINS Médicaments antirhumatismaux Chimiothérapies et immunosuppresseurs	Diclofénac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine Toutes les chimiothérapies, et en particulier fludarabine, ciclosporine, interféron alpha, oxaliplatine, anticorps anti-CD20, tamoxifène
Psychotropes Anticomitiaux	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium Acide valproïque
Antihistaminiques	
Antiulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole

DCI : dénomination commune internationale ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens.

B. Examen clinique :

Il est habituellement normal au cours du purpura thrombopénique immunologique (PTI) en dehors d'éventuels signes hémorragiques. L'existence d'une organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies) oriente vers une thrombopénie centrale, satellite d'une hémopathie maligne, ou vers une thrombopénie associée à une infection par le VIH ou à certains déficits immunitaires (déficit immunitaire commun variable, syndrome lymphoprolifératif auto-immun désigné sous l'acronyme ALPS dans la littérature anglo-saxonne).

En présence d'une splénomégalie, on recherche des signes en faveur d'une hépatopathie chronique (angiomes stellaires, érythrose palmaire, etc.) et on évoque un hypersplénisme. Enfin, tout syndrome infectieux grave peut s'accompagner d'une thrombopénie parfois sévère, essentiellement liée à un mécanisme de consommation

C. Examens paracliniques :

S'il n'existe aucun signe hémorragique et que la thrombopénie est isolée, il faut en priorité confirmer la réalité de la thrombopénie en éliminant une fausse thrombopénie [2]

L'erreur de laboratoire est toujours possible mais bien rare actuellement avec le double contrôle effectué par l'automate puis, par le biologiste.

Les « pseudothrombopénies à l'EDTA » sont dues à une agglutination plaquettaire dans le tube de prélèvement sanguin réalisé sur un milieu contenant de l'EDTA. Cet anticoagulant a en effet la particularité de dissocier l'un des complexes glycoprotéiques de la membrane plaquettaire, la GPIIb/IIIa, et d'exposer alors des néoantigènes ce qui permet sa reconnaissance par des anticorps antiplaquettes incapables de se fixer in vivo sur les plaquettes mais capables in vitro de provoquer leur agglutination. Les plaquettes agglutinées sont alors comptées par l'appareil automatique comme des globules rouges, C'est parfois l'accumulation de plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles (formation de « rosettes » par satellitisme) qui induit une fausse thrombopénie. Ces situations ne nécessitent aucun bilan complémentaire, aucun suivi puisqu'il importe simplement de recontrôler l'hémogramme dans de bonnes conditions de prélèvement, sur tube citraté ou en prélèvement capillaire [73], Enfin, chez certains patients, l'attention doit être attirée lorsque sont

signalées sur le frottis, des macroplaquettes (au cours de myélodysplasies par exemple) car celles-ci peuvent ne pas être identifiées comme plaquettes par les automates, ce qui conduit alors d'une sous-estimation du chiffre de plaquettes

1. Examens indispensables :

La liste des examens paracliniques devant être réalisés devant la découverte d'une thrombopénie telle qu'elle est proposée dans le protocole national de diagnostic et de soins rédigé par le Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, sous l'égide de la Haute Autorité de santé, est détaillée dans le Tableau IV.

Tableau IV: Examens paracliniques à réaliser devant une thrombopénie (d'après le protocole national de diagnostic et de soins édité par la Haute Autorité de santé).(86)

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	Temps de saignement
Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste	Myélogramme ± caryotype	Dosage du complément
Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Sérologies VIH	Anticorps antiplaquettes par MAIPA	
Sérologies des hépatites B et C	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Anticorps antinucléaires	Anticorps anticardiolipides	
Créatinine	Recherche d'un anticoagulant circulant	
TP-TCA-fibrinogène	TSH et anticorps antithyroïde	
Groupe sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières dans les formes sévères	Échographie abdominale (systématique pour certains)	
	Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (<i>breath test</i> à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles)	

NFS: numération-formule sanguine; EDTA: acide éthylène diamine tétra-acétique; Ig: immunoglobuline; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; TP: taux de prothrombine; TCA: temps de céphaline activé; MAIPA: *monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen*; TSH: *thyroid stimulating hormone*; TPO: thrombopoïétine.

- **Hémogramme+frottis sanguin :**

C'est l'examen clé. On ne doit pas se contenter d'une analyse du prélèvement par les appareils de mesure automatisés et une analyse soignée du frottis sanguin par le biologiste est indispensable dès lors qu'une thrombopénie a été détectée. Elle permet la recherche des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale. La recherche de schizocytes, dont la présence oriente vers une microangiopathie, doit être systématique, de même qu'un compte des réticulocytes en cas d'anémie

- **Groupe sanguin ,RAI :**

La détermination du groupe sanguin, la recherche d'agglutinines irrégulières et d'anticorps anti-*human leukocyte antigen* (HLA) doivent être systématiques, en particulier lorsque la thrombopénie est sévère et pourrait nécessiter des transfusions en urgence.

- **L'étude de l'hémostase :**

Comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. Elle est complétée par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine lorsqu'on suspecte une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

- **Bilan hépatique :**

La réalisation d'un bilan hépatique (transaminases, bilirubine, gamma-glutamyl-transférases, phosphatases alcalines) est utile car la présence d'une anomalie peut suggérer qu'un hypersplénisme en rapport avec une hypertension portale est responsable de la thrombopénie et/ou mettre en évidence une infection virale qui pourrait influencer les indications thérapeutiques (par exemple, contre-indication relative de la corticothérapie en cas d'infection chronique par le virus de l'hépatite B [VHB]).

- **Les sérologies VIH,VHC et VHB :**

Une sérologie VIH est effectuée après en avoir averti le malade et avec son accord. De même, une sérologie du virus de l'hépatite C (VHC) est effectuée car une thrombopénie peut être associée à une hépatopathie chronique liée au VHC et des thrombopénies immunologiques peuvent être occasionnellement observées dans cette situation. Il est également utile de rechercher une infection par le VHB car une infection chronique par le VHB peut avoir une influence sur la conduite du traitement et donc contre-indiquer l'utilisation de certains médicaments comme les corticoïdes ou les anti-CD20 .

- **Un dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) (ou à défaut une électrophorèse des protides) :**

Ce dosage est normal au cours du PTI. Une hypergammaglobulinémie oriente vers une maladie auto-immune associée (lupus, syndrome de Sjögren, etc.), une hépatopathie chronique, une prolifération lymphoïde, une infection virale en particulier par le VIH ou le VHC. Une hypogammaglobulinémie oriente vers un déficit immunitaire commun variable (DICV) ou une hémopathie lymphoïde.

- **Myélogramme :**

L'étude du myélogramme permet de préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie. La moelle est recueillie par ponction sternale qui peut être réalisée sans précaution particulière, même en cas de thrombopénie sévère. En cas de thrombopénie centrale, le myélogramme montre une diminution, voire une disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée en cas de dysplasie à des anomalies morphologiques témoignant d'un trouble de

maturation des mégacaryocytes. Il peut également révéler la présence de cellules anormales, leucémiques ou métastatiques. À l'inverse, en cas de thrombopénie périphérique (consommation ou hypersplénisme) ou de PTI, la moelle est normale et riche en mégacaryocytes. Une biopsie médullaire n'est réalisée que dans les rares cas où le myélogramme ne permet pas de conclure.

Le myélogramme est indispensable lorsqu'un syndrome myélodysplasique est suspecté et doit alors être couplé à la réalisation d'un caryotype. La réalisation du myélogramme n'est cependant pas systématique. Il est formellement indiqué quand l'un ou plusieurs des éléments suivants est (sont) présent(s) :

- après l'âge de 60 ans en raison de la fréquence des syndromes myélodysplasiques après cet âge,
- en cas d'anomalie d'une autre lignée non expliquée par un autre mécanisme (carence en fer par exemple).
- en cas de présence d'une organomégalie.
- en l'absence de réponse à un traitement de première ligne utilisé au cours du PTI tel que les corticoïdes ou les Ig intraveineuses, dès lors qu'une splénectomie est envisagée au cours du PTI. .

- **Anticorps antinucléaires :**

La recherche d'une connectivité et en particulier d'un lupus est réalisée systématiquement, dès lors que le mécanisme immunologique de la thrombopénie est démontré. Elle comprend la recherche de facteurs antinucléaires et d'anticorps anti-Ro (SSA) complétée par la réalisation d'un test de Coombs direct, en particulier en cas d'anémie hémolytique (syndrome d'Evans).

2. Examens de seconde intention :

Leur réalisation ne doit pas être systématique et ils ne sont justifiés que lorsque les examens précédents ne permettent pas de conclure.

- **La recherche d'anticorps antiplaquettes :**

La présence d'anticorps antiplaquettes fixés à la surface des plaquettes (test direct) et/ou dans le sérum du patient (test indirect) oriente vers la nature immunologique d'une thrombopénie. Une augmentation des Ig fixées sur la membrane des plaquettes peut cependant être observée sans que la thrombopénie ne réponde à un mécanisme immunologique, et à l'inverse, les tests sont négatifs chez environ 10% des malades présentant d'authentiques thrombopénies immunologiques. Le test direct est par ailleurs difficilement réalisable lorsque la thrombopénie est sévère ($< 10 \times 10^9/l$). La caractérisation de la cible antigénique des anticorps peut être réalisée à l'aide de techniques immunochimiques par certains laboratoires spécialisés et permettre d'authentifier le mécanisme immunologique de la thrombopénie dans les cas difficiles. Ces tests tels que le test d'immunocapture « MAIPA » ont une bien meilleure spécificité, mais leur sensibilité est médiocre. À l'inverse, les tests de première génération, beaucoup plus sensibles, se sont pas spécifiques et ne permettent donc pas de conclure avec certitude. La recherche d'anticorps antiplaquettes n'est donc pas obligatoire et les résultats doivent être interprétés avec prudence en rappelant que l'absence d'anticorps antiplaquettes détectables n'élimine pas le diagnostic de PTI et que leur présence peut s'observer dans d'autres situations pathologiques.

- **Bilan thyroïdien :**

Un bilan thyroïdien est proposé devant tout signe évocateur de dysthyroïdies qui peuvent être associées à la survenue d'une thrombopénie immunologique.

- **Les sérologies virales :**

Des sérologies virales (virus Epstein-Barr, cytomégalovirus, hépatites, etc.) sont uniquement effectuées en fonction du contexte clinique.

- **La recherche d'anticorps antiphospholipides :**(anticoagulant circulant et anticorps anticardiopines)

Elle doit être réalisée lorsqu'il existe des signes faisant craindre la présence d'un syndrome des antiphospholipides primaire ou associé à un lupus (thromboses veineuses ou artérielles récidivantes, avortements spontanés répétés).

- **L'étude de la durée de vie plaquettaire :**

La durée de vie isotopique des plaquettes consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (6 à 8 j), alors qu'elle est très raccourcie au cours du PTI (≤ 2 j), même si au cours de cette dernière situation, il existe fréquemment une production médullaire inadaptée associée à la destruction périphérique des plaquettes. Dans ce dernier cas, l'examen permet de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique), ce qui pourrait, pour certains, guider les indications thérapeutiques.

- **La recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* :**

Il a été suggéré par des études japonaises et italiennes que l'éradication d'*Helicobacter pylori* permettrait de corriger une thrombopénie immunologique chez certains patients infectés. L'intérêt de la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* soit par un test respiratoire à l'uréase (*breath test*), soit par une recherche d'antigène dans les selles et la prescription d'un traitement éradicateur en cas d'infection restent cependant discutés en France, dans la mesure où les données préliminaires d'une étude conduite par le Centre de référence français des cytopénies autoimmunes de l'adulte ne confirment pas les résultats des études italiennes et japonaises.

- **Le taux de thrombopoïétine :**

Le taux de thrombopoïétine plasmatique est très élevé au cours des thrombopénies d'origine centrale par insuffisance de production alors qu'il est comparable ou légèrement augmenté au cours du PTI par rapport aux taux observés chez des sujets sains contrôles. Ce test n'est cependant pas de pratique courante et reste pour le moment réservé à la recherche.

Au terme de cette démarche diagnostique, il est habituellement possible de préciser le mécanisme de la thrombopénie et d'en déterminer la cause (figure 8).

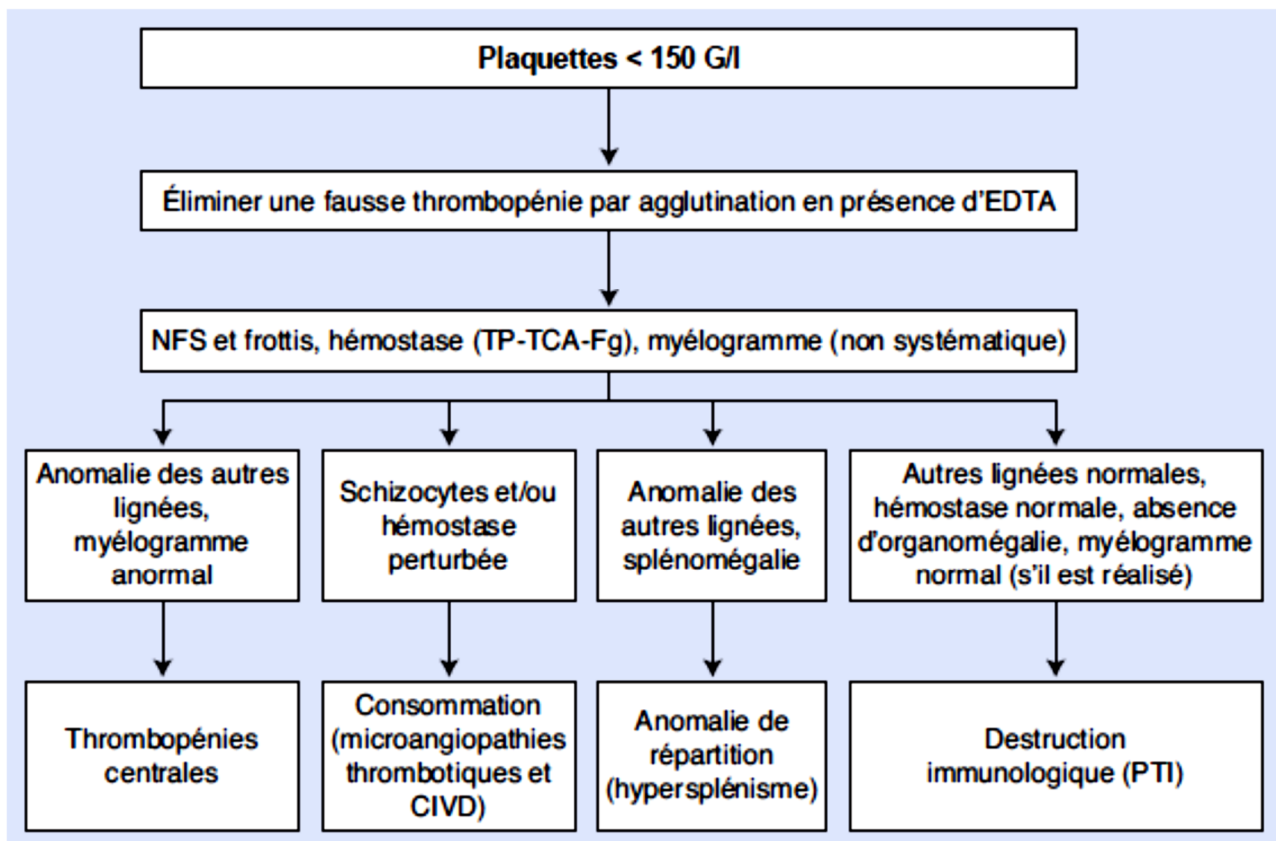


Figure 8: Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une thrombopénie. EDTA: acide éthylène diamine tétra-acétique; NFS: numération-formule sanguine; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé; Fg: fibrinogène; CIVD: coagulation intravasculaire déssiminée

V. Les principales étiologies de thrombopenies :

A. Thrombopénies périphériques :

Dans les thrombopénies périphériques, il faut distinguer classiquement 3 grands mécanismes : par hyper-destruction ; par hyper-consommation et par séquestration [1].

1. Thrombopénies par destruction immunologique :

Elles peuvent être dues à la présence :

- d'un autoanticorps (PTI) ;
- d'un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immunoallergique) ;
- d'un alloanticorps (thrombopénie néonatale allo-immune et purpura post-transfusionnel).

1.1. Purpura thrombopénique immunologique :

1.1.1. Introduction :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune (MAI) plurifactorielle, caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes d'origine immunologique. Cependant, alors que le taux de plaquettes est bas, la production médullaire n'est pas toujours augmentée, traduisant une implication centrale dans sa physiopathologie. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui impose la recherche et l'exclusion des thrombopénies d'autres origines.[75]

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est en effet la principale cause de thrombopénie périphérique immunologique et la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. il est défini par la présence d'une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à 150 G/L) et d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. [74]

Chez l'enfant, le PTI survient souvent au décours d'une infection virale et guérit en quelques semaines dans 80 % des cas. Chez l'adulte, une évolution chronique est au contraire fréquente et plus de 60 % des malades ont une évolution supérieure à 1 an, date au-delà de laquelle les guérisons spontanées sont rares. La mortalité par hémorragie est inférieure à 3 %.[76]

La terminologie a été récemment précisée par un groupe d'experts internationaux.[74]

Il a été proposé de séparer l'évolution du PTI en trois périodes :

- le PTI nouvellement diagnostiqué correspondant aux trois premiers mois d'évolution,
- le PTI persistant défini par une durée d'évolution comprise entre 3 et 12 mois
- le PTI chronique caractérisé par une durée d'évolution supérieure à 1 an.

Cette distinction a des implications dans la prise en charge thérapeutique. Au cours de la première année suivant la date du diagnostic, une rémission spontanée est en effet possible et il faut éviter de proposer des traitements radicaux et dont les conséquences sont irréversibles telle que la splénectomie.

En revanche, lorsque le PTI est passé à la chronicité, la probabilité de guérisons spontanées étant très faible, il est alors justifié de proposer dans les formes les plus sévères une splénectomie ou le recours aux immunosuppresseurs [74]. Les immunothérapies ciblées trouvent également toute leur place à ce stade évolutif de la maladie.

1.1.2. Epidémiologie :

Une quinzaine d'études ont eu pour objectif de mesurer l'incidence du PTI. 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 10^5 habitants chez les enfants et de 1,6 à 3,9 pour 10^5 habitants chez les adultes.

Ces grandes différences d'estimation sont dues à des différences méthodologiques quant à la définition et à l'identification des patients.

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. La première de ces études a été conduite dans une base de données de soins primaires britannique, la Clinical Practice Research Database (CPRD), et a inclus 1145 patients incidents en 15 ans (1990–2005), mesurant une incidence du PTI à 3,9 pour 10^5 habitants/an (intervalle de confiance à 95% [IC95 %]: 3,7–4,1). La seconde étude, conduite dans les bases de l'Assurance Maladie française, a inclus 3771 patients incidents entre juillet 2009 et juin 2011, mesurant l'incidence du PTI nécessitant des soins à 2,9 pour 10^5 habitants/an (IC95% : 2,8–3,1). 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 [77].

Le PTI peut survenir à tous les âges de la vie, avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans. Il existe une prédominance féminine uniquement chez l'adulte jeune. Dans les formes vues après l'âge de 60 ans, les hommes sont plus fréquemment atteints. Le PTI répond à la définition d'une maladie orpheline avec une incidence estimée en Europe à environ 5 nouveaux cas pour 10^5 habitants par an [76].

