



Année 2025

Thèse N°017/25

LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE :
ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES, PARACLIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS
(À PROPOS DE 12 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/01/2025

PAR

Mme. EL BNAOUI SOUKAINA

Née le 23 Août 1999 à El-Hajeb

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

PTI - SD HÉMORRAGIQUE - THROMBOPÉNIE - CORTICOTHÉRAPIE - ELTROMBOPAG - SPLÉNECTOMIE

JURY

- M. MOUDDEN MOHAMMED KARIMPRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne
- M. ZINEBI ALI
Professeur de Médecine interne
- M. EL KARTOUTI ABDESLAM
Professeur de Pharmacie
- M. EDDOU HICHAM
Professeur d'Hématologie Clinique
- M. EL BNAYE Jalal
Professeur de Dermatologie
- } JUGES

PLAN

PLAN	1
LISTES DES FIGURES	5
LISTES DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION	10
NOTRE ETUDE	13
I. Objectifs	14
II. Matériels et méthodes	14
1. Critères d'inclusion	14
2. Critères d'exclusion	15
3. Recueil des données	15
4. Modalités d'étude	15
RESULTATS	18
I. Profil démographique	19
1. SEXE	19
2. Âge	19
II. Antécédents et facteurs	21
1. Antécédents personnels et antécédents familiaux	21
2. Tabagisme et PTI	23
3. COVID 19 ET PTI	24
III. Aspects cliniques	25
1. Circonstances de découverte	25
2. Le syndrome hémorragique chez nos patients	26
3. Délai de Consultation	27
IV. Paraclinique	29
1. Hémogramme	29
2. Frottis sanguin	31
3. Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène	31

4. Myélogramme	31
5. Sérologies HVB, HVC, VIH	31
6. Recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN)	31
7. BOM	31
V. Traitement et évolution	32
1. Les corticoïdes	33
2. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV).....	39
3. Rituximab	41
4. Eltrombopag	42
5. La splénectomie	42
DISCUSSION.....	43
I. Première partie : Revue de la littérature.....	44
1. Historique	44
2. Physiopathologie.....	46
3. Aspects épidémiologiques	61
4. Diagnostic clinique	65
5. Diagnostic paraclinique	73
6. Diagnostic différentiel.....	83
7. Formes cliniques.....	90
8. Maladies associées.....	98
9. Évolution et pronostic	105
10. Traitement	108
11. Suivi du PTI	142
12. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	144
II. Deuxième partie : Discussion des résultats.....	148
1. Sur le plan épidémiologique	148
2. Sur le plan clinique	151
3. Sur le plan paraclinique	154
4. Traitement et évolution	159

CONCLUSION	164
RÉSUMÉ	167
ANNEXES	175
BIBLIOGRAPHIE.....	180

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Répartition des cas selon le sexe	19
Figure 2: Répartition des cas selon l'âge	20
Figure 3: Répartition des cas selon le sexe et la tranche d'âge.....	20
Figure 4. Répartition des patients selon les antécédents en pourcentage	22
Figure 5: Tabagisme chez les patients atteints de PTI.....	23
Figure 6: Nombre de cas de PTI pendant et en dehors de la pandémie de COVID- 19	24
Figure 7. Circonstance de découverte en nombre de cas.....	25
Figure 8. Les signes hémorragiques en nombre des cas	27
Figure 9. Répartition des patients selon le délai de consultation en pourcentage	28
Figure 10: Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie.....	30
Figure 11 : Distribution des Taux d'Hémoglobine chez les Patients : Normale vs. Anémie.....	30
Figure 12: Répartition des cas selon les différentes thérapies utilisées.....	32
Figure 13: Evolution des patients sous corticothérapie en 1 ^{ere} intention.	34
Figure 14: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge	35
Figure 15: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie	36
Figure 16. La survenue des effets secondaires en pourcentage	38
Figure 17. Les effets secondaires de la corticothérapie en nombre des cas .	39
Figure 18: Evolution des patients sous immunoglobulines intraveineuses ...	40
Figure 19: Réponse au Traitement par Rituximab	41
Figure 20. Purpura ecchymotique des 2 membres inférieurs	46
Figure 21: mégacaryopoïèse	47
Figure 22: Physiopathologie du PTI. S. Audia et al / revue de la médecine interne : 2010.(14).....	59

Figure 23. Ecchymoses sur la jambe. (DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY)	66
Figure 24. Pétéchies(tiré de : Deitcher S. in Atlas of Clinical Hematology. Édité par JO Armitage. Philadelphie, Current Medicine, 2004.) (71)	66
Figure 25. Pétéchies (bouche) Les pétéchies sont de petits points rouges comme observés ici dans la bouche. DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRAR	70
Figure 26. Purpura pétéchial	71
Figure 27. Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique	72
Figure 28. Bulles hémorragiques buccales	72
Figure 29. Images d'un purpura vasculaire	85
Figure 30:Diagnostic différentiel d'un purpura	90
Figure 31:Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse	94
Figure 32. pétéchies des 2 membres inférieures	107
Figure 33. Bulles hémorragiques intra-buccales	108
Figure 34:Mécanisme d'action du Rituximab	119
Figure 35:Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO	123
Figure 36. Comparaison de l'âge moyen entre différentes séries de la littérature	150
Figure 37. Comparaison du ratio des sexes (F/H) entre différentes séries de la littérature.	150
Figure 38. La découverte fortuite en pourcentage selon différentes séries de la littérature.	151
Figure 39. Comparaison du syndrome hémorragique, en pourcentage, entre les différentes séries de la littérature.....	152
Figure 40. Comparaison des pourcentages d'anémie entre différentes séries de la littérature.	155
Figure 41. comparaison de la valeur médiane des plaquettes en G/L entre différentes séries de la littérature	156

Figure 42. Comparaison des résultats du myélogramme entre les différentes séries de la littérature.	158
Figure 43. Comparaison de la réponse à la corticothérapie en première intention entre les différentes séries de la littérature.	161
Figure 44. Comparaison de la réponse aux immunoglobulines (IV) entre les différentes séries de la littérature.	161
Figure 45. Comparaison de la réponse à splénectomie entre les différentes séries de la littérature.	162
Figure 46. Comparaison de la réponse au rituximab entre les différentes séries de la littérature.	162
Figure 47. Comparaison de la réponse à l'Eltrombopag entre les différentes séries de la littérature.	163

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartitions des cas selon la tranche d'âge	19
Tableau 2. Les antécédents personnels et familiaux	22
Tableau 3. Comparaison de l'incidence annuelle des cas de PTI pendant et hors période COVID-19	24
Tableau 4: Les signes hémorragiques.....	26
Tableau 5. Répartition des patients selon le délai de consultation en nombre des cas	28
Tableau 6: Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie	29
Tableau 7: Evolution des patients sous corticothérapie de 1ère intention.....	34
Tableau 8: Évaluation de la réponse au traitement par tranche d'âge	35
Tableau 9: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie	36
Tableau 10. Répartition des patients selon la survenue d'effets secondaires liés à la corticothérapie	38
Tableau 11. Les médicaments impliqués dans le déclenchement du PTI(73)	68
Tableau 12. Score hémorragique d'après Khellaf et al	70
Tableau 13. Les examens paracliniques à réaliser devant un PTI	82
Tableau 14: Purpura vasculaire inflammatoire et non inflammatoire	84
Tableau 15: Critères distinctifs des purpuras thrombopéniques, vasculaire et thrombotique	85
Tableau 16: Liste des médicaments responsables de thrombopénies immunoallergiques	89
Tableau 17: Score hémorragique utilisable chez l'enfant d'après Buchanan et al	97
Tableau 18: Maladies peuvent être associées à un PTI	102
Tableau 19: caractéristiques des 3 TPO-RAS disponibles en 2021	122
Tableau 20: Les recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes chirurgicaux	133

Figure 21: algorithme du traitement du PTI primaire selon les recommandations de la BHS en2021	139
Tableau 22: schéma de corticothérapie pour le traitement du pti en belgique	140
Tableau 23. Surveillance post-thérapeutique des médicaments au cours du PTI	144
Tableau 24. Comparaison de l'âge moyen et du sexe ratio entre différentes séries de la littérature	149
Tableau 25:Tableau comparatif (Signes cliniques) entre les différentes séries	151
Tableau 26:Tableau comparatif (chiffre de plaquettes) entre les différentes séries.....	156
Tableau 27:Tableau comparatif (Résultats du myélogramme) entre les différentes séries.	158
Tableau 28:Tableau comparatif (Traitement) entre les différentes séries. ..	160

INTRODUCTION

La thrombocytopénie immunitaire est une pathologie hémorragique auto-immunitaire définie par une numération isolée de plaquettes abaissées ($<100 \times 10^9/L$). Le PTI peut-être primaire en l'absence d'autre cause ou pathologie pouvant être associée à la thrombopénie ou secondaire à d'autres conditions (par exemple les infections, les médicaments, des pathologies rhumatismales, des troubles immunitaires ou un syndrome lymphoprolifératif). Cette pathologie est le résultat d'une destruction prématurée des plaquettes médiée par des auto-anticorps dirigés contre des glycoprotéines membranaires plaquettaires(1)

Le PTI touche aussi bien les enfants que les adultes, mais ses manifestations cliniques et son évolution peuvent différer selon l'âge. Chez l'adulte, la maladie tend à devenir chronique, tandis que chez l'enfant, elle est généralement aiguë et transitoire, souvent post-infectieuse. Bien que la physiopathologie du PTI soit encore en cours de clarification, il est admis que des perturbations dans la régulation du système immunitaire, notamment au niveau des lymphocytes B et T, jouent un rôle crucial dans l'apparition de la maladie(2)

La présentation clinique du PTI est particulièrement hétérogène et est étroitement liée à la sévérité de la thrombopénie : absence totale de symptômes (découverte fortuite d'une thrombopénie suite à la réalisation d'un hémogramme) – saignement cutanéomuqueux (pétéchies, hématomes, bulles hémorragiques, ménorragies...) – hémorragie interne sévère notamment intracrânienne et digestive. Les saignements peuvent survenir de façon spontanée, provoquée par un trauma ou favorisée par une fragilité tissulaire ou des médicaments interférant avec la coagulation sanguine.(3)

La gestion du PTI pose encore des défis cliniques, notamment en raison de la variabilité de la réponse aux traitements et de la nécessité d'équilibrer le contrôle de la maladie avec les effets secondaires potentiels des thérapeutiques disponibles(4)

Le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) repose sur la gravité de la thrombopénie et les manifestations cliniques associées. Les options thérapeutiques visent principalement à augmenter la numération plaquettaire afin de prévenir les hémorragies. Les corticostéroïdes constituent le traitement de première ligne en raison de leur efficacité immunosuppressive. En cas de réponse insuffisante ou de rechutes, d'autres stratégies sont envisagées, telles que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA), qui stimulent la production plaquettaire. Pour les formes réfractaires, des traitements immunosuppresseurs comme le rituximab ou la splénectomie peuvent être proposés. La prise en charge thérapeutique du PTI doit être adaptée à chaque patient, en tenant compte des facteurs de risque individuels, de l'évolution de la maladie, et des effets secondaires des traitements disponibles(5)

NOTRE ETUDE

I. Objectifs :

Notre but est de :

- ✓ Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques du PTI.
- ✓ Etudier la réponse aux différents traitements utilisés au cours du PTI.
- ✓ Identifier les paramètres associés à une bonne réponse aux traitements et analyser les différents profils évolutifs.
- ✓ Discuter nos résultats en les comparant aux données de la littérature.

II. Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 12 patients atteints de purpura thrombopénique immunologique pris en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2019 à Décembre 2023.

1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans cette étude :

- ✓ Ayant une thrombocytopénie immunologique primaire.
- ✓ Ayant été hospitalisés au service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Moulay Ismail.
- ✓ Entre janvier 2019 et décembre 2023.

2. Critères d'exclusion :

Les patients exclus de cette étude sont :

- ✓ Patients ayant un PTI secondaire :
 - Toxique ou médicamenteuse ;
 - Pathologies auto-immunes ;
 - Syndromes lymphoprolifératifs ;
 - Causes infectieuses ;
 - Déficit immunitaire commun variable ;
 - Post-transfusionnelle.

3. Recueil des données :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les données épidémiologiques, les manifestations cliniques et biologiques, ainsi que les traitements reçus et les aspects évolutifs.

4. Modalités d'étude :

a. Mode de recrutement :

Tous nos patients ont été admis soit par les urgences, soit par consultation, en raison d'un syndrome hémorragique, à l'exception d'une patiente chez qui la découverte de la pathologie a été fortuite.

b. Examen clinique :

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

- Préciser l'intensité et l'étendue du syndrome hémorragique.
- Evaluer le retentissement du syndrome hémorragique
- Rechercher un syndrome tumoral.

c- Explorations paracliniques :

Les examens paracliniques réalisés chez nos patients sont :

- Numération formule sanguine avec frottis
- Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène.
- Fonction rénale.
- Bilan hépatique.
- Sérologies : VIH, HVB, HVC.
- Bilan immunologique : FAN, C3-C4.
- Echographie abdominale.
- Myélogramme.
- BOM

d-Modalités thérapeutiques et évolutifs :

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

- La réponse complète est définie par un seuil de plaquettes normal (>150000/mm³) avec absence du syndrome hémorragique.
- La réponse partielle est définie par un seuil de plaquettes >30000/mm³ avec un syndrome hémorragique absent ou minime.
- L'échec du traitement est défini par une absence d'augmentation du nombre de plaquettes et/ou persistance du syndrome hémorragique.
- Un PTI chronique est défini par une durée d'évolution supérieure ou égale à 12 mois.

- La corticodépendante est définie par un taux de plaquettes inférieur à 30000 et/ ou persistance du syndrome hémorragique lors de la décroissance de la corticothérapie.
- La corticorésistance est définie par l'absence d'ascension du taux plaquettaire malgré une corticothérapie aux doses recommandées (1 mg/kg/jr).

RESULTATS

I. Profil démographique :

1. SEXE :

Sur les 12 cas étudiés, notre série comporte 8 hommes (66,7%) et 4 femmes (33,3%), soit un sexe ratio (H/F) de 2.

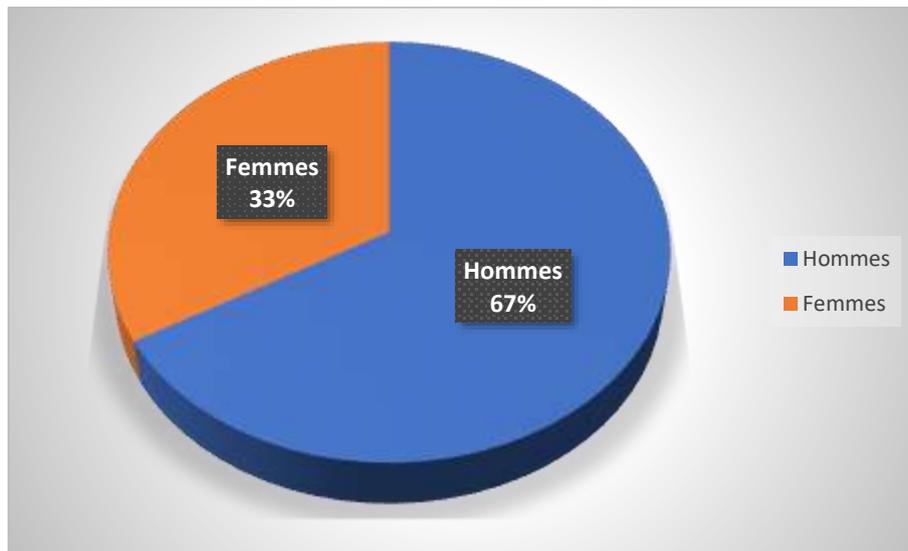


Figure 1: Répartition des cas selon le sexe

Les 2 sexes sont atteints avec une nette prédominance masculine.

2. Âge :

- L'âge moyen de nos patients est de 46.9 ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 80 ans. Nous avons réparti les cas selon 3 tranches d'âge : <35 ans, entre 35 et 60 ans, et >60 ans.
- Nous avons alors obtenu les résultats suivants

Catégorie	Nombre de cas	Pourcentage
<35 ans	3	25%
35-60 ans	5	41.7%
>60 ans	4	33.3%

Tableau 1: Répartitions des cas selon la tranche d'âge

Tous les âges semblent être concernés et les sujets dont l'âge se situe entre 35 et 60 ans sont les plus touchés. La tranche d'âge la moins touchée est celle des patients âgés de moins de 35 ans.

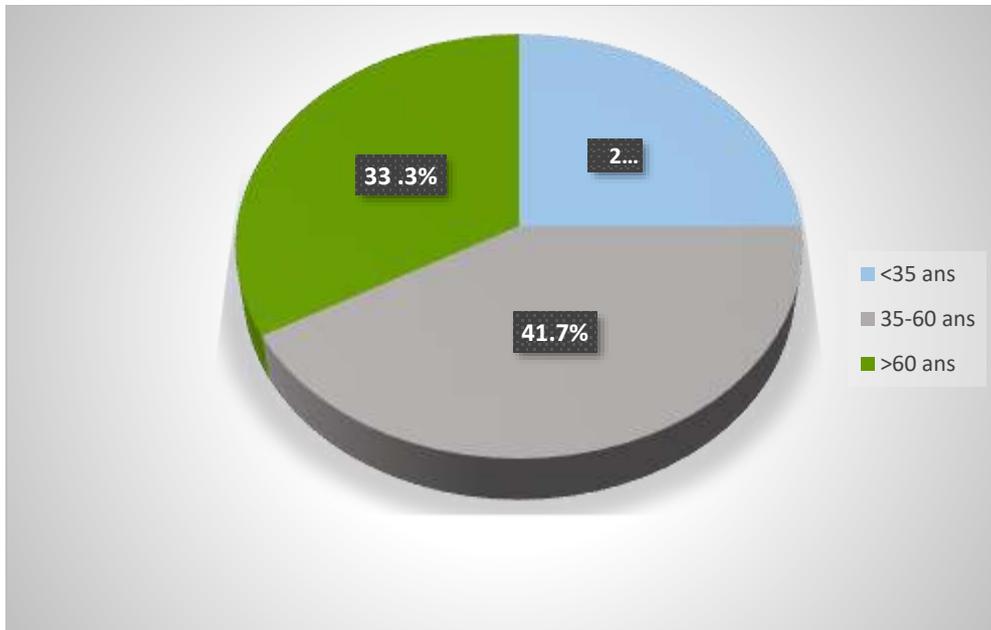


Figure 2: Répartition des cas selon l'âge

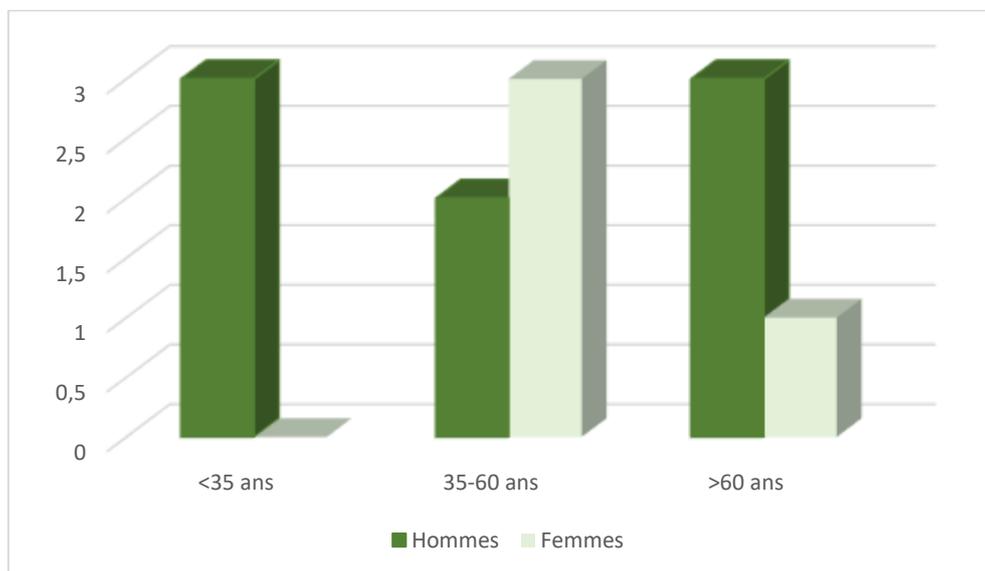


Figure 3: Répartition des cas selon le sexe et la tranche d'âge

La répartition selon les tranches d'âge montre que la majorité des hommes sont dans la tranche <35 ans, tandis que les femmes sont majoritairement présentes principalement dans la tranche 35-60 ans.

II. Antécédents et facteurs :

1. Antécédents personnels et antécédents familiaux :

a. Antécédents personnels :

❖ Médicaux :

Dans notre étude, les antécédents médicaux personnels des patients se caractérisent principalement par :

- Un diabète de type 2 chez 1 patient (8 ;33 %).
- Un cancer du larynx chez un patient (8 ;33 %).
- Une hypertension artérielle (HTA) chez 1 patient (8 ;33 %).
- Un asthme associé à une rhinite allergique et une sécheresse oculaire sévère chez 1 patient (8 ;33 %).
- Une maladie de Biermer chez 1 patient (8 ;33 %).

❖ Toxiques :

- Trois patients sont tabagiques : deux encore actifs et un sevré depuis trois ans (25 %).
- Un patient consomme de l'alcool (8 ;33 %).

❖ Chirurgicaux :

- Un patient a bénéficié d'une cholécystectomie (date non précisée) (8 ;33 %).
- Un autre patient a subi une appendicectomie il y a trois ans (8 ;33%).

b. Antécédents familiaux :

Aucun cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) n'a été rapporté dans les antécédents familiaux des patients.

Cependant, un épisode d'épistaxis non documenté a été rapporté chez le frère d'un patient.

Antécédents		Nombre des cas	Pourcentage
Personnels	Médicaux	Diabète de type 2	1 ; 8 ; 33 %
		HTA	1 ; 8 ; 33 %
		Asthme + Rhinite allergique	1 ; 8 ; 33 %
		Maladie de Biermer	1 ; 8 ; 33 %
	Chirurgicaux	Appendicectomie	1 ; 8 ; 33 %
		Cholécystectomie	1 ; 8 ; 33 %
Toxiques		Tabagisme	3 ; 25 %
		Alcool	1 ; 8 ; 33 %
Familiaux de PTI			0 ; 0 %

Tableau 2. Les antécédents personnels et familiaux

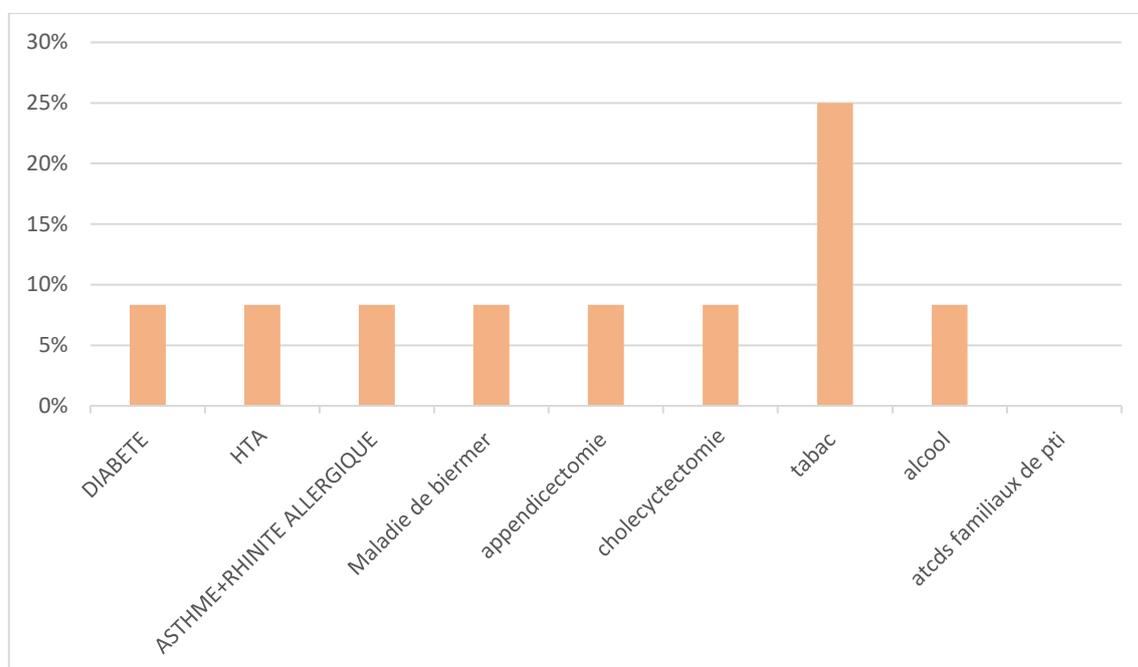


Figure 4. Répartition des patients selon les antécédents en pourcentage

2. Tabagisme et PTI :

Dans notre étude, nous avons noté que 3 patients étaient des fumeurs.

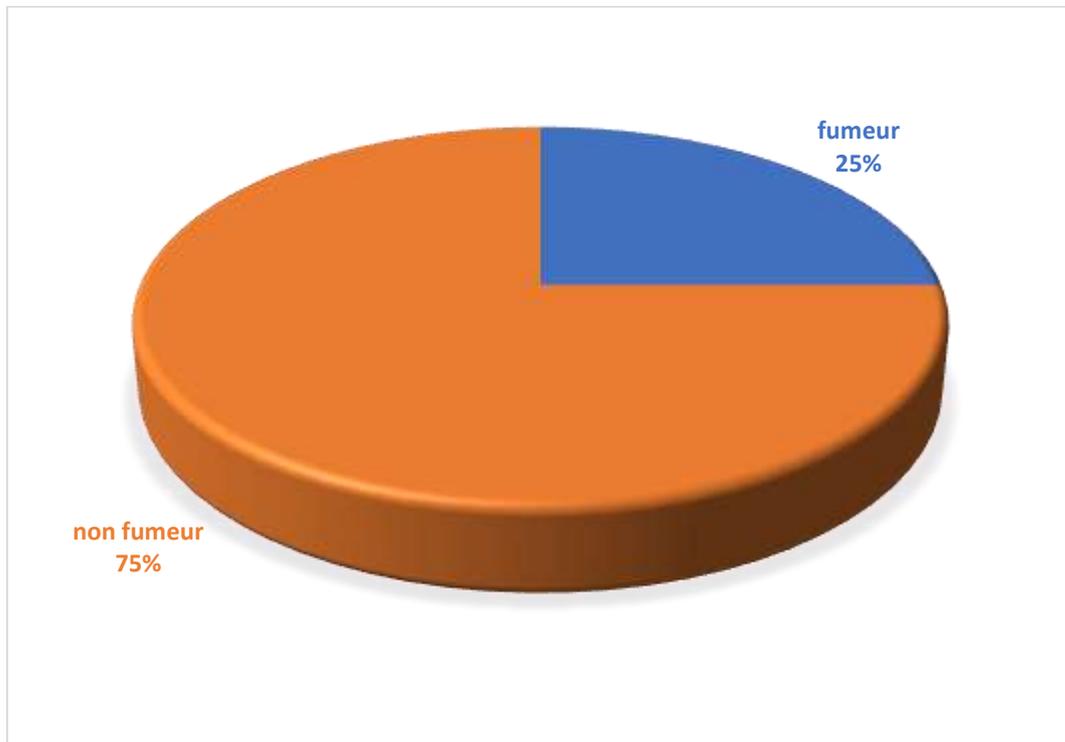


Figure 5: Tabagisme chez les patients atteints de PTI

3. COVID 19 ET PTI :

Durant les **2 ans et 7 mois** correspondant à la période de la pandémie de COVID-19, nous avons recensé **3 hospitalisations** pour PTI. En comparaison, durant les **2 ans et 5 mois** en dehors de la période de la pandémie ; nous avons enregistré **9 hospitalisations** pour PTI.

Période	Durée (années)	Nombre de cas de PTI	Incidence annuelle (cas/an)
Pendant la période COVID-19	2 ans et 7 mois	3 cas	1,16 cas/an
Hors période COVID-19	2 ans et 5 mois	9 cas	3,72 cas/an

Tableau 3. Comparaison de l'incidence annuelle des cas de PTI pendant et hors période COVID-19

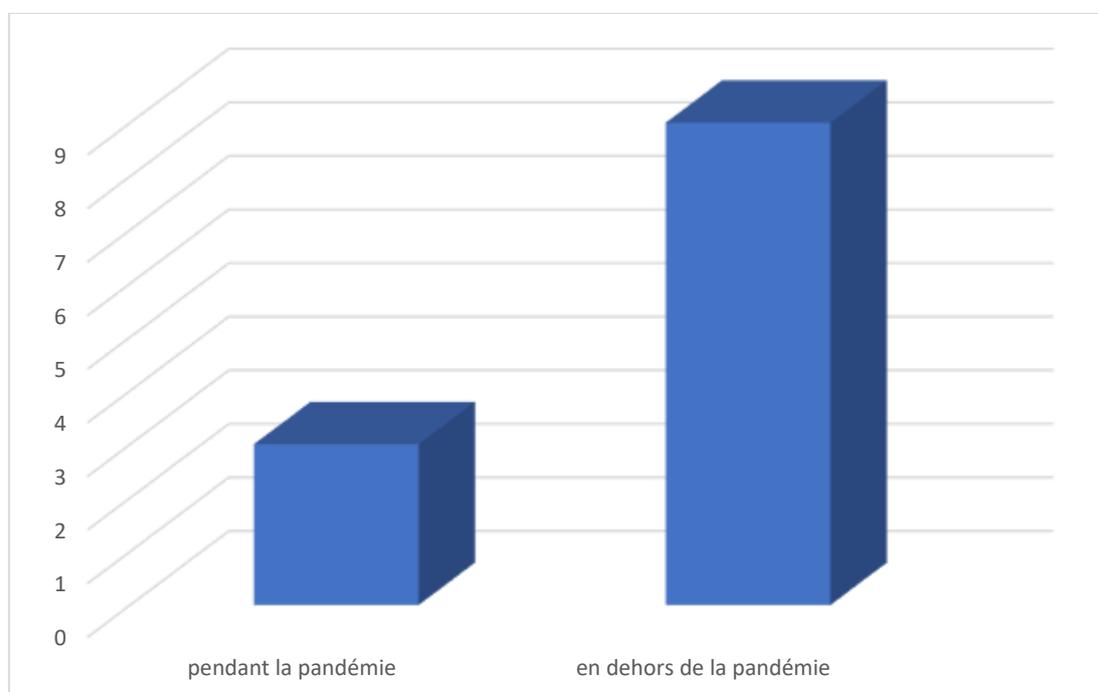


Figure 6: Nombre de cas de PTI pendant et en dehors de la pandémie de COVID-19

III. Aspects cliniques :

1. Circonstances de découverte :

Dans notre série, tous les patients ont été hospitalisés pour un syndrome hémorragique, sauf une patiente pour laquelle la découverte a été fortuite.

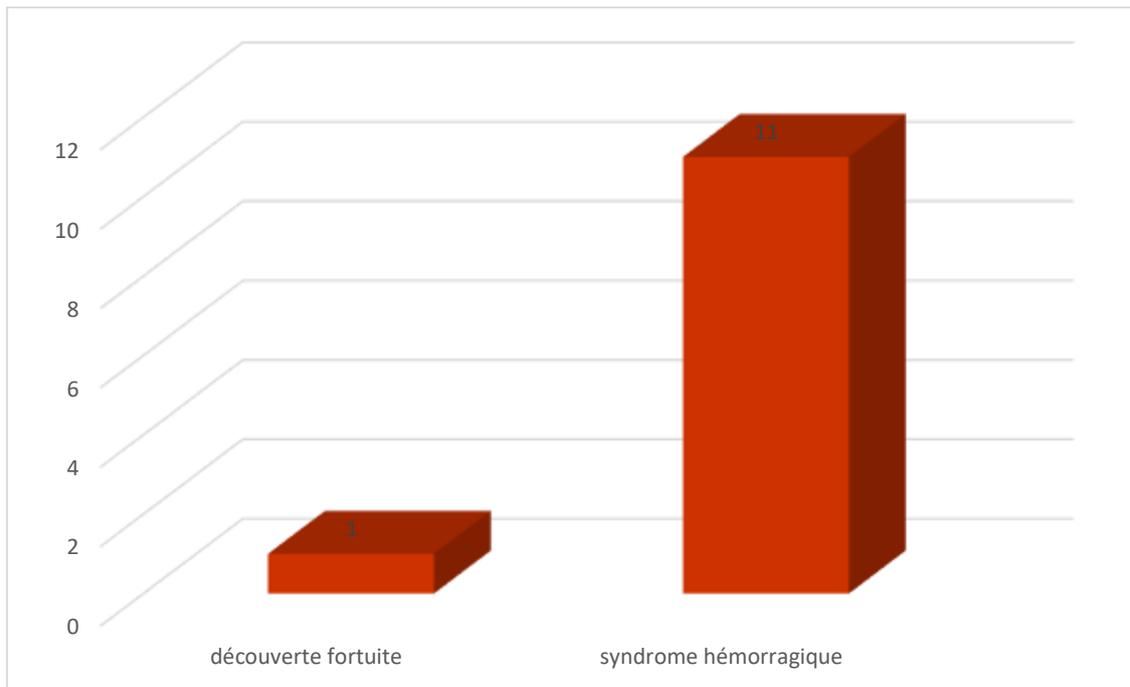


Figure 7. Circonstance de découverte en nombre de cas

2. Le syndrome hémorragique chez nos patients :

La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, représentant 83.33 % des cas, avec les manifestations suivantes :

- Purpura pétéchial : 5 cas
- Purpura ecchymotique : 6 cas
- Gingivorragies : 1 cas
- Epistaxis : 1 cas

Nous avons également observé 1 cas d'hémorragie viscérale (8.33 % des cas)

- Ménométrorragies : 1 cas

Syndrome hémorragique	Nombre de cas	Pourcentage
Cutanéo-muqueux		
Purpura pétéchial	5	41.7%
Purpura ecchymotique	6	50.0%
Gingivorragies	1	8.3%
Epistaxis	1	8.3%
Viscéral		
Ménométrorragies	1	8.3%
Hématurie	0	0.0%
Hématémèse	0	0.0%

Tableau 4: Les signes hémorragiques

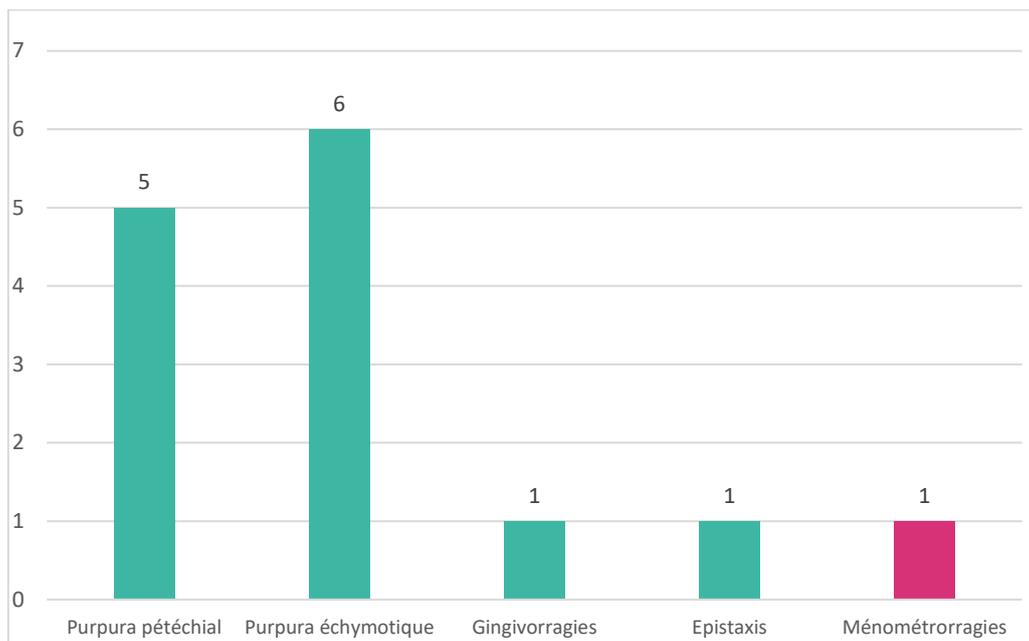


Figure 8. Les signes hémorragiques en nombre des cas

3. Délai de Consultation :

Le délai de consultation chez nos patients a varié de 2 jours à 3 mois.