1.1.3. Physiopathologie :

Le PTI est caractérisé par une destruction des plaquettes d'origine immunologique. Il a été longtemps considéré que la thrombopénie était uniquement due à un excès de destruction des plaquettes lié à la présence d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre des épitopes présents sur les glycoprotéines plaquettaires (GP), principalement la GPIIb/IIIa.[76]

Il est maintenant bien démontré que ce mécanisme n'explique pas la totalité de la physiopathologie du PTI et qu'il existe également un défaut de production médullaire, ou tout au moins, une production médullaire inadaptée à la profondeur de la thrombopénie.

La physiopathologie du PTI est donc complexe, associant des anomalies centrales de production plaquettaire à une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée [78].

Le terrain génétique semble intervenir dans une faible mesure. les infections jouant peut-être un rôle important notamment par phénomènes de mimétisme moléculaire, Enfin, le mécanisme déclencheur initial n'est pas toujours connu [79].

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le PTI est représenté dans la figure 9. Nous allons détailler ces différents mécanismes

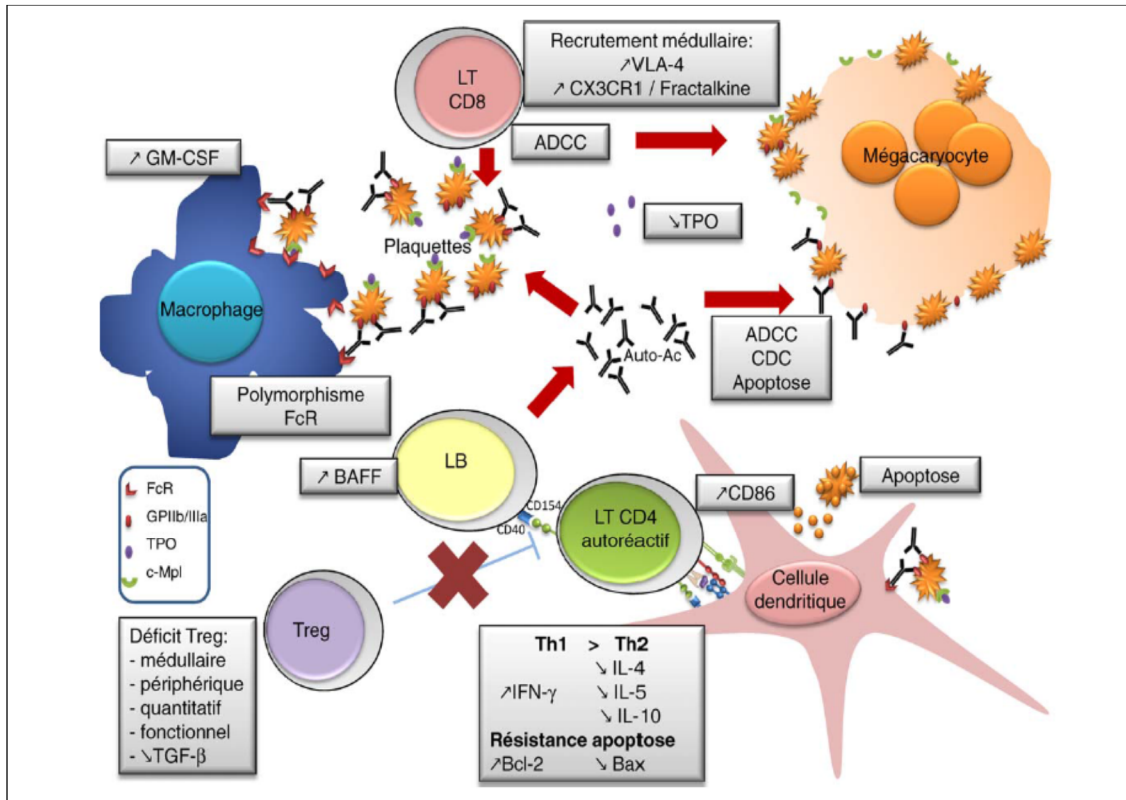


Figure 9: Mécanismes immunopathologiques du PTI [79]

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

1.1.3.1. Dysrégulation immunitaire :

❖ L'immunité humorale :

Il y a maintenant plus d'une cinquantaine d'année, le rôle de l'immunité humorale a été démontré par l'expérience de Harrington et al. Qui, en se transfusant du sérum provenant d'une patiente atteinte d'une thrombopénie, développa une thrombopénie sévère et transitoire [80]. Il montra ainsi pour la première fois l'existence d'un facteur sérique susceptible d'entraîner une destruction des plaquettes. Il fut ensuite démontré que le sérum des patients atteints de PTI contenait des Ac d'isotype G capable de reconnaître des épitopes portés par les principales glycoprotéines plaquettaires.

Les principales cibles antigéniques au cours du PTI sont les complexes GPIIb/IIIa et plus rarement GPIb/IX et GPIa/Iia [81,82]. Les Ac sont cependant souvent polyspécifiques et sont produits par des clones lymphocytaires B (LyB) ayant subi une mutation somatique, ce qui traduit le rôle important des lymphocytes T (LyT) dans leur genèse, ces derniers étant nécessaires à ce processus, notamment via l'interaction CD40–CD154 au sein des organes lymphoïdes

Les auto-Ac fixés aux plaquettes favorisent leur destruction par les macrophages spléniques, mais également hépatiques et médullaires. Les macrophages spléniques ne jouent pas seulement leur rôle de destruction des plaquettes recouvertes d'auto-Ac mais ils ont également un rôle important dans la réponse auto-immune car ils sont capables d'induire la prolifération de LyT spécifiques de la GPIIb/IIIa sans ajout concomitant de cette GP. Les macrophages spléniques sont en effet capables d'exposer et de présenter aux LyT des épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa [83]. Cette diversification

épitopique se traduit par l'apparition de nouveaux auto-Ac dirigés contre d'autres peptides des GP. Ce mécanisme explique les multiples spécificités antigéniques observés au cours du PTI [81] et rendrait également compte de la cytotoxicité cellulaire directe également observée au cours du PTI et démontrée récemment par le groupe d'Olson [84].

La maturation et la stimulation des LyB autoréactifs fait intervenir différentes cytokines dont l'une des plus importantes semble être BAFF. Il pourrait s'agir à l'avenir d'une possible voie thérapeutique car des Ac monoclonaux susceptibles d'inhiber BAFF sont actuellement en cours de développement. L'inhibition des LyB est d'ores et déjà une voie thérapeutique prometteuse comme le montrent les résultats observés avec les Ac monoclonaux anti-CD20 qui, en inhibant spécifiquement les LyB, permettent d'augmenter les chiffres de plaquettes chez plus de la moitié des patients atteints de PTI [85].

❖ **Immunité cellulaire :**

De nombreuses études ont suggéré un déséquilibre des populations lymphocytaires T CD4⁺ Th1 et Th2 au cours du PTI.

L'augmentation de l'IL-2 et de l'interféron (IFN)-gamma témoigne d'une réponse Th1 prédominante, au détriment de la réponse Th2, avec diminution de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-10 [86]. Pour d'autres auteurs, ce déséquilibre Th1/Th2 implique également des LT cytotoxiques CD8⁺ (Tc1/Tc2), et est le fait, non pas d'une augmentation des réponses Th1–Tc1, mais plutôt d'une diminution des réponses Th2–Tc2. Par ailleurs, l'étude de la région hypervariable (CDR3) de la chaîne β du TCR des LT au cours du PTI révèle un profil oligoclonal. De façon surprenante, le RTX, une thérapeutique antilymphocytaire B permet une correction de ces anomalies, traduisant les interactions complexes entre LB et LT . En effet, chez les patients répondeurs au

RTX, on observe un rééquilibrage des ratios Th1/Th2 et Tc1/Tc2, ainsi que la restauration d'un profil polyclonal des LT. Les auteurs suggèrent que le RTX est d'autant plus efficace qu'il est utilisé tôt dans l'histoire de la maladie, lorsque l'expansion de ces clones T pathogènes est encore sous la dépendance des LB. Ainsi, l'échec de cette thérapeutique serait en partie lié à l'incapacité de corriger les anomalies des LT [87].

L'expression accrue dans les LT, lorsque la maladie est active, de gènes codant pour des protéines impliquées dans la lyse cellulaire, notamment le système perforine–granzyme témoigne d'une participation de la réponse immunitaire cytotoxique au cours du PTI. À l'inverse, en phase de rémission, il existe à la surface des LT une surexpression des récepteurs KIR, récepteurs inhibant les fonctions des cellules cytotoxiques lorsqu'ils lient les molécules de CMH de classe I, situées notamment à la surface des plaquettes [88].

Une résistance à l'apoptose des LT autoréactifs participe à la genèse et/ou l'entretien de la réponse auto-immune. Ce déséquilibre des mécanismes apoptotiques est lié à une augmentation intracellulaire de Bcl-2, molécule anti-apoptotique, et une diminution de Bax, molécule proapoptotique dans les LT de sujets atteints de PTI [87,89]. Par ailleurs, il s'y associe une dysrégulation de nombreux autres gènes codant des protéines initiateurs de l'apoptose, comme les caspases 1 et 8, mais aussi de protéine inhibitrice de l'apoptose comme la calpastatine [90]. La surexpression de Fasligand à la surface des cellules Th1 et Th2 chez les patients atteints de PTI avant tout traitement est d'interprétation difficile. Elle traduit l'implication des récepteurs de mort dans les phénomènes de résistance à l'apoptose des LT autoréactifs [87]. En résumé, les mécanismes d'apoptose des LT sont altérés au cours du PTI et participent à la survie de clones autoréactifs.

❖ Implication des lymphocytes T régulateurs :

La présence de LT autoréactifs, reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, chez des sujets sains [91] mais également chez les sujets atteints de PTI [92], 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 T régulateurs.

Les T régulateurs 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 [93]. 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 [94].

Le facteur de transcription Foxp3 joue un rôle primordial dans la genèse des T régulateurs et dans le maintien de leur fonction immunosuppressive en périphérie [93]. Les T régulateurs sont donc définis par le phénotype CD4⁺CD25^{High}Foxp3⁺CD127^{Low}.

Après activation, ils acquièrent leurs fonctions inhibitrices, qu'ils exercent de façon non spécifique d'Ag [95] et dépendante du contact intercellulaire [96]. Les T régulateurs 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 [97,98].

Les résultats concernant les anomalies quantitatives et qualitatives des T régulateurs au cours du PTI sont discordants. Pour certains auteurs, il existe une diminution du nombre de T régulateurs circulants chez les patients atteints de PTI, comparativement aux sujets sains [99,100].

En résumé, plusieurs facteurs permettent d'expliquer la destruction des plaquettes par le système immunitaire. La production d'Ac dirigés contre des déterminants antigéniques plaquettaires favorise leur phagocytose et une cytotoxicité cellulaire directe [88,101]. Les perturbations de la réponse immunitaire avec un déséquilibre Th1/Th2 et Tc1/Tc2, par diminution des réponses Th2–Tc2, favorisent l'émergence de clones T autoréactifs qui participent à l'activation des LB [87,102]. Par ailleurs, une résistance des LT à l'apoptose alors qu'il existe une apoptose accrue des plaquettes entretient cette réponse auto-immune [87,90,103]. Enfin, un défaut d'immunorégulation, par déficit en lymphocytes T régulateurs, entretient probablement ces Phénomènes

1.1.3.2. Réponse médullaire inadaptée :

La destruction périphérique des plaquettes a longtemps fait supposer que leur production médullaire était augmentée. En fait, la quantité de mégacaryocytes est normale ou augmentée, avec une production plaquettaire qui reste normale mais inadaptée.

Plusieurs mécanismes participent à ces anomalies. Tout d'abord, du fait de l'expression des complexes glycoprotéiques GPIIb/IIIa et GPIb/IX par les mégacaryocytes, leur maturation et la production des plaquettes sont diminuées par la fixation des auto-Ac à leur surface. Cela a été suggéré par les travaux de McMillan qui ont montré que le plasma de patients atteints de PTI était capable in vitro de diminuer le nombre et la croissance des mégacaryocytes à partir de

cultures de moelle de sujets sains. Les mécanismes engagés dans la destruction ou l'inhibition de la croissance des mégacaryocytes ne sont pas bien connus, mais sont probablement le fait d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), d'une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ou par induction d'apoptose [104]. En effet, ces Ac sont capables d'entraîner une mort cellulaire programmée des mégacaryocytes, comme le suggèrent la présence d'altérations morphologiques des mégacaryocytes, associant des mitochondries ballonnées, une vacuolisation du cytoplasme et l'activation de la caspase-3, caspase effectrice [105,106].

Les LT cytotoxiques jouent également un rôle par phénomène d'ADCC. Ils expriment fortement l'intégrine very late antigen (VLA)-4 et le récepteur CX3CR1, ligand de la fractalkine. Les taux de cette chémokine membranaire chimio-attractrice des LT CD8⁺ et des cellules NK, exprimées par les cellules endothéliales, sont élevés au niveau de la moelle osseuse des patients atteints de PTI mais également des sujets sains. Ces caractéristiques favorisent ainsi le recrutement des cellules cytotoxiques au niveau médullaire et leur activité cytotoxique dirigée contre les mégacaryocytes reconnus par les auto-Ac. Par ailleurs, un déficit quantitatif des T régulateurs au sein de la moelle osseuse est également présent [107].

Le défaut de production médullaire pourrait également être lié à la présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la TPO. Il a en effet été mis en évidence par une technique Elisa la présence d'Ac d'isotype IgG capable de se fixer au récepteur de la TPO et d'inhiber la mégacaryopoïèse. Ces Ac, présents chez moins de 10 % des patients atteints de PTI mais jamais chez des témoins sains, sont associés à un tableau clinicobiologique particulier associant une hypoplasie

mégacaryocytaire et un taux élevé de TPO [108]. En outre, la production de TPO, principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes, n'est pas adaptée à la profondeur de la thrombopénie. Dès 1996, une faible concentration sanguine de TPO a été mise en évidence. Des taux sériques de l'ordre de 1,9 fmol/ml sont observés chez les patients atteints de PTI contre 0,8 chez les sujets sains, tandis qu'au cours de l'aplasie médullaire les taux s'élèvent à environ 12 fmol/ml. Par ailleurs, 30 % des patients atteints de PTI présentent des taux de TPO normaux [109].

Au cours du PTI, la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique étant proche de celle des sujets sains, la fraction libre de TPO est donc basse. À l'inverse, au cours de l'aplasie médullaire, où il existe un défaut central de production et donc une masse plaquettaire faible, la fraction libre de TPO est élevée. Ainsi, quel que soit le chiffre de plaquettes au cours du PTI, les taux de TPO restent inadaptés, similaires ou faiblement augmentés par rapport à ceux des sujets sains [110]. Ces constatations ont conduit à utiliser des agonistes du récepteur de la TPO (eltrombopag, romiplostim) au cours du PTI, avec des taux de réponse de l'ordre de 70 à 90 % [111,112]. Ces pourcentages de réponses spectaculaires confirment l'hypothèse d'une production médullaire insuffisante. Cependant, il ne s'agit là que de traitements suspensifs et non pas curatifs. L'augmentation du nombre de plaquettes, exprimant CD154, pourrait d'ailleurs participer à une stimulation du système immunitaire via l'interaction CD40–CD154. Ainsi, en l'absence de thérapeutique concomitante ciblant la réponse immunitaire, une pérennisation voire une aggravation des processus d'auto-immunité pourrait être observée, problème déjà soulevé par quelques auteurs [113,114].

1.1.3.3. Prédispositions génétiques :

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 [115]. 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 [116].

De façon plus récente, un polymorphisme de gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MICA) a été identifié chez 51 patients atteints de PTI, comparés à 145 témoins sains [117]. Ce polymorphisme pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité, MICA étant le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface de cellules natural killer (NK).

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 [118]. HPA-2a, déterminant antigénique situé sur la GPIb, serait plus fréquent chez les sujets atteints de PTI chronique réfractaire [119].

1.1.3.4. Rôle de l'environnement :

Plusieurs facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement du PTI. En effet, chez l'enfant, une virose précède fréquemment la survenue de la maladie. Il existe une association entre PTI et diverses infections virales, notamment VIH, hépatite C, CMV et EBV [120].

Ces infections virales peuvent déclencher une dysrégulation cellulaire T (VIH), une stimulation polyclonale des LB (EBV) et, comme cela est montré chez la souris, stimuler le système phagocytaire mononucléé [121,122].

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont été évoqués.

Des études japonaises et italiennes ont montré que l'infection par *Helicobacter pylori* peut être associée au PTI, l'éradication de la bactérie pouvant occasionnellement entraîner une guérison de la thrombopénie [123,124]

1.1.4. Diagnostic : [125]

1.1.4.1. Circonstances de découverte :

❖ Découverte fortuite :

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

❖ Syndrome hémorragique :

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, 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.



Figure 10: Purpura pétéchial [126]



Figure 11: Bulles intra-buccales [126]

1.1.4.2. Examen clinique :

❖ L'interrogatoire :

Permet parfois de préciser l'ancienneté de la thrombopénie, du fait de l'existence d'antécédents d'un syndrome hémorragique spontané ou lors d'interventions chirurgicales, souvent alors banales, comme une extraction dentaire ou une amygdalectomie. À l'inverse, l'absence de syndrome hémorragique marqué à l'occasion de telles interventions laisse penser que le malade n'était alors pas thrombopénique. Lorsque la date du début est inconnue, il faut considérer la thrombopénie comme nouvellement diagnostiquée et donc potentiellement spontanément curable ; seule une évolution de plus de 12 mois permet d'affirmer avec certitude le caractère chronique du PTI.

Il est toujours indispensable d'analyser de manière exhaustive les médicaments reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie (même en cas de prise unique). Il faut rechercher enfin la présence de comportements à risque pour l'infection par le VIH, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des antiphospholipides (SAPL) : arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes.

❖ L'examen physique :

L'examen physique est remarquable par sa pauvreté, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique, dont il faut apprécier l'importance, et de signes d'anémie qui en traduiraient la sévérité.

Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif ou une infection par le VIH, et l'existence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme.

1.1.4.3. Examens paracliniques :

Les examens nécessaires au cours du PTI ont été précisés dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) qui a été rédigé par le centre national de référence des cytopénies auto-immunes sous l'égide de la Haute Autorité de santé (HAS)[74].

a. Les examens de première intention :

Les examens de première intention comprennent la détermination du groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières, qui doivent être systématiques, en particulier lorsque la thrombopénie est profonde et compliquée par un syndrome hémorragique qui pourrait nécessiter des transfusions en urgence.

- Hémogramme + frottis sanguin :

Recherche des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale. La recherche de schizocytes et un compte des réticulocytes sont systématiques ; la présence de schizocytes en grand nombre associée à une réticulocytose orienterait vers une microangiopathie thrombotique.

- Bilan d'hémostase :

Comprend une mesure du :

- taux de prothrombine (TP),
- du temps de céphaline activé (TCA)
- 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 antiprothrombinase, surtout lorsque le TCA est allongé de manière isolée.

- Bilan hépatique + sérologies de HVB et HVC :

La réalisation des tests hépatiques 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 :

Elle doit être effectuée, même en l'absence de facteurs de risque évidents, après en avoir averti le malade et avec son accord.

Le PTI pouvant s'associer à d'autres maladies auto-immunes, les examens biologiques sont aussi orientés en fonction des signes cliniques d'appel, pour essayer de les documenter. Au minimum et de manière systématique :

- **Recherche des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-Ro**
(syndrome sec antigène A [SSA]) :

Le PTI pouvant s'associer à d'autres maladies auto-immunes, les examens biologiques sont aussi orientés en fonction des signes cliniques d'appel

- **Test de Coombs direct :**

En cas d'anémie pour éliminer une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans)

-**la recherche d'anticorps antiphospholipides :**

L'intérêt de la recherche d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides) est plus discuté. En effet, leur présence peut faire discuter l'existence d'un SAPL, au cours duquel une thrombopénie immunologique est parfois présente [127]. 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 [128].

- **TSH :**

Une dysthyroïdie est recherchée, le cas échéant, par une mesure de la *thyroid stimulating hormone* (TSH).

b. Myélogramme :

L'étude du myélogramme permet le plus souvent d'affirmer la nature périphérique de la thrombopénie et d'éliminer une thrombopénie centrale. Dans les thrombopénies centrales, les mégacaryocytes sont en nombre diminué, voire absents, et comportent souvent des anomalies de maturation témoignant d'une dysplasie ; il existe souvent des cellules anormales (leucémiques ou métastatiques). La moelle est recueillie par ponction sternale ou iliaque postérieure et peut être prélevée sans précautions particulières, même en cas de thrombopénie profonde. Le myélogramme est indispensable chez l'adulte dans les situations suivantes [129,130] :

- âge supérieur à 60 ans ;
- organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;
- anomalie de l'hémostase ;
- anomalie des autres lignées ;
- absence de réponse à un traitement par corticoïdes ou par IgIV ;
- et pour certains avant splénectomie.

Quand aucun de ces points n'est présent, de nombreuses équipes ne le réalisent plus systématiquement. Chez l'enfant, il n'existe pas de consensus et certaines équipes le réservent aux tableaux atypiques ou lorsque la thrombopénie est résistante au traitement par IgIV, ou avant de proposer une corticothérapie. Une biopsie médullaire n'est réalisée que dans les cas exceptionnels où le myélogramme ne permet pas de conclure. Contrairement au myélogramme, cet examen peut être compliqué par la survenue d'un hématome lorsque la thrombopénie est sévère, ce qui justifie de prendre certaines précautions (compression prolongée du site de ponction, voire corticothérapie préalable)

c. Recherche d'anticorps antiplaquettes :

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

Certaines glycoprotéines de la membrane plaquettaire fonctionnent comme des récepteurs pour des protéines jouant un rôle dans les phénomènes de l'hémostase primaire, et interviennent donc dans les fonctions d'agrégation et d'adhésion plaquettaires. Ces glycoprotéines expriment des sites antigéniques, ou « épitopes », reconnus par les anticorps antiplaquettes. Parmi elles, les glycoprotéines IbIX et surtout IIbIIIa expriment les épitopes reconnus par la plupart des autoanticorps responsables du PTI. Les techniques utilisées pour rechercher les anticorps antiplaquettes permettent de mettre en évidence les anticorps présents dans le sérum du patient (test indirect) ou fixés sur les plaquettes autologues (test direct) et d'en déterminer l'isotype. Les techniques sérologiques de dépistage utilisent une antiglobuline humaine marquée, par exemple par un radio-isotope ou par un produit fluorescent [131] . Le test direct, souvent difficile à réaliser lorsque la thrombopénie est profonde ($< 10 \times 10^9/l$), a une sensibilité importante (il existe néanmoins 10 % de tests négatifs au cours d'authentiques PTI) et une spécificité médiocre, puisqu'il existe de nombreuses situations où le test est positif sans que la thrombopénie réponde à un mécanisme immunologique (hypergammaglobulinémie, virose, hépatopathie chronique, etc.). La technique d'immunocapture (*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens* [MAIPA]) [132] est plus spécifique

puisqu'elle permet de définir précisément les cibles glycoprotéiques qui expriment les épitopes reconnus par les anticorps antiplaquettes. La sensibilité de cette technique, dont le maniement est réservé à des laboratoires spécialisés, est cependant faible ; elle est utile pour la recherche ou pour éclaircir certaines situations cliniques difficiles. Elle pourrait avoir une valeur prédictive de passage à la chronicité. Dans notre expérience basée sur une étude rétrospective, la présence d'un anticorps antiplaquettes dirigé contre un épitope exprimé par la glycoprotéine plaquettaire GPIIb/IIIa serait associée à un risque élevé de passage du PTI à la chronicité [133] .

d. Étude de la durée de vie des plaquettes :

Le diagnostic de PTI peut être confirmé par une mesure isotopique de la durée de vie des plaquettes. Cet examen consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. Ce test n'est pas réalisable lorsque la thrombopénie est très profonde. L'étude isotopique de la durée de vie des plaquettes est désormais exclusivement réalisée en transfusion autologue, en raison des risques de transmission d'agents infectieux inhérents à la pratique de l'allotransfusion. En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (environ 6 à 8 j), alors qu'elle est en général raccourcie au cours du PTI (2 j ou moins). Dans ce dernier cas, cet examen permet également de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique), ce qui rend cet examen utile, selon certains auteurs, pour guider les indications thérapeutiques [134,135]. Cet examen lourd et coûteux doit être réservé aux situations où le mécanisme de la thrombopénie est peu clair et/ou intriqué.

e. Autres examens :

D'autres examens ont été proposés, tels que le dosage de la thrombopoïétine, la recherche de plaquettes réticulées ou l'étude du volume plaquettaire moyen. Ces examens ne sont cependant ni standardisés, ni validés et n'ont donc actuellement pas d'application en dehors de travaux de recherche.

1.1.4.4. Diagnostic positif :

Au terme de cette démarche, il est habituellement facile de porter le diagnostic de PTI sur les éléments suivants :

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

-Le PTI peut être isolé ; il est alors considéré comme idiopathique. Il peut aussi compliquer l'évolution d'un lupus et alors s'associer parfois à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans), accompagner une hémopathie lymphoïde (lymphome, leucémie lymphoïde chronique), ou une infection virale aiguë ou chronique, en particulier par le VIH.

1.1.5. PTI et maladies associés :

❖ PTI et lupus :

La coexistence d'un PTI et d'une connectivite, en particulier d'un lupus érythémateux disséminé, est possible. La fréquence de l'association a conduit à inclure la thrombopénie immunologique dans la série des critères diagnostiques de lupus de l'*American Rheumatism Association*. La thrombopénie survient souvent au cours de l'évolution du lupus, mais il existe des formes hématologiques où la thrombopénie est au premier plan et peut révéler la maladie [136].

Elle est alors souvent associée à une anémie hémolytique autoimmune (syndrome d'Evans). Les signes cliniques attribuables à la thrombopénie ne sont pas différents de ceux observés au cours des PTI isolés, sauf dans le cas où elle fait partie d'un SAPL, alors considéré comme secondaire puisque associé au lupus. Dans cette situation, les patients sont surtout exposés à des complications thrombotiques veineuses ou artérielles plutôt qu'à des problèmes hémorragiques. La physiopathologie de la thrombopénie du lupus fait l'objet de controverses non résolues. La destruction immunologique des plaquettes semble due à la fixation spécifique d'anticorps antiplaquettes reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire, de manière analogue à ce qui est observé au cours du PTI « idiopathique » [137]. Il a été suggéré que des anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine pourraient également jouer un rôle [138].

❖ PTI et SAPL :

- 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 [127]. Ces manifestations cliniques s'associent au plan biologique à la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipides et/ou anticorps antiprothrombinase). Les cibles épitopiques reconnues par ces anticorps semblent en fait le plus souvent exprimées par un complexe formé par des phospholipides associés à une protéine, souvent alors la β 2-glycoprotéine I (GPI). Le SAPL peut être associé à un lupus (SAPL secondaire) ou isolé (SAPL primaire). La thrombopénie, parfois profonde, constituait initialement l'un des critères diagnostiques du syndrome mais n'a pas été retenue dans les dernières classifications. Il est admis que le mécanisme de la thrombopénie est périphérique et immunologique, car la moelle osseuse est normale et riche en mégacaryocytes ; il existe fréquemment une augmentation des IgG associées aux plaquettes ; il n'y a pas d'argument en faveur d'une consommation ou d'un trouble de la répartition, et les traitements habituellement proposés en cas de thrombopénie immunologique se sont occasionnellement montrés efficaces. Sa cause est en revanche discutée et les différentes études publiées aboutissent à des résultats contradictoires : pour certains, la thrombopénie serait directement imputable aux anticorps antiphospholipides, alors que pour d'autres elle serait due à la présence d'anticorps antiplaquettes distincts, dirigés non pas contre des structures phospholipidiques mais contre des antigènes exprimés par les glycoprotéines spécifiques de la plaquette [139].

❖ PTI et infection par VIH :

La survenue d'une thrombopénie était naguère un événement très fréquent au cours de l'infection par le VIH [140]. Elle est devenue plus rare depuis la mise à disposition de traitements antiviraux très actifs tels que les inhibiteurs de 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 antiparasitaires ou antiviraux. 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.

- 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. 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 [140].

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

❖ PTI et infection par VHC :

Les liens éventuels entre l'infection par le VHC et la survenue d'un PTI sont discutés [141]. Dans des études menées principalement dans des populations hispano-américaines ou asiatiques, la prévalence de l'infection par le VHC serait plus élevée chez les patients atteints de PTI que celle observée dans la population générale. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les séries européennes [142]. Ces différences pourraient être liées au fait qu'il est difficile, devant une thrombopénie associée à une infection par le VHC, de faire la part de ce qui pourrait être lié à un éventuel mécanisme immunologique auto-immun ou à un déficit de production médullaire par défaut de synthèse de thrombopoïétine, à l'importance de la fibrose hépatique ou à une séquestration splénique des plaquettes secondaire à l'hypertension portale

❖ PTI et infection par *Helicobacter pylori* :

H. pylori est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. De nombreuses manifestations extradigestives ont été rapportées à l'infection par *Helicobacter*, parmi lesquelles le PTI [141]. Une équipe italienne a ainsi décrit la correction de la thrombopénie et la disparition des anticorps antiplaquettes chez des patients atteints de PTI après éradication d'une infection par *H. pylori* [143]. Depuis lors, près d'une trentaine d'études ont été menées et ont abouti à des résultats contradictoires. Un lien fort entre l'infection par *H. pylori* et la survenue d'un PTI a été mis en évidence dans des études japonaises

et italiennes. Ce lien pourrait s'expliquer par un phénomène de mimétisme moléculaire. Certains anticorps anti-*Helicobacter*, notamment anti-CagA, pourraient reconnaître certains déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires. Des résultats négatifs ont cependant été rapportés dans des études françaises, américaines et espagnoles, sans qu'aucune donnée génétique ou bactériologique convaincante puisse expliquer ces résultats discordants [144].

1.1.6. Forme particulière : PTI et grossesse

L'évolution d'un PTI stable jusqu'alors est imprévisible en cas de grossesse et un PTI peut se révéler au décours d'une grossesse. Le nouveau-né d'une mère atteinte de PTI peut présenter une thrombopénie néonatale, nécessitant des mesures thérapeutiques spécifiques [145]. La découverte d'une thrombopénie chez une femme enceinte impose d'en faire le diagnostic, selon une démarche voisine de celle adoptée en dehors de la grossesse. Avant de retenir le diagnostic de PTI, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie « idiopathique » gestationnelle, présente chez plus de 5 % des femmes enceintes : il s'agit d'une thrombopénie toujours modérée (en règle supérieure à $70 \times 10^9/l$), qui n'est jamais compliquée et qui s'aggrave au cours de la grossesse. Il n'y a en règle pour ces taux de plaquettes aucun risque, ni pour la mère, ni pour l'enfant, et l'accouchement ne nécessite pas de précaution particulière. Le diagnostic est difficile car le tableau est voisin de celui d'un PTI. Il repose sur les éléments suivants : thrombopénie isolée modérée non compliquée d'hémorragie, absence d'anticorps antiplaquettes, absence d'argument pour une autre cause, en particulier un SHU ou un syndrome HELPP, nombre de plaquettes normal avant et après la grossesse [146,147]

1.2. Thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse :

La majorité des molécules induisent une thrombopénie par accélération de la destruction des plaquettes le plus souvent dans le cas d'un phénomène immun, plus rarement dans le cadre d'un phénomène non immun [148,149]

Tableau V: Critères d'imputabilité d'une thrombopénie médicamenteuse idiosyncrasique [150]

Critères

Prise médicamenteuse ayant précédé la thrombopénie
et
Disparition complète et prolongée de la thrombopénie après arrêt du médicament
Prescription unique du médicament en question
ou
Autres médicaments maintenus ou réintroduits avec maintien d'un nombre normal de plaquettes
Exclusion d'autres causes de thrombopénie
Récidive de la thrombopénie après réintroduction du médicament

Niveaux d'évidence

- I. Certain (critères 1, 2, 3 et 4 présents)
 - II. Probable (critères 1, 2 et 3 présents)
 - III. Possible (critère 1 présent)
 - IV. Peu probable (critère 1 absent)
-

1.2.1. Physiopathologie : [150]

L'hyperdestruction immunologique est le mécanisme le plus fréquent. Il est lié à l'apparition d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps ne peuvent agir qu'en présence du médicament ayant provoqué leur apparition. Les mécanismes de leur formation et de leur action antiplaquettaire sont très divers :

- anticorps haptène-dépendants : certains médicaments de faible poids moléculaire (moins de 2 à 5KDa) ne possèdent à priori aucun pouvoir immunogène. Lorsque ces molécules se mettent en contact avec les plaquettes, elles se lient de manière covalente avec les glycoprotéines de membrane plaquettaire et acquièrent une capacité à provoquer une réaction immunitaire humorale dirigée contre le complexe formé qui a un poids moléculaire plus important. C'est le cas notamment des bêta- lactamines qui peuvent induire par ce biais des thrombopénies mais aussi des anémies hémolytiques

- anticorps drogue-dépendants : la réaction immunologique fait suite ici à une liaison non covalente entre la molécule et la surface plaquettaire. Cette liaison entraîne, d'une part, une modification de la conformation membranaire plaquettaire avec exposition d'autoantigènes jusque-là non exposés et, d'autre part, une altération qualitative de la synthèse protéique avec apparition de néoantigènes. Les anticorps impliqués dans ce type de mécanisme sont dirigés contre les glycoprotéines GPIb/IX, GPIIb/IIIa, GPV et le *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* (Pecam-1). Il existe une corrélation très spécifique entre le médicament inducteur et la glycoprotéine plaquettaire impliquée. Cette spécificité permet, dans certaines situations de polymédication, l'identification du médicament responsable à travers l'identification de la glycoprotéine en question. Les thrombopénies aux sels d'or illustrent bien ce mécanisme ;

- inhibition de la GPIIb/IIIa : c'est une entité bien connue. Les principales molécules impliquées ne sont autres que des antiagrégants plaquettaires comme le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab dont l'action thérapeutique repose essentiellement sur le pouvoir inhibiteur exercé sur la glycoprotéine GPIIb/IIIa. Initialement, la constatation de cas de thrombopénies aiguës et très rapides avait

fait suspecter une origine non immune. Par la suite, on a pu identifier des anticorps spécifiques dirigés contre des ligands exposés des GPIIb/IIIa. Des cas de thrombopénies tardives survenues après plusieurs semaines de prise d'abciximab ont été rapportés.

- formation de complexes immuns : le modèle le plus illustratif et le plus classique est celui de la thrombopénie induite par l'héparine. La formation de complexes héparine-facteur 4 plaquettaire induit la production d'anticorps spécifiques hautement actifs. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines de bas poids moléculaire

1.2.2. Diagnostic :

Le diagnostic de thrombopénie médicamenteuse est basé sur la survenue de la thrombopénie suite à la prise du médicament, sa disparition à l'arrêt du médicament et la récurrence à sa réintroduction éventuelle. L'exclusion des autres causes de thrombopénie est également une condition préalable indispensable au diagnostic [151,152].

a. L'interrogatoire :

Un interrogatoire minutieux est primordial car il permet de mettre en évidence le rapport chronologique mais aussi d'évaluer l'importance du saignement. Toute baisse récente et non expliquée des plaquettes doit faire rechercher de principe une prise médicamenteuse ou toxique et faire arrêter toute prise médicamenteuse, même si celle-ci n'est pas connue comme pouvant induire une thrombopénie.

Le délai habituel entre la prise du médicament et l'apparition de la thrombopénie est de cinq à sept jours en moyenne en cas de première prise et de deux à trois jours en cas d'antécédent de prise préalable du même médicament. La disparition de la thrombopénie après l'arrêt se fait quant à elle en un à dix jours.

b. Les signes cliniques :

Les manifestations cliniques de la thrombopénie médicamenteuse, au même titre que les autres thrombopénies, sont dominées :

- par le syndrome hémorragique cutanéomuqueux.
- Les hémorragies graves viscérales et cérébro-méningées ne surviennent habituellement, tout comme pour le purpura thrombopénique immunologique, qu'à des chiffres inférieurs à $20\,000 /\text{mm}^3$ ($< 20 \times 10^9 /\text{L}$) .
- Les hémorragies musculaires et intra articulaires sont exceptionnelles.
- Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine qui se compliquent habituellement de thromboses et non d'hémorragies, avec une atteinte plus fréquente des axes veineux qu'artériels.

c. Diagnostic biologique:

Le frottis sanguin périphérique et la réalisation de l'hémogramme sur tube citraté permettent d'écarter une fausse Thrombopénie [153].

Le myélogramme précise l'origine centrale ou périphérique de la thrombopénie pouvant orienter vers le médicament responsable selon son mécanisme physiopathologique potentiel ou établi de toxicité.

La recherche directe d'anticorps a été proposée comme outil diagnostique des thrombopénies médicamenteuses immunologiques. Plusieurs techniques ont été utilisées. L'immunofluorescence permet de mettre en évidence les anticorps présents à la surface des plaquettes. L'Elisa et le western blot (WB) permettent également cette détection mais aussi une identification de la spécificité des anticorps. La cytométrie de flux présente l'avantage d'être à la fois rapide et hautement sensible notamment en ce qui concerne les médicaments les plus fréquemment impliqués tels que la quinine, la quinidine et les sulfamides [152,154,155].

En pratique, hormis la thrombopénie induite par l'héparine où la recherche d'anticorps anti-FP4-héparine est très importante pour la prise en charge ultérieure des patients, la recherche d'anticorps comme test diagnostique n'est pas nécessaire et ne fait donc pas partie des critères d'imputabilité utilisés en pratique clinique [156,157].