Voici les différentes durées observées :

- 3 mois : 1 patient
- 2 mois : 1 patient
- 20 jours : 1 patient
- 15 jours : 2 patients
- 10 jours : 1 patient
- 1 semaine : 2 patients
- 5 jours : 2 patients
- 4 jours : 1 patient
- 2 jours : 1 patient

L'analyse des délais de consultation de nos patients montre que **50 % des patients (6 cas)** ont consulté dans un délai inférieur ou égal à une semaine,

traduisant une prise en charge relativement rapide pour ces cas. En revanche, **4 patients (33,3 %)** ont consulté entre **une semaine et un mois**, tandis que **2 patients (16,7 %)** ont attendu **plus d'un mois** avant de consulter, ce qui représente un retard notable.

Délai de consultation	Nombre des cas
Inférieur ou égale à une semaine	6
Entre une semaine et 1 mois	4
Plus d'un mois	2

Tableau 5. Répartition des patients selon le délai de consultation en nombre des cas

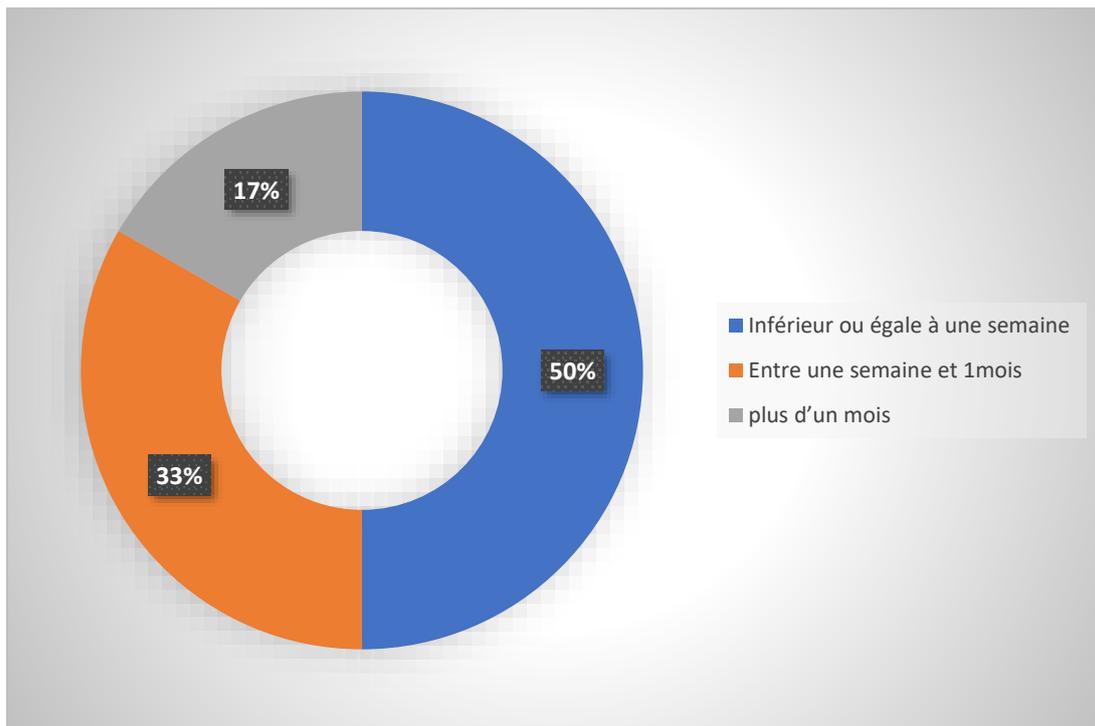


Figure 9. Répartition des patients selon le délai de consultation en pourcentage

IV. Paraclinique :

1. Hémogramme :

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

a. Les plaquettes :

Le taux de plaquettes chez nos patients varie entre 3000/mm³ et 47000/mm³. La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 15266/mm³.

Tous les patients présentent une thrombopénie (taux de plaquettes <150000), soit 100% des cas. En fonction du seuil de thrombopénie, la répartition des cas est la suivante :

Taux de plaquettes (/mm ³)	Nombre de cas	Pourcentage
<10000	6	60%
10000–30000	4	30%
>30000	2	10%

Tableau 6: Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie

La grande majorité des cas (90 %) présente un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm³.

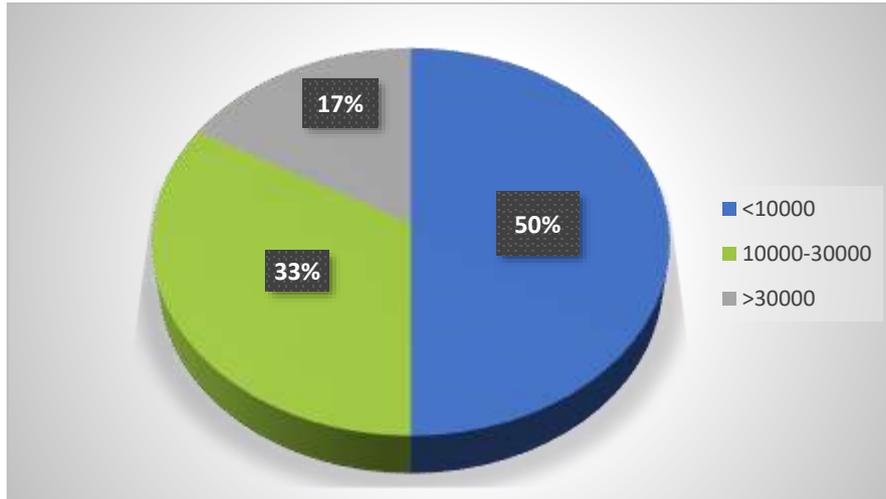


Figure 10: Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie

b. Hémoglobine :

Parmi les résultats de l'hémogramme, nous avons identifié 2 cas d'anémie :

- Un cas d'anémie hypochrome microcytaire, caractérisé par un fer sérique et une ferritinémie basse.
- Un cas d'anémie hémolytique auto-immune (normochrome normocytaire régénérative), observée dans le cadre d'un syndrome d'Evans.

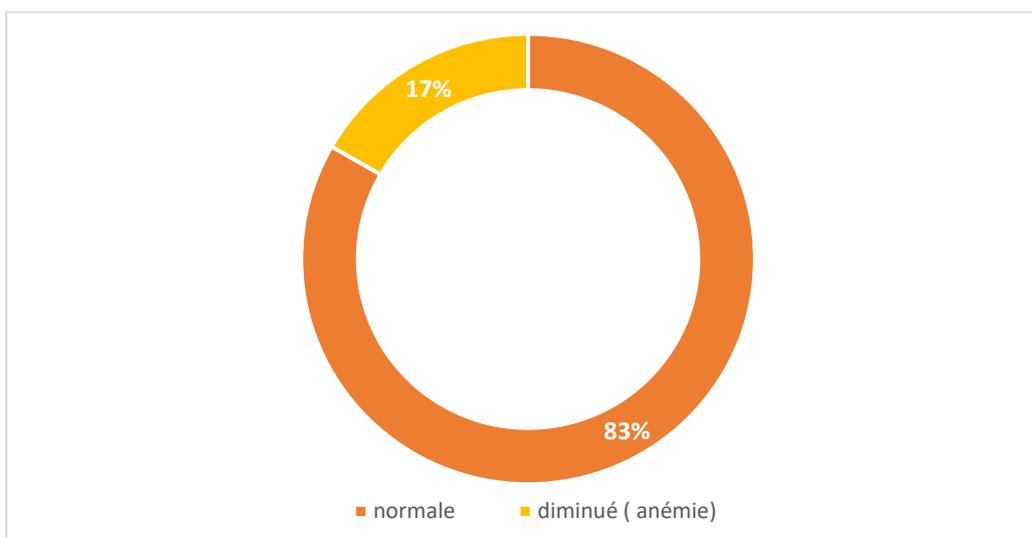


Figure 11 : Distribution des Taux d'Hémoglobine chez les Patients : Normale vs. Anémie

2. Frottis sanguin :

Un Frottis sanguin a été pratiqué de manière systématique chez tous les malades. il était normal chez 100% des cas.

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

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

4. Myélogramme :

Dans notre série, 6 patients (50 % des cas) ont bénéficié d'un myélogramme pour diverses indications :

- Age >60 ans : 2 cas
- Avant la splénectomie : 1 cas
- Anomalie d'une autre lignée : 1 cas (Syndrome d'Evans)
- Pas de réponse aux corticoïdes ou les IgIV : 2 cas.

Le myélogramme a révélé une moelle normale, riche en mégacaryocytes, dans 100 % des cas

5. Sérologies HVB, HVC, VIH :

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

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

Une recherche d'AAN a été pratiquée chez tous les patients, le résultat était négatif chez 100 % des cas.

7. BOM :

La biopsie ostéo-médullaire a été réalisée chez deux de nos patients et les résultats étaient normaux.

V. Traitement et évolution :

Le traitement de nos patients était basé sur 4 types de thérapies (Figure 12) :

- Les corticoïdes dans tous les cas ;
- Les immunoglobulines dans 4 cas ;
- La splénectomie dans 1 cas ;
- Le Rituximab dans 3 cas ;
- L'eltrombopag dans un seul cas

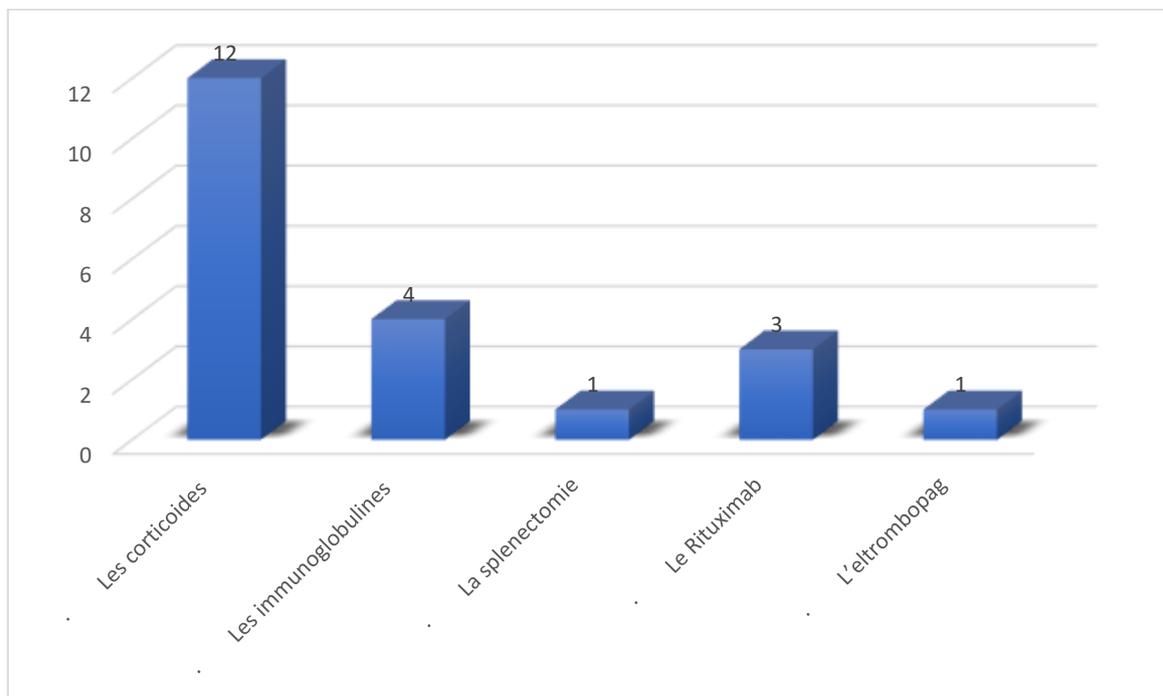


Figure 12: Répartition des cas selon les différentes thérapies utilisées

1. Les corticoïdes :

1.1. Formes d'utilisation :

Les corticoïdes ont été utilisés sous forme de :

- **Prednisone** par voie orale d'emblée à la dose de 1mg/kg/jr puis diminution progressive des doses.
- **Les bolus de méthylprednisolone**, à la dose de 15mg/kg/jr (j1, j2 et j3) puis relais par voie orale par la prednisone à la dose de 1mg/kg/jr puis régression lorsque les saignements sont plus graves.
- **La dexaméthasone** à la dose de 40mg/j pendant 3 jours puis relais par voie orale par la prednisone à la dose de 1mg/kg/jr puis régression.

1.2. La corticothérapie en 1ère intention :

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

- Sous forme de bolus de solumedrol chez 4 patients (33 %).
- Sous forme de prednisone par voie orale d'emblée chez 6 patients (50%).
- Sous forme de dexaméthasone chez 2 patients 16 %

a. Aspects évolutifs après la corticothérapie en 1ère intention :

Nous avons évalué la réponse pour une durée de traitement inférieur ou égal à 6 semaines.

Une réponse à la corticothérapie de 1ère intention est observée chez 9 cas (75%).

Il s'agit d'une réponse complète chez 4 cas (42%) et d'une réponse partielle chez 5 cas (58 %).

Une rechute est survenue chez 1 cas, il s'agit d'une rechute après une réponse partielle.

Évolution	Nombre de cas	Pourcentage
Réponse	9	75%
- Complète	4	44.44%
- Partielle	5	55.55%
Rechute	1	11.11%
- Après réponse partielle	1	
Échec	3	25%

Tableau 7: Evolution des patients sous corticothérapie de 1ère intention

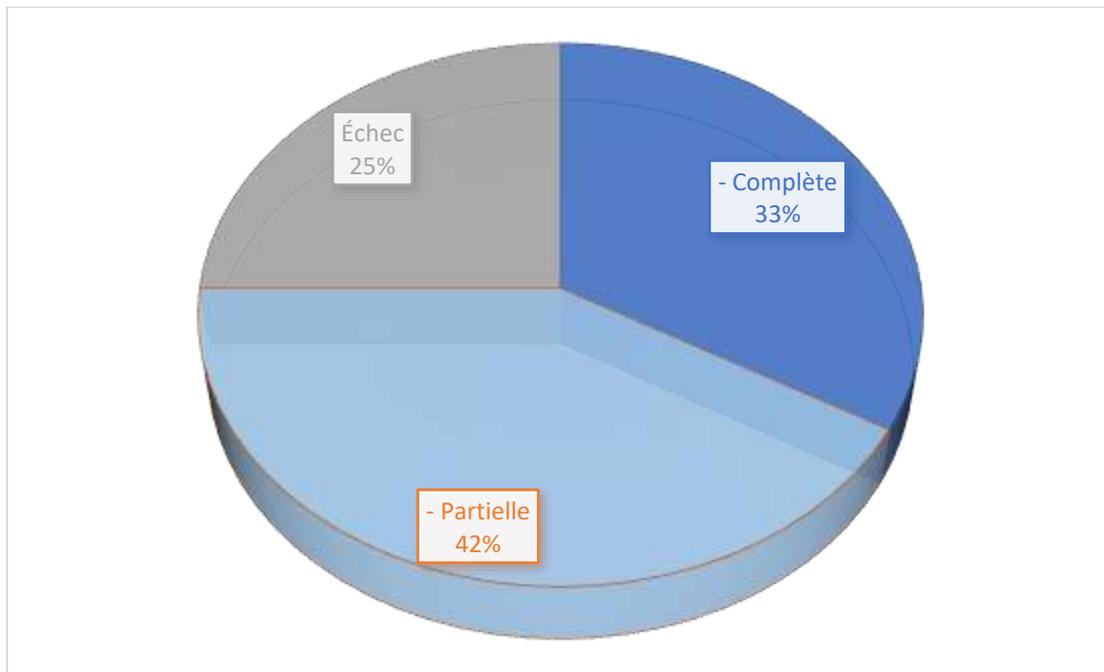


Figure 13: Evolution des patients sous corticothérapie en 1ère intention.

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

Nous avons étudié les aspects évolutifs selon 3 critères :

- L'âge
- La thrombopénie
- La forme de la corticothérapie reçue en 1ère intention

b-1 l'âge :

Évolution	Nombre de cas total	<35 ans	35-60 ans	>60 ans
Réponse	9 cas	2 cas	4 cas	3 cas
Échec	3 cas	1 cas	1 cas	1 cas

Tableau 8:Évaluation de la réponse au traitement par tranche d'âge

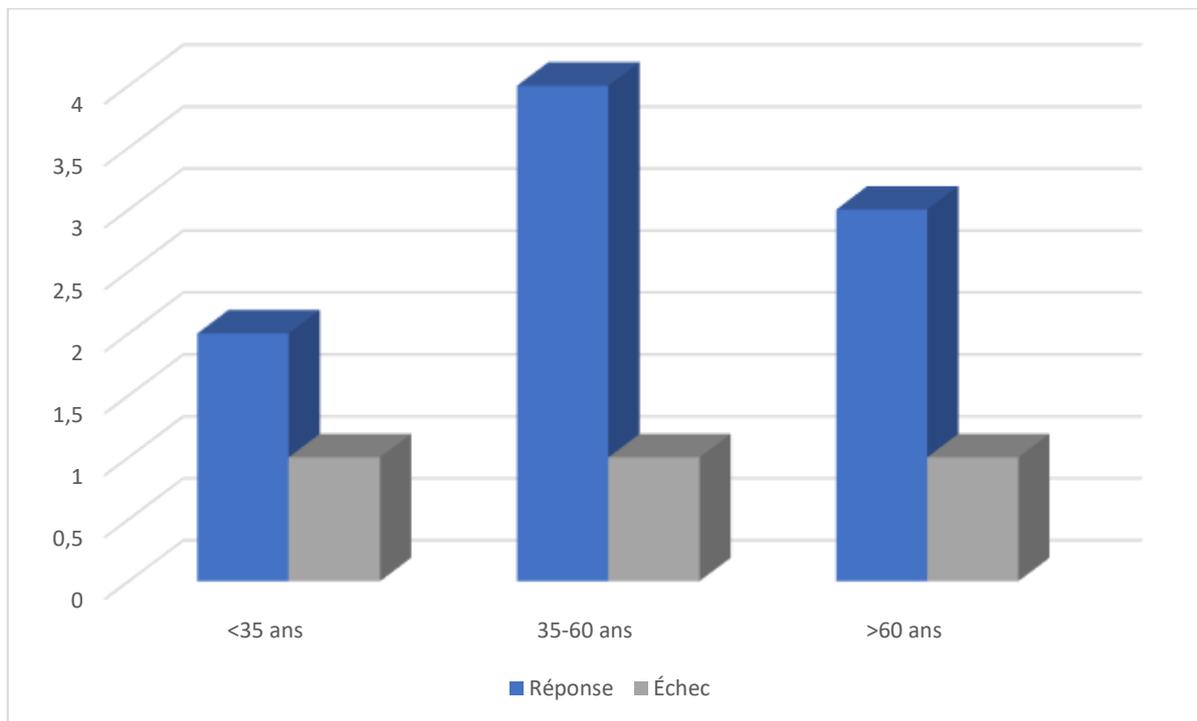


Figure 14:Répartition des cas selon l'aspect évolutif et la tranche d'âge

Le plus grand nombre de patients ayant répondu positivement au traitement se trouvait dans la tranche d'âge de 35 à 60 ans.

b-2 La thrombopénie :

Evolution	Nombre de cas total	Seuil de la thrombopénie		
		<10000 /mm ³	10000-30000 /mm ³	>30000 /mm ³
Réponse	9	4	3	2
Échec	3	3	0	0

Tableau 9: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie

- La totalité des patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 10000/mm³ ont répondu favorablement au traitement par corticothérapie.
- La totalité des patients ayant présenté un échec à la corticothérapie avaient au moment du diagnostic un nombre de plaquettes faible inférieur à 10000/mm³.

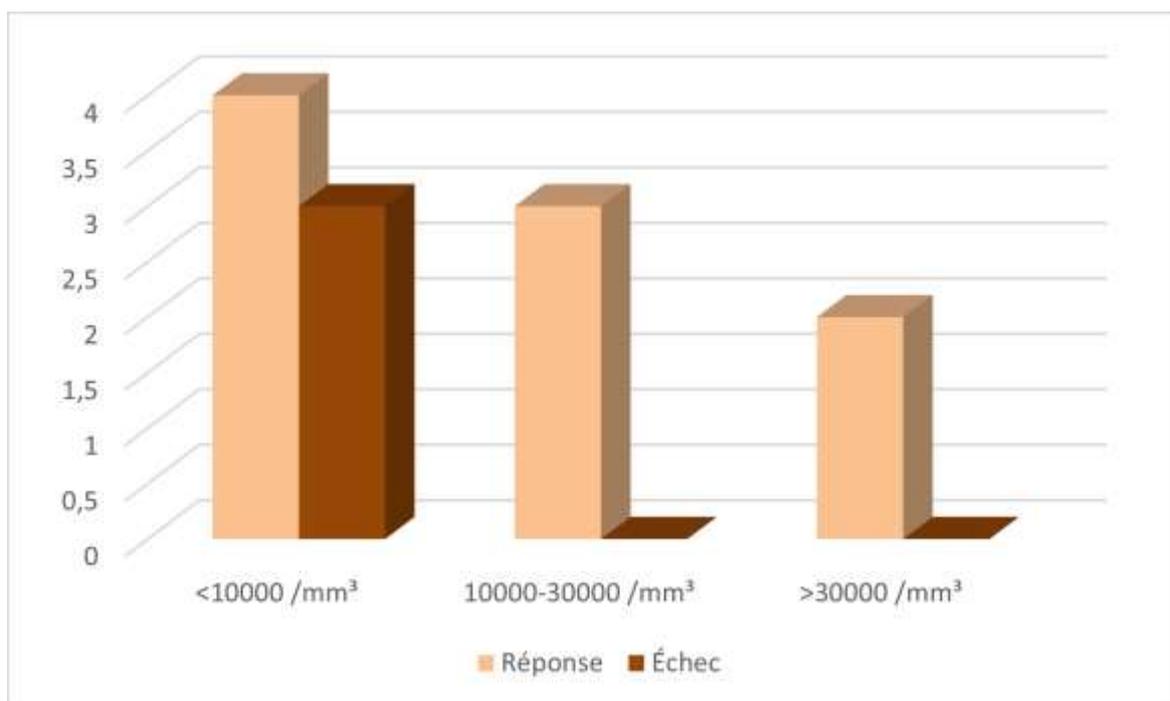


Figure 15: Répartition des cas selon l'aspect évolutif et le seuil de thrombopénie

1.3. La reprise de la corticothérapie :

Parmi les 3 patients ayant présenté un échec thérapeutique :

- Les 3 cas ont bénéficié d'une reprise de la corticothérapie :
 - ▲ 2 patients (66 %) ont reçu de la dexaméthasone, suivie d'un relais par une corticothérapie orale (prednisone à raison de 1 mg/kg/jour, avec une régression progressive).
 - ▲ 1 patient (33 %) a été traité par solumédrol, suivi également d'un relais par une corticothérapie orale (prednisone à raison de 1 mg/kg/jour, avec une régression progressive).
- Par la suite, 100 % des patients ont nécessité le recours à d'autres types de thérapies, telles que la splénectomie ou le Rituximab.

1.4. Les effets secondaires de la corticothérapie :

Parmi les 12 patients inclus dans notre étude, 8 (67 %) ont présenté des effets secondaires liés à la corticothérapie, tandis que 4 (33 %) n'ont signalé aucun effet indésirable. Les effets secondaires rapportés étaient variés :

- Hypertension artérielle non contrôlée,
- Déséquilibre du diabète,
- Diabète secondaire à la corticothérapie,
- Hypertriglycémie,
- Cellulite faciale,
- Infection urinaire (chez deux patients, dont un ayant également présenté une hypokaliémie),
- Hypoprotidémie,
- Hypokaliémie.

Ces résultats mettent en lumière l'importance d'une surveillance étroite pour identifier, prévenir et prendre en charge les complications liées à la corticothérapie, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents.

Catégorie	Nombre des cas	Pourcentage (%)
Patients avec effets secondaires	8	67
Patients sans effets secondaires	4	33

Tableau 10. Répartition des patients selon la survenue d'effets secondaires liés à la corticothérapie

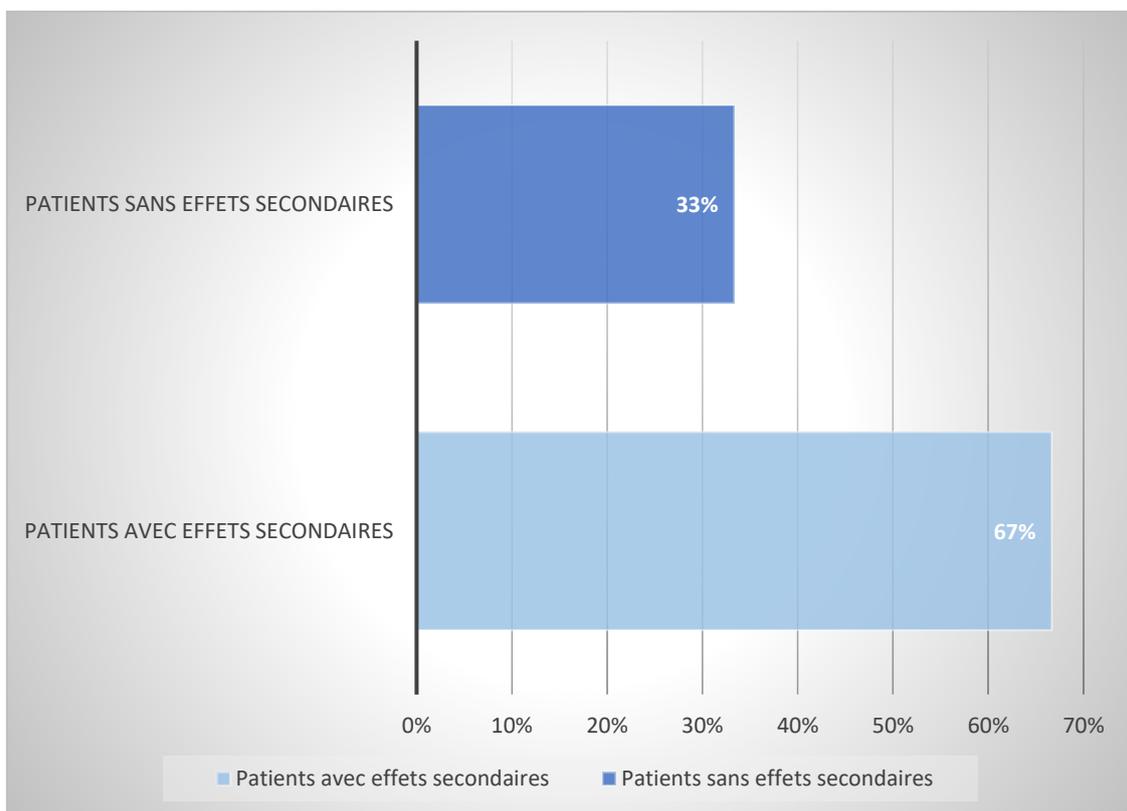


Figure 16. La survenue des effets secondaires en pourcentage

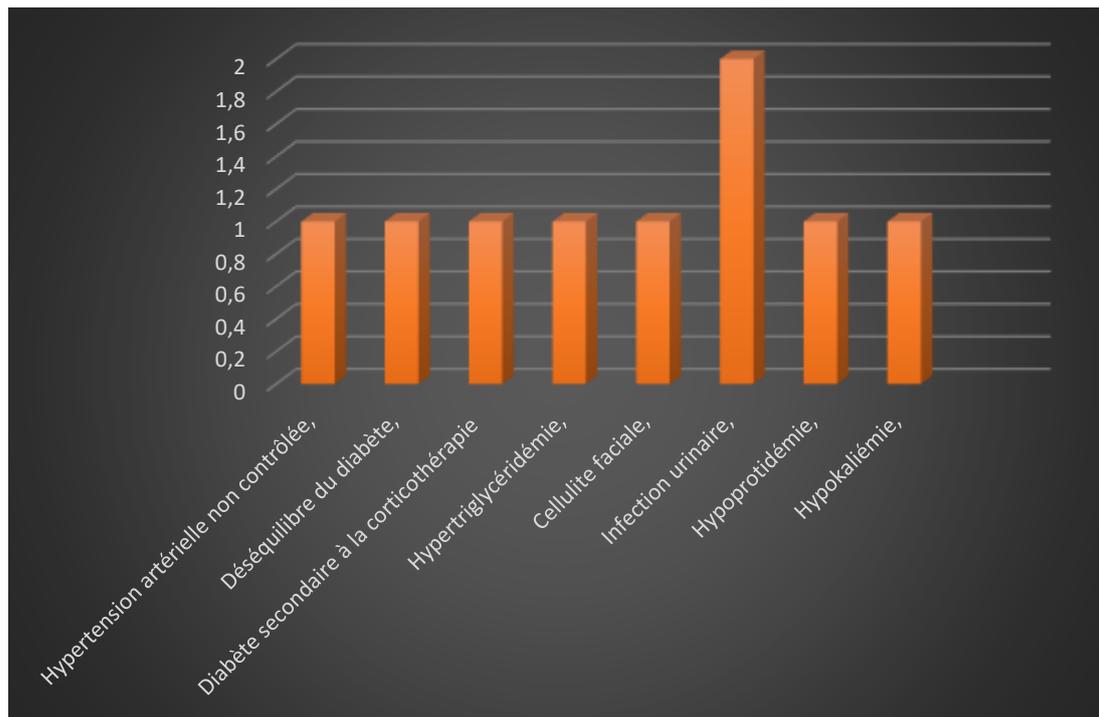


Figure 17. Les effets secondaires de la corticothérapie en nombre des cas

2. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) :

Parmi les 12 patients étudiés, 4 cas (25%) ont reçu un traitement par IgIV. Ce traitement a été utilisé en 2^{ème} ligne, chez des patients présentant un score hémorragique élevé (> 8) et ayant eu un échec ou une réponse insatisfaisante à la corticothérapie.

Le schéma de perfusion adopté était le suivant :

- 1 g/kg/jour d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse à J1.
- Une seconde perfusion à la même dose (1 g/kg) a été réalisée à J3 chez 2 cas (50%), en raison de la persistance des signes hémorragiques.
- Évolution
- Parmi les 4 patients ayant bénéficié d'IgIV :
 - ✓ 1 patient (25%) a présenté une réponse complète.

- ✓ 1 patient (25%) a présenté une réponse partielle.
- ✓ 2 patients (50%) ont eu un échec thérapeutique aux IgIV.

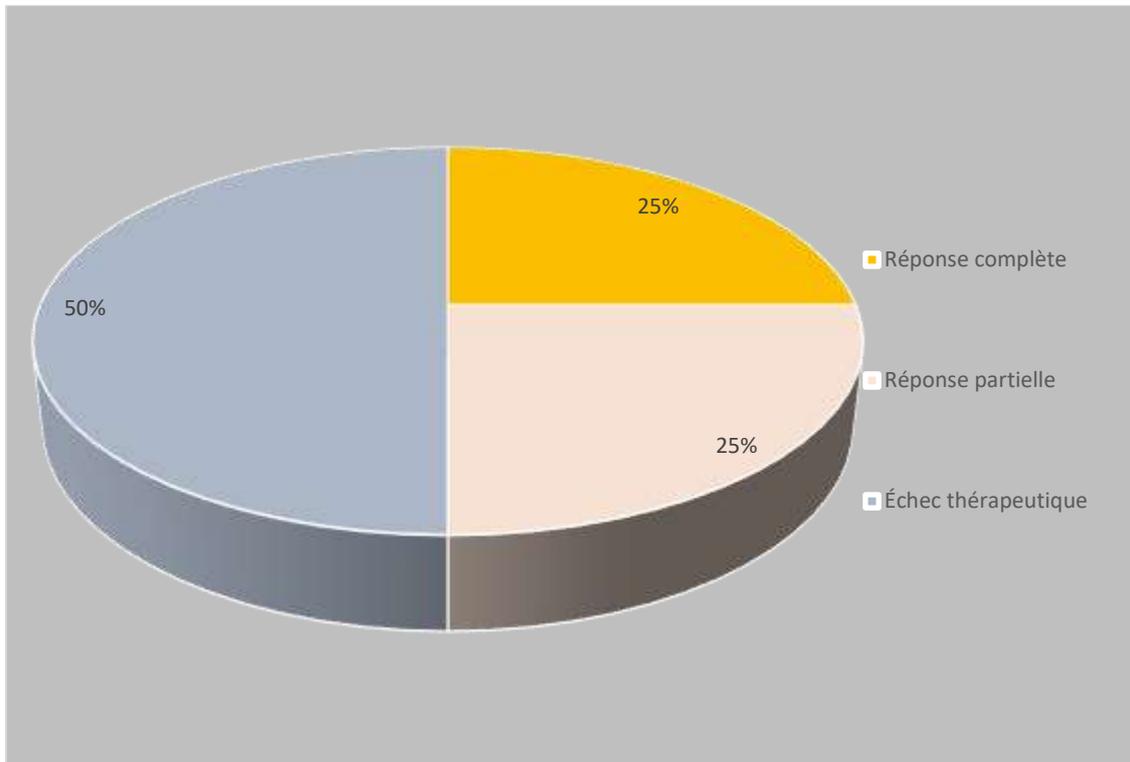


Figure 18: Evolution des patients sous immunoglobulines intraveineuses

3. Rituximab :

Parmi les 12 patients étudiés, 3 cas (10%) ont bénéficié d'un traitement par Rituximab.