Tableau VI: Les thrombopénies immunes iatrogènes. [1]

En neurologie	En hépato-gastro-entérologie	En cardiologie	En infectiologie	En rhumatologie
• Ac Valproïque • Diphenylhydantoïne • Carbamazépine • Clonazépam	• Cimetidine • Oméprazole	• Quinine, Quinidine • Digoxine • Ticlopidine • Hydrochlorothiazide • Héparine	• Céphalosporines • Céfaloïne • Sulfamides • Triméthoprim-Sulfaméthoxazole • Rifampicine • Vancomycine • Pentamidine	• Sels d'or • Phénylbutazone

1.3. Thrombopénies dues à un alloanticorps :

Elles sont rares. De la même manière qu'il existe des systèmes de groupes érythrocytaires, les glycoprotéines de la membrane plaquettaire expriment des polymorphismes antigéniques qui définissent des groupes plaquettaires. Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peuvent provoquer l'apparition d'alloanticorps antiplaquettes. Ces alloanticorps peuvent être responsables de thrombopénies foetales et/ou néonatales, d'un purpura post-transfusionnel ou d'une absence de rendement des transfusions de plaquettes [2]

-Purpura post transfusionnel :

Le purpura post-transfusionnel (PPT) est une complication transfusionnelle sévère mais rare avec risque vital en raison de la thrombopénie profonde des patients.

1.3.1. Physiopathologie : [158]

La physiopathologie de ce syndrome est complexe, les propres plaquettes du patient étant détruites de même que les plaquettes transfusées. Le PPT résultant d'une alloimmunisation spécifiquement antiplaquettaire apparaît comme une réponse immunitaire anamnétique, l'épisode d'immunisation (grossesse ou transfusion) pouvant dater de plusieurs semaines voire d'années.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer le paradoxe de la destruction des plaquettes autologues du sujet transfusé dont :

- hypothèse du « témoin innocent » : des complexes immuns circulants formés par l'alloanticorps et les fragments plaquettaires des plaquettes

transfusées détruites se fixent sur le récepteur Fc des plaquettes autologues entraînant leur destruction par le système réticulo-endothélial. [159]

- hypothèse de « conversion antigénique » : elle repose sur l'adsorption de matériel antigénique soluble sur les plaquettes du patient. Les plaquettes «antigène-négative » deviennent alors « antigène-positive » et sont détruites par l'anticorps circulant. [160]

- hypothèse de l'autoimmunité associée : le patient développe une réaction immune forte associant auto et alloimmunisation [161]

1.3.2. Diagnostic positif : [162]

Le diagnostic de PPT est suspecté lorsque dans les jours suivants une transfusion d'un produit sanguin labile, une thrombopénie sévère apparaît.

La thrombopénie est majeure, classiquement inférieure à 20 G/L.

L'intensité de la thrombopénie peut être appréciée en se référant à la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les toxicités de la chimiothérapie (version du 17 juin 2009).

La classification va du grade 0 au grade 4.

Une thrombopénie supérieure à 100 G/L est de grade 0, comprise entre 75 et 99 G/L de grade 1, entre 50 et 74 de grade 2, entre 25 et 49 de grade 3 et inférieure à 25 G/L de grade 4.

Celle-ci s'accompagne de signes cliniques tels qu'un purpura auquel peuvent être associés des épistaxis, une hématurie, des hémorragies viscérales (gastro-intestinales) ou intracrâniennes.

Tous les types de produits sanguins labiles ont été impliqués : concentrés érythrocytaires, concentrés plaquettaires et exceptionnellement plasma frais congelé.

Au moment de la transfusion, la plupart des patients peuvent présenter hypotension, hypertension, frissons ou fièvre. Il est par contre très difficile d'évoquer un PPT chez un patient qui est déjà thrombopénique avant la transfusion.

C'est la preuve immunologique qui affirme le diagnostic de PPT avec mise en évidence d'un alloanticorps anti-plaquette spécifique. Au moment de l'effet indésirable, le titre est très élevé. La réalisation du groupage plaquettaire par biologie moléculaire met en évidence l'absence de l'antigène correspondant chez le receveur atteint. Un mélange d'anticorps anti-plaquettes peut être détecté et une association avec des anticorps anti-HLA de classe I (la plaquette ne porte pas d'antigène HLA de classe II) peut être observée. Les anticorps anti-plaquettes peuvent persister sur plusieurs années.

Les examens sont effectués par un laboratoire spécialisé en immunologie plaquettaire. A défaut, le demandeur contactera un laboratoire d'histocompatibilité qui l'orientera pour l'envoi des prélèvements dans des conditions appropriées

2. Thrombopénies périphériques par consommation :

2.1. Coagulation intravasculaire disséminée :

La CIVD est la cause la plus fréquente de thrombopénie par consommation [163].

S'agit d'un syndrome clinico-biologique caractérisé par :

- l'apparition des thrombi de fibrine dans la microcirculation entraînant une défaillance d'organes (rein, foie, poumons, cerveau),
- et consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation entraînant un syndrome hémorragique.

Il existe toujours une cause sous-jacente déclenchante (sepsis, traumatisme, néoplasie, causes obstétriques, toxiques/venins, etc.).

Parmi les néoplasies, la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) est quasi systématiquement accompagnée d'une CIVD. [164]

2.1.1. Physiopathologie :[165]

Une CIVD est la conséquence d'une activation excessive et inappropriée du processus hémostatique. Ses activateurs pathologiques ne sont que partiellement connus. Les mécanismes probables sont les suivants :

-synthèse de novo ou libération du facteur tissulaire dans la circulation systémique à la suite d'une lésion endothéliale (en cas de traumatisme étendu, de décollement placentaire prématuré ou de rétention d'un fœtus mort);
-production de substances de type facteur tissulaire par des cellules cancéreuses circulantes; contact avec du liquide amniotique ; lésion de la paroi vasculaire entraînant une activation plaquettaire, suivie de l'activation du système hémostatique (en cas de septicémie, de brûlures étendues, d'hypothermie, d'hypoxémie et d'acidose et de carcinomatose étendue) Une activation non

contrôlée de la coagulation conduit à une génération excessive de thrombine aboutissant à la formation de fibrine. Celle-ci se dépose largement dans le système vasculaire, en particulier dans les vaisseaux de petit calibre, ce qui entraîne une dysfonction organique. Des protéines régulatrices naturelles, telles que l'antithrombine III (AT) et la protéine C, sont consommées au cours du processus. En outre, le système fibrinolytique est en général activé secondairement, ce qui entraîne la génération de produits de fractionnement du fibrinogène et de la fibrine. Toutefois, dans de nombreuses formes de CIVD, notamment la septicémie, la synthèse et la libération excessives d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène par les cellules endothéliales sont contre-productives et aboutissent à une fibrinolyse insuffisante pour éliminer les dépôts omniprésents de fibrine. En cas de CIVD, les facteurs procoagulants, anticoagulants et fibrinolytiques sont consommés. La thrombine circulante entraîne également l'activation plaquettaire, ce qui aggrave encore l'état prothrombotique. La consommation de plaquettes conduit à une thrombopénie. Lorsque l'activité procoagulante domine (comme dans le cancer et la septicémie), les thrombus formés dans la microvascularisation entraînent une défaillance multiviscérale. Toutefois, si l'activation fibrinolytique ou la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes dominant, des saignements peuvent survenir. Cette conséquence s'observe, par exemple, dans la leucémie promyélocytaire aiguë due à la synthèse des activateurs du plasminogène par les cellules leucémiques et dans la CIVD associée à la chirurgie ou à des accidents obstétricaux. Lorsque les thrombus réduisent la lumière de la microcirculation, les érythrocytes, dans leur tentative de traverser, se fragmentent; il s'ensuit une anémie hémolytique dite microangiopathique (AHMA), l'hémolyse s'accompagnant de globules rouges circulants fragmentés (cellules en casque ou schizocytes)

2.1.2. Les manifestations cliniques :

La symptomatologie est essentiellement corrélée à la pathologie sous-jacente associée à la CIVD : infection, cancer, lésions traumatiques sévères, pathologie obstétricale, accidents transfusionnels [166].

-Manifestations hémorragiques :

Elles sont d'intensité variable et d'expression clinique diverse : purpura extensif, ecchymoses, survenue d'hémorragies diffuses intarissables aux points de ponction veineuse, reprise du saignement des plaies opératoires

-Manifestations thrombotiques :

Des thromboses multiples microcirculatoires et de vaisseaux de plus gros calibre sont responsables d'une symptomatologie ischémique diffuse pouvant atteindre plusieurs territoires. Elles peuvent être transitoires, réversibles ou entraîner des lésions définitives avec parfois des nécroses tissulaires :

- Troubles neurologique  coma ;
- Lésions cutanées  purpura nécrotique, gangrène
des extrémités, acrocyanose ;
- Manifestations rénales  oligurie puis anurie (nécrose corticale);
- Troubles pulmonaires  hypertension pulmonaire ;
- Atteinte vasculaire  ischémie des membres

Les manifestations thrombotiques et hémorragiques peuvent parfois coexister, chez un même patient, soit à des sites différents, soit à des temps différents. [167]

En dehors de ces formes aiguës il existe de nombreuses formes subaiguës ou chroniques, où les manifestations cliniques sont modérées, voire absentes [166].

2.1.3. Diagnostic :

Le diagnostic de CIVD ne devrait être envisagé qu'au moment où une cause sous-jacente associée a été identifiée. Il n'existe aucun test de laboratoire unique pour le diagnostic de CIVD, mais bien un ensemble typique ; il comporte un temps de prothrombine (TP), un temps de céphaline activée (TCA), un test d'activité du fibrinogène, la numération plaquettaire et un dosage des D-dimères ou d'un produit de dégradation de la fibrine (PDF). [165]

La thrombopénie est présente dans environ 88 % des cas de CIVD avec un taux inférieur à 50 G/L dans approximativement 50 %. Il faut néanmoins garder en mémoire qu'un taux bas de plaquettes n'est pas très spécifique d'une CIVD car de nombreuses pathologies habituellement associées à la CIVD peuvent aussi être à l'origine d'une thrombopénie en l'absence de celle-ci [168].

En 2001, l'International Society of Thrombosis and Haemostasis a proposé un algorithme diagnostique basé sur l'utilisation de ces tests de coagulation, qui sont largement disponibles. La conception de ce système de scores repose sur une base physiopathologique, intégrant les concepts de CIVD non manifeste et manifeste comme des entités distinctes, chacune avec son propre système de notation [165] :

Tableau VII: Système de cotation de la coagulation intravasculaire disséminée proposé par l'International Society of Thrombosis and Haemostasis [165]

1. Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'un trouble sous-jacent connu pour être associé à une CIVD manifeste? Si non : il ne faut pas utiliser cet algorithme Si oui : il faut demander l'ensemble des tests de coagulation : numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène et monomères de la fibrine soluble ou produits de dégradations de la fibrine (comme les D-dimères)	
2. Coter les résultats des test de coagulation globale et calculer le score total	
Résultats des tests	Score
Numération plaquettaire > 100 = 0 < 100 = 1 < 50 = 2	☐
Temps de prothrombine prolongé < 3 s = 0 > 3 s et < 6 s = 1 > 6 s = 2	☐
Fibrinogène > 100 mg/dl = 0 < 100 mg/dl = 1	☐
Marqueurs liés à la fibrine Pas d'augmentation = 0 Hausse modérée = 2 Forte hausse = 3	☐
Total	
3. Évaluation du score total : Si le score total ≥ 5 : possibilité de CIVD manifeste, répéter la cotation tous les jours Si le score total < 5 : suggestion (pas d'affirmation) de CIVD non manifeste; répéter les tests dans les 1 à 2 j suivants	

2.2. Les microangiopathies thrombotiques :

Les syndromes microangiopathiques (MAT) regroupent des pathologies variées mettant en jeu le pronostic vital et ayant en commun :

- Une anémie hémolytique mécanique.
- Une thrombopénie périphérique.
- Des défaillances d'organes de sévérité variable en rapport avec un phénomène vaso-occlusif. [169]

Parmi ces pathologies, on distingue :

- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) : agrégats microvasculaires systémiques responsables principalement d'ischémies cérébrales cardiaques et rénales.
- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : microthrombi riches en fibrine qui obstruent préférentiellement la circulation rénale.
- HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low Platelet count) : cytolyse hépatique associée à la pré-éclampsie.

2.2.1. Purpura thrombotique thrombocytopénique : [170]

Le PTT est caractérisé par une atteinte neurologique prédominante et le SHU par une atteinte rénale

2.2.1.1. Physiopathologie :

- Les MAT sont caractérisées par dysfonction endothéliale responsable d'une hyper-agrégabilité plaquettaire (thrombopénie par consommation) aboutissant à la formation de microthrombi prédominant au niveau rénal (SHU) ou au niveau neurologique (PTT). Ces microthrombi sont

responsables d'une anémie par fragmentation érythrocytaire (schizocytes) et par atteinte multi-systémique (rein, foie, SNC...)

- Le PTT serait due à une augmentation de la concentration plasmatique en multimères de haut poids moléculaires du facteur Von Willebrand soit par déficit en une métalloprotéase : ADAMTS 13 (forme congénitale) ou soit par anticorps anti ADAMTS 13 (forme acquise).
- ADAMTS 13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin*) est une métalloprotéase dont le rôle est de cliver les multimères de haut poids moléculaire de FvW.
- Causes congénitales, auto-immunes ou secondaires

2.2.1.2. Diagnostic :

a. Signes cliniques :

5 signes principaux :

- Fièvre.
- Signes neurologiques : céphalée, coma, lenteur idéation, convulsion, déficit sensitivomoteurs.
- Signes anémie hémolytique : pâleur, urines rouge porto.
- Signes thrombopénie : pétéchies cutanées sous brassard tension et muqueuses, saignement.
- Signes rénaux : HTA, protéinurie, hématurie, insuffisance rénale aigüe oligo-anurique

b. diagnostic biologique :

- Diagnostic biologique de la crise d'anémie hémolytique microangiopathique.
 - Anémie sévère hémolytique mécanique très rapide : ↓↓↓ Hb,
 - ↓ Haptoglobine, ↑ LDH, ↑ bilirubine libre ou non conjuguée, hémoglobinurie, schizocytes, réticulocytes
 - Thrombopénie profonde et d'évolution très rapide.
 - Stigmates biologiques des micro-ischémies de l'insuffisance rénale ou de l'ischémie myocardique.
- Particularité diagnostic biologique du PTT :
 - Pas de signes d'activation initiale de la coagulation plasmatique : pas de baisse de l'antithrombine et du fibrinogène ni d'élévation des D Dimères
 - Dosage ADAMTS 13 : ↓ <5 %
 - Recherche anticorps anti ADAMTS 13

c. Examens complémentaires

- Ionogramme et fonction rénale, protéinurie 24h.
- Myélogramme si doute sur caractère périphérique de la thrombopénie.
- Bilan hémostase : souvent Normal.
- Bilan cardiaque : ECG, troponine Ic.
- Recherche foyer infectieux (hémoculture, coproculture, ECBU, sérologie HIV).
- Biopsie rénale.
- IRM cérébrale (atteinte cérébrale).

2.2.2. Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte : [171]

Le SHU est caractérisé par une atteinte rénale prédominante (microthrombi riches en fibrine qui obstruent préférentiellement la circulation rénale)

2.2.2.1. Physiopathologie :

- Les MAT sont caractérisées par une dysfonction endothéliale responsable d'une hyperagréabilité plaquettaire (thrombopénie par consommation) aboutissant à la formation de microthrombi prédominant au niveau rénal (SHU) ou au niveau neuro-logique (PTT). Ces microthrombi sont responsables d'une anémie par fragmentation érythrocytaire (schizocytes) et atteinte multisystémique (rein, foie, SNC...). Le SHU serait dû à une dérégulation de la voie alterne du complément (principal système de défense contre les infections) avec une activation excessive du complément entraînant une dysfonction de l'endothélium.

- Causes infectieuses, familiales ou secondaires

2.2.2.2. Diagnostic :

a. Signes cliniques

- Colite entéro-hémorragique avec diarrhée sanglante, vomissement, hyperthermie (si forme typique : SHU D +) qui précède altération rénale
- Signes anémie hémolytique : pâleur, urines « rouge porto ».
- Signes thrombopénie : pétéchies cutanées sous brassard tension et muqueuses, saignement.
- Insuffisance rénale aigüe oligo-anurique.
- Manifestations neurologiques : coma, lenteur idéation, convulsion

b. Diagnostic biologique :

- Diagnostic biologique de la crise d'anémie hémolytique microangiopathique.
 - Anémie sévère hémolytique mécanique : ↓↓↓ Hb, ↓ haptoglobine, ↑ LDH, ↑ bilirubine libre ou non conjuguée, hémoglobinurie, schizocytes +.
 - Thrombopénie : plaquettes 100-50 G.
 - Insuffisance rénale aigüe : ↓↓↓ créatininémie (800 à 1000 mmol/l).
 - Signes de microthromboses : ↑ monomères de fibrine, ↑ D-dimères, antithrombine normale, ↓ fibrinogène.
- Particularité diagnostic biologique du SHU.
 - Forme typique (D + SHU) : recherche de *E. coli* dans coprocultures, recherche vérotoxine (PCR).
 - Forme familiale : exploration du complément. Chute de fraction C3 du complément.
 - Signes de microthromboses : ↑ monomères de fibrine, ↑ D-dimères, antithrombine normale, ↓ fibrinogène.
 - Activité ADAMST13 : normale ou > 15 % (voir fiche PTT).

c. Examens complémentaires

- Ionogramme et fonction rénale, protéinurie 24h.
- Myélogramme si doute sur caractère périphérique de la thrombopénie.

- Bilan hémostase : souvent Normal.
- Recherche foyer infectieux (hémoculture, coproculture, ECBU, sérologie HIV).
- Biopsie rénale
- IRM cérébrale : atteinte cérébrale.
- Bilan cardiaque : ECG, troponine Ic.

2.2.3. HELLP syndrome : [172]

Le syndrome HELLP, décrit pour la première fois par Weinstein en 1982 [173], est l'acronyme de Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets. Il est généralement considéré comme une forme clinique particulière de la pré-éclampsie, complication sévère de la deuxième moitié de la grossesse. Cependant, il peut survenir de manière isolée, et ce, dans 15 % des cas

Le diagnostic de ce syndrome biologique requiert une définition stricte reposant sur la triade thrombopénie, cytolysé hépatique et hémolyse

2.2.3.1. Physiopathologie :

La physiopathologie du syndrome HELLP est méconnue et les mécanismes supposés sont difficiles à différencier de ceux de la prééclampsie. Le syndrome HELLP correspond à une micro-angiopathie gravidique disséminée conséquence d'une ischémie placentaire due à un défaut d'implantation trophoblastique. L'atteinte micro-vasculaire, correspondant à une vasoconstriction et à des phénomènes thrombotiques liés aux dépôts de fibrine et à l'adhésion cellulaire, est responsable de l'hémolyse mécanique par contact direct. La fragmentation des globules rouges explique la présence de schizocytes et l'élévation du taux des LDH. La thrombopénie est la conséquence d'un déficit

en prostacycline responsable d'une agrégation plaquettaire et d'un excès en thromboxane A2 à l'origine d'une destruction plaquettaire. De même l'activation de l'endothélium vasculaire joue un rôle dans la libération des multimères de von Willebrand (VW) qui réagissent avec les plaquettes et participent à la micro-angiopathie thrombotique observée. L'atteinte hépatique prédomine dans la zone péri-portale, comprenant de nombreux dépôts obstructifs de fibrine disséminés dans les sinusoides hépatiques, une nécrose hépatocytaire focale à l'origine de la cytolyse hépatique, des thromboses et des hémorragies intra-hépatiques. L'ensemble de ces lésions participe à la congestion sinusoidale avec hyperpression intra-parenchymateuse qui peut être responsable d'hématome sous-capsulaire du foie et d'hémopéritoine

2.2.3.2. Diagnostic :

a. Signes cliniques :

Le signe clinique essentiel évocateur du diagnostic de syndrome HELLP est :

- la douleur épigastrique en barre de Chauffier qui existe dans 65 à 85 % des cas, elle irradie vers le dos et évolue par crises souvent nocturnes.
- Les troubles digestifs hauts, à type de nausées et de vomissements, sont rapportés dans 36 %des cas dans la série de Sibai et al.
- Les céphalées sont retrouvées dans 33 à 61 % des cas. Selon Audibert et al
- les troubles visuels à type de flou visuel sont rapportés dans 17 à 20 % des cas

b. Diagnostic biologique :

Le diagnostic du syndrome HELLP est encore sujet à de nombreuses controverses. En effet, les auteurs ne sont pas unanimes sur les valeurs seuils considérées comme pathologiques [173,174]. Ainsi Sibai et al. [175] proposent une définition stricte à fin de pouvoir confronter et comparer les différentes séries :

- une hémolyse définie par au moins deux des signes suivants : un taux de LDH supérieur à 600 UI/L ou la présence de schizocytes ou une bilirubinémie totale supérieure à 12 mg/L (20 mol/L);
- un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³
- une activité sérique de l'ASAT supérieure à 70 UI/L

3. Thrombopénies périphériques par anomalie de répartition :

Elles sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont alors en rapport avec une splénomégalie le plus souvent due à une hypertension portale. La principale cause est la cirrhose. La thrombopénie est habituellement modérée avec un chiffre de plaquettes souvent supérieur à $50 \cdot 10^9/l$ et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques [2].