Il a été utilisé en 2^{ème} ligne

Le schéma de perfusion est de quatre injections de 375mg/m² à J1, J8, j15 et j21.

Evolution :

- Deux patients ont reçu une cure complète et ont présenté une réponse complète au Rituximab.
- Un cas a présenté un échec

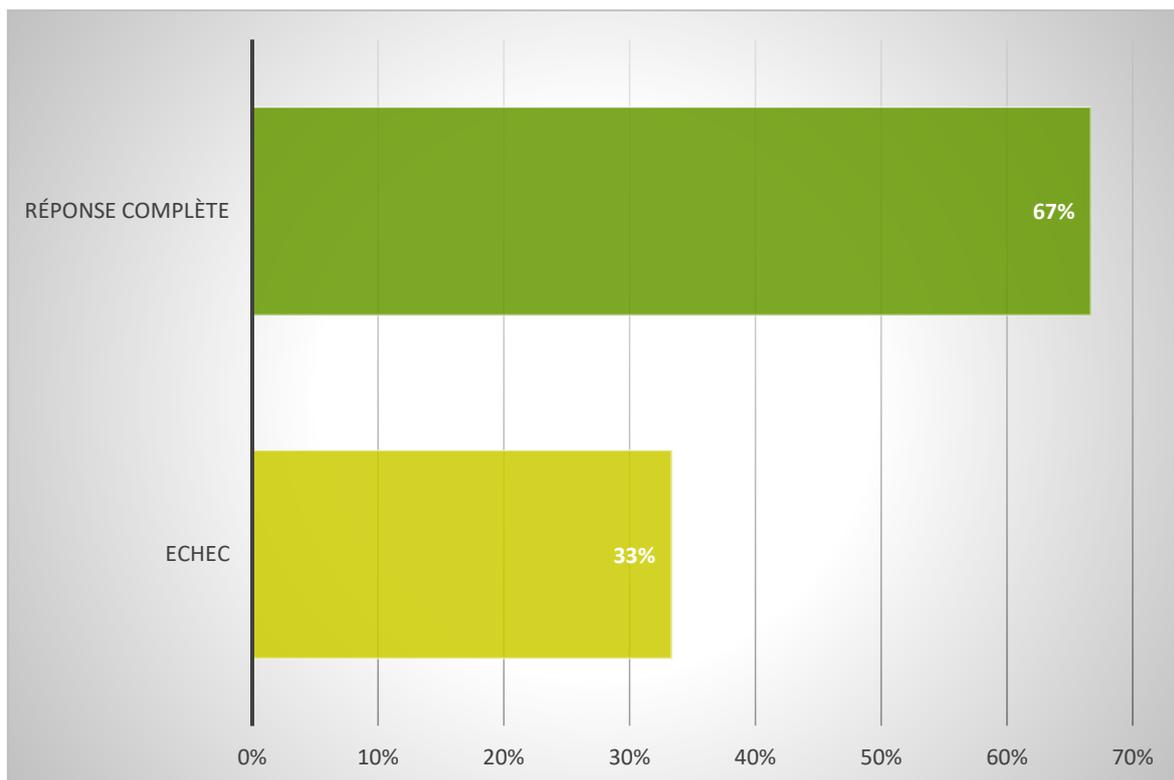


Figure 19: Réponse au Traitement par Rituximab

4. Eltrombopag :

Un seul patient a reçu une cure d'eltrombopag en tant que traitement de troisième ligne sans aucune amélioration.

5. La splénectomie :

- La splénectomie a été réalisée chez 1 seul malade (33 %) après une durée d'évolution supérieure à 1 an.
- Elle a été utilisée en 3ème ligne.
- L'intervention a été réalisée par laparoscopie.
- Le patient a bénéficié d'une vaccination anti pneumocoque et anti haemophilus.
- Une corticothérapie à forte dose et de courte durée a précédé la splénectomie afin d'augmenter le nombre de plaquettes à un seuil compatible avec le geste chirurgical.
- L'évolution a été marquée par une réponse partielle après l'intervention.

DISCUSSION

I. Première partie : Revue de la littérature :

1. Historique :

[En 1735, Paul Wherlhof avait décrit pour la première fois l'existence d'hémorragie cutanéomuqueuse qu'il avait appelé à l'époque « purpura hemorrhagica ». (6)

En 1883 et 1887, Krauss et Denys avaient observé une diminution des plaquettes chez des patients atteints de purpura hémorragique, suivie d'une augmentation après l'arrêt de l'hémorragie. Ce n'est qu'en 1935 que le rôle de l'immunité humorale a été démontré par William J. Harrington, un jeune chef de clinique du Barnes Hospital. Il avait observé qu'un enfant né d'une mère hospitalisée pour un purpura thrombopénique considéré comme idiopathique présentait un purpura qui se résolvait spontanément après trois semaines. Harrington a ensuite décidé de se transfuser avec du sang prélevé sur neuf volontaires de son équipe, tous développant une thrombopénie sévère et transitoire. Seul un des transfusés a subi une splénectomie et n'a plus montré de syndrome hémorragique. Cette expérience a permis à Harrington de démontrer l'existence d'une substance présente dans le sérum et d'établir le rôle de la rate dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI). (7)

En 1965, Shulman et al ont démontré que le sérum des patients atteints de PTI contenait des Ac d'isotype G (IgG) . (8)

En 1982, Van Leeuwen et al ont été les premiers à prouver l'existence des auto-Ac dans la forme chronique du PTI et le rôle des GPIIb-IIIa comme première cible de ces auto-Ac .(9)

Le traitement de la thrombopénie a connu une évolution significative au cours des siècles, avec plusieurs découvertes majeures. En 1935, William Harrington a réalisé une expérience qui a montré que le purpura thrombopénique immunologique (PTI) était d'origine auto-immune, mettant ainsi en évidence la destruction des plaquettes par des anticorps. Cette découverte a posé les bases du traitement du PTI à travers l'utilisation d'immunosuppresseurs(10)

En 1965, Shulman et ses collègues ont prouvé que les patients atteints de PTI avaient des anticorps de type IgG dirigés contre les plaquettes. Cela a conduit à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et à l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IVIG) dans les années 1990(10)

Dans les années 2000, des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine, comme le romiplostim et l'eltrombopag, ont été développés pour stimuler la production de plaquettes chez les patients atteints de PTI chronique réfractaire aux autres traitements, marquant ainsi une nouvelle avancée dans la prise en charge de cette maladie(10)

La splénectomie a été introduite au début du 20e siècle comme traitement pour diverses affections hématologiques, y compris le purpura thrombopénique immunologique (PTI). Au fil des décennies, des études ont démontré son efficacité dans l'augmentation des taux de plaquettes chez les patients réfractaires aux traitements médicaux. À partir des années 1960, la splénectomie est devenue une option standard pour le PTI, en raison de son rôle dans la réduction de la destruction des plaquettes par la rate.(11)



Figure 20. Purpura ecchymotique des 2 membres inférieurs (12)

2. Physiopathologie :

2.1. Rappel physiologique sur la Mégacaryopoïèse :

La mégacaryopoïèse est le processus par lequel les plaquettes sanguines sont générées et libérées dans la circulation. Ce processus commence dans la moelle osseuse, où une cellule souche pluripotente se différencie en progéniteur mégacaryocytaire. Ce dernier subit ensuite trois étapes principales : la prolifération, l'endomitose et la différenciation par maturation cytoplasmique. À la fin de cette maturation, le cytoplasme des mégacaryocytes matures se divise pour produire entre 2.000 et 3.000 plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocyte.

La mégacaryopoïèse est positivement régulée par divers facteurs de croissance, tels que le GM-CSF, l'EPO et la TPO, ainsi que par des interleukines telles que l'IL-3, l'IL-6 et l'IL-11. En revanche, elle est négativement influencée par des facteurs sécrétés par les plaquettes elles-mêmes, notamment le PDGF, le TGF β 1 et le PF4.

Ce processus est également modulé en fonction du nombre de plaquettes circulantes :

- **En cas de thrombocytose** : Une grande partie de la TPO produite se fixe sur les récepteurs des plaquettes, est ensuite internalisée et dégradée par celles-ci. Cela réduit de manière significative la quantité libre de TPO disponible, entraînant une diminution de la production médullaire.
- **En cas de thrombopénie** : Peu de TPO se fixe sur les plaquettes, ce qui augmente la fraction libre de TPO disponible et favorise ainsi une production médullaire accrue.(13)

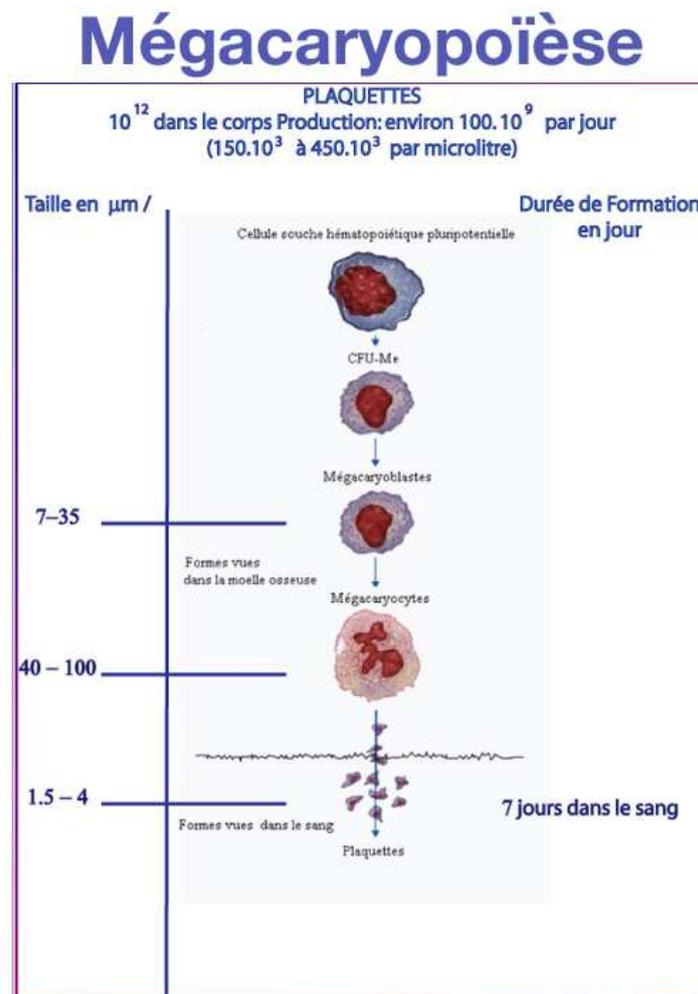


Figure 21:mégacaryopoïèse

2.2. Mécanismes physiopathologiques :

La physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique (PTI) est complexe, impliquant à la fois des anomalies de la production centrale des plaquettes, insuffisante pour compenser la thrombopénie périphérique, ainsi qu'une réponse immunitaire humorale et cellulaire inappropriée.

L'environnement et la prédisposition génétique jouent également un rôle dans le développement de la maladie, bien que le facteur déclencheur initial demeure inconnu.(14)

a. Prédisposition génétique :

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, il existe peu de preuves soutenant une susceptibilité génétique liée aux antigènes leucocytaires humains (HLA) dans le PTI. Une faible association avec le HLA DR4 (DRB1*0410) a été démontrée, mais uniquement au sein de la population japonaise.(15)

De plus, une étude a révélé que les patients atteints de PTI porteurs des allèles HLA B8 et DR3 présentaient un taux plus élevé d'anticorps fixés à la surface des plaquettes.(16)

Plus récemment, des chercheurs ont identifié un polymorphisme du gène MICA (associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) chez 51 patients atteints de PTI, comparé à 145 sujets sains. Ce polymorphisme pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité, car MICA est le ligand de NKG2D, un récepteur situé à la surface des cellules NK (Natural Killer).

Les allo-antigènes plaquettaires humains (HPA), un système diallélique situé sur les glycoprotéines (GP) plaquettaires, notamment GPI, GPII et GPIII, ont également été étudiés dans le cadre du PTI. Ces antigènes, principalement impliqués dans les phénomènes d'allo-immunisation, montrent que l'HPA-5b, un antigène situé sur la GPIa, est significativement plus fréquent chez les patients atteints de PTI aigu. Par ailleurs, l'HPA-2a, un antigène présent sur la GPIb, serait plus fréquent chez les patients souffrant de PTI chronique réfractaire.(17)

Un polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines (FcR) et de certaines cytokines a également été impliqué dans la physiopathologie du PTI. Les récepteurs du fragment Fc des IgG se distinguent par leur affinité pour les immunoglobulines (récepteurs à haute affinité : FcRI ; récepteurs à faible affinité : FcRIIa, FcRIIb, FcRIIIa, FcRIIIb) et par le type de signal intracellulaire généré après la liaison avec l'Ig. Ce signal est activateur dans tous les cas, sauf pour FcRIIb, qui entraîne une inhibition cellulaire. Certains allèles des récepteurs FcRIIIa et FcRIIIb, qui sont présents à la surface des monocytes et des cellules NK, prédisposent à la chronicisation du PTI chez l'enfant. Le mécanisme suspecté est une augmentation de l'affinité des FcR pour les Ig recouvrant les plaquettes, ce qui favorise la phagocytose et, par la suite, la diversification de la réponse auto-immune.(18)

Un polymorphisme des gènes du tumor necrosis factor (TNF), associé à une diminution de la sécrétion de cette cytokine pro-inflammatoire, pourrait avoir un effet protecteur contre le PTI chronique. En effet, ce polymorphisme est moins fréquent chez les enfants atteints de PTI chronique par rapport à des sujets sains. Dans cette même étude, aucune différence n'a été observée

concernant les gènes de l'interleukine (IL)-1 et de l'IL-6. En revanche, les études sur la fréquence de certains polymorphismes des gènes de l'IL-4 et de l'IL-10 chez les enfants atteints de PTI chronique donnent des résultats contradictoires.(18,19)

L'analyse du gène du transforming growth factor (TGF)- β , une cytokine anti-inflammatoire qui peut notamment inhiber la thrombopoïèse, n'a révélé aucun polymorphisme.(20)

Le B-cell activator factor of the TNF family (BAFF) est une cytokine appartenant à la famille du TNF, exprimée et sécrétée par diverses cellules, notamment les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques (DC), les lymphocytes T (LT) et les granulocytes. BAFF interagit avec plusieurs récepteurs, tels que BAFF-R, BCMA et TACI, principalement présents à la surface des lymphocytes B (LB). La stimulation du récepteur BAFF-R joue un rôle crucial dans le développement et la survie des LB, tandis que l'activation de ces récepteurs module la commutation de classe des immunoglobulines.

Des niveaux élevés de BAFF contribuent à la stimulation des LB autoréactifs et sont impliqués dans plusieurs maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome de Gougerot-Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde (PR). De plus, un polymorphisme du promoteur de BAFF a été observé de manière préférentielle dans le contexte du purpura thrombopénique immunologique (PTI).(21)

Cette mutation, lorsqu'elle est présente à l'état homozygote, entraîne des niveaux élevés de BAFF. Elle est observée chez 28 % des patients atteints de PTI, contre 10 % des sujets sains. Un polymorphisme similaire a également été identifié dans le cadre du lupus érythémateux disséminé (LED). Ainsi, une

prédisposition génétique est impliquée dans le PTI, impliquant les systèmes HLA, MICA et HPA, ainsi que des polymorphismes des gènes des FcR et des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Ces facteurs contribuent à la chronicisation du PTI en facilitant la réponse immunitaire et en créant un environnement pro-inflammatoire. Cependant, les résultats de ces études sont sujets à caution, en raison des faibles effectifs généralement examinés et des risques de biais, notamment liés à l'origine ethnique des participants.

b. Réponse immunitaire inadaptée :

b.1. Immunité humorale :

Les principales cibles antigéniques dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) sont les complexes GPIIb/IIIa, ainsi que, plus rarement, GPIb/IX et GPIa/IIa. Les anticorps (Ac) sont souvent polyspécifiques et sont produits par des clones de lymphocytes B (LB) ayant subi une mutation somatique. Cela souligne le rôle crucial des lymphocytes T (LT) dans leur genèse, ces derniers étant nécessaires à ce processus, notamment par l'interaction entre CD40 et CD154 au sein des organes lymphoïdes.(22)

L'interaction entre les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) se produit principalement dans la rate, où les LT expriment de manière significative CD154, ce qui permet l'activation des LB et la sécrétion d'auto-anticorps anti-GPIIb/IIIa. Une partie de ces LB et LT autoréactifs migre dans la circulation sanguine sous forme de lymphocytes mémoires. Les niveaux de ces lymphocytes mémoires diminuent chez les sujets répondeurs après une splénectomie, tandis qu'ils restent inchangés chez les non-répondeurs.(23)

De plus, CD154 est exprimé de manière accrue à la surface des plaquettes lors du purpura thrombopénique immunologique (PTI) et stimule la

production d'auto-anticorps par les lymphocytes B (LB) autoréactifs. Cette interaction représente un phénomène d'auto-amplification ou de pérennisation de la réponse auto-immune.(24)

Chez la plupart des patients atteints de PTI, l'interaction Ag plaquettaires-auto-Ac n'altère pas les fonctions plaquettaires. Par ailleurs, les plaquettes produites au cours du PTI sont des plaquettes jeunes, réticulées, dont le volume est plus important. Elles ont un seuil de stimulation pour la sécrétion des granules, qui contiennent les protéines participant à l'hémostase, plus bas que les plaquettes plus âgées présentes chez des sujets sains ou au cours de thrombopénies d'origine centrale. Ces caractéristiques contribuent au maintien des fonctions d'hémostase primaire et expliquent en partie le risque hémorragique moindre au cours du PTI.(25,26)

Les auto-anticorps fixés aux plaquettes facilitent leur destruction par les macrophages situés principalement dans la rate, mais aussi dans le foie et la moelle osseuse. Une étude récente a révélé que les macrophages spléniques jouent un rôle crucial dans le maintien et l'amplification de la réponse auto-immune lors du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Contrairement aux lymphocytes B ou aux cellules dendritiques spléniques, les macrophages spléniques sont capables, en culture in vitro, de provoquer la prolifération des lymphocytes T spécifiques de la GPIIb/IIIa sans nécessiter l'ajout simultané de cette glycoprotéine.

Les macrophages agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes, jouant un rôle clé dans la diversification épitopique au cours du purpura thrombopénique immunologique (PTI). En effet, ils exposent certains épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa, ce qui favorise le phénomène de

"diversification des épitopes" (epitope spreading). Ce processus entraîne la production de nouveaux auto-anticorps dirigés contre différents peptides des glycoprotéines plaquettaires, expliquant ainsi la diversité des spécificités antigéniques des auto-anticorps observés dans le PTI . De plus, ces auto-anticorps stimulent également la cytotoxicité cellulaire directe, contribuant à la réponse immunitaire cellulaire.(27,28)

La maturation et l'activation des lymphocytes B autoréactifs impliquent une cytokine appelée BAFF, dont les niveaux sériques sont élevés au cours du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Ces taux diminuent et se normalisent lorsque la maladie est en phase inactive ou bien contrôlée par des traitements immunosuppresseurs.(21) Chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI), l'expression du récepteur de BAFF (BAFF-R) est 15 fois plus élevée à la surface des cellules mononuclées spléniques par rapport aux cellules mononuclées sanguines. En revanche, aucune différence n'a été observée entre les cellules mononuclées sanguines des patients atteints de PTI et celles des sujets sains.(29) Ces résultats renforcent l'importance de la stimulation des lymphocytes B dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI), en particulier au niveau de la rate, qui est un site clé de production des auto-anticorps dans cette maladie, un rôle déjà mis en évidence dès les années 1970.(30) Bien que le type de cellules responsables de la sécrétion de BAFF et sa localisation exacte dans le PTI ne soient pas encore clairement identifiés, des traitements ciblant cette cytokine pourraient représenter de nouvelles options thérapeutiques prometteuses.

Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, agit sur la réponse humorale dans le cadre du PTI et permet d'obtenir des taux de réponse

d'environ 40 %. Bien que la fonction de CD20 ne soit que partiellement comprise, cette molécule joue un rôle dans les voies de signalisation qui régulent le flux de calcium, contribuant ainsi à l'activation des lymphocytes B.(31)

b.2. Immunité cellulaire :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est associé à un déséquilibre des populations de lymphocytes T, caractérisé par une réponse de type Th1, avec une augmentation de l'IL-2 et de l'IFN-gamma, au détriment de la réponse Th2. De plus, le PTI se distingue par un défaut d'apoptose, comme en témoigne l'augmentation du ratio intracellulaire de Bcl-2, une molécule anti-apoptotique, et la diminution de Bax, une molécule pro-apoptotique, observées dans les lymphocytes T des patients atteints. Ces anomalies favoriseraient l'émergence de clones T autoréactifs, contribuant à l'activation des lymphocytes B, tandis que la résistance à l'apoptose maintiendrait la réponse auto-immune.(32)

Un déficit en lymphocytes T régulateurs (LTreg) pourrait également contribuer à ces mécanismes, bien que les données sur les anomalies qualitatives et quantitatives des LTreg dans le cadre du PTI soient contradictoires.

b.3. Implication des lymphocytes T régulateurs :

La présence de lymphocytes T autoréactifs reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, observée aussi bien chez des individus sains que chez des patients atteints de PTI, suggère une rupture de la tolérance périphérique dans le PTI. Cette rupture pourrait être liée à une altération quantitative et/ou qualitative des lymphocytes T régulateurs (Treg).(33,34)

Les lymphocytes T régulateurs naturels, ou « Treg constitutifs », sont une sous-population de lymphocytes T CD4⁺ issus du thymus. Ils se distinguent par une expression élevée et continue de la molécule CD25, qui correspond à la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2). À l'inverse, leur expression du CD127, le récepteur de l'IL-7, est très faible. Cela permet de les différencier des lymphocytes T effecteurs activés, qui eux, présentent également une forte expression de CD25 après activation, mais expriment en même temps le CD127.(35,36)

Le facteur de transcription Foxp3 est essentiel pour la formation des cellules T régulatrices (Treg) et pour le maintien de leur fonction immunosuppressive dans le système immunitaire périphérique.(35) Les cellules T régulatrices (Treg) sont ainsi caractérisées par le phénotype CD4⁺CD25 élevé, Foxp3 positif et CD127 faible.

Après leur activation, les cellules T régulatrices (Treg) développent leurs fonctions inhibitrices, qu'elles exercent de manière non spécifique envers les antigènes et dépendent du contact entre cellules.(37,38)

Les cellules T régulatrices (Treg) jouent un rôle clé dans l'immunorégulation des réponses immunitaires innée et adaptative. Elles interagissent avec divers types cellulaires, tels que les lymphocytes T, les lymphocytes B, les cellules NK, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles, en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions.(39,40)

De plus, un déficit fonctionnel ou quantitatif des cellules Th3, qui sont des lymphocytes T régulateurs induits régulant la réponse immunitaire par la sécrétion de TGF, est suspecté dans le cadre de la purpura thrombopénique

immunologique (PTI). Cela est soutenu par l'observation d'une faible sécrétion de TGF- β 1 après stimulation des cellules mononucléées sanguines de patients atteints de PTI par un mitogène.(41)

Un lymphocyte T naïf périphérique se transforme en différentes populations, influencé par le micro-environnement cytokine, chacune ayant des implications distinctes tant au niveau physiologique que pathologique.

c. Défaut de production médullaire :

La destruction périphérique des plaquettes due à une auto-réactivité humorale et cellulaire inappropriée a longtemps été considérée comme le principal mécanisme physiopathologique du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Cependant, il est désormais reconnu qu'un défaut de production plaquettaire par la moelle osseuse contribue également à cette maladie, représentant une avancée significative dans la compréhension du PTI. Lorsqu'un myélogramme est effectué chez un patient atteint de PTI, le nombre de mégacaryocytes n'est pas aussi élevé qu'on pourrait l'attendre dans le cas d'une maladie exclusivement périphérique. De plus, le taux de thrombopoïétine (TPO) circulante est anormalement bas, compte tenu de la thrombopénie observée dans les cas de PTI actif.(42)

Les anticorps présents chez les patients atteints de thrombocytopénie immunologique primaire (PTI) sont capables d'inhiber la croissance et la prolifération des mégacaryocytes issus de donneurs sains lors d'expériences in vitro. Ces anticorps anti-plaquettes ciblent aussi des épitopes exprimés sur les mégacaryocytes, ce qui entraîne leur destruction par des mécanismes tels que la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)(43)

L'apoptose intramédullaire des mégacaryocytes est un processus physiologique essentiel à la formation des plaquettes. Des études *in vitro* menées par Li et al. ont démontré que la co-culture de lymphocytes T CD8+ avec des mégacaryocytes provenant de patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique perturbe la thrombocytopoïèse en inhibant l'apoptose de ces cellules. Ce phénomène pourrait être réversible par l'administration de dexaméthasone. De plus, le recrutement des lymphocytes T dans la moelle osseuse est plus marqué chez ces patients que chez les sujets sains, ce qui peut être attribué à la surexpression de molécules d'adressage telles que VLA-4 et CX3CR1. Ainsi, les anticorps et les lymphocytes T jouent un rôle non seulement dans la réduction de la production des plaquettes, mais également dans leur destruction au niveau médullaire, et pas uniquement au niveau périphérique.(44,45)

Les cellules dendritiques et, de manière peut-être encore plus significative, les macrophages spléniques ont la capacité de présenter des auto-antigènes dérivés des plaquettes. Cela conduit à l'activation des lymphocytes T CD4+ autoréactifs, qui, en collaboration avec les lymphocytes B, entraînent la production d'auto-anticorps (auto-Ac). Ces auto-Ac reconnaissent certaines glycoprotéines membranaires, notamment la GPIIb/IIIa, facilitant ainsi la phagocytose des plaquettes par le système phagocytaire splénique. Un défaut de production médullaire de plaquettes est associé à deux facteurs : d'une part, à une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) dirigées contre les mégacaryocytes exprimant la GPIIb/IIIa, et d'autre part, à

une diminution des niveaux de thrombopoïétine (TPO). Par ailleurs, un déséquilibre dans l'expression des molécules pro- et anti-apoptotiques entraîne une apoptose accrue des mégacaryocytes et des plaquettes, tout en conférant une résistance aux lymphocytes T autoréactifs.

Un déficit fonctionnel et/ou quantitatif des cellules T régulatrices (Treg), tant au niveau périphérique que médullaire, se traduit par une incapacité à réguler adéquatement la réponse immunitaire.

L'orientation vers une réponse de type Th1 favorise l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, dont le recrutement dans la moelle osseuse est accentué par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 et du récepteur de chimiokine CX3CR1. L'augmentation de diverses cytokines, comme le BAFF, qui active les lymphocytes B, et le GM-CSF, impliqué dans l'activation des macrophages, conduit à une hyperstimulation de ces cellules.

Enfin, des prédispositions génétiques, notamment liées à des polymorphismes des récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines et aux glycoprotéines plaquettaires, jouent également un rôle dans ce processus.(14)

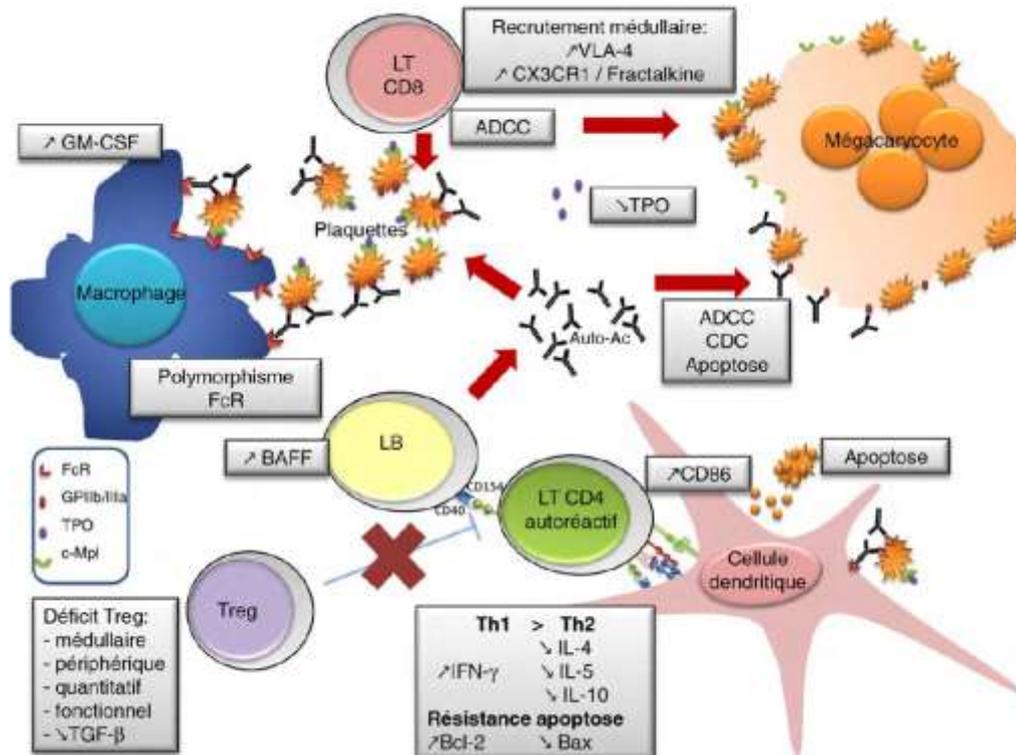


Figure 22: Physiopathologie du PTI. S. Audia et al / revue de la médecine interne : 2010.(14)

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

d. Rôle de l'environnement :

Certaines infections virales, telles que le VIH, l'hépatite C, le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV), peuvent jouer un rôle dans le déclenchement d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI).(46)

Parmi les mécanismes impliqués, on peut mentionner :

- Une dysrégulation des cellules T, entraînant un effet cytopathogène direct sur les mégacaryocytes exprimant le CD4 (VIH) ;(47)

- Une stimulation polyclonale des lymphocytes B (EBV) ;(48)
- Une activation du système phagocytaire mononucléé splénique.(49)

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont également été observés dans les cas suivants :

- **Helicobacter pylori** : La protéine CagA, exprimée par certaines souches, partage des déterminants antigéniques avec des glycoprotéines plaquettaires.(50)
- **VIH** : Il existe une similitude entre la protéine GP120 du virus et le complexe plaquettaire GP IIb/IIIa.(47)
- **Hépatite C** : La protéine « core-enveloppe » du virus présente des similarités avec le complexe plaquettaire GP IIIa.(51)

L'accélération de la clairance des plaquettes est favorisée par la fixation non spécifique de complexes immuns à leur surface, dont la production augmente lors d'infections chroniques. Ces plaquettes, opsonisées, sont alors phagocytées par le système phagocytaire mononucléé splénique. Ce mécanisme pourrait expliquer certaines thrombopénies immunologiques observées lors d'infections virales chroniques par le VHC ou le VHB. De plus, le taux de thrombopoïétine (TPO) diminue proportionnellement à la réduction de la masse hépatique fonctionnelle dans les hépatites chroniques liées au VHC, sans corrélation avec l'albuminémie, la prothrombine ou la bilirubine.(52)

3. Aspects épidémiologiques :

a. Incidence et prévalence :

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte (53) A travers une multitude d'études menées en Europe du nord et aux États-Unis d'Amérique.(54,55) les estimations d'incidence annuelle varient entre 1,1 et 12,5 pour 105 habitants chez les enfants et de 1,6 à 3,9 pour 105 habitants chez les adultes(56)

Les grandes disparités dans les estimations s'expliquent par des divergences méthodologiques concernant la définition et l'identification des patients. Certaines estimations sont issues de résultats basés sur des échantillons et extrapolées à la population générale avec une précision variable. Les données récentes les plus fiables proviennent de deux études populationnelles, réalisées à partir de bases de données médico-administratives, dans lesquelles les patients atteints de PTI étaient identifiés à l'aide de codes diagnostiques validés.(57-59)

La première de ces études a été réalisée à partir de la General Practice Research Database (GPRD), une base de données de soins primaires britannique. Elle a inclus 1 145 nouveaux cas de PTI sur une période de 15 ans (de 1990 à 2005) et a estimé une incidence de 3,9 cas pour 100 000 habitants par an.(57) La seconde étude, conduite dans les bases de l'Assurance Maladie française(60,61) Elle a inclus 3771 nouveaux patients entre juillet 2009 et juin 2011, estimant l'incidence du PTI nécessitant des soins à 2,9 cas pour 100 000 habitants par an.(54) L'incidence plus faible observée par rapport à l'étude britannique s'explique par le fait que cette étude se limitait aux patients

nécessitant un traitement ou une hospitalisation pour PTI, excluant ainsi les cas moins sévères de la maladie.

Cinq études ont estimé la prévalence du PTI(62,63) Quatre de ces études sont anciennes et sous-estiment la prévalence de la maladie, car les patients étaient identifiés soit par des questionnaires (entraînant un biais de mémorisation), soit à partir des codes diagnostiques hospitaliers (ce qui excluait les patients chroniques suivis en ambulatoire). En 2011, ce biais a été corrigé grâce à une nouvelle enquête populationnelle menée dans la General Practice Research Database.(63) L'estimation de prévalence globale était de 50,3 pour 10⁵ habitants.