B. Thrombopénies centrales :

Elles se caractérisent par une moelle pauvre en mégacaryocytes et par une atteinte fréquente des autres lignées hématopoïétiques.

Les principales causes sont les hémopathies malignes (syndromes myélodysplasiques en particulier après l'âge de 60 ans, hémopathies lymphoïdes, leucémies aiguës), les aplasies médullaires idiopathiques ou secondaires à une exposition à un toxique (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments) ou à une infection virale, les envahissements par des cellules métastatiques. Il ne faut cependant pas méconnaître les causes bénignes rapidement réversibles telles qu'une carence aiguë en folates ou une intoxication alcoolique aiguë.

Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont plus rares. Le chiffre de plaquettes n'est alors en règle que modérément abaissé et leur morphologie est le plus souvent anormale. L'enquête familiale oriente alors le diagnostic [2].

• Thrombopénie centrale des Aplasies Médullaires

Elle peut être idiopathique ou secondaire à une exposition à un toxique (radiations ionisantes, chimiothérapie, médicaments, infection virale). La thrombopénie peut être révélatrice d'une l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. [1]

• Thrombopénie centrale des myélofibroses

Il existe une érythromyélocytémie fréquemment associée à la présence sur le frottis sanguin d'hématies en larmes. myélofibrose de la splénomégalie myéloïde chronique ou myélofibroses primitives.[1]

• **Thrombopénie et traitements myélotoxiques :**

La toxicité médullaire induite par les chimiothérapies est un problème fréquent avec des conséquences significatives pour le patient et pour le cours du traitement proposé. La myélotoxicité touche à des degrés divers les trois lignées cellulaires, se traduisant ainsi par la survenue souvent associée des complications respectives de chacune de ces atteintes. La thrombopénie induite par la chimiothérapie survient chez des patients traités pour un cancer ou une hémopathie maligne.[176]

D'un point de vue thérapeutique, le principe qui prévaut pour une thrombopénie médicamenteuse est l'interruption du médicament suspect ou causal. Pour une chimiothérapie, il s'agit de décaler le cycle suivant, L'administration de concentrés plaquettaires d'aphérèse est le moyen le plus sûr et le plus rapide de réduire les risques associés à une thrombopénie profonde.

Les patients effectuent une surveillance régulière de leur numération formule sanguine, sont informés des risques liés à la thrombopénie et de la nécessité de consulter en cas de signes hémorragiques inhabituels (épistaxis, gingivorragies, purpura). [176, 177,178]

Outre les chimiothérapies et les autres médicaments cytostatiques, d'autres molécules peuvent entraîner une thrombopénie par altération directe de la production médullaire. Cet effet peut être global, c'est-à-dire intéressant toutes les lignées ou sélectif de la mégacaryopoïèse. La colchicine, le tolbutamide et les diurétiques thiazidiques sont les principaux médicaments pourvoyeurs de thrombopénie centrale.[179,180]

•Thrombopénie par carence en folates et en vit B12 :

La thrombopénie est fréquente au cours de la mégaloblastose consécutive au déficit en vitamine B12 et en acide folique. Bien qu'elle soit rarement grave ou cliniquement significative, elle est due à une anomalie particulière de la production plaquettaire appelée « thrombopoïèse inefficace » qui a été mise en évidence pour la première fois par des études cinétiques.

Elle est caractérisée par une diminution de la production plaquettaire, malgré une augmentation de la masse mégaryocytaire.

La production plaquettaire par mégaryocytes ou par unité mégaryocytaire est très diminuée. bien que le nombre de mégaryocytes augmente en réponse aux stimuli thrombopoïétiques, l'augmentation normalement concomitante de leur volume n'est pas observée, ceci est probablement dû à un défaut de synthèse de l'ADN et à la limitation conséquente de l'endoduplication nucléaire. sur les frottis colorés, les mégacaryocytes ont souvent un aspect hypersegmenté et les plaquettes circulantes sont anormalement grandes. [70]

•Thrombopénie ferriprive :

La thrombopénie ferriprive est une entité hématologique rare qu'il est important de connaître Cette complication de la carence martiale a essentiellement été rapportée chez des enfants, mais également chez l'adulte jeune. On note une prédominance féminine (16 femmes pour neuf hommes) qui n'est probablement que le reflet de la cause principale de carence martiale chez ces patientes : les ménorragies.

La thrombopénie par carence martiale est en général modérée (médiane :

42,5 G/L ; extrêmes : 8–130) et ne s'accompagne habituellement pas de manifestations cliniques de thrombopénie.

Le myélogramme est généralement inutile et ne se justifie pas dans le diagnostic d'une carence en fer isolée. Cependant, l'importance de la thrombopénie conduit souvent à sa réalisation

Le ou les mécanismes sous-tendant les variations de la numération plaquettaire observées au cours de la carence martiale et le rôle précis du fer dans la thrombopoïèse ne sont à l'heure actuelle, pas totalement élucidés.

La correction extrêmement rapide de la thrombopénie après supplémentation en fer (médiane de cinq jours, avec augmentation des plaquettes souvent dès 24 heures) [181]

•Intoxication éthylique aigue :

L'intoxication éthylique peut être responsable d'une thrombopoïèse inefficace aboutissant à une thrombopénie, elle est d'évolution favorable en quelques jours à l'arrêt de l'alcool.

•Thrombopénies constitutionnelles :

Les thrombopénies d'origine génétique sont des maladies rares qui constituent un ensemble très hétérogène, en particulier sur le plan pronostique. Le diagnostic de thrombopénie d'origine génétique doit être évoqué après exclusion d'une origine acquise, essentiellement immune (PTI).

Les patients atteints de thrombopénie d'origine génétique font souvent l'objet d'une errance diagnostique, source de retard à la prise en charge voire d'erreurs thérapeutiques. Le diagnostic de thrombopénie chronique d'origine génétique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. [92]

Une thrombopénie constitutionnelle doit être envisagée devant un ou plusieurs éléments parmi les suivants :

- La présence de la thrombopénie depuis l'enfance surtout s'il existe une histoire familiale de thrombopénie ou de syndrome hémorragique ;
- L'absence de réponse aux traitements classiques des thrombopénies auto-immunes (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses) ;
- La présence d'anomalies morphologiques des plaquettes : taille anormale, absence de granule.
- La présence de corps de döhle dans les polynucléaires ;
- L'association avec des signes extra-hématologiques (surdité, néphropathie, cataracte, retard mental, malformations osseuses, etc.)

Toute thrombopénie "atypique" ou prolongée nécessite un bilan simple:

- une numération formule sanguine des parents avec un frottis sanguin;
- une recherche d'auto-anticorps sériques ou fixés à la surface des plaquettes (MAIPA);
- un dosage du facteur Willebrand antigène et activité;
- l'étude des marqueurs d'une éventuelle coagulation intravasculaire;
- un myélogramme doit être discuté.

Ce bilan peut être complété en fonction du contexte clinique et hématologique, par:

- une étude des fonctions plaquettaires à la recherche d'une thrombopathie associée;
- une étude isotopique de la durée de vie et du lieu de destruction des plaquettes marquées à l'indium;
- un dosage de la thrombopoïétine;
- un caryotype, voire une analyse par CGH array;
- une analyse moléculaire génétique (111)

C. Autres étiologies :

Thrombopénie et grossesse : [2]

La survenue d'une thrombopénie chez une femme enceinte est un phénomène fréquent. Il s'agit le plus souvent d'une thrombopénie « gestationnelle » idiopathique qui n'entraîne aucun risque, ni pour la mère ni pour l'enfant, et qui ne nécessite aucune précaution particulière pour l'accouchement. Il s'agit alors d'une thrombopénie modérée (supérieure à $70 \cdot 10^9/l$) s'aggravant habituellement au cours de la grossesse et qui ne s'accompagne d'aucun risque hémorragique et n'expose pas au risque de thrombopénie néonatale. Le diagnostic repose sur les éléments suivants :

- absence d'autre cause de thrombopénie ;
- absence d'anticorps antiplaquettes par les techniques d'immunocapture et en particulier la technique *monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen* (MAIPA) ;
- absence d'argument pour un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou un *hemolysis elevated liver enzyme low platelet syndrome* (HELLP syndrome) (absence d'hypertension artérielle, fonction rénale, bilan hépatique et uricémie normaux) ;
- chiffre de plaquette normal avant et après la grossesse d'où l'importance de l'anamnèse et du contrôle du chiffre de plaquettes à distance de l'accouchement lorsqu'une thrombopénie est découverte lors d'une grossesse, pour simplifier la démarche diagnostique si la thrombopénie récidive à l'occasion d'une grossesse ultérieure. Ce diagnostic n'est cependant pas toujours aisé car la grossesse peut également aggraver chez la mère un purpura

thrombopénique immunologique (PTI) stable jusqu'ici, et un PTI peut se révéler à l'occasion d'une grossesse. Il existe alors un risque de thrombopénie néonatale qui justifie un avis spécialisé dès son diagnostic. Il faut enfin systématiquement éliminer une consommation (SHU, HELLP syndrome, toxémie gravidique), en particulier lorsque la thrombopénie survient en fin de grossesse

Thrombopénie et infections : [72]

- Infections bactériennes sévères : thrombopénie parfois sévère, presque constante en cas de sepsis sévère (avec ou sans CIVD).

- Infections parasitaires : thrombopénie dans deux tiers des infestations paludéennes, parfois sévère (*Plasmodium falciparum*).

- Infections virales : une thrombopénie modérée (100–150 G/L) et transitoire (2–3 semaines) est parfois observée au cours de diverses infections virales (hépatites B et C, infection à virus Epstein-Barr [EBV] – mononucléose infectieuse [MNI] –, cytomégalo virus [CMV], rubéole, varicelle, VIH). Cependant, une thrombopénie chronique (multifactorielle : immune, médicaments) est présente dans 25 % des hépatites B, C, et VIH. Exceptionnellement, les infections EBV, hépatites B ou C provoquent une aplasie médullaire grave.

- Examens de base : l'hémogramme, avec le nombre de neutrophiles (augmenté, parfois normal voire diminué dans les infections bactériennes très sévères) et le nombre de lymphocytes (lymphopénie, ou au contraire lymphocytose avec ou sans syndrome mononucléosique dans les infections virales), les sérologies, hémocultures et autres selon l'orientation (goutte épaisse...).



Partie III: Modalités Thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie et l'évaluation du risque de survenue et/ou de la gravité du syndrome hémorragique. La sévérité de la thrombopénie ne permet pas en effet à elle seule d'apprécier le risque de saignement viscéral grave, en particulier cérébro-méningé ou digestif, et de déterminer le degré d'urgence. Les autres facteurs devant être pris en compte sont le mécanisme de la thrombopénie, l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux, l'âge et le terrain, l'association à d'autres troubles de l'hémostase et de la coagulation, et le contexte clinique (nécessité d'un geste chirurgical par exemple).

- Le risque hémorragique est plus élevé en cas de thrombopénie centrale, le malade étant exposé à des complications hémorragiques graves dès que le chiffre de plaquettes est inférieur à $20 \times 10^9/l$ alors que des thrombopénies immunologiques très sévères ($< 5 \times 10^9/l$) n'ont souvent aucune traduction clinique. Cependant, quel que soit le mécanisme de la thrombopénie, le chiffre de plaquettes ne permet pas d'apprécier avec certitude le risque hémorragique.

L'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux est un élément capital pour apprécier le risque de saignement grave. Il est en effet exceptionnel qu'un saignement mettant en jeu le pronostic vital ne soit pas précédé d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux sévère, en particulier lorsque la thrombopénie est périphérique immunologique. Les signes qui doivent faire craindre une telle complication sont l'existence d'un purpura et/ou d'hématomes étendus s'aggravant rapidement et l'existence d'hémorragies muqueuses importantes (ménométrorragies, épistaxis spontanées, surtout si elles sont bilatérales, gingivorragies spontanées, bulles hémorragiques dans la bouche). Le terrain est aussi un élément qui conditionne le degré d'urgence. Le risque

hémorragique est plus important chez le sujet âgé ou chez le nourrisson et l'association à une tare viscérale telle qu'une hypertension artérielle mal contrôlée ou un ulcère gastroduodénal évolutif augmente le risque de saignement grave ; il faut enfin tenir compte de la prise éventuelle de médicaments pouvant modifier l'hémostase ou favoriser l'apparition d'un saignement digestif (antivitamines K, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens), de l'association avec d'autres troubles de l'hémostase ou de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire, déficit en facteur de la coagulation, etc.), et de la nécessité d'effectuer un geste traumatique même quand celui-ci est considéré comme mineur (extraction dentaire, ponction, etc.).

Les modalités thérapeutiques sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie. Dans tous les cas, il faut envisager la pratique d'un geste local susceptible d'interrompre le saignement (méchage d'une épistaxis, suture chirurgicale d'un ulcère gastrique, etc.) et éviter tous gestes potentiellement traumatiques susceptibles d'aggraver la situation (pose d'un cathéter central, ponction lombaire, sondage urinaire, etc.). L'hospitalisation en milieu spécialisé en urgence est la règle, dès lors qu'il existe des signes de gravité.

Critères de gravité d'une thrombopénie :

- Importance de la thrombopénie, Le taux de plaquettes est à lui seul insuffisant pour apprécier le risque de saignement
- Importance du syndrome hémorragique
 - ❖ Hémorragies viscérales graves (cérébro-méningée, digestive)
 - ❖ Hémorragies cutanéomuqueuses importantes :
 - Purpura ecchymotique extensif
 - Épistaxis bilatérale ou ménométrorragies importantes

- Bulles hémorragiques dans la bouche
- Liés au terrain
 - ❖ Sujet âgé, nourrisson
 - ❖ Tare viscérale associée (hypertension artérielle, ulcère gastroduodéal, etc.)
 - ❖ Prise de médicament modifiant l'hémostase primaire ou favorisant les saignements (anticoagulants, antiinflammatoires non stéroïdiens, aspirine)
 - ❖ Association à une autre anomalie de l'hémostase ou de la coagulation
 - ❖ Nécessité d'un geste traumatique même mineur
- Mécanisme de la thrombopénie

Le risque est majoré en cas de thrombopénie centrale

- Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes, Ig intraveineuses)

I. Cas particulier: Purpura thrombopénique immunologique:

La stratégie thérapeutique à adopter au cours du PTI de l'adulte et de l'enfant suit les recommandations de la Haute Autorité de Santé en France (HAS) publiées en octobre 2009 dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) et actualisées en Mai 2017.

Au cours du PTI nouvellement diagnostiqué (0 à 3 mois), l'objectif du traitement est d'augmenter rapidement le chiffre de plaquettes pour éviter la survenue d'une complication hémorragique grave. Le traitement à ce stade repose essentiellement sur les traitements de première ligne que sont les corticoïdes en courte cure que l'on associe aux Ig intraveineuses lorsque le syndrome hémorragique est sévère. Entre le 3^{ème} mois et le 12^{ème} mois, le PTI est considéré comme persistant et une guérison peut encore être raisonnablement espérée. L'objectif du traitement à ce stade est d'obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignements, de limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements et de maintenir une qualité de vie la meilleure possible. On utilise alors des traitements de deuxième ligne en évitant de recourir à la splénectomie qui est réservée au PTI chronique défini par une durée d'évolution supérieure à 12 mois et où une guérison «spontanée » devient très improbable. À tous les stades, une aggravation brutale marquée par une chute des plaquettes et des signes hémorragiques peut survenir et justifier le recours aux corticoïdes et aux Ig intraveineuses. [2]

1. Abstention thérapeutique :

Une fois que le diagnostic d'un PTI a été posé, la mise en place d'un traitement n'est pas toujours nécessaire. Chez l'adulte en cas de thrombopénie

modérée (plaquettes 30G/L) est asymptomatique, les patients atteints de PTI, ils n'ont habituellement pas besoin d'être traités [74] sauf en cas de traitement

Antiagrégant ou anticoagulant concomitant et chez le sujet âgé, en particulier s'il existe une ou plusieurs comorbidités.