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

b. Âge et ratio hommes-femmes :

Il a longtemps été admis que la maladie prédominait chez les femmes et touchait principalement les personnes âgées de 18 à 40 ans. Cependant, dès 1999, Frederiksen et al. ont démontré, à partir d'une cohorte danoise de 221 patients nouvellement diagnostiqués, que l'incidence du PTI était en réalité plus élevée chez les patients de plus de 60 ans (4,62 pour 100 000 habitants/an, contre 1,94 pour 100 000 habitants/an chez ceux de moins de 60 ans).(64)

Deux études populationnelles menées au Royaume-Uni et en France ont montré une puissance statistique suffisante pour établir une répartition bimodale de l'incidence de la maladie, avec un pic modéré chez les enfants âgés de 1 à 5 ans et un pic majeur chez les personnes de plus de 60 ans.(54,65)

Bien qu'il y ait une légère prédominance féminine de la maladie à l'échelle globale, ces deux pics d'incidence présentent une prédominance masculine.

En France, l'incidence est estimée à plus de 9,2 pour 10^5 habitants par an chez les hommes âgés de 75 ans et plus, tandis qu'elle est de 6,1 pour 10^5 habitants par an chez les femmes.(66) Ces données ont depuis été corroborées par le registre prospectif CARMEN, qui a pour objectif d'assurer l'inclusion exhaustive des cas incidentiels de PTI chez les adultes dans la région Midi-Pyrénées.(59,67)

c. Morbidité et mortalité :

Le PTI chez l'adulte est généralement chronique (évoluant depuis plus de 12 mois) et d'installation insidieuse(4) La plupart des patients maintiennent un taux de plaquettes supérieur à 50 G/l sans présenter de manifestations hémorragiques, ce qui leur permet d'avoir une survie comparable à celle de la population générale. En revanche, les patients dont le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/l présentent une mortalité quadruplée par rapport aux individus en bonne santé du même âge.(68)

La mortalité globale du PTI demeure faible (< 1,5 % des patients), mais elle augmente considérablement avec l'âge. Dans un modèle prédictif basé sur 17 études de la littérature, Cohen et al. mettent en évidence la gravité probablement sous-estimée de cette maladie : la mortalité à 5 ans est de 2,2% chez les moins de 40 ans, de 4 % entre 40 et 60 ans, et atteint 47,8 % après 60 ans.(3)

D'après les études, jusqu'à 12 % des patients atteints de PTI réfractaire à la splénectomie et présentant un taux de plaquettes inférieur à 30 G/L pourraient subir des événements hémorragiques fatals. Cette élévation du risque est multifactorielle, mais les événements hémorragiques et les infections liées aux traitements immunosuppresseurs sont les complications les plus fréquemment observées.(69)

4. Diagnostic clinique :

4.1. Circonstances de découverte :

Chez l'adulte, l'apparition de la thrombopénie est souvent insidieuse. Elle peut être révélée lors d'un hémogramme de routine, alors que le patient est asymptomatique ou présente un syndrome hémorragique léger, généralement non perçu comme pathologique ni par le patient ni par le médecin.

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux se manifeste fréquemment par des pétéchies, qui sont de petites taches rondes mesurant entre 1 et 3 mm de diamètre, principalement localisées sur les membres inférieurs. Des ecchymoses peuvent survenir spontanément ou à la suite de traumatismes mineurs, ainsi que des vibices et des bulles hémorragiques dans la cavité buccale. On peut également observer des épistaxis souvent bilatérales, des ménométrorragies, ainsi que des gingivorragies, qu'elles soient spontanées ou provoquées.

Les syndromes hémorragiques viscéraux, bien que rares, soulignent la gravité de la maladie. Ils surviennent généralement lorsque le nombre de plaquettes est très bas (< 10 G/L) et se manifestent par divers types d'hémorragies, notamment l'hématurie, les hémorragies digestives, rétiniennes et méningées ou cérébrales.(70)



Figure 23. Ecchymoses sur la jambe. (DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY) (71)



Figure 24. Pétéchies(tiré de : Deitcher S. in Atlas of Clinical Hematology. Édité par JO Armitage. Philadelphie, Current Medicine, 2004.) (71)

4.2. Anamnèse :

Face à un patient thrombopénique, le clinicien débute par un interrogatoire approfondi afin de déterminer le contexte précis de l'apparition de la thrombopénie. Il explore les antécédents personnels du patient, en recherchant notamment des comportements à risque d'infections comme le VIH ou les hépatites virales, ainsi que des transfusions récentes qui pourraient orienter vers un purpura post-transfusionnel. Il s'intéresse aussi à la présence récente d'un syndrome pseudo-grippal, ainsi qu'à des signes évocateurs d'une connectivité ou d'un syndrome des antiphospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récurrentes). L'interrogatoire inclut également la recherche d'événements hémorragiques antérieurs (comme des extractions dentaires ou des interventions chirurgicales) ou d'épisodes infectieux. Le clinicien s'efforce également de retrouver d'anciennes numérations plaquettaires et de déterminer si le patient a déjà manifesté des signes hémorragiques avant la découverte de la thrombopénie. Une fois toutes ces informations recueillies, il peut estimer le moment d'apparition de la thrombopénie et évaluer la possibilité d'une thrombopénie constitutionnelle, notamment si celle-ci est apparue dans l'enfance. Il examine aussi l'existence d'antécédents familiaux de thrombopénie.(12,72)

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

Table 1. Drugs Commonly Implicated as Triggers of Drug-Induced Thrombocytopenia.*		
Drug Category	Drugs Implicated in Five or More Reports	Other Drugs
Heparins	Unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin	
Cinchona alkaloids	Quinine, quinidine	
Platelet inhibitors	Abciximab, eptifibatide, tirofiban	
Antirheumatic agents	Gold salts	D-penicillamine
Antimicrobial agents	Linezolid, rifampin, sulfonamides, vancomycin	
Sedatives and anticonvulsant agents	Carbamazepine, phenytoin, valproic acid	Diazepam
Histamine-receptor antagonists	Cimetidine	Ranitidine
Analgesic agents	Acetaminophen, diclofenac, naproxen	Ibuprofen
Diuretic agents	Chlorothiazide	Hydrochlorothiazide
Chemotherapeutic and immuno-suppressant agents	Fludarabine, oxaliplatin	Cyclosporine, rituximab

* For a more extensive list, see Aster,² Warkentin,¹² and George et al.¹³ and the University of Oklahoma Web site (<http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/DITP.html>).

Tableau 11. Les médicaments impliqués dans le déclenchement du PTI (73)

Le clinicien poursuivra l'interrogatoire en s'informant sur la consommation éventuelle de substances toxiques et/ou d'alcool par le patient, ainsi que sur les voyages récents. De plus, chez les femmes, il est essentiel de vérifier la présence ou non d'une grossesse.

4.3. Manifestations cliniques et Examen physique(4,73) :

Les manifestations du syndrome hémorragique sont similaires pour toutes les pathologies impliquant une anomalie de l'hémostase primaire. Elles peuvent se limiter à un purpura cutané de type pétéchial ou ecchymotique, qui est plat, ne disparaît pas à la vitropression, et se localise principalement aux membres inférieurs. Ces lésions peuvent être associées à de petits hématomes, souvent dus à des traumatismes passés inaperçus, et sont généralement situés aux membres et aux zones de pression (comme la ceinture).

Dans les formes plus sévères, on peut observer des hématomes spontanés étendus, disséminés sur tout le corps, des bulles hémorragiques dans la bouche, ainsi que des saignements muqueux tels que des épistaxis (particulièrement suggestifs lorsqu'ils sont bilatéraux), des gingivorragies, ou des ménométrorragies.

Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et surviennent presque toujours après un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Leur caractère inhabituel doit conduire à rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu favoriser leur apparition, surtout si elles sont isolées ou surviennent chez un patient dont la thrombopénie n'est pas très marquée. Parmi ces hémorragies, on retrouve des hématuries, des saignements digestifs, et surtout des hémorragies cérébro-méningées, qui doivent être systématiquement envisagées en cas de céphalées ou d'anomalies lors de l'examen neurologique.

La présence d'hémorragies rétiniennes lors d'un examen du fond d'œil est un signe avant-coureur d'hémorragies graves, notamment cérébro-méningées, en particulier chez les personnes âgées.

De plus, le clinicien peut quantifier le syndrome hémorragique à l'aide d'un score décrit par Khellaf (74). Ce score, basé sur l'attribution de points aux signes cliniques les plus pertinents (voir tableau II), permet de guider la prise en charge thérapeutique du patient.



Figure 25. Pétéchies (bouche) Les pétéchies sont de petits points rouges comme observés ici dans la bouche. DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY (71)

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

Tableau 12. Score hémorragique d'après Khellaf et al(76)



Figure 26. Purpura pétéchiol (77)



Figure 27. Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique (78)



Figure 28. Bulles hémorragiques buccales (79)

5. Diagnostic paraclinique :

5.1. Examens systématiques :

a. Hémogramme: (71)

Dans le cadre du PTI, l'hémogramme révèle une thrombopénie isolée sans altération des autres lignées sanguines, ce qui reflète une atteinte spécifique des plaquettes. Le volume plaquettaire moyen (VPM) est normal ou légèrement accru, indiquant une origine périphérique de la thrombopénie avec la présence de plaquettes jeunes.

En cas de discordance entre une thrombopénie sévère et l'absence de signes hémorragiques, le biologiste devra vérifier l'absence de fausse thrombopénie due à une agglutination plaquettaire en réalisant un contrôle de la numération plaquettaire sur un échantillon prélevé dans un tube citraté.

Cependant, dans le cadre d'un PTI, des anomalies quantitatives peuvent également toucher d'autres lignées sanguines. Par exemple, une diminution du taux d'hémoglobine peut être observée, traduisant une anémie due au syndrome hémorragique, le plus souvent une anémie ferriprive.

b. Frottis Sanguin: (75)

L'hémogramme est complété par un frottis sanguin, réalisé en étalant une goutte de sang sur une lame de verre, puis colorée avec la méthode May-Grünwald Giemsa et analysée au microscope optique. Cette analyse, qui doit être minutieuse, est effectuée par des hémato-biologistes plutôt que par automate.

Elle vise à examiner l'aspect des globules rouges et des globules blancs, l'apparence des plaquettes, et à vérifier l'absence d'agrégats plaquettaires, de cellules blastiques pour écarter une leucémie aiguë, ainsi que de schizocytes pour exclure une micro-angiopathie thrombotique (MAT).

c. Bilan d'hémostase :(76)

L'évaluation de l'hémostase inclut la mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. En cas de suspicion de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ce bilan peut être complété par la mesure des D-dimères et la recherche de produits de dégradation de la fibrine. La présence d'un anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase est également recherchée, notamment en cas d'allongement isolé du TCA.

Il est également nécessaire de déterminer le groupe sanguin et de rechercher les agglutinines irrégulières, en particulier si la thrombopénie est sévère et qu'un syndrome hémorragique important pourrait nécessiter des transfusions urgentes.

d. Sérologies VIH, VHB et VHC et bilan hépatique :(76,77)

Les tests hépatiques, notamment les transaminases, doivent être réalisés de façon systématique pour identifier des signes d'une hépatopathie chronique. La recherche d'infections par les virus des hépatites B et C est essentielle, car celles-ci peuvent être associées à de véritables PTI et influencer les choix thérapeutiques. Une sérologie VIH doit également être effectuée, même en l'absence de facteurs de risque apparents. En cas de suspicion de primo-infection par le VIH, cette sérologie doit être associée à la recherche de l'antigène P24, qui se positive plus précocement.

e. Électrophorèse des protéines sériques: (72)

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une technique permettant d'analyser et de séparer les différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, et gammaglobulines). Ces protéines se séparent sous l'effet d'un champ électrique, en fonction de leur charge et de leur taille.

Dans le contexte d'une suspicion de PTI, l'EPS est utilisée pour rechercher une hypogammaglobulinémie (taux de gammaglobulines G et M inférieur à 7 g/L), orientant vers un diagnostic de déficit immunitaire commun variable (DICV). Cette pathologie, présente dès l'enfance, est caractérisée par des infections respiratoires récurrentes associées à des cytopénies auto-immunes, notamment une thrombopénie auto-immune.

f. Recherche d'anticorps antinucléaires:(77)

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) s'effectue par immunofluorescence indirecte. Si le résultat est positif, un test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est ensuite réalisé pour identifier les AAN spécifiques, permettant de diagnostiquer des maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

5.2. Examens selon le contexte :

Dans le cadre de la démarche diagnostique du PTI, certains examens ne sont pas effectués systématiquement, mais plutôt en fonction du contexte clinique du patient.

a. Myélogramme:(78,79)

La moelle osseuse est obtenue par ponction sternale ou iliaque postérieure, sans nécessiter de précautions particulières, même en cas de thrombopénie sévère. L'analyse du myélogramme permet généralement de confirmer la nature périphérique de la thrombopénie et d'exclure une origine centrale. Elle évalue la richesse médullaire globale, détermine le nombre de mégacaryocytes, analyse leur morphologie et recherche d'éventuels signes de dysmégacaryopoïèse.

La réalisation du myélogramme suscite des controverses. Il existe un consensus indiquant que cet examen n'est pas obligatoire dans le cadre du PTI. Cependant, certaines situations particulières chez les adultes rendent son recours nécessaire :

- Âge supérieur à 60 ans, afin d'exclure un syndrome myélodysplasique ;
- Présence d'organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;
- Anomalies de l'hémostase ;
- Anomalies des autres lignées observées sur le frottis ;
- Absence de réponse aux corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ;
- Avant une splénectomie.

Dans le cas du PTI, le myélogramme révèle une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques, présents à tous les stades de maturation, ainsi que des lignées leucocytaire et érythrocytaire normales.

De plus, une biopsie médullaire peut être réalisée dans des cas exceptionnels lorsque le myélogramme ne fournit pas de conclusions claires. Contrairement au myélogramme, cet examen comporte des risques de complications, telles que des hématomes en cas de thrombopénie sévère, ce qui nécessite des précautions particulières (compression prolongée du site de ponction, voire corticothérapie préalable).

b. Recherche d'anticorps antiphospholipides:(59,80)

La recherche d'anticorps antiphospholipides (Ac-APL), incluant les anticorps anti-prothrombinase, anti-cardiolipines et anti- β 2GP1, suscite des débats. En effet, la détection de ces anticorps peut suggérer la présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), dans lequel une thrombopénie immunologique peut parfois être observée.

La présence d'anticorps antiphospholipides (Ac-APL) chez des patients atteints de PTI constitue un facteur de risque pour une évolution vers un syndrome des antiphospholipides (SAPL), avec une probabilité de 45 %, notamment pour le développement de complications thromboemboliques. Il est donc pertinent de rechercher ces anticorps lors du diagnostic de PTI.

Cependant, le SAPL est principalement caractérisé par des avortements répétés et/ou des thromboses veineuses et/ou artérielles récidivantes. En l'absence de manifestations thrombotiques, la détection isolée d'anticorps antiphospholipides au cours d'une thrombopénie immunologique ne constitue probablement pas un argument suffisant pour poser le diagnostic de SAPL, car ces anticorps n'affectent ni l'évolution de la maladie ni la réponse aux traitements.

c. Bilan thyroïdien:(81)

Un bilan thyroïdien, comprenant le dosage de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) et des anticorps anti-thyroïdiens (anticorps anti-péroxydase, anti-thyroglobuline et anti-récepteurs de la TSH), peut être requis par le clinicien en cas de manifestations cliniques suggérant une dysthyroïdie, notamment une thyroïdite auto-immune (telles que le goitre, une prise ou une perte de poids, etc.).

d. Recherche d'une infection à Helicobacter pylori :

L'infection par Helicobacter pylori (HP) a récemment été associée à l'apparition de diverses pathologies extradigestives. HP pourrait en effet être un facteur déclencheur potentiel du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Des études menées au Japon et en Italie ont rapporté des rémissions partielles, voire complètes, du PTI après éradication de cette bactérie chez des patients présentant une forme principalement modérée de PTI.

Des études récentes menées au Japon et en Italie ont rapporté des rémissions partielles, voire complètes, du PTI après éradication de la bactérie chez des patients présentant un PTI de sévérité principalement modérée(82,83)

En France, une étude monocentrique a été conduite afin d'évaluer la prévalence de l'infection à Helicobacter pylori chez un groupe d'adultes atteints de PTI et d'analyser l'effet de l'éradication de cette infection sur le taux de plaquettes chez les patients concernés.(84)

Pour dépister une infection à *Helicobacter pylori*, les patients inclus dans l'étude ont été soumis à un test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (Breath-test à l'uréase) ou à une recherche de l'antigène bactérien dans les selles.

À l'issue de ce dépistage, un taux d'infection à *Helicobacter pylori* de 30 à 36% a été observé parmi les patients atteints de PTI inclus dans l'étude. Cependant, les résultats de la seule étude prospective réalisée sont décevants: sur les 49 patients inclus, 19 étaient positifs pour *Helicobacter pylori*, et l'éradication menée chez 17 d'entre eux n'a montré aucun effet sur la numération plaquettaire ni sur l'évolution du PTI. Ces résultats concordent avec ceux obtenus aux États-Unis, en Espagne et au Royaume-Uni.(85,86)

L'efficacité du traitement éradicateur observée au Japon et en Italie semble être liée à une forte prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans ces pays ainsi qu'à des caractéristiques génétiques spécifiques des souches locales. Malgré les résultats contradictoires entre différentes études, le dépistage de *Helicobacter pylori* reste pertinent dans le bilan d'un PTI, particulièrement chez des patients à risque (âgés de plus de 50 ans, originaires du Maghreb, du sud de l'Europe ou d'Asie, ou présentant des symptômes gastro-intestinaux). L'éradication de la bactérie peut être envisagée pour tenter d'améliorer le tableau clinique.

e. Recherche d'anticorps antiplaquettaires:(87)

La recherche d'anticorps antiplaquettaires peut être utile en cas de doute diagnostique, notamment lorsque la thrombopénie est modérée. La détection de ces anticorps constitue alors un argument supplémentaire, bien que non définitif, en faveur d'un mécanisme immunologique de la thrombopénie.

Les anticorps antiplaquettaires ciblent spécifiquement les glycoprotéines présentes sur la membrane des plaquettes. Leur détection se fait par le test MAIPA direct (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens), basé sur un principe d'immunocapture.(88)Ce test a une spécificité d'environ 80 à 90 %, mais sa sensibilité est médiocre (inférieure à 55 %), c'est pourquoi il n'est effectué que dans les cas où le diagnostic de PTI s'avère difficile à établir.(89)

f. Autres examens envisagés selon le contexte: (90)

Le clinicien peut également demander :

- Une étude de la durée de vie isotopique des plaquettes par scintigraphie en cas de difficulté diagnostique ou si une splénectomie est envisagée.
- Un immunophénotypage des lymphocytes circulants si l'électrophorèse des protéines sériques présente des anomalies.
- D'autres sérologies virales, en plus des tests pour le VHB, le VHC et le VIH, selon le contexte clinique.

g. Échographie abdominale :

Une échographie abdominale, associée à un doppler de la veine porte, ainsi qu'une fibroscopie gastrique peuvent être réalisées si le clinicien rencontre des difficultés à l'examen clinique du patient. Ces imageries permettent de vérifier l'absence d'hypersplénisme ou de signes d'hypertension portale, tels que des varices œsophagiennes. Ces deux examens doivent être effectués systématiquement en cas de projet de splénectomie.

5.3. Examens jugés inutiles:(90)

Parmi les examens réalisables dans le cadre d'un diagnostic de PTI, certains ont été considérés comme inutiles en raison d'un intérêt insuffisamment évalué.

- **Dosage de la TPO** : En tant que facteur de croissance des plaquettes, ce test permet de distinguer deux situations lors du PTI : une réduction de la production centrale de plaquettes (TPO augmentée) ou une augmentation de la destruction plaquettaire périphérique (TPO normale).
- **Recherche des plaquettes réticulées** : Ces plaquettes jeunes, qui contiennent encore de l'ARN, sont en général plus abondantes lors des thrombopénies périphériques comparativement aux thrombopénies centrales peu régénératives. L'ARN est coloré avec le thiazole orange, et la mesure est effectuée par cytométrie de flux.
- **Temps de saignement** : Ce test n'est pas réalisé, sauf si le clinicien soupçonne une maladie de Willebrand de type 2B chez un patient dont la numération plaquettaire est supérieure à 50 G/L.
- **Dosage du complément** :

Ces tests ne sont ni standardisés ni validés et sont donc réservés à des travaux de recherche.

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
<p>NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA ; Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste ; Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig ; Sérologies VIH et hépatites B et C ; Bilan hépatique ; Anticorps antinucléaires ; Créatinine, hématurie ; TP TCA Fibrinogène, Groupe sanguin ; Agglutinines irrégulières dans les formes sévères.</p>	<p>Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH ; Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anti-cardiolipines et anticorps anti-β2GPI ; TSH et anticorps anti thyroïde ; Chez l'adulte, recherche d'une infection par Helicobacter pylori (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles) ; Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée ; Immunophénotypage des lymphocytes circulants Immunofixation des protéines sériques ; Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes ; Anticorps antiplaquettes par MAIPA ; Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur.</p>	<p>Temps du saignement ; Dosage du complément ; Dosage de TPO ; Recherche de plaquettes réticulées.</p>

Tableau 13. Les examens paracliniques à réaliser devant un PTI (96)

6. Diagnostic différentiel :(91,92)

Le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI) est un diagnostic d'exclusion, aucun test spécifique ne permettant de l'affirmer avec certitude. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Il est donc essentiel d'éliminer en premier lieu les autres causes de purpura, notamment les purpuras vasculaires et thrombotiques, ainsi que les différentes étiologies de thrombopénie.

6.1. Les Purpuras vasculaires :

Les purpuras vasculaires se manifestent généralement par des lésions palpables et infiltrées, le plus souvent sous forme de pétéchies. Ils ne s'accompagnent pas de thrombopénie, et les tests de coagulation sont normaux. Ces purpuras peuvent être dus à une fragilité vasculaire, à une angiodermite purpurique pigmentée, à une vascularite, ou dans certains cas, à un purpura fulminans.

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

Tableau 14: Purpura vasculaire inflammatoire et non inflammatoire

6.2. Les purpuras thrombotiques :

Les purpuras thrombotiques ne présentent pas de particularités cliniques par rapport au purpura thrombopénique. Il s'agit d'une anomalie qualitative des plaquettes, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise.

Le tableau suivant résume les critères distinctifs des purpuras thrombopéniques, vasculaires et thrombotiques.

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

Tableau 15: Critères distinctifs des purpuras thrombopéniques, vasculaire et thrombotique (78)



Purpura ecchymotique : purpura de Bateman.



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

Figure 29. Images d'un purpura vasculaire (97,99)

6.3. Les autres causes de thrombopénie :

a. Thrombopénie d'origine centrale :

Le diagnostic de thrombopénie centrale peut être écarté en l'absence d'anomalies des autres lignées sanguines et grâce aux résultats du myélogramme. La moelle osseuse peut présenter différents aspects :

- **Moelle pauvre** : observée dans des cas d'aplasie médullaire ou de myélofibrose.
- **Moelle plus ou moins riche, avec cellules anormales**, pouvant indiquer une thrombopénie associée à :
 - Une leucémie aiguë (LA),
 - Des métastases médullaires,
 - Un syndrome lymphoprolifératif (SLP),
 - Une myélodysplasie, etc

Il existe également des cas où la thrombopénie s'accompagne d'une thrombopathie, comme dans la maladie de Bernard–Soulier, qui provoque un syndrome hémorragique sévère. Par ailleurs, l'examen du frottis sanguin peut aider à exclure certaines thrombopénies constitutionnelles, telles que l'anomalie de May–Hegglin, reconnaissable à la présence de corps de Döhle dans les polynucléaires neutrophiles. Cliniquement, cette anomalie s'accompagne de troubles cochléaires (surdité de perception), oculaires (cataracte) et rénaux.

L'une des principales difficultés diagnostiques réside dans la reconnaissance de thrombopénies congénitales peu classées, telles que l'aplasie de Fanconi, le syndrome de Wiskott–Aldrich et l'amégacaryocytose, qui peuvent imiter un PTI. Ce diagnostic doit être envisagé en cas de

thrombopénie modérée (30 à 80 G/L), de macrocytose plaquettaire et de signes hémorragiques présents dès l'enfance, ainsi que d'antécédents familiaux de thrombopénie (chez les parents ou fratrie). L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes permet souvent d'établir le diagnostic, évitant ainsi des traitements médicaux ou chirurgicaux inappropriés pour un PTI, car inefficaces dans ces cas.

Enfin, il est important de considérer la carence aiguë en vitamine B12 et en folates parmi les thrombopénies d'origine centrale, car elle peut se manifester par une thrombopénie isolée et d'apparition soudaine.

b. Thrombopénie par anomalie de répartition :

Les thrombopénies périphériques dues à une anomalie de répartition sont presque toujours causées par un hypersplénisme associé à une splénomégalie. Cette dernière est souvent liée à une hypertension portale, dont la cause principale au Maroc est la cirrhose provoquée par l'hépatite virale C.

Dans ce contexte, la thrombopénie est généralement modérée, avec un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L, et s'accompagne souvent de neutropénie et d'une anémie modérée, souvent macrocytaire. Cette thrombopénie ne cause pas de complications hémorragiques significatives.

c. Thrombopénie par consommation :

Les thrombopénies par consommation surviennent dans le cadre des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et des microangiopathies thrombotiques. En cas de CIVD, on observe une thrombopénie associée à une baisse du taux de prothrombine (TP) et à une diminution du fibrinogène (souvent inférieur à 1 g/L). Le diagnostic est confirmé par la présence de

produits de dégradation de la fibrine et une élévation des D-dimères. La CIVD survient généralement dans un contexte clinique spécifique, tel qu'un sepsis sévère, un cancer, des pathologies obstétricales, une leucémie aiguë promyélocytaire ou une incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire.

Les microangiopathies thrombotiques regroupent des affections telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique (ou syndrome de Moschcowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le syndrome HELLP (Haemolysis Elevated Liver Enzyme Low Platelet Count) y est également associé : il s'agit d'une forme grave de toxémie gravidique, qui combine éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique.

d. Les autres thrombopénies immunologiques :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la principale cause de thrombopénie périphérique d'origine immunologique. Cependant, d'autres thrombopénies immunologiques peuvent survenir, notamment en raison d'anticorps ciblant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immuno-allergique) ou d'un allo-anticorps, comme dans le cas de la thrombopénie néonatale allo-immune et du purpura post-transfusionnel.

Les thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse sont provoquées par des anticorps qui se lient aux membranes des plaquettes uniquement en présence du médicament en question. Elles se manifestent souvent de manière soudaine et sévère, accompagnées d'un syndrome hémorragique important, et guérissent généralement en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable.

Chez les personnes ayant un phénotype plaquettaire rare, une transfusion ou une grossesse peut induire la formation d'allo-anticorps antiplaquettaires. Ces

allo-anticorps peuvent entraîner une thrombopénie néonatale ou un purpura post-transfusionnel.

Il convient de distinguer les thrombopénies induites par l'héparine, qui ont un mécanisme immuno-allergique mais des caractéristiques cliniques spécifiques. Elles sont fréquentes, peuvent apparaître avec n'importe quel type d'héparine et, dans les formes sévères, surviennent 10 à 25 jours après le début du traitement. La thrombopénie est souvent inférieure à 50 G/L, et le syndrome se distingue par des complications thrombotiques artérielles ou veineuses graves, tandis que les complications hémorragiques sont rares. En raison de la gravité potentielle de ce syndrome, il est recommandé de reconsidérer l'usage de l'héparine à la moindre thrombopénie observée pendant le traitement. Le diagnostic peut être confirmé en laboratoire par des techniques qui détectent la présence d'anticorps antiplaquettes dépendants de l'héparine en présence du facteur 4 plaquettaire (anticorps anti-PF4).

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

Tableau 16: Liste des médicaments responsables de thrombopénies immunoallergiques (93)

Voici un schéma qui révèle les différents diagnostics à évoquer devant un purpura :

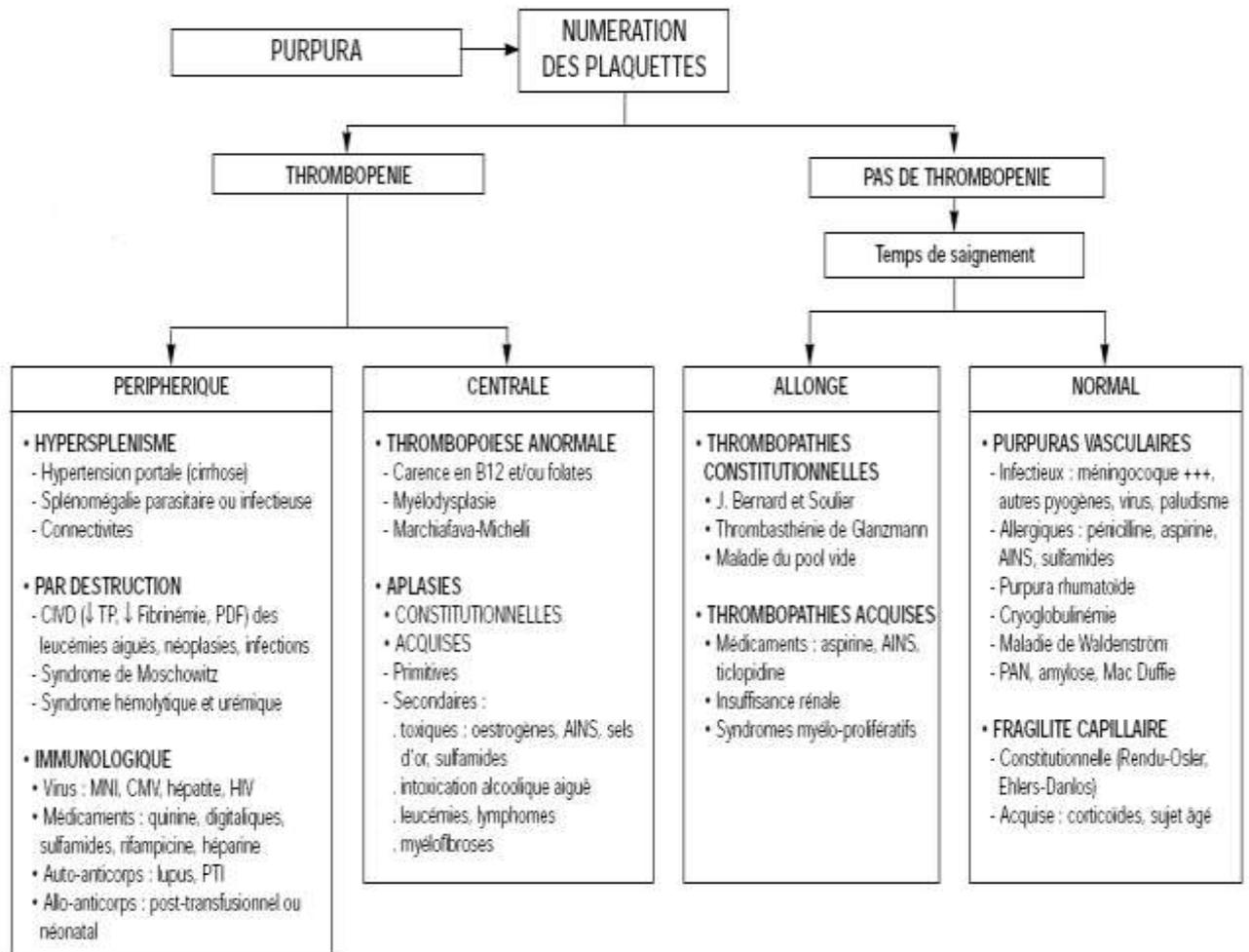


Figure 30:Diagnostic différentiel d'un purpura (97)

7. Formes cliniques :

7.1. PTI et grossesse: (94,95)

Le diagnostic d'un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) pendant la grossesse présente des défis, tout comme la prise en charge des patientes concernées. En effet, le risque hémorragique lié à la thrombopénie ne se manifeste chez la mère qu'en cas de thrombopénie sévère, rendant son évaluation complexe pour l'enfant. De plus, il peut être difficile de déterminer

immédiatement la signification d'une thrombopénie détectée au cours de la grossesse.

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) doit être envisagé chez toute femme enceinte en bonne santé qui présente une thrombopénie isolée durant la grossesse. Il se caractérise par une thrombopénie survenant plus tôt et étant plus sévère que celle observée dans une thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne (TGIB). Dans la majorité des cas, les numérations plaquettaires sont anormales en dehors de la grossesse ou au début de celle-ci.

La thrombopénie gestationnelle idiopathique (TGIB) se manifeste généralement au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Elle se présente de manière isolée et disparaît rapidement après l'accouchement. La TGIB n'entraîne aucune complication pour la mère ou l'enfant et représente environ 70 % des cas de thrombopénie observés pendant la grossesse. Pour confirmer le diagnostic, un prélèvement sur tube citraté est nécessaire afin d'éliminer une pseudo-thrombopénie due à l'agglutination des plaquettes dans un tube contenant de l'EDTA.(96)

Pendant la grossesse, des anticorps maternels libres de type IgG traversent le placenta, ce qui peut provoquer une thrombopénie chez le fœtus, entraînant un risque hémorragique, notamment au niveau cérébro-méningé. Ce risque est amplifié par des traumatismes obstétricaux, qui dépendent de la méthode d'accouchement choisie.(95)

Le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) pendant la grossesse nécessite des investigations similaires à celles effectuées chez l'adulte, tout en incluant la recherche de pathologies spécifiques à la grossesse

qui peuvent entraîner une thrombopénie, notamment la pré-éclampsie (PE) ou une infection. Pour évaluer ces pathologies, il est essentiel de surveiller la tension artérielle, la prise de poids, l'apparition d'œdèmes généralisés et les signes fonctionnels d'hypertension artérielle, tels que les phosphènes, les acouphènes, les céphalées et la douleur épigastrique. Les investigations comprennent également une numération globulaire, un bilan hépatique pour détecter une cytolyse (dosage des transaminases), ainsi que la mesure de l'urée et de la créatinine sanguine. La présence de protéinurie doit être testée à l'aide d'une bandelette réactive, suivie d'une confirmation par un dosage sur 24 heures.(97)

Un examen de l'hémostase est recommandé, incluant au minimum la détermination du temps de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activée (TCA). Il est également important de rechercher une éventuelle exposition virale, en notant des symptômes tels qu'une fièvre récente ou une éruption cutanée. Les patientes à risque d'infection par le VIH doivent se voir proposer une sérologie si cela n'a pas été réalisé au début de la grossesse.(97)

Lorsqu'il existe une suspicion clinique de lupus érythémateux ou de syndrome des antiphospholipides (SAPL), il est important de rechercher des anticorps spécifiques. Cela inclut la détection des anticorps antinucléaires (AAN) ainsi que des anticorps antiphospholipides (APL), qui comprennent les anticoagulants circulants (ACC), les anticorps anti-cardiolipines (ACL), les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI), ainsi que les tests pour le TPHA et le VDRL.(98)

En somme, le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) pendant la grossesse est principalement un diagnostic d'exclusion, qui ne sera considéré qu'en l'absence de pathologies associées à la thrombopénie, telles que la pré-éclampsie (PE) ou une infection. Ce diagnostic nécessite une évaluation minutieuse des antécédents de la patiente, un examen clinique approfondi, ainsi qu'une numération sanguine complète accompagnée d'un frottis sanguin. À l'issue de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des analyses biologiques, seules des thrombopénies isolées devraient persister. Le principal diagnostic différentiel restant est celui de la thrombopénie gestationnelle idiopathique (TGIB). Cependant, dans les cas de thrombopénie diagnostiquée tardivement, le diagnostic peut être moins évident, ce qui justifie une surveillance continue après l'accouchement.

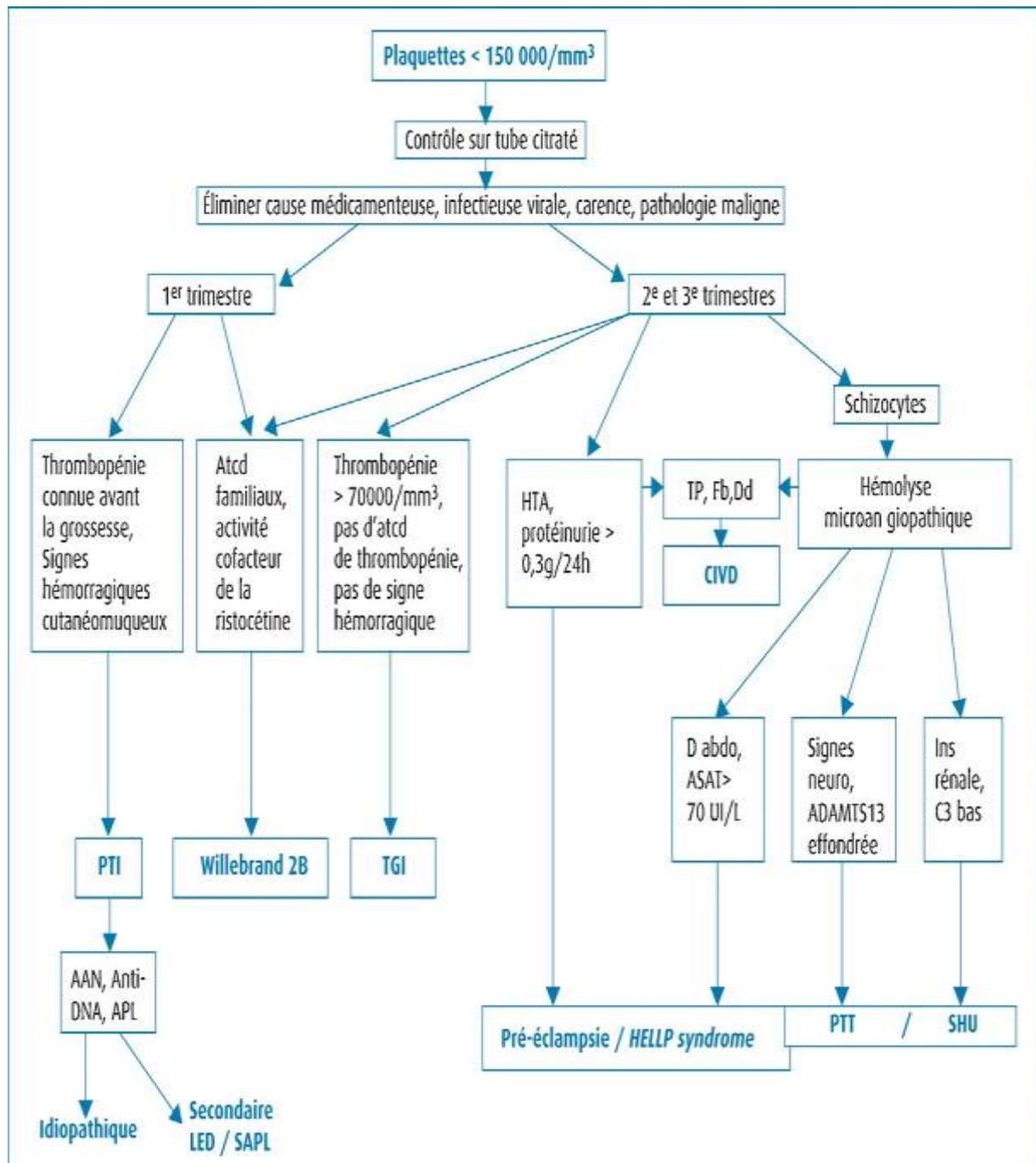


Figure 31: Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse (104)

7.2. PTI chez le sujet âgé :

Les personnes âgées représentent un groupe particulièrement vulnérable en raison de la présence fréquente de multiples pathologies concomitantes. Dans le cas du purpura thrombopénique idiopathique (PTI), cette situation complique le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. En effet, lorsque des manifestations hémorragiques apparaissent chez un patient âgé, le diagnostic tend à se concentrer sur des atteintes centrales plutôt que périphériques, notamment les aplasies médullaires et les syndromes myélodysplasiques. Cela justifie la nécessité de réaliser un myélogramme dans le cadre du diagnostic d'un PTI chez les personnes de plus de 60 ans. (79)

7.3. PTI chez l'enfant :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une hémopathie bénigne rare, mais il représente néanmoins la cause la plus courante de thrombopénie chez les enfants.(99)

Cette maladie auto-immune rare touche chaque année entre 2 et 6 enfants pour 100 000 de moins de 15 ans. Dans les premières années de la vie, les garçons sont légèrement plus souvent affectés, mais à partir de 10 ans, le rapport entre les sexes commence progressivement à s'inverser.(56)

Sur le plan clinique, le purpura thrombopénique immunologique (PTI) peut affecter des enfants de tous âges, avec une fréquence maximale observée entre 1 et 5 ans. Le syndrome hémorragique apparaît de manière soudaine et peut toucher aussi bien la peau que les muqueuses, chez un enfant qui ne présente par ailleurs aucun autre symptôme. L'examen clinique ne révèle aucune autre anomalie en dehors des lésions hémorragiques, excluant spécifiquement un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique. Par

ailleurs, l'interrogatoire peut faire état d'une vaccination récente ou d'une infection virale.(18)

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) chez l'enfant soulève deux préoccupations majeures : d'une part, le risque d'hémorragies viscérales graves, notamment cérébro-méningées, dont l'incidence se situe entre 0,1 et 0,9 % des cas, et d'autre part, l'impact sur la qualité de vie des enfants.(100)

Chez l'enfant, la plupart des cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) se manifestent sous une forme aiguë ou persistante dans 80 % des cas, alors que chez l'adulte, le PTI évolue le plus souvent de manière chronique, touchant 67 % des patients.(54)

Le PTI se caractérise par une thrombopénie pouvant être profonde, intermittente ou constante, ce qui entraîne un risque d'hémorragies viscérales, en particulier des hémorragies intracrâniennes sévères. La gravité du syndrome hémorragique chez l'enfant est évaluée à l'aide du score pédiatrique de Buchanan (tableau XIV), tandis que son impact sur la vie quotidienne est mesuré par des échelles de qualité de vie spécifiques.(101)

Le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI) reste un diagnostic d'élimination, bien qu'il soit la cause la plus courante de thrombopénie chez l'enfant. Aucun examen complémentaire ne permet de confirmer le diagnostic. Il est donc essentiel de procéder à un examen clinique minutieux ainsi qu'à l'analyse de l'hémogramme et du frottis sanguin afin d'exclure les diagnostics différentiels. Cela inclut de ne pas passer à côté d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU), d'une thrombopénie constitutionnelle, d'une hypoplasie médullaire, d'une myélodysplasie ou d'une

hémopathie maligne. Il est également crucial d'identifier rapidement un syndrome d'Evans, où le risque hémorragique est plus important.(99)

La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique et n'est effectuée que lorsqu'il existe des atypies cliniques et/ou biologiques, ou éventuellement avant d'initier un traitement de première ligne par corticothérapie. Si le myélogramme n'est pas réalisé, cette décision doit être justifiée par un médecin senior dans le dossier médical.(99)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peau	-	Rares pétéchies Ou ecchymoses	Pétéchies ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	g dans unenarine	Epistaxis <15 minutes	staxis >15 minutes	Epistaxis répétées	-
Buccal	-	échie dupalais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses.	Lésions hémorragiq ues cutanées modérées à sévères maissans saignement muqueux.	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale.	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale.	Saignement Documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site.

Tableau 17:Score hémorragique utilisable chez l'enfant d'après Buchanan et al

8. Maladies associées :

8.1. PTI et lupus :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune systémique, non spécifique d'organe, qui affecte principalement les femmes jeunes (âgées de 10 à 40 ans) en âge de procréer, avec un ratio de 9 femmes pour 1 homme. Sa coexistence fréquente avec le purpura thrombopénique immunologique (PTI) a amené l'American Rheumatism Association à inclure la thrombopénie immunologique parmi les critères diagnostiques du lupus.(102)

La thrombopénie apparaît souvent au cours de l'évolution du lupus, mais il existe des formes hématologiques où la thrombopénie prédomine et peut même révéler la maladie. Dans ces cas, elle est fréquemment associée à une anémie hémolytique auto-immune, également connue sous le nom de syndrome d'Evans.

La physiopathologie du lupus est encore partiellement comprise selon certains auteurs. Le mécanisme physiopathologique semble similaire à celui observé dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI), impliquant une fixation spécifique d'anticorps antiplaquettes qui reconnaissent des déterminants antigéniques présents sur la membrane plaquettaire. (103)

8.2. PTI et syndrome des antiphospholipides:

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) se définit par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements répétés causés par des thromboses des artères placentaires. Sur le plan biologique, ces manifestations cliniques sont associées à la présence d'anticorps antiphospholipides, tels que les anticorps anti-cardiolipines, les anticorps

anti-prothrombinase et les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (B2GP1).
(80)

En parallèle au purpura thrombopénique immunologique (PTI), où les auto-anticorps ciblent les glycoprotéines de la membrane plaquettaire, les anticorps antiphospholipides peuvent induire des anticoagulants circulants de type lupique. Leur cible principale est la bêta-2-glycoprotéine (β 2-GP), et ces anticorps peuvent se lier à diverses protéines, y compris les phospholipides présents sur la membrane plaquettaire. Cette interaction est souvent responsable des manifestations thrombotiques fréquemment observées chez ces patients.(104,105)

Étant donné l'association fréquente entre ces deux entités, certains auteurs recommandent de rechercher systématiquement les anticorps antiphospholipides (AcAPLs), notamment pendant la grossesse ou en cas de pathologies thrombotiques et hémorragiques.(105)

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

8.3. PTI et infection à Helicobacter pylori :

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. De nombreuses manifestations extradiigestives ont été associées à l'infection par Helicobacter, parmi lesquelles le purpura thrombopénique immunologique (PTI).(46)

Une équipe italienne, ainsi qu'une autre japonaise, ont également observé que la thrombopénie et la présence d'anticorps antiplaquettes disparaissent chez des patients atteints de purpura thrombopénique

immunologique (PTI) après l'éradication d'une infection à *Helicobacter pylori*. (83,106) Depuis lors, plus que trentaine études ont été menées et ont abouti à des résultats contradictoires.

Certains anticorps dirigés contre *Helicobacter*, en particulier contre l'antigène CagA, pourraient reconnaître des déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires. Cependant, des études menées en France, aux États-Unis et en Espagne ont rapporté des résultats négatifs sans qu'une explication génétique ou bactériologique concluante puisse justifier ces divergences.(107)

8.4. PTI et infection par le VIH :

Autrefois, la thrombopénie était un événement fréquent au cours de l'infection par le VIH . Cependant, avec l'introduction de traitements antiviraux puissants, notamment les anti-protéases, elle est devenue beaucoup plus rare.(108)

La thrombopénie peut être d'origine centrale, résultant d'un défaut de production, notamment à un stade avancé de l'infection. Ses causes sont multiples et souvent interconnectées, incluant des infections opportunistes, l'infiltration médullaire par un lymphome, et la toxicité médicamenteuse, en particulier celle des traitements antiparasitaires ou antiviraux.(109)

Les thrombopénies centrales peuvent également être liées à la toxicité du VIH sur la moelle osseuse, perturbant la régulation de l'hématopoïèse. Cette perturbation pourrait résulter d'une réduction de la synthèse des facteurs de croissance hématopoïétiques par le microenvironnement médullaire.(107)

La thrombopénie peut également être d'origine périphérique et de nature immunologique. Bien qu'elle apparaisse souvent à un stade précoce de

la maladie, elle peut survenir à tous les stades de l'infection par le VIH. La diminution de sa fréquence semble liée au traitement précoce des patients infectés. Dans certains cas, elle constitue même le premier signe de l'infection par le VIH, ce qui justifie la proposition systématique d'une sérologie en présence de thrombopénie immunologique, après avoir informé et obtenu l'accord du patient. La présence de cette thrombopénie périphérique immunologique n'aggrave pas l'évolution de la maladie VIH. Son mécanisme reste incertain, mais elle pourrait être due à la fixation non spécifique de complexes immuns, incluant possiblement des anticorps anti-VIH, sur les plaquettes.(107)

D'autres éléments suggèrent une possible réactivité croisée entre les anticorps dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe du VIH, gp120, et la glycoprotéine de la membrane plaquettaire GPIIIa.(108)

Le traitement vise les mêmes objectifs que ceux du PTI primaire. Cependant, des précautions doivent être prises lors de l'introduction de médicaments susceptibles d'aggraver l'immunodépression.(110)

8.5. PTI et infection par l'hépatite virale C :

Les relations potentielles entre l'infection par le VHC et l'apparition d'un PTI sont débattues. Des études réalisées principalement sur des populations hispano-américaines ou asiatiques ont montré une prévalence de l'infection par le VHC plus élevée chez les patients atteints de PTI par rapport à celle observée dans la population générale. En revanche, ces résultats ne sont pas confirmés dans les séries européennes.(111,112)

Ces différences pourraient s'expliquer par la difficulté à distinguer, en cas de thrombopénie associée à une infection par le VHC, les facteurs pouvant résulter d'un mécanisme auto-immun, d'un déficit de production médullaire dû à une synthèse insuffisante de thrombopoïétine, de la sévérité de la fibrose hépatique, ou d'une séquestration splénique des plaquettes liée à l'hypertension portale.(107)

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

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

Tableau 18:Maladies peuvent être associées à un PTI (83)

8.6. PTI et covid 19 :

8.6 a. PTI et infection par le covid 19 : (113)

Une étude intitulée "Immune Thrombocytopenia Onset and Relapse During the COVID-19 Pandemic. A Monocenter Study", réalisée au sein de l'unité d'hématologie du Département de médecine expérimentale, diagnostique et spécialisée de l'Université de Bologne, en Italie, a analysé l'incidence et les facteurs de risque liés à l'apparition ou à la récurrence de la thrombocytopénie immunitaire (PTI) dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

Entre février 2020 et janvier 2022, 60 nouveaux cas de PTI ont été recensés, dont 30 % étaient associés à une infection ou une vaccination contre le COVID-19. Les âges plus jeunes étaient associés à une probabilité plus élevée de PTI liée à l'infection ($p = 0,02$), tandis que les âges plus avancés étaient davantage associés à la vaccination ($p = 0,04$). Par rapport aux PTI non liés au COVID-19, les cas associés à une infection ou à une vaccination présentaient des taux de réponse au traitement plus faibles ($p = 0,03$) et nécessitaient une thérapie prolongée ($p = 0,04$).

Parmi 382 patients atteints de PTI au début de la pandémie, 18,1 % ont présenté une récurrence, dont 52,2 % attribuées à une infection ou à une vaccination contre le COVID-19. Le risque de récurrence était plus élevé chez les patients présentant une maladie active ($p < 0,001$) ou ayant des antécédents de récurrence liée à la vaccination ($p = 0,006$). Enfin, 18,3 % des patients atteints de PTI ont contracté le COVID-19, dont 9,9 % ont développé une forme sévère, avec un risque accru pour les patients non vaccinés ($p < 0,001$).

8.6.b. PTI et la vaccination contre le covid 19 :(114)

La thrombocytopénie immunitaire (PTI) est un trouble auto-immun acquis caractérisé par un faible taux de plaquettes et un risque accru de saignements. Bien que la vaccination contre le COVID-19 ait été identifiée comme un facteur de risque de PTI de novo, ses effets sur les patients déjà atteints de PTI restent incertains.

Cette étude visait à évaluer les effets de la vaccination contre le COVID-19 sur :

1. Le taux de plaquettes,
2. Les complications hémorragiques,

3. Les exacerbations de PTI (définies par une baisse ≥ 50 % du taux de plaquettes, un nadir de plaquettes $< 30 \times 10^9/L$ avec une diminution > 20 % par rapport à la ligne de base, ou l'utilisation d'une thérapie de sauvetage).

Méthodologie

- Les taux de plaquettes ont été collectés immédiatement avant, une semaine après et quatre semaines après la première et la deuxième vaccination, chez :
 - 218 patients atteints de PTI (50,9 % femmes ; âge moyen : 55 ans ; médiane des plaquettes : $106 \times 10^9/L$).
 - 200 témoins sains (60 % femmes ; âge moyen : 58 ans ; médiane des plaquettes : $256 \times 10^9/L$).
- Une modélisation par effets mixtes linéaires a été utilisée pour analyser les variations des taux de plaquettes au fil du temps.

Résultats principaux

1. Variation du taux de plaquettes :
 - Après la vaccination, les taux de plaquettes ont diminué de 6,3 %, sans différence significative entre les patients PTI et les témoins sains.
2. Exacerbation de la PTI :
 - 13,8 % des patients avec PTI (IC 95 %, 9,5–19,1) ont présenté une exacerbation.
 - Facteurs de risque identifiés :
 - Taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ avant la vaccination (OR : 5,3 ; IC 95 %, 2,1–13,7).

- Traitement actif de la PTI au moment de la vaccination (OR : 3,4 ; IC 95 %, 1,5–8,0).
 - Âge inférieur (OR : 0,96 par année ; IC 95 %, 0,94–0,99).
3. Complications hémorragiques :
- 2,2 % des patients PTI (IC 95 %, 0,7–5,3) ont souffert d'un événement hémorragique.
4. Réponse au traitement :
- Les patients ayant présenté une exacerbation de la PTI ont répondu favorablement au traitement.

9. Évolution et pronostic :

9.1. Évolution :

L'évolution d'un PTI chez l'adulte, qu'il soit aigu ou chronique, reste imprévisible. Cependant, il a été observé que des guérisons spontanées, qu'elles soient prolongées ou définitives, peuvent se produire sans traitement, plusieurs années après le diagnostic, chez des patients ayant échoué à tous les traitements proposés. Cela dit, ces cas demeurent rares chez l'adulte, la thrombopénie ayant tendance à persister ou à s'aggraver dans la plupart des situations.(115)

Selon la nouvelle terminologie du comité international d'experts publiée en 2009, qui a porté des modifications sur la définition des périodes permettant de classer les différentes formes de PTI. Il est ainsi proposé de classer le PTI en trois périodes [5]:

- ✓ PTI nouvellement diagnostiqué, appelé également PTI aigu, pour une évolution inférieure à 3 mois.

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

Cette distinction est cruciale, car durant la période de PTI persistant, il est impossible de prédire l'évolution future de la maladie. Une rémission complète, voire une guérison spontanée ou après un traitement de première ligne, reste envisageable dans 20 à 30 % des cas. Cela permet d'éviter des traitements radicaux et agressifs, comme la splénectomie, au cours de la première année suivant le diagnostic. En revanche, après cette période, la probabilité de guérison spontanée devient très faible, rendant nécessaire une escalade thérapeutique dans les formes les plus sévères.(116)

Un PTI sévère se manifeste par des signes hémorragiques suffisamment graves pour nécessiter un traitement ou une intervention. Le comité d'experts a également défini le PTI réfractaire comme une thrombopénie persistante inférieure à 30 G/L, même après une splénectomie, l'appellation « sévère » étant réservée aux patients présentant des saignements.

La fréquence des PTI évoluant vers une forme persistante ou chronique est estimée à 20 % chez l'enfant et 70 % chez l'adulte. Cette évolution a été corroborée par des études populationnelles. Par ailleurs, une numération plaquettaire très basse au moment du diagnostic pourrait être liée à une probabilité réduite de passage à la chronicité. (54,117)



Figure 32. pétéchies des 2 membres inférieures (12)

9.2. Pronostic :

Le pronostic global du PTI est difficile à déterminer en raison du caractère généralement bénin de la maladie, qui se manifeste par une tolérance clinique aux thrombopénies, même sévères. Cela complique l'évaluation du pronostic général des PTI.(115)

Le pronostic du PTI est principalement influencé par la gravité du syndrome hémorragique plutôt que par la profondeur de la thrombopénie. En général, la présence d'hémorragies muqueuses indique une tendance hémorragique plus prononcée et n'apparaît habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. Les épisodes hémorragiques graves, pouvant compromettre le pronostic vital (comme les saignements cérébro-méningés, digestifs ou génitaux entraînant une déglobulisation), sont moins fréquents que dans les thrombopénies dues à une insuffisance médullaire et sont presque toujours précédés par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur.(90)

Les patients atteints de PTI n'ont généralement pas besoin de traitement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L, sauf s'ils reçoivent un traitement anti-agrégant ou anticoagulant concomitant, ou s'ils sont des sujets âgés présentant une ou plusieurs comorbidités.(90)



Figure 33. Bulles hémorragiques intra-buccales

10. Traitement :

10.1. Objectifs et principes du traitement :

Le traitement du PTI s'est longtemps appuyé sur les résultats d'études rétrospectives non contrôlées et sur des avis d'experts. Cependant, au cours des deux dernières décennies, la situation a considérablement évolué grâce à la publication de plusieurs études prospectives contrôlées.(118)

Cependant, bien que le traitement de première ligne pour un PTI nouvellement diagnostiqué soit maintenant clairement défini et largement accepté, la situation est différente pour les traitements de deuxième ligne. La place respective des différentes options thérapeutiques, notamment la splénectomie, le rituximab et les agonistes de la thrombopoïétine (TPO), fait encore l'objet de débats.(119)

Pour soutenir les cliniciens, un consensus international et des recommandations de l'American Society of Hematology, ainsi que celles du

Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte en France, ont été publiés. (75)

Un consensus international établit un seuil de 30 G/L pour le nombre de plaquettes, considéré comme un seuil de sécurité pour prévenir des complications hémorragiques graves. Toutefois, certains patients peuvent choisir de ne pas suivre de traitement, même si leur numération plaquettaire est inférieure à ce seuil, tant qu'ils restent asymptomatiques et sans comorbidités.

Les indications thérapeutiques reposent principalement sur la gravité des signes hémorragiques plutôt que sur la numération plaquettaire. Toutefois, il peut être nécessaire d'augmenter le seuil de plaquettes. On considère qu'un traitement est justifié lorsque le nombre de plaquettes atteint 50 G/L chez les sujets âgés et/ou en présence de comorbidités associées et/ou lorsqu'un traitement à long terme par antiagrégant ou anticoagulant est nécessaire, car ces situations peuvent augmenter le risque hémorragique.(120)

Quelle que soit la gravité du syndrome hémorragique, il est toujours important de tenter d'obtenir une hémostase locale lorsque cela est possible et d'éviter les gestes invasifs (comme la ponction lombaire, la pose de cathéters centraux ou le sondage urinaire) qui ne sont pas indispensables. Chaque indication doit être discutée au cas par cas.(107)

Les choix thérapeutiques sont également influencés par les effets secondaires potentiels des traitements, notamment chez les enfants, ainsi que par la possibilité de guérisons spontanées, c'est-à-dire sans traitement ou après une courte corticothérapie ou un traitement unique par immunoglobulines intraveineuses (IgIV), qui ne modifient pas l'histoire

naturelle de la maladie. Les guérisons spontanées surviennent principalement dans les jours ou semaines suivant le diagnostic. On considère qu'une maladie devient chronique, justifiant un traitement curatif, après au moins six mois d'évolution, bien que des guérisons spontanées plus tardives aient également été rapportées. Ces éléments expliquent pourquoi, au cours des premiers mois, lorsque le risque hémorragique est jugé absent ou modéré — même en présence d'une thrombopénie sévère — il est fréquent de recommander une abstention thérapeutique.(107)

Les objectifs de la prise en charge du PTI, selon la HAS, sont les suivants:

- Assurer une hémostase primaire efficace pour protéger le patient du risque hémorragique.
- Réduire les effets indésirables et les séquelles associées aux traitements.
- Préserver, voire améliorer, la qualité de vie du patient.
- Favoriser l'insertion familiale, scolaire et/ou professionnelle, ou permettre un retour rapide à ces activités.

L'objectif principal du traitement est d'atteindre un taux de plaquettes optimal, c'est-à-dire suffisant pour prévenir les saignements chez le patient, tout en minimisant les effets secondaires. Il n'est pas nécessaire de rétablir les taux de plaquettes à des niveaux normaux.

10.2. Moyens thérapeutiques :

a. Les corticoïdes :

La corticothérapie est généralement utilisée en première intention dans le traitement du PTI, avec une posologie d'équivalent prednisone de 1 mg/kg/j.(121,122)

Elle pourrait agir en réduisant la phagocytose des plaquettes opsonisées, en augmentant la production plaquettaire médullaire et, possiblement, en diminuant la production d'autoanticorps dirigés contre les plaquettes.(123)

À cette dose, une augmentation significative du taux de plaquettes est généralement observée durant la première semaine, avec une normalisation en 7 à 20 jours pour 60 % des patients. Les réponses tardives sont plus rares.(121)

La corticothérapie est généralement administrée à pleine dose pendant 3 semaines, puis interrompue progressivement sur quelques jours. Une administration prolongée est inutile, car en cas de corticodépendance, elle survient habituellement à une posologie élevée, rendant un traitement prolongé difficile. Une rechute est fréquente après l'arrêt de la corticothérapie, avec seulement 20 à 30 % des adultes en rémission complète après l'arrêt du traitement.

La fréquence des rechutes n'est pas affectée par la prolongation du traitement. Il a été proposé d'administrer des doses plus élevées de corticoïdes : soit par voie orale, avec la dexaméthasone à raison de 40 mg/j pendant 4 jours, soit par voie intraveineuse avec des bolus de méthylprednisolone à 15 mg/kg, sans dépasser 1 g, en répétant les bolus une ou deux fois.(124,125)

Ces modes d'administration pourraient augmenter la fréquence et peut-être la durée de la réponse, mais aucune étude prospective randomisée ne permet de le confirmer. En cas de contre-indication aux corticoïdes, comme un diabète ou une hypertension artérielle, il peut être préférable d'opter pour une autre approche thérapeutique, comme les IgIV.(107)

b. Les immunoglobulines à forte dose :

L'administration intraveineuse de fortes doses d'immunoglobulines humaines (IgIV) pendant 2 jours, à raison de 1 g/kg/j, permet d'obtenir une augmentation du taux de plaquettes à plus de 50 G/L en 24 à 48 heures chez plus de 70 % des patients.(126)

Ce schéma d'administration doit supplanter dans les situations d'urgence le schéma (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 les adultes dans 60 % des cas, et une deuxième injection de 1 g/kg doit être réservée aux patients qui ne répondent pas à la première dose de 1 g/kg.(126)

Les bolus de méthylprednisolone ont été proposés comme une alternative moins coûteuse. Cependant, une étude prospective contrôlée a démontré la supériorité des IgIV, avec une fréquence de réponse plus élevée, un délai d'obtention de la réponse légèrement plus rapide et une durée de réponse prolongée. Il convient de noter qu'aucun accident hémorragique n'a été observé chez les patients traités par corticoïdes. Ainsi, la prescription d'IgIV ne doit pas être systématique, mais plutôt réservée aux cas les plus sévères.(127,128)

L'utilisation d'un score hémorragique pourrait aider à mieux définir les patients devant relever en priorité d'un traitement par IgIV. (129)

Pour tenter d'obtenir des rémissions prolongées, il est proposé d'administrer des injections d'IgIV toutes les 3 à 4 semaines pendant une période de 6 mois, dans l'espoir de provoquer une immunomodulation durable.(128) Une augmentation durable du nombre de plaquettes pendant plusieurs semaines est obtenue chez 40 % des patients, bien que cet effet soit rarement permanent. En raison de son coût élevé, ce schéma thérapeutique doit être réservé aux patients atteints de PTI symptomatique et résistants à tous les autres traitements.(107)

La tolérance immédiate est généralement bonne, à condition que la vitesse de perfusion soit modérée. De rares cas de méningite aseptique ont été rapportés, et une toxicité rénale réversible peut survenir, en particulier dans des situations à risque comme chez les personnes âgées, les patients diabétiques, ceux ayant une insuffisance rénale ou cardiaque préexistante, ou en cas de prise de médicaments néphrotoxiques.(107)

Dans ces cas, il est conseillé de réduire les doses quotidiennes et d'espacer les injections. L'utilisation d'IgIV sans saccharose pourrait également diminuer le risque d'atteinte rénale. Grâce aux méthodes d'inactivation virale appliquées lors de la préparation des concentrés d'Ig disponibles, le risque de transmission de maladies virales connues est considéré comme nul. La transmission d'agents pathogènes non conventionnels est également très peu probable.(107)

La principale limite à l'utilisation des IgIV est représentée par leur coût élevé et leur effet le plus souvent transitoire.

Le mécanisme d'action des IgIV fait l'objet de discussions. Il a été démontré que l'effet immédiat résulte d'une réduction de la phagocytose des plaquettes sensibilisées, en raison d'une saturation ou d'une modulation des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines sur les macrophages spléniques.(130)

Les rémissions prolongées occasionnellement observées après traitement par les IgIV pourraient être dues à une modulation du réseau idiotypique(107)

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

Leur utilisation, à un prix inférieur à celui des IgIV polyvalentes, pourrait représenter une alternative thérapeutique chez les patients de phénotype érythrocytaire Rhésus positif.(107)

L'administration d'Ig anti-D provoquerait une « diversion phagocytaire», ce qui signifie que les macrophages spléniques détruiraient de manière préférentielle les globules rouges Rh-positifs recouverts d'anticorps plutôt que les plaquettes opsonisées.(107)

À une posologie de 25 à 50 µg/kg, une augmentation du nombre de plaquettes est constatée chez 50 % des patients, bien que moins rapidement que celle observée avec les IgIV, accompagnée d'une hémolyse généralement modérée. À une dose de 75 µg/kg, il est possible que les Ig anti-D soient tout aussi efficaces que les IgIV, avec un délai d'action similaire, une utilisation plus simple et à un coût inférieur.(131,132)

Cependant, des cas exceptionnels d'hémolyse intravasculaire, parfois mortels, ont été rapportés, en particulier chez les personnes âgées, ce qui pourrait freiner le développement de ce produit pour cette indication.(133)

Étant donné que la disponibilité de ces préparations est actuellement limitée, leur utilisation doit être prioritairement réservée à la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né due à l'incompatibilité Rhésus foetomaternelle. Pour surmonter cet obstacle, un anticorps monoclonal anti-D, produit par génie génétique et théoriquement disponible en quantité illimitée, a été testé dans cette situation. Malheureusement, les résultats ont été décevants, malgré un pouvoir opsonisant satisfaisant de l'anticorps évalué.(134)

d. La splénectomie :

La splénectomie est un traitement efficace du PTI, car elle supprime un site de destruction des plaquettes ainsi qu'un site de production des anticorps. Historiquement, elle offre un taux de rémission de 60 à 70 %, permettant d'éviter les traitements médicaux prolongés et leurs effets secondaires (15). La mortalité péri-opératoire est estimée à 1 % pour une splénectomie par laparotomie et à 0,2 % pour une intervention par laparoscopie. Cependant, les principales complications à court et à long terme incluent les événements thrombo-emboliques et les infections. En raison des risques liés à cette intervention, de l'efficacité des traitements médicaux modernes et de la possibilité d'une rémission spontanée au cours de la première année suivant le diagnostic, la splénectomie devrait être réservée aux formes chroniques (7). La rate occupe un rôle central dans la physiopathologie du PTI, c'est est un site majeur de production des autoanticorps antiplaquettes et le principal lieu de destruction des plaquettes opsonisées. Ces éléments expliquent pourquoi la splénectomie est efficace chez 65 % des patients. La réponse thérapeutique est généralement observée dans les deux semaines suivant l'intervention.(135)

Il est possible de prédire, au moins en partie, l'efficacité de la splénectomie en réalisant une scintigraphie avec des plaquettes autologues marquées à l'indium 111 : la splénectomie est d'autant plus souvent efficace que la destruction des plaquettes est principalement localisée dans la rate.(136)

Un effet favorable peut néanmoins être observé chez 30 % à 40 % des patients chez qui la destruction des plaquettes est localisée en tout ou partie en dehors de la rate. De plus, des résultats contradictoires ont été rapportés par d'autres auteurs, remettant en question l'intérêt de la réalisation systématique de cette exploration avant la splénectomie.(137) De plus, en cas d'échec de la splénectomie ou de rémission partielle, la réadministration de traitements qui s'étaient révélés auparavant inefficaces, notamment la corticothérapie, peut s'avérer fructueuse.(138) Pour ces raisons, l'étude isotopique est considérée le plus souvent inutile pour porter l'indication opératoire (107)

Lorsqu'elle est réalisée par un chirurgien expérimenté, la splénectomie n'entraîne que rarement des complications graves, même lorsqu'elle est effectuée avec un nombre de plaquettes très réduit. La mortalité a été estimée à moins de 1 % dans certaines études utilisant la technique conventionnelle « à ciel ouvert », et elle est encore plus faible lorsqu'elle est réalisée par voie coelioscopique, méthode largement adoptée par la plupart des équipes lorsque les conditions anatomiques le permettent.(135)

Il est toutefois recommandé d'administrer des corticoïdes ou des IgIV dans les jours précédant l'intervention chez les patients qui ont initialement

réagi positivement à ces traitements, afin de réduire le risque hémorragique.(139)

Les patients ayant subi une splénectomie, en particulier les enfants, sont à risque de développer des infections graves, notamment à **Streptococcus pneumoniae**, mais également à **Haemophilus influenzae** et aux méningocoques.(122) La vaccination contre **Streptococcus pneumoniae** et **Haemophilus influenzae** doit être effectuée de manière systématique, de préférence dans les 15 jours précédant la splénectomie.(140) Chez l'enfant, les pédiatres recommandent également une vaccination contre le méningocoque. De plus, il est conseillé d'instaurer une pénicillinothérapie, dont la durée n'est pas définie et qui peut s'étendre sur plusieurs années, voire être permanente pour certains patients.