2. Traitements de 1^{ère} ligne :

Lorsqu'un PTI est nouvellement diagnostiqué, que le patient présente une numération plaquettaire inférieure à 30 G/L ainsi que des signes hémorragiques cutanéomuqueux, un traitement de première ligne est instauré

Son objectif est de faire rapidement remonter la numération plaquettaire en cas de thrombopénie <30G/L avec saignement, ce traitement a un effet limité dans le temps et ils n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle de PTI. [74]

Ce traitement repose sur :

- Corticothérapie
- Perfusions intraveineuses d'Ig G
- Perfusions intraveineuses d'Ig anti-D

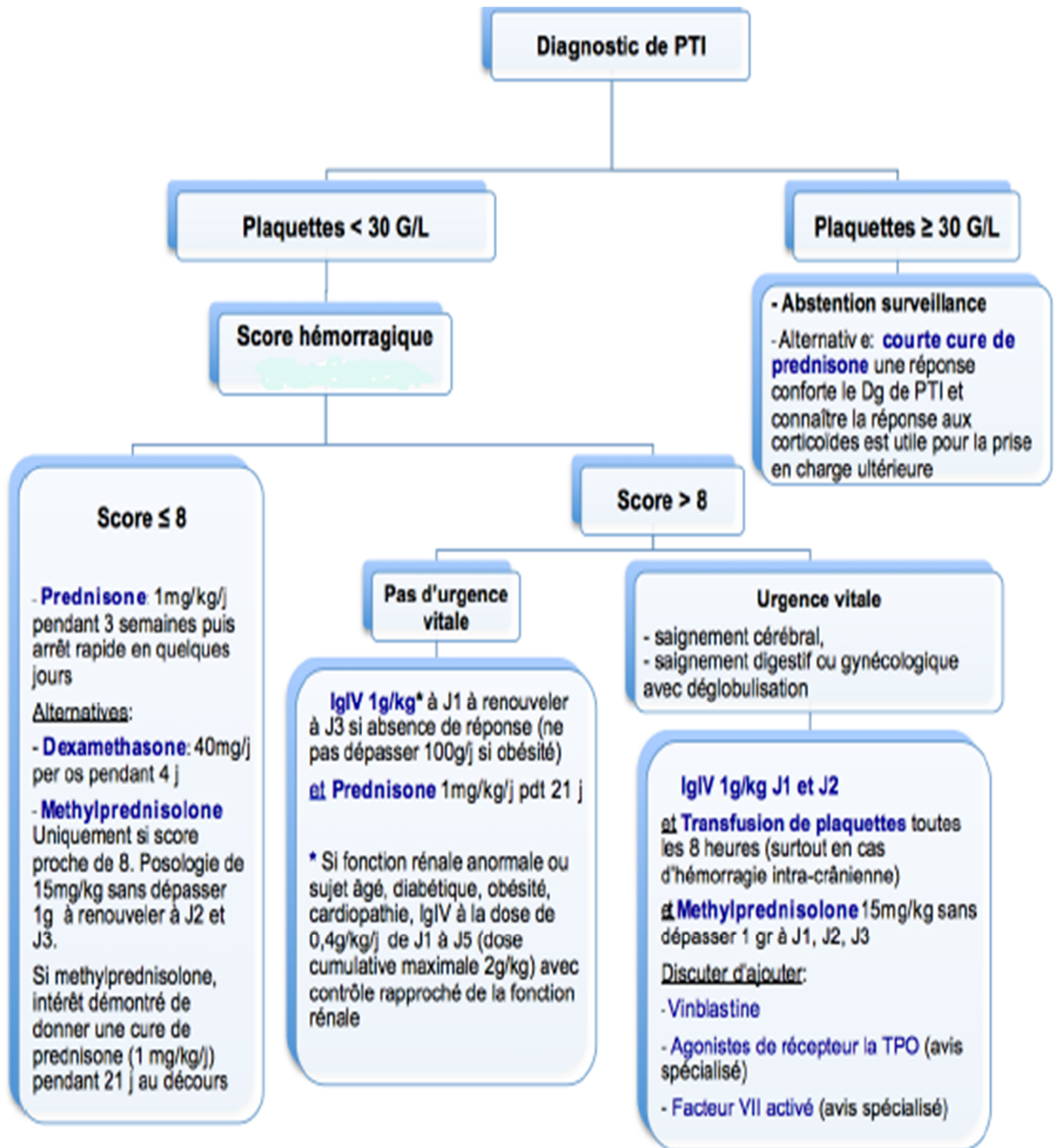


Figure 12: Traitement de 1 ère ligne au cours du PTI de l'adulte (incluant la prise en charge d'urgence)[74]

3.1. Corticoïdes

Les corticoïdes sont le traitement de première ligne de référence au cours du PTI, à la posologie de 1 mg/kg/ jour d'équivalent prednisone [129,130]. Ils agissent en diminuant la phagocytose des plaquettes opsonisées, peut-être en augmentant la production médullaire plaquettaire, et en diminuant la production des autoanticorps antiplaquettes [184]. Une ascension significative du nombre 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. La corticothérapie est habituellement administrée à pleine dose pendant trois semaines, puis interrompue en quelques jours. L'administration de la corticothérapie sur une longue période est inutile, car lorsqu'il existe une corticodépendance, celle-ci est habituellement observée à une posologie élevée incompatible avec la poursuite prolongée du traitement. Une rechute survient fréquemment à l'arrêt de la corticothérapie : seulement 20 à 30 % des patients adultes restent en rémission complète à l'arrêt du traitement. La fréquence des rechutes n'est pas influencée par la prolongation 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 quatre jours, soit par voie veineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg par bolus, sans dépasser la dose de 1 g et en répétant les bolus à une ou deux reprises [185,186]. Ces modes d'administration augmenteraient la fréquence et peut-être la durée de la réponse, mais aucun travail prospectif randomisé ne permet de l'affirmer. L'existence d'une contre-indication aux corticoïdes, un diabète ou une hypertension artérielle par exemple, peut conduire à privilégier une autre voie thérapeutique, telle que les IgIV.

3.2. Immunoglobulines à forte dose

L'injection intraveineuse de fortes doses d'Ig humaines (IgIV) pendant deux jours à la posologie de 1 g/kg par jour permet d'obtenir une augmentation du chiffre de plaquettes à plus de $50 \times 10^9/l$ en 24 à 48 heures chez plus de 70 % des patients [187].

Ce schéma d'administration doit à notre sens supplanter dans les situations d'urgence les schémas initialement proposés (0,4 g/kg/j pendant 5 j) du fait d'une plus grande rapidité d'action. Une rechute survient cependant entre 2 et 4 semaines après l'arrêt du traitement, avec la même fréquence qu'après les corticoïdes. Une posologie réduite à 1 g/kg est efficace chez l'adulte dans 60 % des cas, une deuxième injection de 1 g/kg devant être réservée aux patients ne répondant pas à cette première dose de 1 g/kg [188].

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 [189]. Il faut néanmoins souligner qu'aucun accident hémorragique n'a été observé dans le groupe de patients traités par corticoïdes. La prescription d'IgIV ne doit donc pas être systématique, mais réservée aux formes les plus sévères [190]. Nous avons proposé un score hémorragique afin d'aider à mieux définir les patients devant relever en priorité d'un traitement par IgIV [191].

- S'il est inférieur à 8 :

On administrera une corticothérapie par voie orale (si score hémorragique ≤ 3) ou par voie intraveineuse (si score hémorragique compris entre 3 et 8).

- Si le score hémorragique augmente après la corticothérapie:

On conclura à un échec du traitement et on mettra en place une association de perfusions IgIV à des corticoïdes. Cette association sera aussi administrée si le score hémorragique est initialement supérieur à 8.

Afin d'essayer d'obtenir des rémissions prolongées, il a été proposé de répéter les injections d'IgIV toutes les 3 à 4 semaines pendant six mois, dans l'espoir d'induire une immunomodulation prolongée [192]. Une augmentation prolongée pendant quelques semaines du nombre de plaquettes est ainsi obtenue chez 40 % des patients, mais cet effet n'est qu'exceptionnellement définitif. Le coût élevé d'un tel schéma thérapeutique doit le faire réserver aux très rares patients atteints d'un PTI symptomatique résistant à tous les autres traitements.

Tableau VIII: Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses [74]

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

3.3. Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus (D) d'origine humaine :

L'administration d'Ig anti-D chez les patients de phénotype érythrocytaire Rhésus positif 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. Injectées à des doses de 50 à 75 µg/kg, les Ig anti-D ont une efficacité voisine de celle des IgIV [193,194]. Des accidents exceptionnels, mais mortels, d'hémolyse intravasculaire ont cependant été rapportés, en particulier chez des sujets âgés, ce qui explique que leur utilisation est désormais marginale et réservée à des situations exceptionnelles d'impasse thérapeutique [195]. Nous avons testé au cours du PTI 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 [196]. Un essai fondé sur l'utilisation d'une préparation comprenant de nombreux anticorps monoclonaux a rapporté des résultats encourageants [197].

3. Traitements de seconde ligne

Au décours des traitements de 1^{ère} 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 Ritixumab et les agonistes de récepteur de TPO a profondément modifié la stratégie thérapeutique, sans oublier des traitements plus anciens tels que la dapsone ou le danazol qui gardent toute leur place dans l'arsenal

thérapeutique malgré l'absence de l'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. [74]

L'objectif principal de cette seconde ligne de traitement est de maintenir la numération plaquettaire du patient $>30\text{G/L}$ voire $>50\text{G/L}$ en cas de facteur de risque de saignement (prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires et/ou d'anticoagulants, sujet âgé avec une comorbidité associée).[74]

3.1. Dapsone

La dapsone (Disulone®) à la posologie de 75 à 100 mg/j est efficace dans 30 à 50 % des cas, mais la réponse est habituellement retardée de plusieurs semaines [198,199]. Le traitement est habituellement bien toléré et peu coûteux. Une hémolyse souvent modérée est fréquente mais nécessite rarement l'interruption du traitement.

Un syndrome des sulfones, caractérisé par une éruption cutanée fébrile, peut survenir en début de traitement et nécessite son arrêt immédiat. La probabilité de rechute à l'arrêt du traitement est très élevée

3.2. Danazol

Le danazol (Danatrol®) est un stéroïde synthétique faiblement androgénique qui, à la dose de 400 à 800 mg/j, permet d'obtenir une réponse chez environ la moitié des malades, souvent après plusieurs semaines, voire plusieurs mois d'administration. La réponse est le plus souvent dépendante de la continuation du traitement [200]. Il serait plus efficace chez les sujets âgés [201]. L'effet anti-oestrogénique est responsable d'une aménorrhée qui peut être

bénéfique dans ce contexte. Le danazol n'a cependant pas une efficacité contraceptive absolue. La principale toxicité est hépatique, avec un risque imprévisible de périose, observée surtout en cas de prise prolongée

3.3. Anticorps monoclonaux anti-CD20

Détruisant les lymphocytes B par interaction avec l'antigène de surface CD20, le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique indiqué principalement pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens CD20+. Il a donné lieu à des résultats prometteurs dans certaines maladies auto-immunes, et en particulier dans le PTI [202]. Utilisé à raison d'une perfusion hebdomadaire à la dose de 375 mg/m² pendant quatre semaines, il permet d'obtenir un taux de réponse précoce de l'ordre de 60 %, et 30 à 40 % de réponses prolongées [203,204]. Des durées de réponse supérieures à deux ans ont été rapportées, suggérant la possibilité de guérisons, mais la réponse à très long terme est souvent décevante et une étude rétrospective ne rapporte que 20 à 25 % de réponse à cinq ans [205]. Il faut souligner que ces études sont le plus souvent rétrospectives et dénuées de groupe témoin. Malgré ces limites méthodologiques, la qualité des résultats et la bonne tolérance apparente du Rituximab expliquent que de nombreuses équipes n'hésitent pas à utiliser désormais cet agent en première intention dans les PTI réfractaires à la splénectomie, voire avant la splénectomie [206].

L'intérêt potentiel du Rituximab chez les patients non splénectomisés a en effet été évalué dans une étude française prospective. Il a été observé 40 % de réponses prolongées, sans effet secondaire grave, suggérant la possibilité que le rituximab puisse représenter une alternative à la splénectomie au cours du PTI chronique [207]. Ces résultats ont été confirmés par une large méta-analyse

incluant près de 300 malades [208]. Associé à la dexaméthasone, son efficacité pourrait être supérieure, mais au prix d'une possible majoration du risque infectieux et avec la possibilité d'observer une hypogammaglobulinémie [209]

3.4. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

La thrombopoïétine est le principal stimulant *in vivo* de la mégacaryopoïèse. Les agonistes du récepteur de thrombopoïétine représentent une voie thérapeutique nouvelle et très attractive [210].

Classiquement, on plaçait au premier plan de la physiopathologie du PTI la destruction accélérée des plaquettes revêtues d'autoanticorps par les macrophages. En réalité, il s'associe à ce mécanisme périphérique un défaut au moins relatif de production médullaire [211]. Deux molécules dont le mécanisme d'action se fonde sur une stimulation du récepteur de la thrombopoïétine ont effectivement fait preuve d'une remarquable activité au cours du PTI chronique et sont désormais disponibles [212,213]. La première est un petit peptide, le romiplostim (AMG531), qui s'administre de manière hebdomadaire par voie sous-cutanée. La seconde est l'eltrombopag, non peptidique et administrée par voie orale. Une augmentation significative du nombre de plaquettes est observée dans une proportion élevée des cas, jusqu'à 80 %, et cette réponse est prolongée [212,214]. Toutefois, le mécanisme d'action de ces agents se fonde sur une augmentation de la production des plaquettes et non sur une immunomodulation ou une immunosuppression visant à conjurer le processus auto-immun.

L'effet est dès lors purement suspensif et un traitement très prolongé est nécessaire. La tolérance à court terme est excellente mais des thromboses sont possibles. Il existe également un risque d'accentuation de la trame réticulinique

médullaire, mais dont la valeur pathologique reste discutée et qui serait réversible à l'arrêt du traitement. Il existe en revanche une interrogation sur la toxicité à très long terme de ces traitements, dont l'effet est a priori uniquement suspensif, même si des rémissions prolongées ont été observées chez des patients répondeurs chez qui le traitement a été interrompu [215].

3.5. Splénectomie

La rate joue un rôle central dans la physiopathologie du PTI car il s'agit d'un site important de production des autoanticorps antiplaquettes et du lieu principal de destruction des plaquettes opsonisées. Ces faits expliquent que la splénectomie soit efficace chez 65 % des patients [216]

La splénectomie est un geste sûr, même lorsqu'elle doit être pratiquée avec un nombre de plaquettes très diminué. La mortalité a été évaluée à moins de 1 % dans certaines séries en utilisant la voie conventionnelle à « ciel ouvert », encore plus faible par la voie coelioscopique, maintenant largement adoptée par la totalité des équipes quand les conditions anatomiques le permettent [216]. Il est cependant conseillé d'administrer des corticoïdes ou des IgIV dans les jours précédant l'intervention chez les malades initialement sensibles à ces thérapeutiques, afin de limiter le risque hémorragique [217].

Les patients splénectomisés, surtout lorsqu'il s'agit d'enfants, sont exposés à la survenue d'infections graves, en particulier à *Streptococcus pneumoniae*, mais également à *Haemophilus influenzae* et à méningocoque [129,130]. La vaccination contre *S. pneumoniae* et *H. influenzae* doit être systématique, de préférence dans les 15 jours précédant la splénectomie [217].

Chez les patients âgés ou fragiles chez qui la splénectomie risque d'être compliquée, une irradiation splénique [218] ou une embolisation de l'artère splénique [219] ont été proposées comme alternative. Des travaux supplémentaires sont indispensables pour confirmer l'intérêt de ces approches thérapeutiques

En cas de succès initial, une rechute survient dans environ 15 % des cas dans les mois qui suivent l'intervention, ou plus rarement plus tard [220]. La rechute est parfois liée à la présence d'une rate accessoire laissée en place pendant l'intervention et devenue hyperplasique [221]. Sa présence peut être suspectée du fait de l'absence de corps de Jolly sur les frottis sanguins, et est confirmée par les épreuves isotopiques et/ou la tomодensitométrie. L'ablation de la rate accessoire ne permet pas toujours d'obtenir la correction de la thrombopénie. Des interrogations portent sur la tolérance à très long terme de la splénectomie. Aucune étude ne s'est en effet réellement intéressée au devenir à long terme des patients splénectomisés. En dehors du risque infectieux qui a déjà été abordé, la splénectomie pourrait être associée à une majoration des risques de thrombose, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'athérome, voire de cancer [222]

3.6. Immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs sont efficaces chez environ 50 % des malades, mais cette efficacité est souvent dépendante de la poursuite du traitement. Ils agissent principalement en diminuant la production des anticorps. Du fait de leur oncogénicité potentielle et des risques infectieux liés à l'immunosuppression, leur utilisation au cours du PTI doit être exceptionnelle, en particulier chez les sujets jeunes [129,130].

L'azathioprine (Imurel®), administrée à la posologie de 100 à 150 mg/j, permet d'obtenir une réponse dans plus de 50 % des cas après plusieurs mois de traitement [223]. Seul un traitement prolongé de 12 à 18 mois au minimum peut faire espérer une rémission persistante.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) administré per os est également efficace, mais ses effets secondaires potentiels sont plus graves, avec un risque élevé de toxicité vésicale, d'aménorrhée définitive, et surtout d'induction de néoplasie. L'administration mensuelle de cyclophosphamide à forte dose permettrait d'obtenir plus de 60 % de réponses complètes [224].

La ciclosporine a été rapportée comme efficace dans plusieurs études portant sur de faibles effectifs de patients [225]. Le coût du produit et sa toxicité potentielle, notamment rénale, doivent le faire réserver aux PTI graves.

Des résultats intéressants ont également été rapportés avec le mycophénolate mofétil, dont le mode d'action est proche de celui de l'azathioprine [226].

Des polychimiothérapies contenant du cyclophosphamide ou l'association de plusieurs immunosuppresseurs ont été également proposées [227,228].

Dans les formes de PTI les plus graves, l'autogreffe de moelle osseuse représente l'alternative ultime et permet d'obtenir des réponses prolongées, au prix cependant d'une morbidité importante [229].

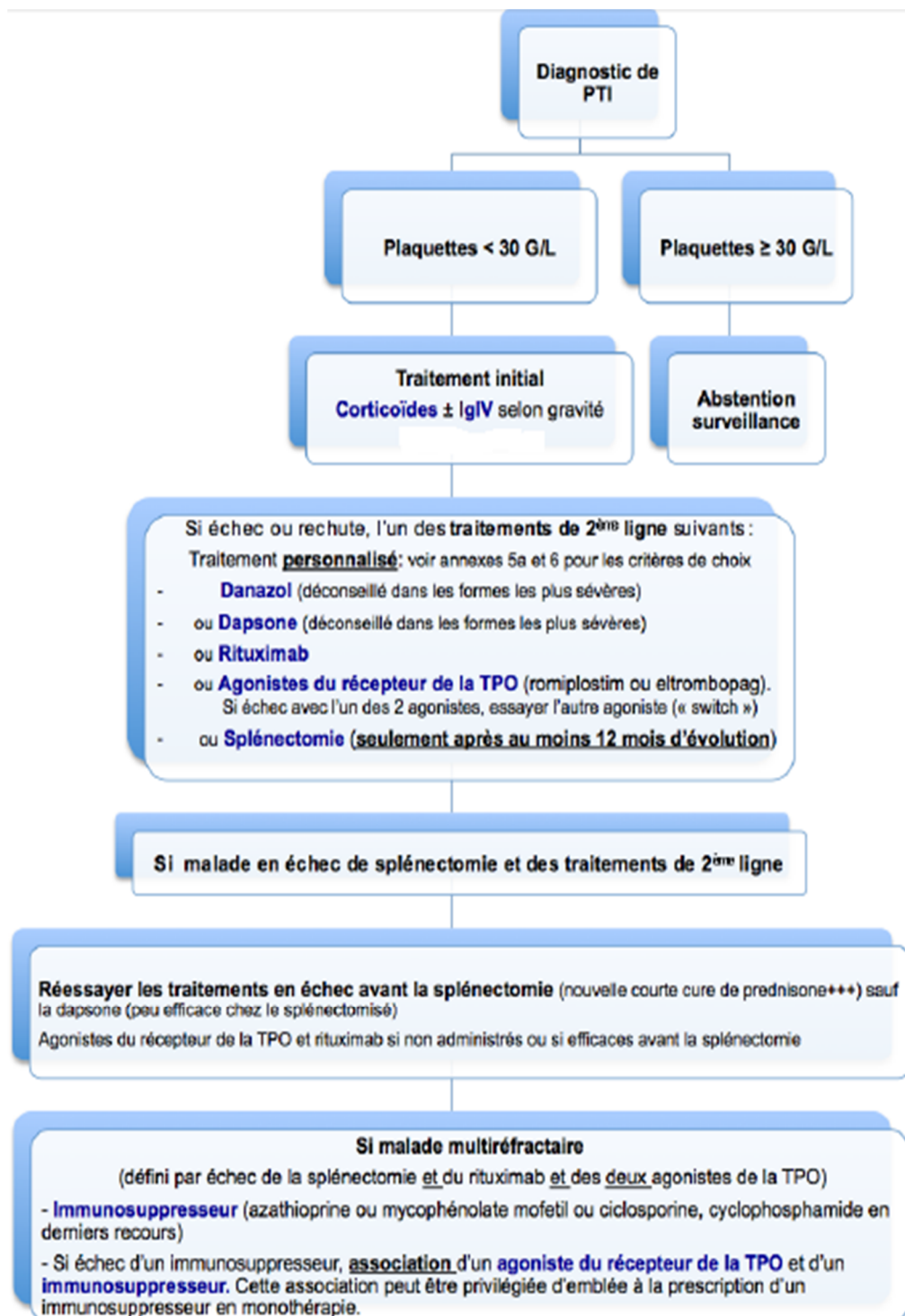


Figure 13: Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte [74]

II. Thrombopénie immunoallergique d'origine médicamenteuse :

L'arrêt du médicament causal est indispensable et souvent suffisant dans les situations où le pronostic vital n'est pas menacé. Dans un contexte de polymédication, cette interruption doit intéresser tous les médicaments suspects lorsqu'on n'arrive pas à rattacher la thrombopénie à une molécule précise. L'arrêt doit être par ailleurs définitif une fois l'imputabilité établie. Il convient impérativement de déclarer « l'accident » à la pharmacovigilance.

Dans les hémorragies sévères menaçant le pronostic fonctionnel ou vital, on peut avoir recours aux corticoïdes, aux immunoglobulines intraveineuses, aux échanges plasmatiques ou à la transfusion plaquettaire. Le bénéfice de ces différents moyens thérapeutiques demeure toutefois incertain, les données reposant sur des cas cliniques isolés ou de petites séries de patients. La place des thérapeutiques innovantes comme les facteurs de croissance plaquettaires (AMG 531 ou Eltrombopag) ou facteur VII (Novoseven®) n'est pas documentée.

Dans le cas particulier des thrombopénies induites par l'héparine, il n'existe pas de thérapie spécifique hormis la substitution de l'héparine par une autre molécule anticoagulante comme les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur X activé. [150]

III. Purpura post transfusionnel :

Le traitement de choix est l'immuno-modulation par l'administration d'Ig intraveineuses à fortes doses associé ou non à l'utilisation de cortico-stéroïdes. Une 2^{ème} possibilité est de dépléter le patient de ses anticorps par plasmaphérèse ou échange plasmatique.

La récurrence du PPT lors d'un nouvel épisode transfusionnel est imprévisible, même lorsque les recommandations d'utilisation de culots globulaires congelés et lavés ont été suivies. De ce fait, en cas d'indication transfusionnelle ultérieure, la transfusion compatible est recommandée : transfusion autologue, plaquettes phénotypées. [230]

IV. Thrombopénies périphériques par consommation :

En cas de CIVD, seul le traitement de la cause peut faire espérer l'arrêt du saignement. L'intérêt des transfusions de concentrés de plasma et de plaquettes est discuté de même que l'utilisation de l'héparine.

En cas de microangiopathie, le traitement repose sur les échanges plasmatiques éventuellement associés à des perfusions de Rituximab, les transfusions de plaquettes sont contre indiquées. Il s'agit d'une urgence hématologique extrême avec mise en jeu du pronostic vital nécessitant le transfert impératif du patient en milieu de réanimation hématologique et la mise en route immédiate du traitement. Une aggravation, notamment neurologique, peut en effet survenir très brutalement, même chez un patient ne présentant pas à l'évidence de signes de gravité cliniques.[2]

V. Thrombopénie par hypersplénisme :

Aucun traitement habituellement nécessaire Transfusion de plaquettes si geste invasif ou chirurgie lourde et thrombopénie profonde, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine en cours d'évaluation.[2]

VI. Thrombopénies centrales :

Le traitement repose sur la transfusion de plaquettes, associée au traitement de la maladie causale. L'objectif est de maintenir un chiffre de plaquettes supérieur à $10 \text{ à } 20 \times 10^9/\text{l}$, habituellement suffisant pour obtenir un effet hémostatique. On dispose de concentrés plaquettaires standards qui nécessitent, pour constituer une dose thérapeutique chez l'adulte, de prélever six à dix donneurs, et de concentrés plaquettaires d'aphérèse, prélevés chez un seul donneur par cytaphérèse, qui contiennent chacun l'équivalent en plaquettes de six à dix concentrés standards. Les avantages et les inconvénients respectifs de ces deux types de concentrés plaquettaires sont actuellement débattus. Le risque théorique moindre de transmission de maladies virales avec les concentrés d'aphérèse est à mettre en regard de leurs très faibles risques de transmission liés aux mesures actuellement systématiques lors de tous dons de sang (détection du génome viral par exemple). Des procédés d'inactivation des pathogènes sont actuellement à l'étude et pourraient progressivement être mis en place. Dans tous les cas, le rendement de la transfusion plaquettaire doit être apprécié en mesurant le chiffre de plaquettes 12 à 24 heures après son administration. Le rendement transfusionnel peut être nul en cas de présence d'alloanticorps anti-HLA ou antiplaquettes. De nombreuses autres causes non immunologiques peuvent aussi expliquer une non-recirculation des plaquettes transfusées : splénomégalie, fièvre et sepsis, antibiotiques, hémorragie importante avec consommation. Le rythme des transfusions dépend du rendement transfusionnel et de la situation clinique : en cas de persistance du saignement ou du risque hémorragique, il peut être nécessaire de répéter les transfusions pendant plusieurs jours, voire de les fractionner au cours du nycthémère. [2]



Conclusion

Les thrombopénies sont des anomalies de l'hémogramme relativement fréquentes et qui peuvent être révélatrices de pathologies variées.

Dans tous les cas il est important d'affirmer la réalité de cette diminution des plaquettes, d'évaluer le risque hémorragique, de reconnaître le mécanisme central ou périphérique et d'établir le diagnostic étiologique.

Parmi les étiologies de mécanisme périphérique, le Purpura thrombopénique autoimmun représente la situation la plus courante. Son diagnostic repose sur l'élimination des autres causes : virales, médicamenteuses, CIVD et hypersplénisme. Il est soit secondaire (maladie systémique autoimmune, hémopathies lymphoïdes malignes) soit idiopathique. Dans ce dernier cas le traitement repose sur la corticothérapie en première intention, la splénectomie en cas d'échec et dans certaines circonstances, les gammaglobulines à fortes doses, les immunosuppresseurs, le Danazol.



Résumés

Résumé

Titre: Diagnostic de la thrombopénie chez l'adulte

Auteur: EZ-ZAKY Sara

Mots clés: Thrombopénie, Adulte, Diagnostic, Traitement

La thrombopénie est la présence d'un nombre de plaquettes inférieur à $150 \times 10^9/l$, elle expose à des complications hémorragiques.

Une thrombopénie peut être due à un défaut de la production médullaire des plaquettes «**thrombopénie centrale** », à une anomalie de leur répartition dans le sang circulant caractéristique de l'hypersplénisme, à une consommation exagérée due à une coagulation intravasculaire disséminée ou à un syndrome de microangiopathie thrombotique, et enfin à leur destruction immunologique par l'intermédiaire de la fixation sur leur membrane de complexes immuns ou d'allo- ou d'autoanticorps « **thrombopénie périphérique** ».

Au cours des thrombopénies centrales, la thrombopénie est généralement associée à une anomalie des autres lignées sanguines qui orientent le diagnostic. Au cours des thrombopénies par consommation, l'étude de l'hémostase montre des signes de coagulation intravasculaire et l'analyse du frottis sanguin montre la présence de schizocytes en cas de microangiopathie.

En cas d'anomalie de répartition, il existe habituellement une splénomégalie en rapport avec une hypertension portale. Le diagnostic de thrombopénie immunologique (purpura thrombopénique immunologique [PTI]) est un diagnostic d'élimination : la thrombopénie est isolée, l'examen clinique est normal en dehors d'éventuels signes hémorragiques et l'étude de l'hémostase est normale. Dans les cas difficiles, l'analyse de myélogramme peut être utile.

Le traitement de la thrombopénie est conditionné par le mécanisme de la thrombopénie et l'évaluation du risque de survenue et/ou de la gravité du syndrome hémorragique.

SUMMARY

Title : diagnosis of thrombocytopenia in adults

Author : EZ-ZAKY Sara

Key words : Thrombocytopenia, Adults, Diagnostis, Treatment

Thrombocytopenia is the presence of a number of platelets less than $150 \times 10^9 / l$, it exposes hemorrhagic complications.

Thrombocytopenia may be due to a lack of medullary platelet production « **central thrombocytopenia** », an abnormality in their distribution in the circulating blood characteristic of hypersplenism, excessive consumption due to intravascular coagulation syndrome. thrombotic microangiopathy, and finally their immunological destruction via the binding of immune complexes or allo- or autoantibodies to their membranes « **peripheral thrombocytopenia** ».

In central thrombocytopenia, thrombocytopenia is usually associated with an abnormality of the other blood lines that guide the diagnosis. During consumption thrombocytopenia, the study of hemostasis shows signs of intravascular coagulation and the analysis smear shows the presence of schizocytes in case of microangiopathy. In case of abnormal distribution, there is usually splenomegaly related to portal hypertension. The diagnosis of immunological thrombocytopenia (immunological thrombocytopenic purpura [ITP]) is a diagnosis of elimination: thrombocytopenia is isolated, the clinical examination is normal apart from any signs of haemorrhage and the study of haemostasis is normal. In difficult cases, myelogram analysis may be useful.

The treatment of thrombocytopenia is conditioned by the mechanism of thrombocytopenia and the evaluation of the risk of occurrence and / or severity of the bleeding syndrome.

ملخص

أطروحة : تشخيص نقص الصفائح الدموية عند الكبار

المؤلف: الزكي سارة

الكلمات الأساسية: نقص الصفائح الدموية ، الكبار ، تشخيص ، علاج

نقص الصفائح الدموية هو وجود عدد من الصفائح الدموية أقل من 150×10^9 / لتر ، و يؤدي هذا النقص إلى ظهور نزيف.

قد يكون نقص الصفائح الدموية ناتجاً عن نقص إنتاج النخاع العظمي لهذه الأخيرة « نقص الصفائح الدموية المركزية» ، كما قد يكون نقص هذه الصفائح ناتج عن خلل توزيعها في الدم ، أو إستهلاكها المفرط خلال التخثر المنتشر داخل الأوعية ، وخلال الإعتلال الأوعية الدقيقة التخثري ، أو تدميرها بواسطة مضادات الأجسام و المركب المنيع « نقص الصفائح الدموية المحيطية» .

خلال نقص الصفائح الدموية المركزية فإن نقص هذه الصفائح يكون مصحوباً بخلل في مكونات الدم الأخرى مما يساعد على التشخيص ، أما نقص الصفائح المتعلق بإستهلاكها : فعند دراسة تخثر الدم تتبين علامات تمكننا من تشخيص التخثر المنتشر داخل الأوعية ، أما تشخيص الإعتلال الأوعية الدقيقة التخثري فيعتمد على دراسة لطخة الدم و وجود فصيمة كروية .

إختلال توزيع الصفائح الدموية يكون عادة مصحوباً بتضخم الطحال الذي يظهر أثناء فرط ضغط الدم البابي ، أما تشخيص الفرورية قليلة الصفائح الدموية فيعتمد على إقصاء جميع الأسباب الأخرى التي تؤدي إلى نقص الصفائح الدموية المحيطية.

علاج نقص الصفائح الدموية مشروط بآلية نقص الصفائح وتقييم مخاطر حدوث و / أو شدة النزيف.



Références

- [1]. Geraldine, LAVIGNE-LISSALDE1, Elodie DORANGEON, Sophie BRUN LES THROMBOPENIES :Un état des lieux 2005
- [2]. Godeau B, Bierling P. Thrombopénies. EMC Traité de Médecine Akos 2012;7(1):1-9 [Article 4-0080].
- [3]. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 2006;**169**:338-46
- [4]. Kiel MJ,Yilmaz OH, Iwashita T,Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAMfamily receptorsdistinguishhematopoieticstem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 2005;**121**: 109-21.
- [5]. Akashi K,Traver D, MiyamotoT,Weissman IL.Aclonogeniccommon myeloidprogenitor that gives rise to all myeloid lineages.*Nature* 2000; **404** :193-7
- [6]. Debili N, Coulombel L, Croisille L, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, et al. Characterization of a bipotent erythro-megakaryocytic progenitor in human bone marrow. *Blood* 1996;**88**:1284-96.
- [7]. Forsberg EC, Serwold T, Kogan S, Weissman IL, Passegué E. New evidence supporting megakaryocyte-erythrocytepotential of flk2/flt3+ multipotent hematopoietic progenitors. *Cell* 2006;**126**:415-26.
- [8]. Breton-GoriusJ,Vainchenker W.Expression of platelet proteins during the in vitro and in vivo differentiation of megakaryocytes and morphological aspects of their maturation. *Semin Hematol* 1986;**23**:43-67
- [9]. Nagata Y, Muro Y, Todokoro K. Thrombopoietin-induced polyploidization of bone marrow megakaryocytes is due to a unique regulatory mechanism in late mitosis. *J Cell Biol* 1997;**139**:449-57.
- [10]. Vitrat N, Cohen-Solal K, Pique C, Le Couedic JP, Norol F, LarsenAK, et al. Endomitosis of human megakaryocytes are due to abortive mitosis. *Blood* 1998;**91**:3711-23.

- [11]. Lordier L., Jalil A., Aurade F., Larbret F. et al. — Megakaryocyte endomitosis is a failure of late cytokinesis related to defects in the contractile ring and Rho/Rock signaling. *Blood*, 2008, 112, 3164-3174.
- [12]. ChangY, AuradéF, LarbretF, ZhangY, LeCouedicJP, MomeuxL, et al. Proplatelet formation is regulated by the Rho/ROCK pathway. *Blood* 2007; **109**:4229-36.
- [13]. Geddis AE, Kaushansky K. Endomitotic megakaryocytes form a midzone in anaphase but have a deficiency in cleavage furrow formation. *Cell Cycle* 2006; **5**:538-45.
- [14]. **Zandecki M.** :Physiologie de la mégacaryopoïèse, disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-delhematologie-cellulaire/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/24-physiologie-de-la-megacaryopoiese>
- [15]. Radley JM, Scurfield G. The mechanism of platelet release. *Blood* 1980; **56**:996-9.
- [16]. Cramer EM, Norol F, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W, Massé JM, et al. Ultrastructure of platelet formation by human megakaryocytes cultured with the Mpl ligand. *Blood* 1997; **89**:2336-46.
- [17]. Cramer-Bordé E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-40, 2008
- [18]. Pastos KM, Slayton WB, Rimsza LM, Young L, Sola-Visner MC. Differential effects of recombinant thrombopoietin and bone marrow stromal-conditioned media on neonatal versus adult megakaryocytes. *Blood* 2006; **108**:3360-2

- [19]. Choi ES, Nichol JL, Hokom MM, Hornkohl AC, Hunt P. Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood* 1995;**85**:402-13.
- [20]. Choi ES, Hokom MM, Chen JL, Skrine J, Faust J, Nichol J, et al. The role of megakaryocyte growth and development factor in terminal stages of thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1996;**95**:227-33.
- [21]. Norol F, Vitrat N, Cramer E, Guichard J, Burstein SA, Vainchenker W, et al. Effects of cytokines on platelet production from blood and marrow CD34 cells. *Blood* 1998;**91**:830-43.
- [22]. Kaushansky K, Broudy VC, Lin N, Jorgensen MJ, McCarty J, Fox N, et al. Thrombopoietin, the Mpl ligand is essential for full megakaryocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;**92**: 3234-8.
- [23]. Kaushansky K, Drachman JG. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene* 2002;**21**:3359-67.
- [24]. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood* 2005;**106**:2417–23
- [25]. Blair P, Rex S, Vitseva O, Beaulieu L, Tanriverdi K, Chakrabarti S, et al. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res* 2009;**104**:346–54.
- [26]. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;**16**:75–82.

- [27]. Lu J, Pazin MJ, Ravid K. Properties of ets-1 binding to chromatin and its effect on platelet factor 4 gene expression. *Mol Cell Biol* 2004;**24**: 428-41.
- [28]. Shivdasani RA, Rosenblatt MF, Zucker-Franklin D, Jackson CW, Hunt P, Saris CJ, et al. Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin/MGDF in megakaryocyte development. *Cell* 1995;**81**:695-704.
- [29]. Levin J, Peng JP, Baker GR, Villeval JL, Lecine P, Burstein SA, et al. Pathophysiology of thrombocytopenia and anemia in mice lacking transcription factor NF-E2. *Blood* 1999;**94**:3037-47.
- [30]. KimuraY, HartA, Hirashima M, Wang C, Holmyard D, Pittman J, et al. Zinc finger protein, Hzf, is required for megakaryocyte development and hemostasis. *J Exp Med* 2002;**195**:941-52
- [31]. Miralles F, Posern G, Zaromytidou AI, Treisman R. Actin dynamics control SRF activity by regulation of its coactivator MAL. *Cell* 2003; 113:329-42.
- [32]. Larson MK, Watson SP. A product of their environment: do megakaryocytes rely on extracellular cues for proplatelet formation? *Platelets* 2006;**17**:435-40.
- [33]. Patel S.R., Hartwig J.H., Italiano J.E. — The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 3348-3354.
- [34]. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 2009;**23**:177–89
- [35]. Patel SR, Hartwig JH, Italiano Jr. JE. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest* 2005;**115**:3348-54.

- [36]. Patel SR, Richardson JL, Schulze H, Kahle E, Galjart N, Drabek K, et al. Differential roles of microtubule assembly and sliding in proplatelet formation by megakaryocytes. *Blood* 2005;**106**:4076-85
- [37]. Italiano Jr. JE, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol* 1999;**147**:1299-312.
- [38]. Bluteau D, Lordier L, Di Stefano A, Chang Y, Raslova H, Debili N, et al. Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl. 1):227–34
- [39]. M. Jandrot-Perrus a,b,*, P. Nurdenc,d : Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques, From platelet functions to therapy, *La Revue de médecine interne* 31S (2010) S319–S323
- [40]. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res* 2006;99(12):1293–304.
- [41]. Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI, Gachet C, Conley PB, Goodman SG, et al. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(4):449–57
- [42]. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998;94:657–66.
- [43]. Du X. Signaling and regulation of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *Curr Opin Hematol* 2007;14:262–9
- [44]. Moroi M, Jung SM, Nomura S, Sekiguchi S, Ordinas A, Diaz-Ricart M. Analysis of the involvement of the von Willebrand factor-glycoprotein Ib interaction in platelet adhesion to a collagen-coated surface under flow conditions. *Blood* 1997;90:4413–24.