Pour les patients âgés ou fragiles chez qui la splénectomie présente un risque de complications, des alternatives telles que l'irradiation splénique ou l'embolisation de l'artère splénique ont été envisagées. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider l'efficacité de ces approches thérapeutiques.(141,142)

En cas de succès initial, une rechute se produit dans environ 15 % des cas dans les mois suivant l'intervention, ou plus rarement plus tard. Cette rechute est parfois liée à la présence d'une rate accessoire laissée en place lors de l'intervention, qui peut devenir hyperplasique. Sa présence peut être suspectée par la détection de corps de Jolly sur les frottis sanguins et sera confirmée par des examens isotopiques et/ou une tomodensitométrie. L'ablation de la rate accessoire ne garantit pas toujours la correction de la thrombopénie.(107)

Le risque de thrombose après une splénectomie a été mal évalué. L'incidence réelle des complications thrombotiques reste incertaine, et la physiopathologie associée fait l'objet de débats, rendant impossible l'élaboration de mesures de prévention fondées sur des preuves solides. Une des hypothèses avancées pour expliquer l'augmentation du risque thrombotique après la splénectomie est la perte du rôle filtrant de la rate. Cela est soutenu par des études montrant une augmentation des microparticules circulantes d'origine plaquettaire et érythrocytaire, qui possèdent des propriétés pro-thrombotiques.(143)

Il est essentiel d'informer les patients et les médecins sur le risque potentiel de complications, en particulier d'infections, afin de les prévenir. Cela inclut l'éducation, l'antibiothérapie, les vaccinations courantes et l'importance de la recherche sur les vaccins.(144)

e. Le Rituximab :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal (anti-CD20) ciblant les lymphocytes B. Ce traitement permet d'obtenir des réponses immédiates dans près de 50 % des cas de PTI, même chez des patients ayant échoué à la splénectomie, avec un profil de tolérance apparemment satisfaisant. Cependant, des questions subsistent concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme du médicament, surtout en raison de rares infections mortelles à virus JC (John Cunningham virus) touchant le système nerveux central, rapportées dans d'autres maladies auto-immunes, mais uniquement chez des patients ayant reçu des traitements immunosuppresseurs lourds et prolongés.

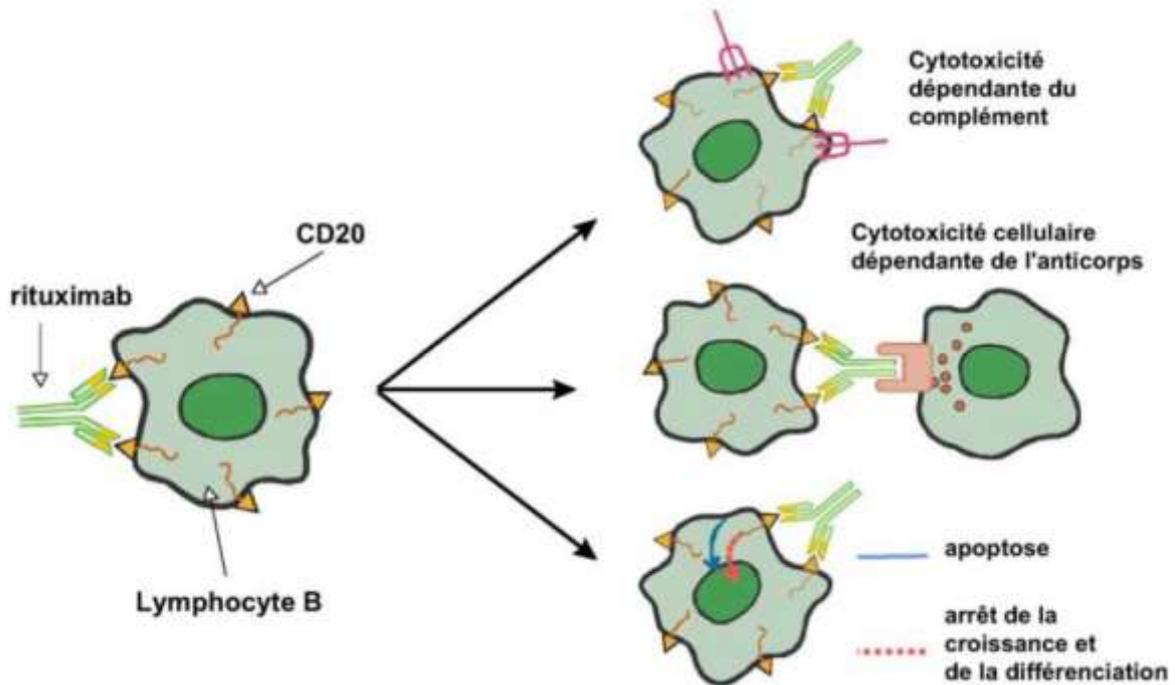


Figure 34: Mécanisme d'action du Rituximab (150)

Les effets indésirables connus du Rituximab comprennent :

- **Risque allergique** : Pendant l'administration, un risque rare mais potentiellement grave d'allergie nécessite une surveillance étroite pendant au moins 6 à 8 heures après la perfusion, surtout lors de la première injection. De plus, un risque rare de maladie sérique peut survenir après la perfusion.
- **Térogénicité** : Un risque non évalué de térogénicité implique la nécessité d'une contraception orale tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt. En l'absence de données précises sur les grossesses sous anti-CD20, des neutropénies et des hypogammaglobulinémies prolongées ont été signalées chez l'enfant. Les informations concernant la sécurité d'emploi du Rituximab chez les enfants sont limitées.

- **Risque infectieux** : Un risque infectieux difficile à quantifier nécessite un suivi prolongé après le traitement. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés lors de l'utilisation du Rituximab pour traiter des maladies auto-immunes (comme le lupus érythémateux disséminé et la vascularite).

Le schéma thérapeutique habituel consiste en 4 perfusions de 375 mg/m², administrées une fois par semaine pendant 4 semaines. Si le traitement est administré à un patient non splénectomisé, il est recommandé de le vacciner 2 semaines avant le traitement par anti-CD20 contre le pneumocoque (Pneumo23°), l'**Haemophilus influenzae** (Act HiB) et contre le méningocoque chez les jeunes patients, au cas où une splénectomie serait nécessaire ultérieurement. Avant de commencer le traitement par Rituximab, le médecin doit vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations actuelles relatives au bilan de vaccination. Toutes les vaccinations doivent être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de Rituximab. Si une vaccination avec un vaccin non vivant est nécessaire pendant le traitement, elle doit être effectuée au moins 4 semaines avant la prochaine perfusion de Rituximab. Les vaccins viraux vivants ne sont pas recommandés pendant le traitement par Rituximab ou en cas de déplétion en lymphocytes B.(145)

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

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI, notamment la découverte d'une production médullaire inadaptée de plaquettes, a conduit au développement de molécules destinées à stimuler la production médullaire de plaquettes.(118)

Cette production dépend principalement d'un facteur de croissance produit par le foie, la thrombopoïétine (TPO), qui agit en se liant à son récepteur MPL, présent à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes. Dans un premier temps, des molécules recombinantes imitant l'action de la TPO endogène ont été développées, mais cette voie de recherche a dû être abandonnée en raison du développement de thrombopénies sévères et prolongées chez des volontaires sains ayant reçu ces produits. Ces thrombopénies étaient liées à la formation d'anticorps anti-TPO, résultant d'une immunisation croisée entre les molécules recombinantes et la TPO endogène.(118)

Les laboratoires ont surmonté cet obstacle majeur en développant des peptides ou de petites molécules non peptidiques, sans aucune homologie de séquence avec la TPO endogène, qui agissent comme des agonistes du récepteur de la TPO.

Depuis leur introduction sur le marché en 2008, les **agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RAs)** ont transformé l'approche thérapeutique du **purpura thrombopénique immunologique (PTI)**. En se liant au récepteur de la thrombopoïétine et en modifiant sa conformation, ces molécules activent la voie **JAK2/STAT5**, entraînant une prolifération et une différenciation accrues des mégacaryocytes et de leurs précurseurs, ce qui augmente la production de plaquettes. L'efficacité des TPO-RAs dans le PTI réside principalement dans leur capacité à compenser la destruction accrue des plaquettes. Un effet immunomodulateur a également été observé chez les patients traités avec ces agents.

Actuellement, **trois TPO–RAs** sont approuvés pour le traitement du PTI :

1. **Romiplostim (Nplate®)** – un peptide.
2. **Eltrombopag (Revolade®)** – une petite molécule.
3. **Avatrombopag (Doptelet®)** – une autre petite molécule.
 évaluée dans des études randomisées contrôlées.

	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag
Type de molécule	Peptide	Petite molécule non peptidique	Petite molécule non peptidique
Site d'action au niveau récepteur de la TPO	Extra-cellulaire	Transmembranaire	Transmembranaire
Administration	Sous-cutanée, hebdomadaire	Orale, journalière	Orale, journalière
Considérations liées à l'administration	Capacité d'auto-injection	Prise décalée avec la nourriture contenant calcium – restrictions alimentaires	Prise pendant le repas Pas de restrictions alimentaires
Posologie	1-10µg/kg par semaine Ajustement hebdomadaire de 1µg/kg	25 -75 mg/jour Ajustement par 25 mg Dosage intermittent possible	20mg/semaine - 40mg/jour Ajustement par 20 mg
Indications	Adultes avec PTI primaire réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Pédiatrie: PTI primaire chronique	Adultes et enfants avec PTI primaire diagnostiqué > 6 mois, réfractaire aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Thrombocytopénie associée à l'hépatite C Anémie aplastique sévère	Adultes avec PTI primaire chronique, réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Périprocédure en cas de thrombocytopénie sévère chez les patients avec maladie chronique du foie

Tableau 19:caractéristiques des 3 TPO–RAS disponibles en 2021 (152)

Le romiplostim se compose de quatre copies identiques d'un même peptide, liées à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine (IgG1). Il se fixe sur la partie extra-membranaire du récepteur MPL, déclenchant une cascade de phosphorylation impliquant notamment la voie Jak/Stat, ce qui stimule la prolifération, la différenciation et la survie des cellules de la lignée

mégacaryocytaire. Ce traitement est administré par injection sous-cutanée hebdomadaire.

L'eltrombopag, en revanche, est une petite molécule non peptidique qui agit sur la portion transmembranaire du récepteur MPL, donc à un site différent de celui du romiplostim. Il se prend par voie orale, en une seule prise quotidienne, en dehors des repas.(118)

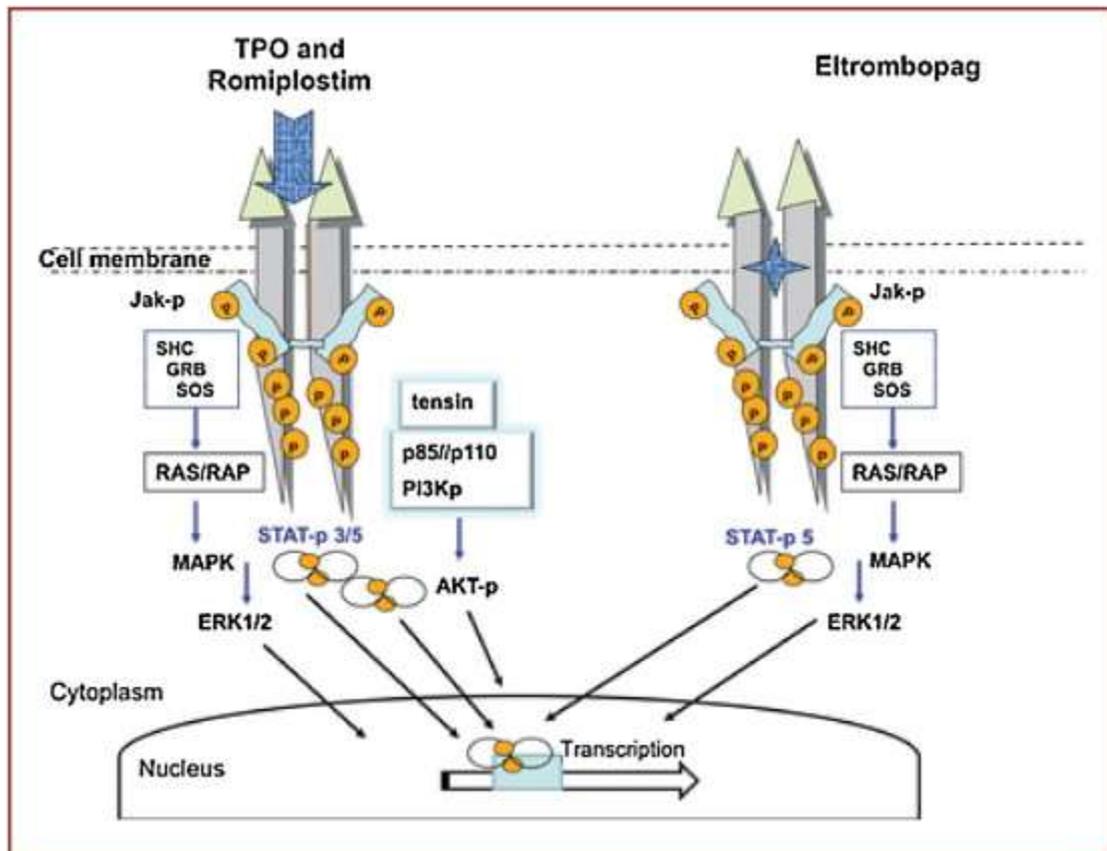


Figure 35: Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO(153)

Dans des études de phase III, ces deux molécules ont montré une efficacité globale comparable, avec un taux de réponse à court terme de l'ordre de 70 à 80 % et plus de 50 % de réponses prolongées et soutenues, selon des critères de réponse très rigoureux.(146,147)

Une étude menée en France sur 72 patients ayant reçu du romiplostim dans le cadre d'une ATU nominative, avant sa commercialisation, a confirmé

ces excellents résultats dans une population de patients non sélectionnés, incluant certains avec des comorbidités qui les auraient exclus des études pivotales initiales.(148)

En cas d'inefficacité ou d'intolérance à un des agonistes, une étude rétrospective française menée auprès d'une cinquantaine de patients montre qu'un changement de molécule est pertinent. Essayer un second agoniste après l'échec ou l'intolérance du premier présente une probabilité importante de succès.(149)

Chez certains patients, on observe parfois une fluctuation significative du nombre de plaquettes sous une dose stable de romiplostim ou d'eltrombopag. Cependant, chez les patients répondeurs, la réponse se maintient à moyen et long terme (avec un recul de plus de 5 ans pour certains sous romiplostim), sans indication de développement d'un phénomène de tachyphylaxie.(150)

Une étude de phase II a été réalisée auprès de 21 adultes atteints de PTI chronique avec une numération plaquettaire inférieure à 30 G/L. Dans cette étude, 17 patients ont reçu six injections de romiplostim à une dose fixe de 1 à 6 µg/kg, administrées à une semaine d'intervalle, tandis que 4 patients ont reçu un placebo. Après six semaines, 88 % des patients ayant reçu une dose de 1 µg/kg de romiplostim ont atteint une numération plaquettaire normale (entre 50 G/L et 450 G/L), contre 38 % chez ceux ayant reçu une dose de 3 µg/kg. Aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de l'étude. Ces résultats ont conduit à sélectionner la dose de 1 µg/kg du poids corporel comme dose initiale, administrée par injection sous-cutanée hebdomadaire.(151,152)

L'augmentation de la dose de romiplostim se fait progressivement par paliers de 1 µg/kg chaque semaine, jusqu'à ce que la numération plaquettaire du patient atteigne au moins 50 G/L. La numération plaquettaire doit être mesurée chaque semaine jusqu'à stabilisation (\geq 50 G/L pendant au moins 4 semaines consécutives à la même dose). Par la suite, le contrôle peut être réduit à une fréquence mensuelle. La dose hebdomadaire maximale de romiplostim est de 10 µg/kg.(152)

Le profil de tolérance du romiplostim et de l'eltrombopag est jugé satisfaisant à court et moyen terme. Toutefois, le romiplostim peut entraîner un risque de cytolyse hépatique, ce qui nécessite une surveillance des transaminases. Néanmoins, cette cytolyse est réversible après l'arrêt du traitement, et aucun cas d'hépatite grave n'a été signalé.

Une des préoccupations concernant l'utilisation de ces produits est le risque d'induire des thromboses, surtout chez les patients présentant de fortes fluctuations du nombre de plaquettes. Cependant, aucune différence significative n'a été observée en termes de risque thrombotique entre les patients traités par des agonistes du récepteur de la TPO et ceux recevant un traitement placebo.

Une autre préoccupation concerne le risque d'induire une myélofibrose. Des dépôts médullaires de réticuline, qui doivent être distingués de la fibrose collagène, ont été observés chez 3 à 4 % des patients traités, bien qu'un seul cas de fibrose collagène ait été rapporté. Dans la plupart des cas, ces dépôts de réticuline seraient réversibles après l'arrêt du traitement.(153)

Les effets secondaires fréquemment observés pour les deux molécules comprennent également des céphalées, des arthralgies, des douleurs au point

d'injection, de l'asthénie et de la rhinite, affectant entre 10 et 79 % des patients.(154)

En plus des incertitudes qui subsistent quant à la tolérance de ces produits sur le très long terme en cas d'utilisation prolongée, plusieurs facteurs limitent leur usage à grande échelle. Leur coût particulièrement élevé représente un frein majeur. De plus, leur effet est principalement « suspensif», la majorité des patients subissant une rechute du taux de plaquettes dans les dix jours suivant l'arrêt du traitement. Cependant, dans de rares cas, les agonistes de la TPO pourraient induire une « tolérance immunologique », favorisant ainsi une rémission durable de la maladie par l'expansion de populations de lymphocytes T régulateurs.(155)

En France, le romiplostim et l'eltrombopag ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique réfractaire aux autres thérapies, après échec de la splénectomie ou en cas de contre-indication à celle-ci.(118)

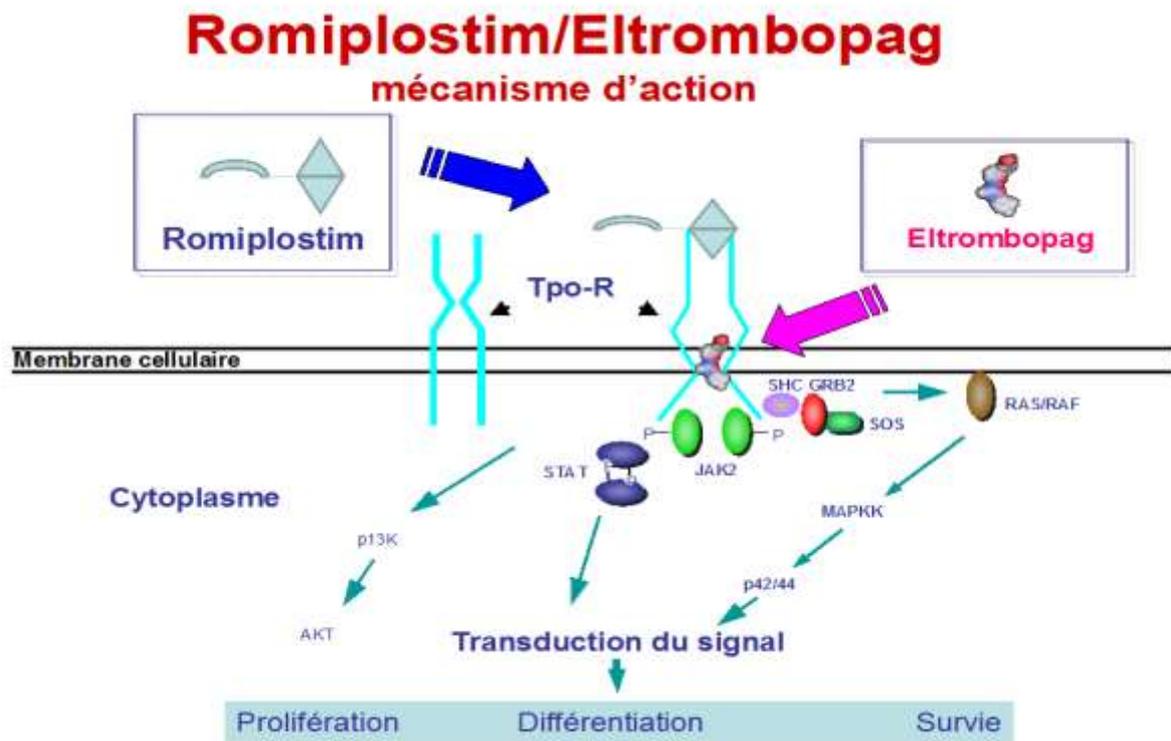


Figure: romiplostim/eltrombopag mécanisme d'action (12)

g. Le Danazol :

Le danazol est un agoniste des androgènes utilisé comme traitement de fond, souvent en solution temporaire avant une éventuelle splénectomie. Ce traitement est généralement plus efficace chez les personnes âgées et nécessite une administration prolongée (jusqu'à un an) pour évaluer son efficacité. La posologie est limitée à 400 mg par jour ou moins. Contre-indiqué en cas d'adénome ou de cancer de la prostate, le danazol présente une toxicité hépatique, et bien que son rôle carcinogène pour le foie ait été suspecté, il n'a pas été démontré. Il peut provoquer des effets de virilisation, particulièrement gênants chez l'enfant (y compris les jeunes garçons) et les jeunes femmes. Enfin, le danazol peut augmenter le risque d'accidents thrombotiques.(156)

h. La Dapsone :

La dapsone est un sulfamide antilépreux qui pourrait agir dans le cadre du purpura thrombopénique immunologique (PTI) en favorisant une diversion phagocytaire. Elle provoque en effet une hémolyse modérée, entraînant une augmentation de la phagocytose des globules rouges par les macrophages spléniques, ce qui bénéficie aux plaquettes recouvertes d'anticorps. Le délai d'action est généralement de 2 à 3 semaines. Comme le danazol, la dapsone peut servir de solution d'attente après l'échec d'un traitement de première ligne avant d'envisager une splénectomie. Cependant, tout comme le danazol, son efficacité est limitée chez les patients souffrant d'un PTI sévère réfractaire à la splénectomie. En cas de réponse positive, le maintien d'une faible dose peut parfois permettre d'obtenir des réponses prolongées.(157)

Ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD, qui touche environ 10 % des hommes afro-américains et 1 à 2 % des personnes d'origine méditerranéenne, ainsi qu'en cas d'intolérance connue aux sulfones. La posologie habituelle pour un adulte est d'un comprimé de 100 mg par jour. Le patient doit être informé des risques d'allergie associés à cette classe de médicaments, qui se manifestent généralement en début de traitement, nécessitant un arrêt immédiat en cas de fièvre, de prurit, d'éruption cutanée ou de sensation de malaise inhabituel.(157)

La surveillance biologique implique de vérifier l'éventuelle apparition d'une hémolyse significative et de surveiller les niveaux de transaminases. La ferritinémie doit également être mesurée régulièrement, car la dapsone contient du fer. De plus, un risque de méthémoglobinémie existe, ce qui peut inciter certaines équipes à effectuer une surveillance de ce paramètre.(157)

i. Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs montrent une efficacité chez environ 50 % des patients, mais cette efficacité est souvent liée à la poursuite du traitement. Ils agissent principalement en réduisant la production d'anticorps. En raison de leur potentiel oncogène et des risques d'infections associés à l'immunosuppression, leur utilisation dans le cadre du purpura thrombopénique immunologique (PTI) doit rester exceptionnelle, notamment chez les jeunes patients.(97,121)

Une exception peut être envisagée pour les alcaloïdes de la pervenche, qui, lorsqu'ils sont administrés sur une courte durée, sont généralement bien tolérés et peuvent parfois induire une rémission transitoire chez des patients résistants aux traitements de première ligne, tels que les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Cependant, leur utilisation comporte un risque de syndrome douloureux abdominal.(158,159)

Une rechute est très courante après l'arrêt du traitement, et la toxicité neurologique périphérique limite son utilisation à long terme, surtout chez les personnes âgées.(107)

L'azathioprine (Imurel®), à une posologie de 100 à 150 mg par jour, permet d'obtenir une réponse dans plus de 50 % des cas après plusieurs mois de traitement. Pour espérer une rémission durable, un traitement prolongé d'au moins 12 à 18 mois est nécessaire.(160)

Le cyclophosphamide (Endoxan®), administré par voie orale, est également efficace, mais il présente des effets secondaires potentiels plus graves, notamment un risque élevé de toxicité vésicale, d'aménorrhée définitive et, surtout, d'induction de néoplasies. L'administration mensuelle de

cyclophosphamide à forte dose pourrait permettre d'obtenir plus de 60 % de réponses complètes.

La ciclosporine a été décrite comme efficace dans plusieurs études, bien que portant sur de petits effectifs de patients. Son coût et sa toxicité potentielle, en particulier au niveau rénal, doivent limiter son utilisation aux cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévères.(161)

Des résultats intéressants ont également été rapportés avec le mycophénolate mofétil, dont le mode d'action est proche de celui de l'azathioprine (162)

Des polychimiothérapies contenant du cyclophosphamide ou l'association de plusieurs immunosuppresseurs ont été également proposées (163)

Leurs indications relèvent d'un avis spécialisé auprès du centre de référence ou du réseau de compétence.

j. Nouvelles molécules :

De nouvelles thérapies prometteuses ont récemment été développées ou sont en cours d'évaluation pour le traitement du **purpura thrombopénique immunologique (PTI)**.

- **Fostamatinib®**, un inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (Syk), a démontré son efficacité et sa sécurité d'utilisation sur plus de cinq ans chez des patients atteints de PTI chronique et multi-traité. Cette molécule a été récemment approuvée par l'**EMA** et la **FDA** pour le traitement du PTI.
- **Rilzabrutinib**, un inhibiteur potentiel de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), est actuellement en cours d'évaluation dans des études

cliniques et pourrait représenter une option thérapeutique prometteuse.

- De nouvelles stratégies émergent également, visant à inhiber la signalisation **FcγR** ou la voie classique du complément. Ces approches innovantes pourraient transformer la prise en charge du PTI dans un avenir proche.

Ces avancées offrent de nouvelles perspectives pour les patients réfractaires ou insuffisamment contrôlés par les traitements conventionnels.

k. L'autogreffe de la moelle osseuse :

L'autogreffe de moelle osseuse implique la collecte de cellules souches CD34+ suivie de l'administration de fortes doses de cyclophosphamide. Ces cellules souches sont ensuite réinjectées après la chimiothérapie. Selon de petites études, le taux d'efficacité de cette procédure est d'environ 45 %, bien qu'il existe un risque de complications infectieuses graves pouvant être fatales.(164)

l. La Transfusion des plaquettes :

Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans les situations les plus critiques, mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. Elles sont généralement combinées avec une corticothérapie intraveineuse et une perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pour arrêter un saignement majeur et menaçant. Il est important de noter que les plaquettes transfusées sont rapidement détruites en périphérie.(164)

m. Traitements adjuvants :

L'acide tranexamique

Cet agent hémostatique peut être bénéfique, notamment en cas de règles abondantes chez les patientes présentant une thrombopénie inférieure à 30 G/L. Pour les adultes, la posologie par voie orale varie de 2 à 4 g par 24 heures, à répartir en 2 ou 3 prises (ce qui correspond à 4 à 8 comprimés par jour). Pour les enfants, la dose recommandée est d'environ 20 mg/kg par jour.(119)

Minirin® (acétate de desmopressine)

Il permettrait de diminuer les saignements muqueux. Il est nécessaire d'avoir au préalable éliminé une maladie de Willebrand de type IIb (119)

10.3. Les indications thérapeutiques :

a. Abstention thérapeutique avec une surveillance biologique et clinique :

En présence d'une thrombopénie modérée (plaquettes > 30 G/L) et sans symptômes, les patients atteints de thrombopénie immune primaire (PTI) n'ont généralement pas besoin de traitement. Cependant, ce seuil peut être ajusté (à un niveau déterminé par le médecin spécialiste) dans les situations suivantes:

- En cas de comorbidité.
- Lors de l'utilisation de médicaments modifiant l'hémostase (tels que les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants).
- Chez les personnes âgées.
- Si un acte chirurgical est nécessaire.

- En fin de grossesse, dans le cadre de la préparation à l'accouchement.(119)

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

Tableau 20:Les recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes chirurgicaux (96)

b. Les indications pour un traitement au cours du PTI :(75,90)

Un traitement est envisagé dans les situations suivantes pour les patients atteints de thrombopénie immune primaire (PTI) :

- Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L, accompagné de saignements ou en cas de risque hémorragique.
- Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 50 G/L et que le patient prend des médicaments perturbant l'hémostase (comme des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants), ou présente une comorbidité, en particulier chez les personnes de plus de 60 ans.
- Avant toute intervention chirurgicale.
- En fin de grossesse, en préparation à l'accouchement.

c. Traitements de première ligne :(76)

Les traitements de première ligne visent à augmenter rapidement le nombre de plaquettes en cas de thrombopénie inférieure à 30 G/L, surtout en présence de saignements ou de risque hémorragique. Toutefois, ces traitements ont un effet temporaire et n'influencent pas l'évolution naturelle du thrombopénie immune primaire (PTI).

c .1. La corticothérapie :

Prédnisone : (la prednisolone doit être évitée en raison de sa biodisponibilité inférieure).

Les corticostéroïdes sont considérés comme le traitement de première ligne. Pour les adultes, la prédnisone est administrée à une dose de 1 mg/kg par jour pendant 2 à 3 semaines, avec la possibilité d'arrêter le traitement après quelques jours. Les corticostéroïdes sont généralement efficaces, avec un taux de réponse d'environ 70 %, mais cet effet est temporaire et n'affecte pas le cours de la maladie. Une corticothérapie prolongée doit être évitée en raison d'un risque élevé d'effets secondaires, sans bénéfice sur le pronostic à long terme. Ainsi, les corticostéroïdes sont rarement indiqués dans le PTI chronique, sauf pour augmenter temporairement le nombre de plaquettes lorsque la thrombopénie provoque des symptômes. L'administration de corticostéroïdes à long terme doit être réservée aux formes hémorragiques résistantes à d'autres traitements, en cherchant à établir la dose minimale efficace. Cette dose ne doit pas dépasser 0,15 mg/kg par jour. De plus, il n'est pas nécessaire de traiter préventivement l'ostéoporose liée aux corticostéroïdes si le traitement dure moins d'un mois.

Dexaméthasone per os :

La dexaméthasone peut être utilisée chez l'adulte à une dose de 40 mg par jour pendant 4 jours, et chez l'enfant, à raison de 10 mg/m² en deux prises par jour pendant 4 jours. Bien qu'elle ait été proposée comme alternative à la prédnisone, aucune étude n'a prouvé que ce schéma d'administration est supérieur.

Méthylprednisolone par voie veineuse :

La méthylprednisolone est administrée par voie intraveineuse en cas de syndrome hémorragique sévère, à une dose de 15 mg/kg par jour, généralement le jour 1, éventuellement le jour 2 et le jour 3. Elle montre une efficacité dans plus de 80 % des cas, mais cet effet est très temporaire. Il est donc recommandé de poursuivre le traitement par une cure de prédnisone à la dose de 1 mg/kg par jour pendant 21 jours.

c. 2. Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses chez l'adulte :

La perfusion d'immunoglobulines intraveineuses est réservée aux situations d'urgence hémorragique et est indiquée dans les cas suivants :

- Saignements importants chez un patient présentant une thrombopénie de novo.
- Traitement des accidents hémorragiques aigus graves chez des patients atteints de formes chroniques et connus pour être résistants aux corticostéroïdes.
- Préparation à une splénectomie ou à une intervention invasive chez un patient résistant aux corticostéroïdes.
- Contre-indications aux corticostéroïdes : diabète mal contrôlé, antécédents de troubles psychiatriques liés à l'utilisation de corticostéroïdes, ou infection active.

c.3. Perfusion intraveineuse d'Anti-D :

Peu utilisée en raison du manque de disponibilité du produit, ce traitement n'est utilisable que chez les patients qui sont Rhesus D(+), non anémiques et non splénectomisés(67)

d. Traitements d'urgence :

Les traitements d'urgence pour le PTI sont destinés aux patients qui nécessitent une augmentation rapide du nombre de plaquettes, notamment en cas de saignements mettant en danger le pronostic vital (comme ceux affectant le système nerveux central, le tube digestif ou les voies génito-urinaires) ou en préparation à une intervention chirurgicale urgente. Dans ces situations, les traitements de première ligne doivent être associés : il s'agit de perfusions d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et de corticostéroïdes à forte dose par voie intraveineuse, avec éventuellement l'ajout de traitement anti-D et de vincristine pour certains patients. Des transfusions de plaquettes doivent également être envisagées, accompagnées de mesures générales telles que :

- L'arrêt de tous les médicaments susceptibles de provoquer une thrombopénie.
- La suspension, dans la mesure du possible, des traitements antiagrégants ou anticoagulants.
- La surveillance et le contrôle de la pression artérielle.
- L'évitement des traumatismes et des procédures à risque (comme la pose d'une voie centrale ou le sondage urinaire).(90)

e. Traitement du PTI après 3 mois d'évolution :(75)

Les traitements de seconde ligne visent à maintenir un nombre de plaquettes supérieur à $30 \times 10^9 /L$, voire au-dessus de $50 \times 10^9 /L$, en particulier lorsque des traitements antiagrégants ou anticoagulants sont également administrés, ou chez les personnes âgées présentant des comorbidités. Un taux de plaquettes plus bas peut parfois être toléré, notamment chez les enfants et les jeunes adultes, tant qu'il n'y a pas de signes hémorragiques. Ceci est particulièrement pertinent si le patient a déjà montré une réponse positive à la corticothérapie, ce qui permet d'augmenter rapidement et temporairement le nombre de plaquettes en cas de saignement ou lors d'une intervention chirurgicale programmée.

Environ 10 % des patients atteints de PTI ne parviennent pas à atteindre une hémostase normale, malgré plusieurs lignes de traitement médical et une splénectomie. Dans ces cas, le pronostic peut être préoccupant, avec un risque de mortalité pouvant atteindre 10 %. Plusieurs options de traitement sont alors disponibles, et leur utilisation nécessite l'avis d'un spécialiste.

Les recommandations actuelles offrent un large éventail d'options thérapeutiques pour le PTI persistant ou chronique.

Des études populationnelles françaises récentes ont révélé une légère diminution du recours à la splénectomie, passant de 202 interventions en 2009 à 175 en 2012. Entre 2009 et 2011, le rituximab a été le traitement de deuxième ligne le plus fréquemment prescrit pour les adultes, indépendamment de leur âge. Par ailleurs, depuis leur commercialisation, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine se sont rapidement imposés

comme le troisième traitement non corticoïde le plus utilisé au cours de la première année suivant le diagnostic. (165)

f. Recommandations belges en 2021 : (166)

En 2021, la Société Belge d'Hématologie a publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Ces recommandations sont illustrées dans la Figure 17.

Le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) nouvellement diagnostiqué repose principalement sur l'administration de corticostéroïdes, utilisés seuls ou en association avec des immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Les corticostéroïdes sont prescrits à des doses adaptées et pour une durée limitée, afin de minimiser les effets secondaires potentiels associés à leur utilisation.

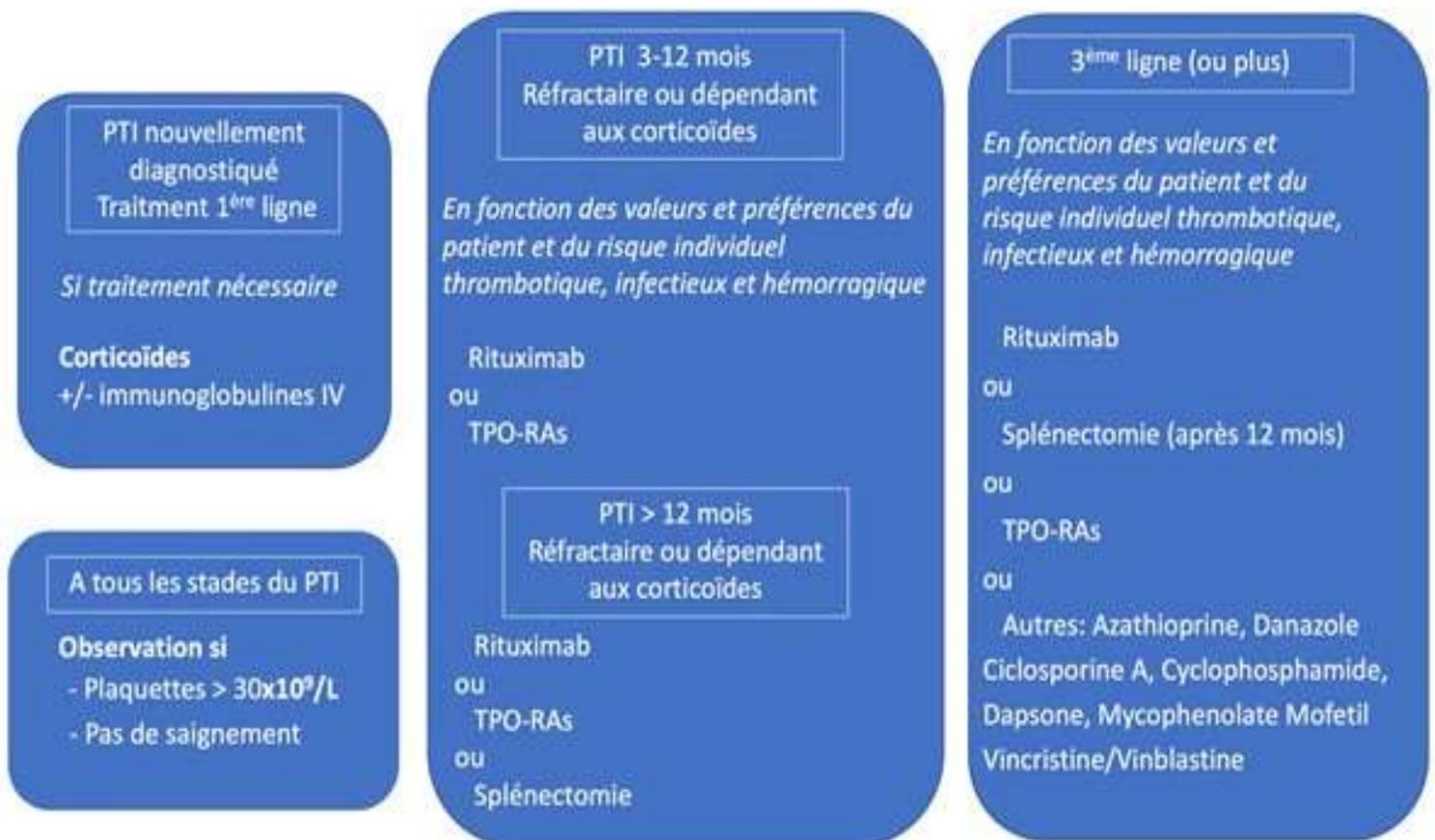


Figure 21: algorithme du traitement du PTI primaire selon les recommandations de la BHS en2021 (174)

orticostéroïdes*	Methylprednisolone	Dexaméthasone
Posologies	1 mg/kg/jour (max 80mg/j) pendant 1-2 semaines. Dégressif sur maximum 6 semaines si réponse. Dégression rapide (1 semaine) si pas de réponse. Poursuivre la dégression même si les plaquettes chutent. Pas de traitement au long cours.	20-40 mg/j pendant 4 jours, peut être répété toutes les 2-4 semaines, maximum 4 cycles.
*Peuvent être utilisés en cas de rechute en cas de réponse prolongée préalable.		
Corticostéroïdes*	Methylprednisolone	Dexaméthasone
Posologies	1 mg/kg/jour (max 80mg/j) pendant 1-2 semaines. Dégressif sur maximum 6 semaines si réponse. Dégression rapide (1 semaine) si pas de réponse. Poursuivre la dégression même si les plaquettes chutent. Pas de traitement au long cours.	20-40 mg/j pendant 4 jours, peut être répété toutes les 2-4 semaines, maximum 4 cycles.
*Peuvent être utilisés en cas de rechute en cas de réponse prolongée préalable.		

Tableau 22: schéma de corticothérapie pour le traitement du pti en belgique
(174)

Lignes ultérieures de traitement du PTI :

Pour les patients atteints de **PTI évoluant depuis plus de 3 mois** et présentant une résistance ou une dépendance aux corticostéroïdes, les lignes de traitement ultérieures doivent être **individualisées**, en tenant compte des valeurs, des préférences et des co-morbidités des patients.

- **TPO-RAs (Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine)** : Ces agents représentent l'option thérapeutique privilégiée pour les

patients souhaitant une réponse plaquettaire durable, tout en évitant une chirurgie, et présentant un risque thrombotique acceptable.

- **Rituximab** : Ce traitement est une bonne alternative pour les patients désirant éviter un traitement à long terme, une chirurgie, et présentant un risque infectieux acceptable.
- **Splénectomie** :
 - Elle est réservée aux patients présentant une tendance grave aux saignements.
 - Il est recommandé de différer la procédure d'au moins **12 mois après le diagnostic**, car une rémission spontanée peut survenir pendant cette période.
 - Les meilleures réponses et les taux de complications les plus faibles sont observés chez les patients de moins de 60 ans.
 - Elle constitue l'option thérapeutique idéale pour les patients préférant une réponse plaquettaire durable sans recours aux traitements médicamenteux à long terme.
- **Autres traitements médicaux** : Pour les patients réfractaires aux TPO-RAs, au Rituximab et/ou à la splénectomie, d'autres options peuvent être envisagées, notamment :
 - **Azathioprine**
 - **Cyclophosphamide**
 - **Ciclosporine A**
 - **Danazol**
 - **Dapsone**
 - **Mycophénolate mofétil**

- **Vincristine/Vinblastine**

Ces approches doivent être adaptées à chaque patient pour optimiser l'efficacité tout en minimisant les risques associés

11. Suivi du PTI :

11.1. Objectifs :

- Évaluer l'évolution de la maladie, qu'il s'agisse d'une rémission, d'une aggravation ou d'une progression, et veiller au maintien de la rémission.
- Détecter et traiter rapidement les complications infectieuses, les échecs thérapeutiques, les éventuelles rechutes, ainsi que l'émergence d'autres maladies auto-immunes.
- Réduire et gérer précocement les séquelles et complications, qu'elles soient immédiates ou à long terme, liées au PTI et aux maladies immunologiques associées ou aux traitements reçus.
- Atténuer les conséquences psychologiques de la maladie, ainsi que ses impacts sur la dynamique familiale et les aspects socioprofessionnels.(90)

11.2. Rythme et contenu des consultations :

La fréquence des consultations de suivi doit être ajustée en fonction de l'état clinique du patient. Pour les patients stables, qu'ils soient sous traitement ou non (avec un nombre de plaquettes supérieur à 30 G/L), une surveillance alternée entre le médecin spécialiste et le médecin traitant peut être envisagée tous les 2 à 3 mois.

11.3. Surveillance paraclinique :

La fréquence des hémogrammes dépend du contexte clinique, de la gravité de la thrombopénie et de la présence de signes hémorragiques. Elle peut varier d'une surveillance très rapprochée, pouvant aller jusqu'à 1 à 2 fois par semaine en période d'instabilité pour évaluer l'efficacité d'un traitement nouvellement instauré chez un patient présentant une thrombopénie sévère et symptomatique, à une numération tous les 6 mois pour les patients asymptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable.

Dans tous les cas, il est essentiel d'informer le patient de la nécessité de réaliser une numération formule sanguine (NFS) en cas de saignement ou avant toute intervention invasive (telles que les actes endoscopiques, les interventions chirurgicales, les soins dentaires nécessitant une extraction, ou les injections intramusculaires), et de lui recommander de discuter des résultats de cette NFS avec un médecin familiarisé avec sa pathologie.

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

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

**Tableau 23. Surveillance post-thérapeutique des médicaments au cours du
PTI(167)**

12. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie: (90)

L'éducation thérapeutique englobe un ensemble d'activités visant à aider le patient et son entourage à comprendre la maladie ainsi que les traitements, à participer aux soins, à gérer leur état de santé et à favoriser, dans la mesure du possible, un retour à une vie normale. Elle inclut des informations sur des précautions simples pouvant prévenir des saignements graves.

Parmi ces précautions, on peut citer :

- Les activités sportives à risque de traumatisme sont déconseillées, mais il est important de préciser que toutes les activités sportives ne sont pas interdites chez l'enfant. Il est essentiel de maintenir un mode de vie le plus normal possible, tout en respectant certaines précautions, comme le port d'un casque lors de la pratique du vélo.
- Il est conseillé de ne pas prendre d'aspirine, ni de médicaments contenant de l'aspirine, sauf en cas d'indication cardiovasculaire clairement établie, après une évaluation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également déconseillée. En revanche, le paracétamol peut être utilisé sans risque en cas de douleur.
- De manière générale, le patient doit informer son médecin de la présence d'un PTI avant de commencer tout nouveau traitement médicamenteux.
- Le brossage des dents doit être fait avec prudence, et les soins dentaires doivent être réalisés avec des mesures spécifiques lorsque la thrombopénie est sévère. Les extractions dentaires sont interdites.

- Les injections intramusculaires sont à proscrire.
- Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste. La vaccination contre le pneumocoque est fortement recommandée, en particulier pour les patients splénectomisés, et doit être réalisée avec le vaccin Prevenar13 suivi, deux mois plus tard, par le vaccin Pneumo23®, en respectant l'ordre et le délai d'administration. La vaccination antigrippale est également fortement conseillée pour les adultes, notamment en cas de splénectomie. Les vaccinations contre *Hæmophilus influenzae* et le méningocoque sont également recommandées pour les patients splénectomisés. Chez les enfants, le calendrier vaccinal doit être suivi autant que possible, en concertation avec le médecin spécialiste.
- Il est conseillé d'éviter une consommation excessive d'alcool.
- Une consultation avec le médecin spécialiste est recommandée si une grossesse est envisagée.
- Le patient doit informer le médecin spécialiste de l'utilisation de contraceptifs afin d'obtenir la solution la plus appropriée à chaque situation. De plus, il est important que le patient reconnaisse les signes avant-coureurs d'une hémorragie grave nécessitant une consultation spécialisée en urgence, tels que : purpura important et extensif, saignements fréquents du nez, saignements spontanés des gencives, présence de sang dans les selles ou les urines, céphalées ou douleurs abdominales anormales par leur intensité ou leur durée, règles excessivement abondantes, surtout en présence de caillots,

hématomes importants après des traumatismes mineurs, malaises
ou accès de pâleur.

II. Deuxième partie : Discussion des résultats :

À travers le travail que nous avons effectué, nous avons constaté que le diagnostic du PTI est le résultat d'une activité multidisciplinaire au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Cette démarche implique à la fois les cliniciens et les biologistes hématologues.

1. Sur le plan épidémiologique :

a. Sexe :

Dans notre étude, nous avons observé une prédominance masculine avec un **sexe ratio (H/F) de 2**. Ce résultat est à comparer à plusieurs études, notamment :

- Celle menée par le **Dr Emmanuel Andres** à l'hôpital universitaire de Strasbourg, en France ; (168)
- Celle réalisée par le **Dr Yassine Jaouhari** à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech ;(169)
- Celle du **Dr Kouhen** au CHU de Fès ;(170)
- L'étude menée par **Frederiksen et Schmidt** au Danemark ;(171)
- Enfin, l'étude du **Dr Kubrusly** réalisée au Brésil.(172)

Notre étude présente des résultats contradictoires par rapport aux données généralement rapportées dans la littérature, où le PTI est décrit comme une pathologie affectant les deux sexes avec une prédominance féminine. Cependant, il convient de relativiser ces résultats en raison du **nombre limité de patients inclus** dans notre étude, qui est nettement inférieur à celui des autres études comparatives. (168-174) .

b. Age :

L'âge médian au moment du diagnostic est de 46,9 ans. Il en est de même dans la série du Dr. Yassine Jaouhari réalisée à Marrakech. Dans la littérature, il est de 56,4 ans (64).

Les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans ont été les plus touchés dans notre étude. Il en est de même dans les séries de Marrakech, Rabat, ainsi que celles de Fès et Meknès (Dr. Yassine Jaouhari, Dr. Kouhen). Dans la littérature, les tranches d'âge les plus touchées sont celles de plus de 60 ans et celles entre 1 et 5 ans (173,175).

	Série de FREDERIKSEN Et SCHMIDT(171)	Série de Dr. YASSINE JAOUHARI (174)	Série de Dr. KOUHEN(170)	Série de Dr. EMMANUEL ANDRES(168)	Série de Kubrusly (172)	Notresérie
Effectif	221	23	61	225	187	12
Age moyen (ans)	56.4	46.8	43	44	41	46.9
Sexeratio (F/H)	1.7	1.5	1.7	2	4.7	0.5

Tableau 24. Comparaison de l'âge moyen et du sexe ratio entre différentes séries de la littérature

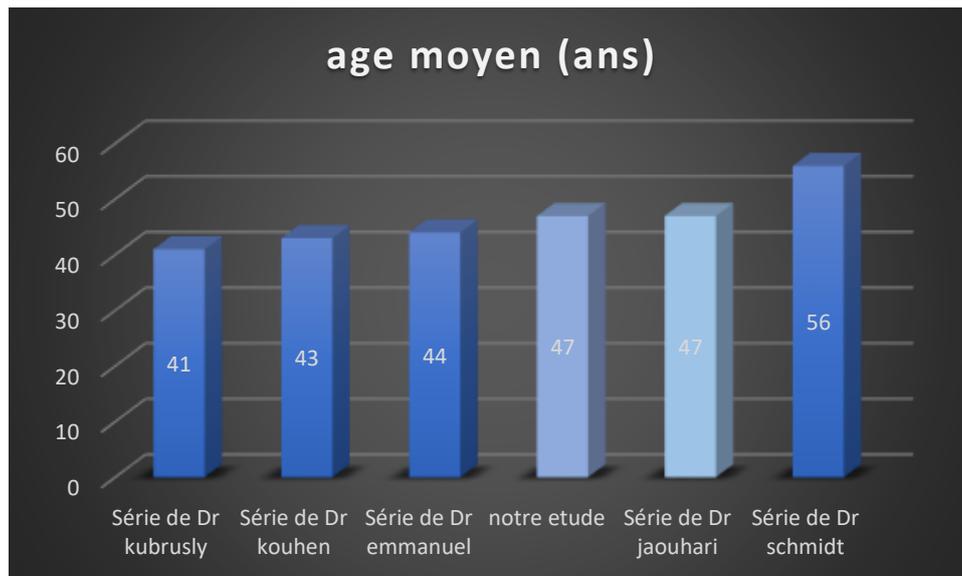


Figure 36. Comparaison de l'âge moyen entre différentes séries de la littérature

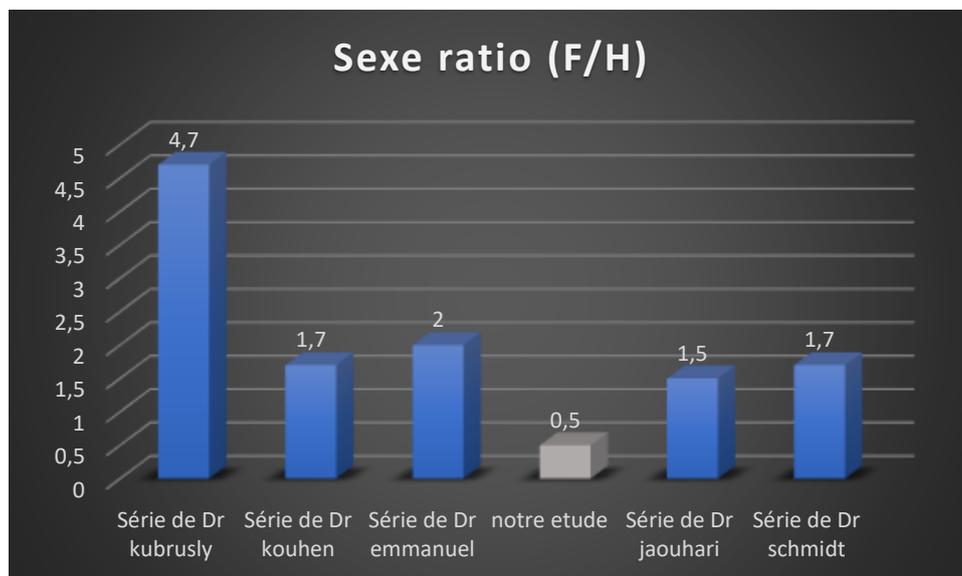


Figure 37. Comparaison du ratio des sexes (F/H) entre différentes séries de la littérature.

2. Sur le plan clinique :

a. Circonstance de découverte :

Dans notre étude, le mode de révélation de la maladie était le syndrome hémorragique chez 11 patients (91.66 %). Il a été retrouvé chez 82% des patients dans la série de Dr. KOUHEN et chez 68% des patients dans la série de Dr. BENABDEJLIL et chez 78 % dans la série de Dr Jaouhara.

Séries Mode de Révélation	Série de McMaster ITP- Registry (176)	Série de Dr. KOUHEN(174)	Série de Dr jaouhary(169)	Notre série
Découverte fortuite	49.1 %	18 %	21.74 %	8%
Syndrome hémorragique	50.9 %	82 %	78.26 %	91.66 %
- Saignement cutané	62 %	60.7 %	65 %	91.66 %
- Saignement muqueux	45 %	58.8 %	35 %	16.66 %
- Saignement viscéral	21.3 %	11.6 %	22 %	8.33 %

Tableau 25: Tableau comparatif (Signes cliniques) entre les différentes séries

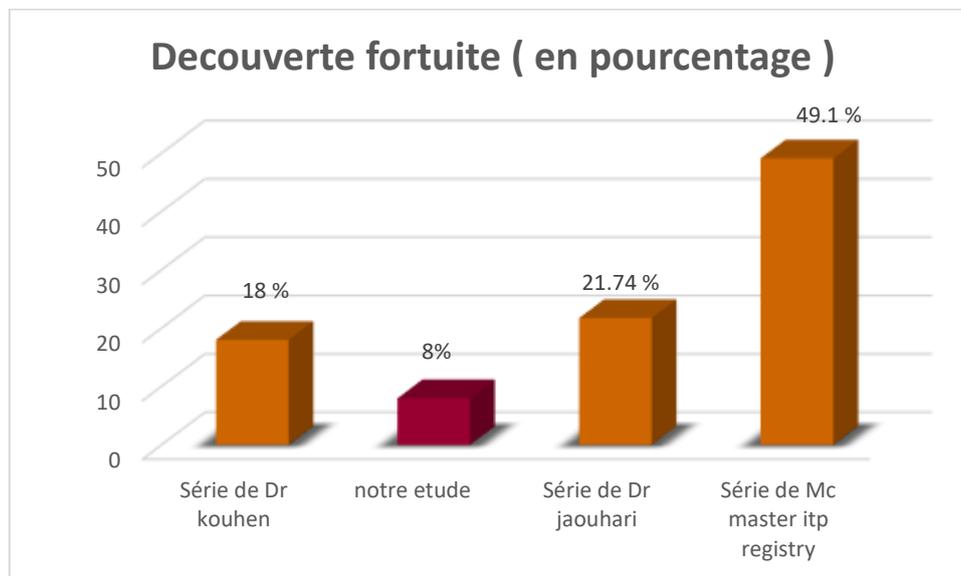


Figure 38. La découverte fortuite en pourcentage selon différentes séries de la littérature.

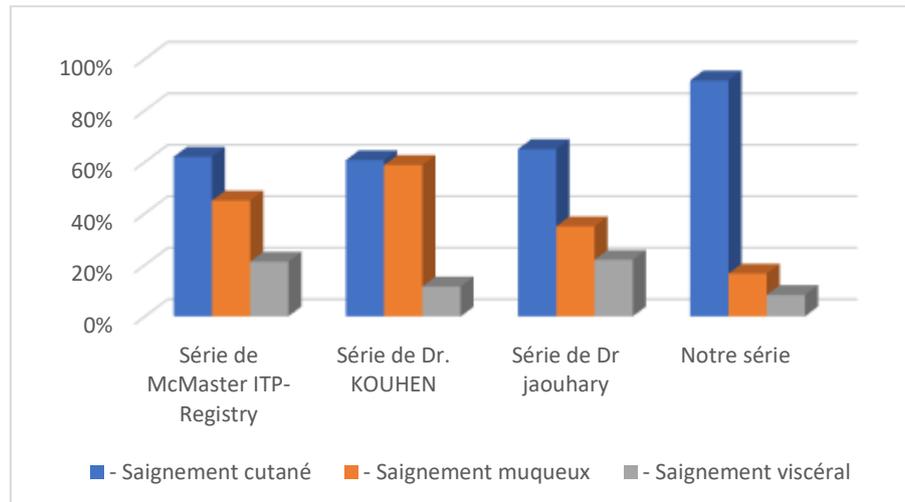


Figure 39. Comparaison du syndrome hémorragique, en pourcentage, entre les différentes séries de la littérature.

b. PTI est covid 19 :

Durant les **2 ans et 7 mois** correspondant à la période de la pandémie de COVID-19, nous avons recensé **3 hospitalisations** pour PTI. En comparaison, au cours des **2 ans et 5 mois** en dehors de la période de la pandémie (avant et après celle-ci), **9 hospitalisations** pour PTI ont été enregistrées. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des contraintes spécifiques liées à la pandémie, qui ont vraisemblablement sous-estimé le nombre réel d'hospitalisations pour PTI.

En effet, plusieurs facteurs ont limité l'accès aux soins durant cette période :

- **Confinement strict** : restrictions de déplacement empêchant les patients de se rendre à l'hôpital.
- **Difficultés de transport** : réduction ou suspension des services de transport public, compliquant davantage l'accès aux structures de santé.

- **Réticence des patients** : peur de contracter le COVID-19 en milieu hospitalier, dissuadant certains patients de consulter ou de se faire hospitaliser.
- **Hospitalisation des cas de PTI liés au COVID-19 en réanimation** : ces cas, souvent graves, ont été pris en charge dans des unités dédiées au COVID-19 et non dans le service de médecine interne.
- **Réduction des consultations médicales** : diminution des consultations de routine et des admissions programmées pour des raisons non urgentes, retardant potentiellement le diagnostic ou la prise en charge du PTI.

Ainsi, ces contraintes ont probablement conduit à une sous-estimation du nombre d'hospitalisations pour PTI dans notre service pendant la pandémie, rendant difficile une comparaison directe avec les périodes hors COVID-19.

En comparaison avec l'étude réalisée en Italie, la prévalence de la thrombocytopénie immunitaire (PTI) dans le contexte du COVID-19 a mis en évidence une interaction significative entre ces deux pathologies. Les résultats montrent que(113) :

- **30 % des nouveaux cas de PTI** recensés entre février 2020 et janvier 2022 étaient liés à une infection ou à une vaccination contre le COVID-19.
- Parmi les **382 patients atteints de PTI avant la pandémie**, **18,1 %** ont présenté une récurrence, dont **52,2 %** étaient attribuées à une infection ou une vaccination contre le COVID-19.

- **18,3 % des patients atteints de PTI** ont contracté le COVID-19, et parmi eux, **9,9 %** ont développé une forme sévère, avec un risque accru chez les patients non vaccinés ($p < 0,001$).

Ces résultats confirment une forte association entre le PTI et le COVID-19, soulignant l'impact significatif de la pandémie sur l'incidence, les récurrences et la gravité de cette pathologie.

3. Sur le plan paraclinique :

3.1. Hémogramme :

a. Hémoglobine :

Une anémie a été retrouvée chez 2 cas (16,66 %). Un cas présentait une anémie hypochrome microcytaire, probablement en rapport avec l'ancienneté du saignement ayant engendré une carence martiale. L'autre cas (8,33 %) présentait une anémie normochrome normocytaire hémolytique auto-immune dans le cadre d'un syndrome d'Evans.

En comparant avec Dr Jaouhari Une anémie a été retrouvée chez 47.82% ; 82% d'eux avaient une anémie hypochrome microcytaire, et 18 % avaient une anémie normochrome normocytaire.

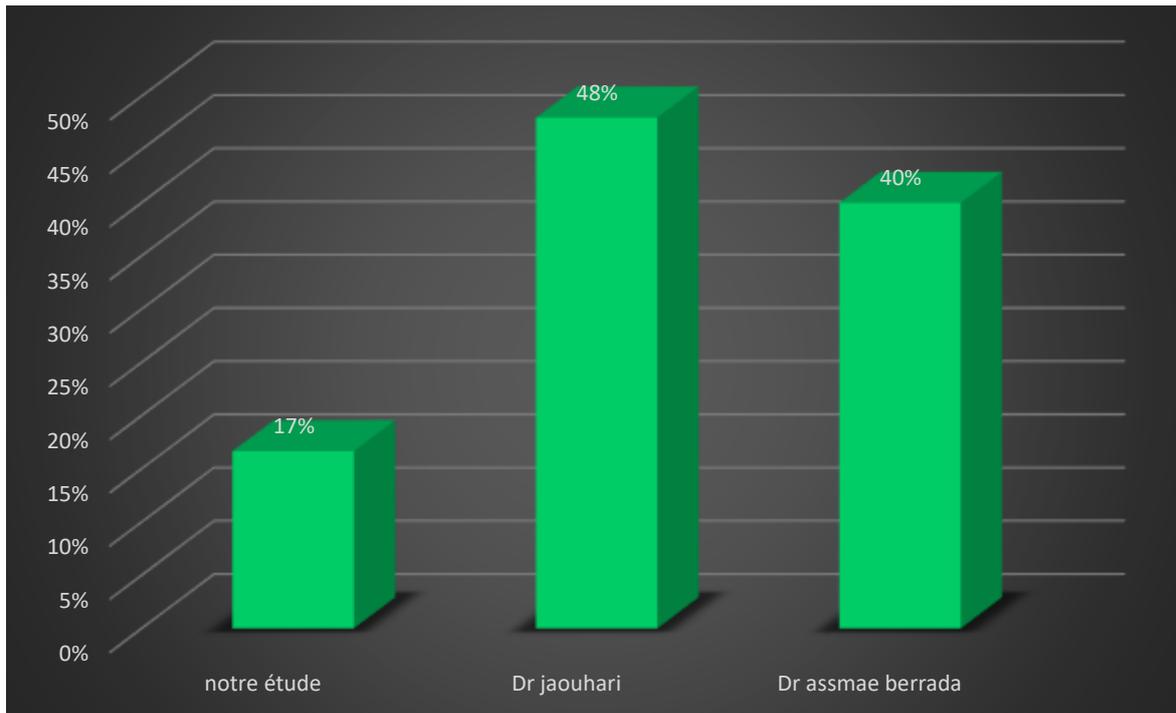


Figure 40. Comparaison des pourcentages d'anémie entre différentes séries de la littérature.

b. Les plaquettes :

Tous nos patients (100%) ont présenté une thrombopénie, le chiffre de plaquettes est compris entre 3 G/L et 47 G/L.

La valeur médiane de la thrombopénie est de 15 G/L. le tableau suivant compare les données de notre étude avec les données de la littérature (CARMEN multicenter prospective cohort)[95], et avec les séries de Dr.BENABDEJLIL et Dr. KOUHEN

	Série de CARMEN multicenter(67)	Série de Dr BENABDEJLIL(177)	Série de Dr. KOUHEN(174)	Notre série
Valeur minimale des plaquettes (G/L)	1	2	1	3
Valeur maximale des plaquettes (G/L)	126	82	70	47
Valeur médiane des plaquettes (G/L)	17	9	18	15

Tableau 26:Tableau comparatif (chiffre de plaquettes) entre les différentes séries.

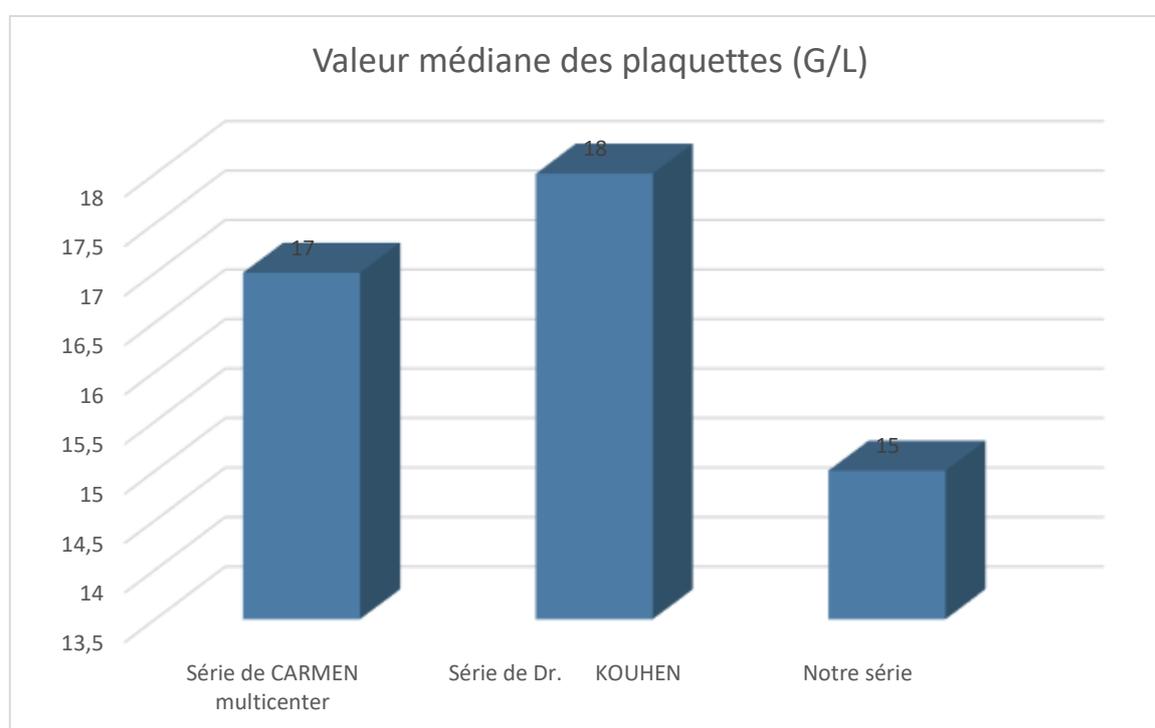


Figure 41. Comparaison de la valeur médiane des plaquettes en G/L entre différentes séries de la littérature

b.1. Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :

11 cas ont présenté un syndrome hémorragique, 100% d'eux ont une thrombopénie < à 50 G/l.

3.2. Frottis sanguin et bilan d'hémostase :

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

3.3. Myélogramme :

Dans notre série, 6 patients ((50 %) des cas) ont bénéficié d'un myélogramme pour diverses indications :

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

Le myélogramme a révélé une moelle normale, riche en mégacaryocytes, dans **100 % des cas** aussi bien dans notre étude que dans les séries rapportées par le **Dr. Benabdejlil**. En comparaison, dans la série du **Pr. Jubelirer** de la *West Virginia University School of Medicine* (80), un myélogramme normal a été observé dans **95 % des cas**. (Tableau)

	Série de Pr. JUBELIRER [112]	Série de Dr. jaouhary(169)	Série de Dr. BENABDEJLIL(177)	Notre série
Effectif total	86	11	32	12
Résultat normal du myélogramme (%)	95 %	91 %	100 %	100 %
Résultat anormal du myélogramme (%)	5 %	9 %	0%	0 %

Tableau 27:Tableau comparatif (Résultats du myélogramme) entre les différentes séries.