- [45]. Fredrickson BJ, Dong JF, McIntire LV, Lopez JA. Shear-dependent rolling on von Willebrand factor of mammalian cells expressing the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *Blood* 1998;92:3684–93.
- [46]. Mu FT, Cranmer SL, Andrews RK, Berndt MC. Functional association of phosphoinositide-3-kinase with platelet glycoprotein Ibalpha, the major ligand-binding subunit of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *J Thromb Haemost* 2010;8:324–30.
- [47]. Yin H, Liu J, Li Z, Berndt MC, Lowell CA, Du X. Src family tyrosine kinase Lyn mediates VWF/GPIb-IX-induced platelet activation via the cGMP signaling pathway. *Blood* 2008;112:1139–46.
- [48]. Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF. Changes in membrane phospholipid distribution during platelet activation. *Biochim Biophys Acta* 1983;736:57–66
- [49]. Siljander P, Farndale RW, Feijge MA, Comfurius P, Kos S, Bevers EM, et al. Platelet adhesion enhances the glycoprotein VI-dependent procoagulant response: Involvement of p38MAP kinase and calpain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:618–27.
- [50]. R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood* 2009;113:1112–21.
- [51]. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost* 2007;97:425–34.

- [52]. van Gestel MA, Reitsma S, Slaaf DW, Heijnen VV, Feijge MA, Lindhout T, et al. Both ADP and thrombin regulate arteriolar thrombus stabilization and embolization, but are not involved in initial hemostasis as induced by micropuncture. *Microcirculation* 2007;14:193–205.
- [53]. Dekkers DW, Comfurius P, Vuist WM, Billheimer JT, Dicker I, Weiss HJ, et al. Impaired Ca^{2+} -induced tyrosine phosphorylation and defective lipid scrambling in erythrocytes from a patient with Scott syndrome: a study using an inhibitor for scramblase that mimics the defect in Scott syndrome. *Blood* 1998;91:2133–8.
- [54]. Klement GL, Yip TT, Cassiola F, Kikuchi L, Cervi D, Podust V, et al. Platelets actively sequester angiogenesis regulators. *Blood* 2009;113:2835–42.
- [55]. Verheul HM, Hoekman K, Lupu F, Broxterman HJ, van der Valk P, Kakkar AK, et al. Platelet and coagulation activation with vascular endothelial growth factor generation in soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:166–71.
- [56]. Brill A, Elinav H, Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2004;63:226–35.
- [57]. Kohler S, Ullrich S, Richter U, Schumacher U. E-/P-selectins and colon carcinoma metastasis: first in vivo evidence for their crucial role in a clinically relevant model of spontaneous metastasis formation in the lung. *Br J Cancer* 2010;102:602–9.
- [58]. Morrell CN, Matsushita K, Chiles K, Scharpf RB, Yamakuchi M, Mason RJ, et al. Regulation of platelet granule exocytosis by S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3782–7.

- [59]. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846–52.
- [60]. von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, Proudfoot AE, Nelson PJ, Ley K, et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation* 2001;103:1772–7
- [61]. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002;70:6524–33.
- [62]. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:913–22.
- [63]. Cognasse F, Hamzeh H, Chavarin P, Acquart S, Genin C, Garraud O. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunol Cell Biol* 2005;83:196–8.
- [64]. Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KW, Nestel FP, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood* 2006;107:637–41.
- [65]. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood* 2005;106:2417–23.
- [66]. Blair P, Rex S, Vitseva O, Beaulieu L, Tanriverdi K, Chakrabarti S, et al. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res* 2009;104:346–54.
- [67]. Rex S, Beaulieu LM, Perlman DH, Vitseva O, Blair PS, McComb ME, et al. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signalling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost* 2009;102:97–110

- [68]. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75–82
- [69]. Adil KAIKAT :THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech (2015)
- [70]. Maxell M. Wintrobe, G. Richard Lee, Thomas C. Bithell, Dane R. Boggs, John Foester, Dane R. Boggs, John W. Athens, John N. Lukens :Hématologie clinique Tome 2 .thrombopénies, chapitre 47. P :1235-1265 (1990)
- [71]. Delmer. A. Thrombopénie : physiopathologie et conduite à tenir. *SRLF. Actual. Réanim. Urg.* 1996:159-82
- [72]. Société Française d'Hématologie (SFH) :, thrombopénies :item 335
Disponible sur le site :
http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_335/site/html/
- [73]. Tessier-Marteau A, Geneviève F, Godon A, Macchi L, Zandecki M. Automated hematology analysers and spurious counts. Part 1. Platelets. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010;68(4):393L 340
- [74]. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. www.has-sante.fr
- [75]. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995–1008
- [76]. Bertrand Godeau*, : Actualités du purpura thrombopénique immunologique

- [77]. G. Moulis, M. Lapeyre-Mestre, D. Adoue, L. Sailer : Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique, *La Revue de médecine interne* 38 (2017) 444–449
- [78]. B. Godeau: Purpura thrombopénique immunologique : physiopathologie et traitement, *Transfusion Clinique et Biologique* 16 (2009) 101–105
- [79]. S. Audia, B. Lorcerie, B. Godeau, B. Bonnotte : Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique, *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 350–357
- [80]. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1–10.
- [81]. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1024–32.
- [82]. van Leeuwen EF, van der Ven JT, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23–6.
- [83]. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the antiplatelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009;7: 322–9.
- [84]. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123–4.

- [85]. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146: 25–33.
- [86]. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004;103:2645–7.
- [87]. 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;110:2924–30.
- [88]. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123–4.
- [89]. Liu F, Wu C, Yang X, Xiao H, Zhuo X, Cheng Z, et al. Polarization and apoptosis of T cell subsets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cell Mol Immunol* 2005;2:387–92.
- [90]. Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik H. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2005;93:139–44.
- [91]. Fillion MC, Proulx C, Bradley AJ, Devine DV, Sekaly RP, 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;88:2144–50.

- [92]. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102:1393–402.
- [93]. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133:775–87.
- [94]. 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. *J Exp Med* 2006;203: 1693–700.
- [95]. Thornton AM, Shevach EM. Suppressor effector function of CD4 + CD25 + immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol* 2000;164:183–90.
- [96]. Thornton AM, Shevach EM. CD4 + CD25 + immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998;188:287–96.
- [97]. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007;13:108–16.
- [98]. Askenasy N, Kaminitz A, Yarkoni S. Mechanisms of T regulatory cell function. *Autoimmun Rev* 2008;7:370–5.
- [99]. Ling Y, Cao XS, Yu ZQ, Luo GH, Bai X, Su J, et al. Alterations of CD4 + CD25 + regulatory T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2007;28:184–8.
- [100]. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, et al. Reduced Cd4 + Cd25 + T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120:187–93.

- [101]. Abboud MR, Laver J, Xu F, Weksler B, Bussel J. Serum levels of GM-CSF are elevated in patients with thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996;92: 486–8.
- [102]. Ware RE, Howard TA. Phenotypic and clonal analysis of T lymphocytes in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1993;82:2137–42.
- [103]. Yoshimura C, Nomura S, Nagahama M, Ozaki Y, Kagawa H, Fukuhara S. Plasmasoluble Fas (APO-1, CD95) and soluble Fas ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2000;64:219–24.
- [104]. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364–9.
- [105]. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and paraapoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500–6.
- [106]. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Vellenga E, de Wolf JT. Megakaryocytic dysfunction in myelodysplastic syndromes and idiopathic thrombocytopenic purpura is in part due to different forms of cell death. *Leukemia* 2006;20:1937–42.
- [107]. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA- 4 and CX3CR1. *Blood* 2008;112:1078–84.

- [108]. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum* 2002;46:2148–59.
- [109]. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;93:704–6.
- [110]. Kuter DJ. The physiology of platelet production. *Stem Cells* 1996;14(Suppl. 1): 88–101.
- [111]. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237–47.
- [112]. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161–71.
- [113]. Solanilla A, Pasquet JM, Viallard JF, Contin C, Grosset C, Dechanet-Merville J, et al. Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;105:215–8.
- [114]. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009 [Epub ahead of print]
- [115]. 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;91:3616–22.

- [116]. 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. *Tissue Antigens* 1985;26:132–7.
- [117]. Maia MH, Peixoto Rde L, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa Pdo S, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol* 2009;70:179–83.
- [118]. Castro V, Oliveira GB, Origa AF, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Thromb Haemost* 2000;84:360–1.
- [119]. Thude H, Gatzka E, Anders O, 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 Sang* 1999;77:149–53.
- [120]. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:557–73.
- [121]. Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier JP. Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood* 2004;104:2102–6.
- [122]. Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Preat V, et al. Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2005;4:247–52.

- [123]. Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;2008:206–11.
- [124]. 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;113:1231–40.
- [125]. Godeau B. Purpura thrombopénique immunologique. EMC - Hématologie 2015;10(3):1-13 [Article 13-020-C-10]
- [126]. **Khellaf M.** Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. Revue de médecine interne. 2010; 31: 329-32.
- [127]. 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). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306
- [128]. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Inrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008;142:638–43.
- [129]. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA, et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
- [130]. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.

- [131]. von dem Borne AE, Verheugt FW, Oosterhof F, von Riesz E, de la Rivière AB, Engelfriet CP. A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. *Br J Haematol* 1978;**39**:195–207
- [132]. Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C. Serological, biochemical, and molecular aspects of platelet autoantigens. *Semin Hematol* 1992;**29**:26–33.
- [133]. Grimaldi D, Canoui-Poitaine F, Croisille L, Lee K, Roudot-Thoraval F, Languille L, et al. Antiplatelet antibodies detected by the MAIPA assay in newly diagnosed immune thrombocytopenia are associated with chronic outcome and higher risk of bleeding. *Ann Hematol* 2014;**93**:309–15.
- [134]. Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997;**97**:547–50.
- [135]. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous ¹¹¹In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol* 2010;**151**:477–87
- [136]. Arnal C, Piette JC, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Schaeffer A, et al. Severe autoimmune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: outcome and treatment in 67 patients. *J Rheumatol* 2002;**29**:75–83.

- [137]. Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;**119**:354–8.
- [138]. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2006;**45**:851–4.
- [139]. Godeau B, Piette JC, Fromont P, Intrator L, Schaeffer A, Bierling P. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997;**98**:873–9.
- [140]. Bierling P, Bettaieb A, Oksenhendler E. Human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1995;**21**:68–75.
- [141]. Liebman HA, Stasis R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;**14**:57–73.
- [142]. Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, Deforges L, Duval J, Dhumeaux D, et al. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 1995;**23**:635–9.
- [143]. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;**352**:878.
- [144]. 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**:1231–40.

- [145]. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;**102**:4306–11.
- [146]. Gernsheimer T1, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;**121**:38–47.
- [147]. Khellaf M, Loustau V, Bierling P, Michel M, Godeau B. Thrombopénie et grossesse. *Rev Med Interne* 2012;**33**:446–52.
- [148]. Aster RH, George JN. Drug-induced thrombocytopenia. In: McCrae K, ed. Thrombocytopenia. New York: Marcel Dekker Inc., 2006: 145-77.
- [149]. Aster R. Drug-induced thrombocytopenia. In: Michelson A, ed. Platelets. New York: Academic Press, 2006: 887–902
- [150]. K. Serraj , M. Mecili , M. Aouni , A. Maaouni , E. Andrès : Mise au point Les thrombopénies médicamenteuses idiosyncrasiques, La Revue de médecine interne 30 (2009) 866–871
- [151]. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;**357**:580–7.
- [152]. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;**21**:685–96.
- [153]. Vicari A, Banfi G, Bonini PA. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. A 12-month epidemiological study. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;**48**:537–42
- [154]. Visentin GP, Wolfmeyer K, Newman PJ, Aster RH. Detection of drugdependent, platelet-reactive antibodies by antigen-capture ELISA and flow cytometry. *Transfusion* 1990;**30**:694–700.

- [155]. Scognamiglio F, Corso C, Madeo D, Castaman G, Visco C, Borghero C, et al. Flow cytometry in the diagnosis of drug-induced thrombocytopenia: two illustrative cases. *Am J Hematol* 2008;83:326–9.
- [156]. Linkins LA, Warkentin TE. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:66–74.
- [157]. Unkle DW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Orthop Nurs* 2007;26:383–7.
- [158]. Cécile Kaplan : Alloimmunisations antiplaquettaires et diagnostic biologique, *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* - FÉVRIER 2012 - N°439 // 51
- [159]. Shulman NR, Aster RH, Leithner A, Hiller MC. Immunoreactions involving platelets. V. Post-transfusion purpura due to a complementfixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in “autoimmunity”. *J Clin Invest* 1961;40:1597-620.
- [160]. Kiefel V, Schonberger-Richter I, Schilf K. Anti-HPA-1a in a case of post-transfusion purpura: binding to antigen-negative platelets detected by adsorption/elution. *Transfus Med* 2005;15(3):243-7.
- [161]. Watkins NA, Smethurst P, Smith G, Ouwehand WH. Isolation and characterisation of anti-platelet autoantibodies from a patient in the acute phase of post transfusion purpura; in: ed 8, 1998;p:259.
- [162]. Agence National de sécurité de Médicament et des produits de santé (ANSM) :purpura post transfusionnel : Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs, ANSM - Juin 2014 Disponible sur le site : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eab0a112d859251bd27963b03a92fe00.pdf

- [163]. Lerolle N, Borgel D, Diehl JL. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation* 2008;17:348–54.
- [164]. Léon Perlemuter et Gabriel Perlemuter : Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) , Guide de thérapeutique Perlemuter 2017, 1026-1027
- [165]. Stephan Moll et Nigel S. Key : Coagulation intravasculaire disséminée,MEDECINE INTERNE DE NETTER ,2011,p.538-543
- [166]. Elalamy, I., Coagulation intravasculaire disséminée. EMC Hématologie, 2006. 1(1): p.1-11.
- [167]. Nicolas Lerolle, Delphine Borgel,Jean-Luc Diehl : Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation: physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique ,Hématologie 2007; 13 (6) : 409-20
- [168]. **B. François.**CIVD et Sepsis, « www.srlf.org »,9 Sep 2011.
- [169]. A.-S. Ducloy-Bouthors, F. Provot : Microangiopathies thrombotiques Thrombotic microangiopathy, PRISE EN CHARGE DES MALADIES rares en anesthésie et analgésie obstétricales :Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier ,2015 p.480-481

- [170]. A.-S. Ducloy-Bouthors, F. Provot : Purpura thrombotique thrombocytopénique *Thrombotic thrombocytopenic Purpura*, PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES EN ANESTHÉSIE ET ANALGÉSIE OBSTÉTRICALES :Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier ,2015 p.611-615
- [171]. A.-S. Ducloy-Bouthors, F. Provot : Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte *Hemolytic Uremic Syndrome*, PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES EN ANESTHÉSIE ET ANALGÉSIE OBSTÉTRICALES :Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier ,2015 p.665-669
- [172]. Medhioub Kaaniche F, et al. Actualité sur le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets). Rev Med Interne,2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.009>
- [173]. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low plateletcount: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol1982;142:159–67.
- [174]. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated live enzymes and lowplatelets): much ado about nothing? Am J Obsted Gynecol 1990;162:311–6.
- [175]. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternalperinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liverenzymesliverenzymes and low platelets in severe preeclampsia–eclampsia. Am J ObstetGynecol 1986;155:501–9.
- [176]. Scholz M, Gross A, Loeffler M. A biomathematical model of human thrombopoiesis under chemotherapy. J Theor Biol 2010; 264:287-300

- [177]. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebulla P, Troner MB, Wagon AH; American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519-38.
- [178]. Demetri GD. Targeted approaches for the treatment of thrombocytopenia. *Oncologist* 2001; 6:15-23
- [179]. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression: diagnosis and management. *Drug Saf* 2003;26:691–706.
- [180]. Rutherford CJ, Frenkel EP. Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 1994;78:555–75
- [181]. S. Chaker, S. Very, D. Helley, P. Gaussem, J. Pouchot, L. Darnige, A.-M. Fischer, L. Capron, J.-B. Arlet :Thrombopénie ferriprive : un diagnostic différentiel rare du purpura thrombopénique auto-immun : La Revue de médecine interne 31 (2010) 631–636
- [182]. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet* 2012;44:435–9 [S1-2].
- [183]. H. Boutroux, M.D. Tabone, H. Lapillonne, R. Favier, G. Leverger : réalités pédiatriques # 183_Janvier 2014
- [184]. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanism of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320:974–80

- [185]. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;**14**:535–56
- [186]. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HDDXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;**109**: 1401–7.
- [187]. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sang* 2004;**86**:8–14.
- [188]. Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A, 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**:716–9.
- [189]. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, 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. *Lancet* 2002;**359**:23–9.
- [190]. Newland AC. Treatment of adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2002;**359**:4–5.
- [191]. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005;**90**:829–32.

- [192]. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic auto-immune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1993;**82**:1415–21.
- [193]. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;**89**:2689–700.
- [194]. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;**112**:1076–8.
- [195]. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;**106**:1532–7.
- [196]. Godeau B, Oksenhendler E, Brossard Y, Bartholeyns J, Leaute JB, Duedari N, et al. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with a monoclonal anti-Rh (D) antibody. *Transfusion* 1996;**36**:328–30.
- [197]. Robak T, Windyga J, Trelinski J, von Depka Prondzinski M, Giagounidis A, Doyen C, et al. Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;**120**:3670–6

- [198]. Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults—a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005;**75**:328–31.
- [199]. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tennezé A, Oksenhendler E, Kaplanski G, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997;**97**: 336–9.
- [200]. Ahn YS, Mylvaganam R, Garcia RO. Low dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1987;**107**: 177–81.
- [201]. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;**116**:590–4.
- [202]. Godeau B, Stasi R. Is B-cell depletion still a good strategy for treating immune thrombocytopenia? *Presse Med* 2014;**43**(4Pt2):e79–85.
- [203]. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;**146**:25–33.
- [204]. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;**98**:952–7.
- [205]. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;**119**:5989–95.

- [206]. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol* 2014;**89**:41–6.
- [207]. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014;**124**:3228–36.
- [208]. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a metaanalysis. *Br J Haematol* 2012;**158**:386–98.
- [209]. Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica* 2014;**99**:1264–71.
- [210]. Bussel JB, Lakkaraja M. Thrombopoietic agents: there is still much to learn. *Presse Med* 2014;**43**(4Pt2):e69–78.
- [211]. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiology and clinical update. *Semin Thromb Hemost* 2012;**38**:1–9.
- [212]. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;**113**:2161–71 [Erratum in: *Blood* 2009;**113**:4822].

- [213]. Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallard JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;**118**: 4338–45.
- [214]. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;**377**:393–402.
- [215]. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;**165**:865–9.
- [216]. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;**104**:2623–34.
- [217]. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005;**80**:95–100
- [218]. 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. *Br J Haematol* 1995;**91**:208–11.

- [219]. 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. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**179**:1323–6.
- [220]. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow-up of 10 years. *Haematologica* 2013;**98**:875–80.
- [221]. Godeau B, Bierling P. Persistance d'une rate accessoire après splénectomie pour purpura thrombopénique auto-immun : à propos de deux cas. *Rev Med Interne* 1991;**12**:8–31.
- [222]. Mahévas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O, Godeau B. Post-splenectomy complications in primary immune thrombocytopenia. Literature review and preventive measures. *Rev Med Interne* 2013;**35**:382–7.
- [223]. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;**74**:223–8.
- [224]. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;**85**:351–8.
- [225]. 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**:1482–5.

- [226]. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory autoimmune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol* 2005;**75**:60–4.
- [227]. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2001;**344**:1402–3.
- [228]. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;**110**:3526–31.
- [229]. 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**:71–7.
- [230]. Cécile Kaplan : Le purpura post-transfusionnel, Post-transfusion purpura, *Hématologie* 2006 ; 12 (1) : 61-5

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

تشخيص نقص الصفائح الدموية عند الكبار

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سارة الزكي

المزودة في 24 يناير 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: نقص الصفائح الدموية - الكبار - تشخيص - علاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

}