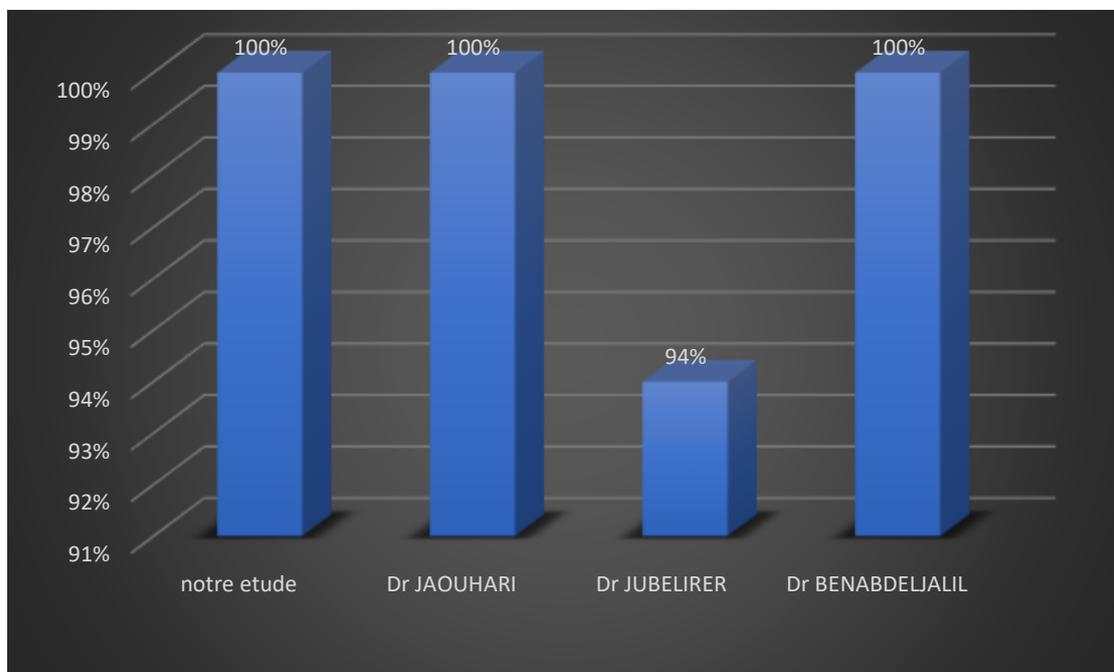


Figure 42. Comparaison des résultats du myélogramme entre les différentes séries de la littérature.

4. Traitement et évolution :

Dans notre étude, tous nos patients ont été traités par corticostéroïdes en 1^{ère} intention, il est de même dans la série de Dr. KOUHEN et dans la série de Dr. Jaouhari.

Une réponse est survenue chez 75 %. Il s'agit d'une réponse complète chez 42 % des cas, et d'une réponse partielle chez 58 % des cas. Dans la littérature, la corticothérapie permet une normalisation du chiffre des plaquettes dans 60% des cas (107).

Une rechute est survenue chez 44 % des patients répondeurs (4 cas), dans la littérature la rechute survient chez 70 % des patients répondeurs (124,127) .

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

La reprise de la corticothérapie après échec ou rechute n'a pas montré de bons résultats comme ce qui est décrit dans la littérature (125).

Le recours à la splénectomie était chez un seul malade (8.33 % de nos patients) avec une réponse partielle. Ce chiffre est comparable aux données de la littérature où on rapporte que la splénectomie est efficace chez 65% des patients atteints de PTI [180].

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

	Série d'International ITP-Registry[249]	Série de Dr. KOUHEN[242]	Notre série
Corticoïdes	78 %	100 %	100 %
- Réponse complète	48 %	54.5 %	35 %
- Réponse partielle	31 %	19.5 %	40 %
- Echec	16 %	26 %	25%
- Rechute	-	18 %	44 %
Immunoglobulines IV	24 %	-	33 %
- Réponse complète	20 %	-	25 %
- Réponse partielle	29 %	-	25 %
- Echec	49 %	-	50 %
- Rechute	-	-	-
Splénectomie	7 %	9.8 %	8.33 %
- Réponse complète	52 %	80 %	0 %
- Réponse partielle	27 %	0 %	100 %
- Echec	21 %	20 %	0 %
- Rechute	-	20 %	0 %
Rituximab	20 %	17.64 %	25 %
- Réponse complète	50 %	55.5 %	33.3 %
- Réponse partielle	31 %	11.1 %	0 %
- Echec	19 %	33.3 %	66.66 %
- Rechute	-	11.11 %	-
Eltrombopag	2 %	-	8.33%
- Réponse complète	75 %	-	0%
- Réponse partielle	25 %	-	0%
- Echec	0 %	-	100%
- Rechute	-	-	-

Tableau 28: Tableau comparatif (Traitement) entre les différentes séries.

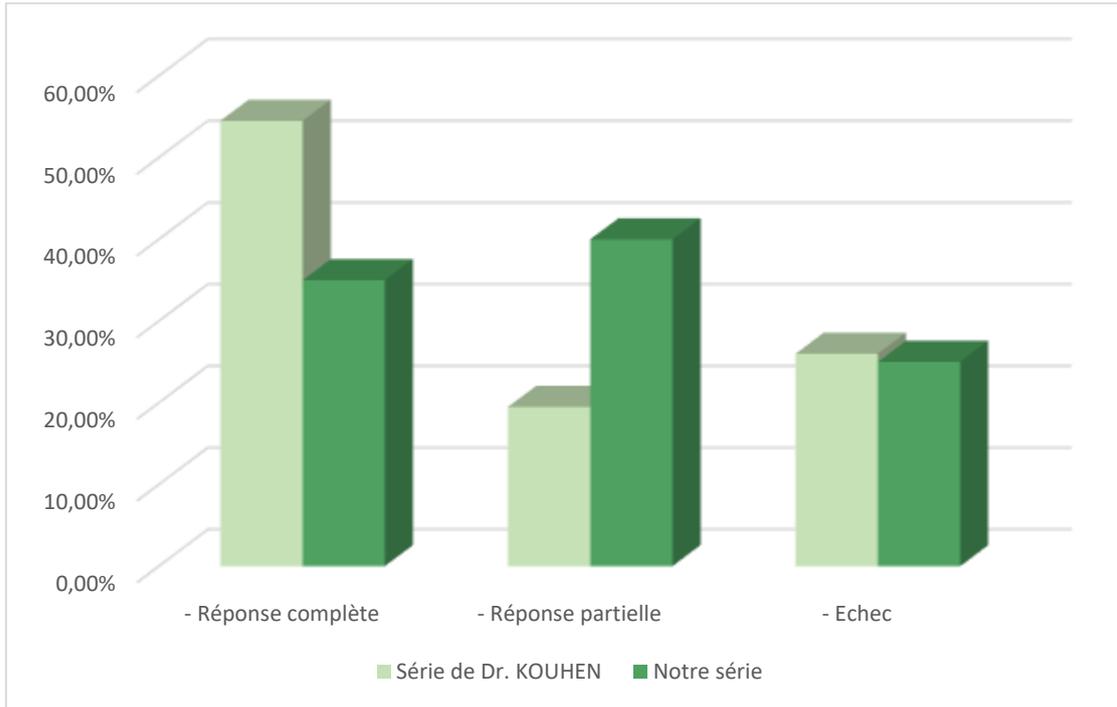


Figure 43. Comparaison de la réponse à la corticothérapie en première intention entre les différentes séries de la littérature.

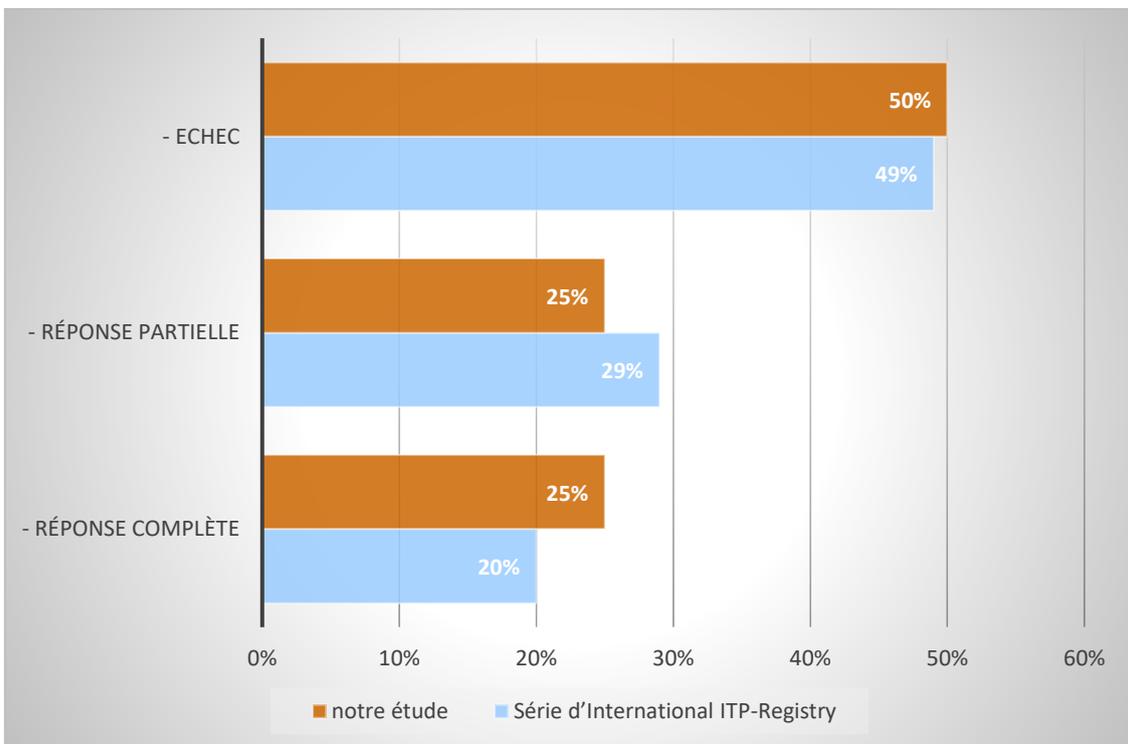


Figure 44. Comparaison de la réponse aux immunoglobulines (IV) entre les différentes séries de la littérature.

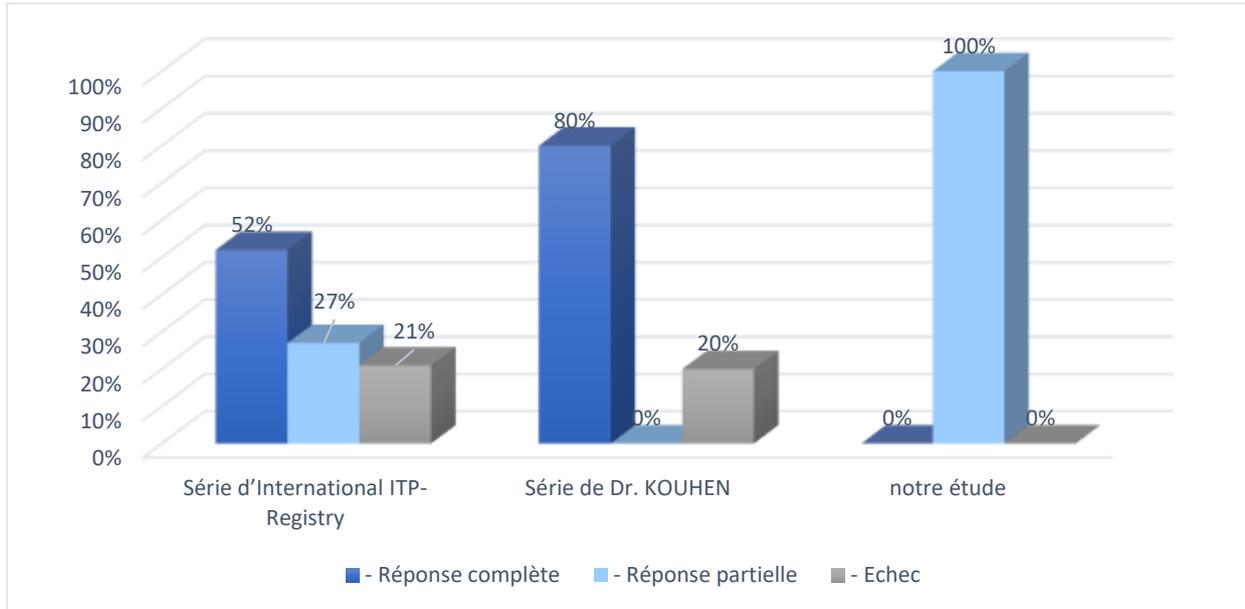


Figure 45. Comparaison de la réponse à splénectomie entre les différentes séries de la littérature.

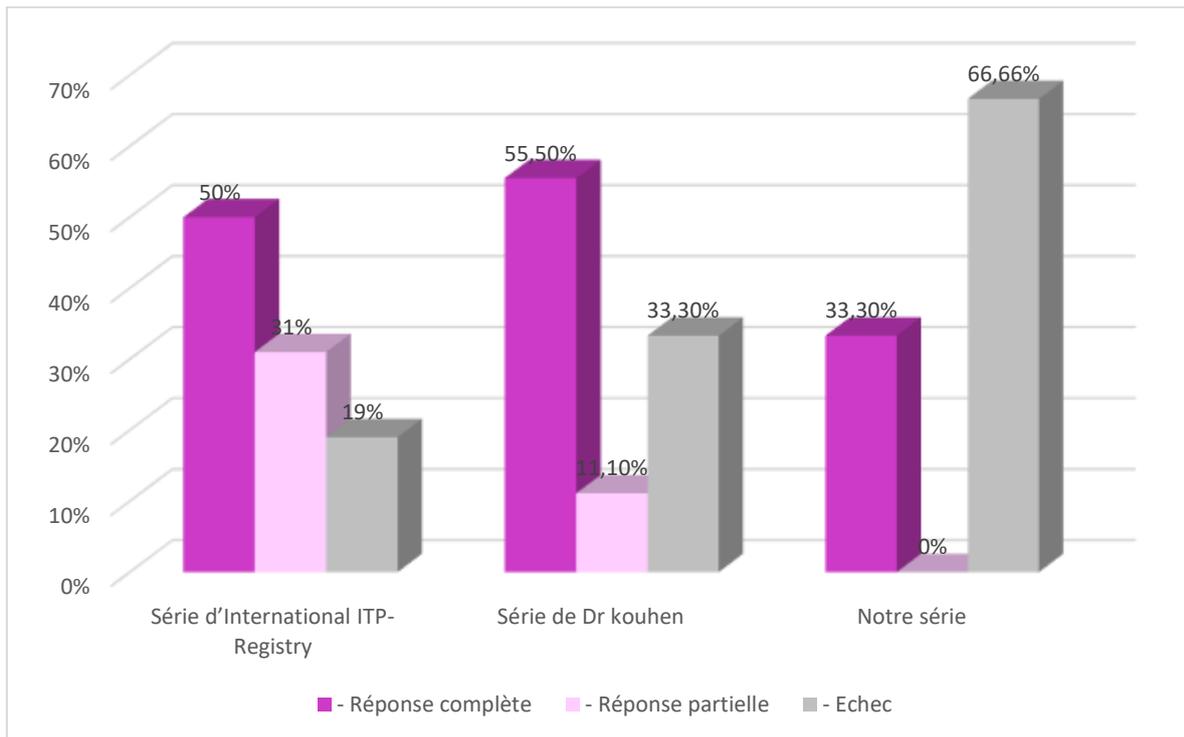


Figure 46. Comparaison de la réponse au rituximab entre les différentes séries de la littérature.

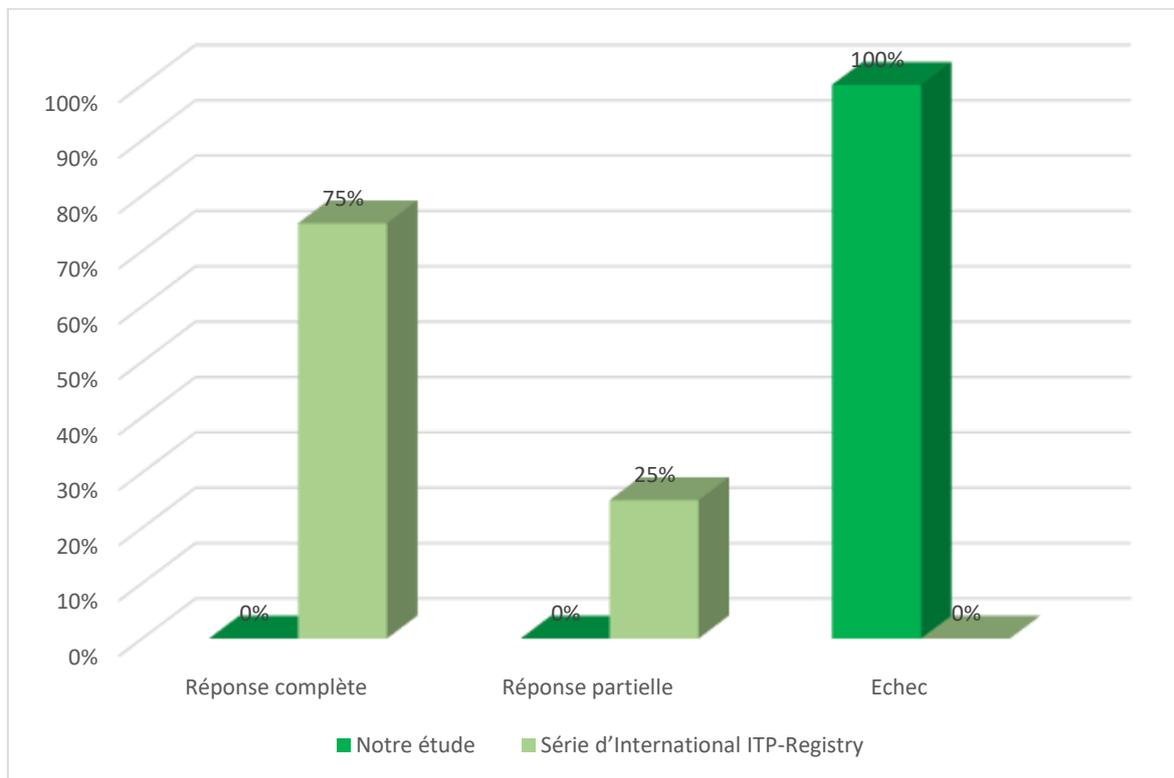


Figure 47. Comparaison de la réponse à l'Eltrombopag entre les différentes séries de la littérature.

CONCLUSION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la cytopénie auto-immune la plus fréquente chez l'adulte. Son diagnostic, qui repose sur un processus d'élimination, continue de poser des défis, notamment sur le plan thérapeutique.

La manifestation clinique principale du PTI est constituée de saignements cutanéomuqueux, tandis que les hémorragies sévères restent rares. À ce jour, aucun examen paraclinique spécifique ne permet de confirmer le diagnostic de PTI. Bien que généralement bénigne, cette maladie peut engager le pronostic vital dans certaines situations.

Les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses constituent les traitements de première ligne dans les formes sévères. Pour le PTI chronique, la splénectomie reste le traitement de référence. Cependant, au cours des dernières années, des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie, plus complexe et hétérogène qu'on ne l'imaginait auparavant, ont permis d'améliorer la prise en charge du PTI.

Ces progrès ont conduit au développement de nouvelles options thérapeutiques, telles que les anticorps anti-CD20 et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO), qui ont transformé la gestion des patients, notamment ceux atteints de formes chroniques sévères. Ces traitements ont également permis de réduire considérablement le recours à la splénectomie. Toutefois, leur coût élevé limite leur accessibilité.

Dans ce contexte, il est essentiel de mener des études multicentriques à l'échelle nationale pour élaborer un référentiel thérapeutique marocain unifié. Une telle démarche pourrait non seulement standardiser les protocoles de prise en charge, mais aussi évaluer l'intérêt médico-économique et la

sécurité à long terme de ces traitements innovants lorsqu'ils sont utilisés sur de longues périodes.

Notre étude rétrospective a permis d'éclairer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du PTI. Cependant, elle présente certaines limites :

- Son caractère rétrospectif.
- La taille restreinte de l'échantillon de patients recrutés.
- L'absence d'accès aux traitements innovants

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

Introduction et objectifs :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la cytopénie autoimmune la plus fréquente de l'adulte. Il est défini par une thrombopénie inférieure à $100.000/mm^3$ en l'absence de toute autre cause et/ou maladie associée.

Le traitement du PTI est difficile en raison de la fréquence des rechutes. Les lignes thérapeutiques utilisées comprennent essentiellement : les corticoïdes, la splénectomie, les AC anti-CD20 et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. Le but de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du PTI.

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 12 patients pris en charge dans le service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sur une période de 5 ans allant de janvier 2019 à décembre 2023.

Résultats :

Il s'agit d'une population d'un âge moyen de 46,9 ans, avec des extrêmes allant de 27 ans à 80 ans. Le sexe ratio femme/homme est de 0,5. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome hémorragique dans 91,66 % des cas. Il s'agit le plus fréquemment de purpura cutané (pétéchial et ecchymotique) dans 75 % des cas. Nous avons retrouvé 1 cas d'hémorragie viscérale.

Une thrombopénie (taux de plaquettes $< 100 G/L$) a été constatée chez tous nos patients, avec une valeur médiane au diagnostic de $15 000/mm^3$.

Parmi les 12 cas présentant un syndrome hémorragique, 100 % avaient une thrombopénie inférieure à 50 G/L.

Les corticoïdes, qui constituent le traitement de 1ère ligne, ont été utilisés chez tous nos patients sous forme de prednisone par voie orale, de bolus de méthylprednisolone et sous forme de dexaméthasone. Une réponse est observée chez 75 % des patients. Il s'agit d'une réponse complète dans 42% des cas, et d'une réponse partielle dans 58 % des cas. Les critères de meilleure réponse constatés sont : l'âge entre 35 et 60 ans, un chiffre de plaquettes au diagnostic supérieur à 10 G/L. La reprise de la corticothérapie après échec ou rechute n'a pas montré de bons résultats.

Quatre cas (33,33 %) ont bénéficié d'un traitement par IgIV. Un cas (25%) a présenté une réponse complète et un cas une réponse partielle. Deux cas (50%) ont présenté un échec aux IgIV.

La splénectomie a été réalisée chez un seul patient en tant que traitement de troisième ligne, entraînant une rémission partielle.

Le rituximab a été utilisé chez trois patients (10 %) selon le schéma de 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m² avec une réponse complète chez deux patients.

Un seul patient a reçu une cure d'eltrombopag en tant que traitement de troisième ligne, sans aucune amélioration.

Conclusion

Les résultats de notre étude mettent en évidence la prévalence des complications hémorragiques associées au PTI, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée. Cette recherche met également en lumière le rôle des avancées thérapeutiques récentes, tout en

insistant sur les défis liés à leur accessibilité, ouvrant ainsi la voie à une approche intégrée et standardisée pour améliorer la gestion clinique des patients atteints de PTI.

SUMMARY

Introduction and Objectives:

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is the most common autoimmune cytopenia in adults, characterized by a platelet count below $100,000/\text{mm}^3$ without other causes or associated diseases. Treatment is challenging due to frequent relapses. Therapeutic options include corticosteroids, splenectomy, anti-CD20 antibodies, and thrombopoietin receptor agonists. This study aims to analyze the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary aspects of ITP.

Materials and Methods:

A retrospective study was conducted on 12 patients managed in the Internal Medicine Department at Moulay Ismail Hospital, Meknes, over five years (2019–2023).

Results:

The mean age was 46.9 years (range: 27–80), with a female-to-male ratio of 0.5. Hemorrhagic syndrome was present in 91.66% of cases, mostly as cutaneous purpura (75%). One case of visceral hemorrhage was reported. All patients had thrombocytopenia (platelet count $< 100 \text{ G/L}$), with a median count of $15,000/\text{mm}^3$.

Corticosteroids, used as first-line therapy, showed a response in 75% of cases (42% complete, 58% partial). Best responses were observed in patients aged 35–60 years and with a platelet count $> 10 \text{ G/L}$ at diagnosis. Retreatment with corticosteroids showed poor outcomes. IVIg was administered in four cases, with one complete response, one partial response, and two failures. Splenectomy, performed in one case, led to partial remission. Rituximab, used

in three cases, achieved two complete remissions. Eltrombopag, administered to one patient, showed no improvement.

Conclusion:

This study highlights the prevalence of hemorrhagic complications in ITP and the need for early diagnosis and tailored management. It also underscores the importance of recent therapeutic advances while addressing challenges in their accessibility, promoting a standardized approach for better patient outcomes.

المخلص

المقدمة والأهداف:

يُعتبر الفُرفُريَّة القِلَّة الصُّفِيحِيَّة المناعيَّة أكثر أنواع نقص الخلايا المناعية شيوعاً لدى البالغين. يتم تعريفه بانخفاض عدد الصفائح الدموية إلى أقل من $100,000/3\text{م}^3$ في غياب أي سبب آخر أو مرض مصاحب. يشكل علاج الفُرفُريَّة القِلَّة الصُّفِيحِيَّة تحدياً بسبب التكرار العالي للانتكاسات. تشمل الخيارات العلاجية بشكل أساسي: الكورتيكوستيرويدات، استئصال الطحال، الأجسام المضادة CD20 ، ومحفزات مستقبلات الثرومبوبويتين. يهدف هذا العمل إلى دراسة الجوانب الوبائية، السريرية، الفحوصات المساعدة، العلاجات، والتطورات الخاصة بالفُرفُريَّة القِلَّة الصُّفِيحِيَّة المناعيَّة.

المواد والطرق:

أجرينا دراسة استعادية شملت 12 مريضاً تم علاجهم في قسم الطب الباطني بمستشفى مولاي إسماعيل بمكناس، خلال فترة خمس سنوات من يناير 2019 إلى ديسمبر 2023.

النتائج:

شملت العينة مرضى بمتوسط عمر 46.9 سنة، تراوحت أعمارهم بين 27 و 80 سنة. بلغ معدل الجنس أنثى/ذكر 0.5.

تم تشخيص المرض عند 91.66% من المرضى بناءً على وجود متلازمة نزفية، والتي كانت غالباً على شكل فرغرية جلدية (نمشات وكدمات) في 75% من الحالات. كما سُجِلت حالة واحدة لنزيف داخلي. تم تشخيص نقص الصفائح الدموية (عدد الصفائح $100,000 < 3\text{م}^3$) لدى جميع المرضى، بمتوسط $15,000/3\text{م}^3$ عند التشخيص. من بين الـ 12 حالة التي ظهرت عليها متلازمة النزف، كان لدى جميع المرضى نقص صفائح أقل من $50,000/3\text{م}^3$.

تم استخدام الكورتيكوستيرويدات كخط علاجي أول لدى جميع المرضى، سواء على شكل بريدنيزون عن طريق الفم، بولوس ميثيل بريدنيزولون، أو ديكساميثازون. أظهرت الاستجابة العلاجية تحسناً لدى 75% من المرضى، مع استجابة كاملة في 42% واستجابة جزئية في 58%.

تشمل معايير الاستجابة الأفضل: العمر بين 35 و 60 سنة، وعدد الصفائح الدموية عند التشخيص أكثر من $10,000/3\text{م}^3$. لم تُظهر إعادة استخدام الكورتيكوستيرويدات في حالات الانتكاسة أو الفشل نتائج إيجابية.

استفاد أربعة مرضى (33.33%) من علاج الغلوبولين المناعي الوريدي، حيث أظهر مريض واحد استجابة كاملة (25%) ومريض آخر استجابة جزئية، بينما لم يستجب اثنان (50%) للعلاج. تم إجراء استئصال الطحال لدى مريض واحد كخيار علاجي ثالث، مما أدى إلى تحقيق استجابة جزئية. تم استخدام الريتوكسيماب لدى ثلاثة مرضى (10%) بجرعة أسبوعية قدرها 375 مغ/م² لمدة أربعة أسابيع، حيث أظهر مريضان استجابة كاملة.

استفاد مريض واحد فقط من علاج الإلترومبوباغ كخيار علاجي ثالث، دون أي تحسن يذكر.

الخلاصة:

تُبرز نتائج دراستنا شيوع المضاعفات النزفية المرتبطة الفُرْفُريَّة القِلَّة الصُّفِيَّيَّة المناعيَّة، مما يشدد على أهمية التشخيص المبكر والعلاج المناسب. كما تسلط الدراسة الضوء على أهمية التطورات العلاجية الحديثة، مع التركيز على التحديات المتعلقة بإتاحتها، مما يفتح المجال نحو تبني نهج متكامل ومعياري لتحسين الرعاية السريرية لمرضى الفُرْفُريَّة القِلَّة الصُّفِيَّيَّة المناعيَّة

ANNEXES

Fiche d'exploitation :

I. Identité

- Nom :
- Prénom :
- Âge :
- Sexe : Masculin Féminin
- N° Dossier :
- Assurance :

II. Antécédents (ATCDs)

1. Antécédents personnels

- Infection virale saisonnière : Oui Non
- Hépatite virale : Oui Non
 - Type :
- Gastrite : Oui Non
 - Helicobacter pylori : Positif Négatif
- Hémopathie maligne : Oui Non
 - Type :
- Maladie auto-immune : Oui Non
 - Type :
- Prise de médicaments : Oui Non
 - Type :
- Diabète : Oui Non
- HTA : Oui Non

2. Antécédents familiaux

Oui Non

III. Circonstances de Découverte

• **Découverte fortuite :** Oui Non

• **Syndrome hémorragique :**

- Ecchymoses
- Pétéchies
- Gingivorragies
- Épistaxis
- Hématémèse
- Méléna
- Rectorragie
- Hématurie
- Hémorragie rétinienne

• **Syndrome tumoral :**

- Adénopathie (ADP)
- Hépatomégalie (HPM)
- Splénomégalie (SPM)

IV. Exploration Paraclinique

• **NFS :**

- Taux de plaquettes :
- Hb : VGM : GB :

• **Frottis sanguin :** Normal Anormal

• **Bilan d'hémostase :**

- TP : TCA :

- **Myélogramme** : Réalisé Non réalisé
- **Sérodiagnostics** :
 - VIH : Positif Négatif
 - VHB : Positif Négatif
 - VHC : Positif Négatif

V. Pronostic

- **Score hémorragique** :
- **Comorbidités** :
- **Facteurs aggravants** :

VI. Traitement

1. Première ligne :

- **Corticothérapie** :
 - Bolus (type/dose) :
 - Per os (type/dose) :
- **Immunoglobulines IV** :
 - Dose :

2. Deuxième ligne :

- **Rituximab** :
- **Eltrombopag** :
- **Splénectomie** : Réalisée Non réalisée

VII. Évolution

- **Réponse au traitement** :
 - Complète Partielle Échec
- **Durée avant réponse** : jours

VIII. Surveillance

1. Clinique :

- Amélioration des signes : Oui Non
- Persistance des signes : Oui Non

2. Biologique :

- Cinétique des plaquettes :

BIBLIOGRAPHIE

1. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al.**
Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386–93.
2. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al.**
American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 3;3(23):3829–66.
3. **Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O et al.**
The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630–8.
4. **Cines DB, Blanchette VS.**
Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):995–1008.
5. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al.**
American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Oct 12;3(23):3829–66.
6. **Werlhof PG.**
Thrombocytopenic purpura. *JAMA*. 1968 Dec 23;206(13):2892.
7. **Liebman HA.**
Immune thrombocytopenia (ITP): An historical perspective. *Hematology*. 2008 Jan 1;2008(1):205.
8. **Immune thrombocytopenia (ITP): historical perspectives, pathophysiology, and treatment advances.**

9. **Tomiyama Y, Kosugi S.**
Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol.* 2005
Feb 1;81(2):100–5.
10. **Stasi R.**
How to approach thrombocytopenia. *Hematology.* 2012 Dec
8;2012(1):191–7.
11. **Stasi R.**
How to approach thrombocytopenia. *Hematology.* 2012 Dec
8;2012(1):191–7.
12. **Viallard JF.**
Prise en charge diagnostique et thérapeutique du Purpura
Thrombopénique Idiopathique. *Rev Médecine Interne.* 2009 Oct 1.
13. **Masson E.**
Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *EM-
Consulte.* [cited 2024 Oct 15].
14. **Audia S, Lorcerie B, Godeau B, et al.**
Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev
Médecine Interne.* 2011 Jun 1.
15. **Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al.**
Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with
idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3616–
22.
16. **Porges A, Bussel J, Kimberly R, 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 Aug;26(2):132–7.
17. **Thude H, Gatzka E, Anders O, et al.**
Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons.
18. **Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, et al.**
Polymorphisms in inflammatory cytokines and fcy receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: A pilot study. *Br J Haematol*.
19. **Wu KH, Peng CT, Li TC, et al.**
Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005 Mar.
20. **Atabay B, Oren H, Irken G, et al.**
Role of transforming growth factor–beta 1 gene polymorphisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Nov;25(11):885–9.
21. **Emmerich F, Bal G, Barakat A, et al.**
High–level serum B–cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*.
22. **Roark JH, Bussel JB, Cines DB, et al.**
Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood*. 2002 Aug 15.

23. Schatteman E, Bijmens M, Vandersmissen J, et al.

Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol.* 2002 Apr 1;168(7):3675–81.

24. Solanilla A, Pasquet JM, Viallard JF, et al.

Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2005 Jan 1;105(1):215–8.

25. Rand M, Dean J.

Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 1998;87(s424):57–60.

26. Rinder HM, Tracey JB, Recht M, et al.

Differences in platelet α -granule release between normals and immune thrombocytopenic patients and between young and old platelets.

Thromb Haemost. 1998;80:457–62. doi: 10.1055/s-0037-1615229.

PMID: 9759627.

27. He R, Reid DM, Jones CE, et al.

Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.

Blood. 1994;83(4):1024–32.

28. Kuwana M, Okazaki Y, Sato T, et al.

Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):436–42.

29. Xu P, Shao X, Ou Y, et al.

- Neutrophils contribute to elevated BAFF levels to modulate adaptive immunity in patients with primary immune thrombocytopenia by CD62P and PSGL1 interaction. *Clin Transl Immunol.* 2022 Jun 28;11(7):e1399. doi: 10.1002/cti2.1399.
30. **Winiarski J, Holm G.**
Platelet associated immunoglobulins and complement in idiopathic thrombocytopenic purpura.
Clin Exp Immunol. 1983 Jul;53(1):201.
31. **Walshe CA, Beers SA, French RR, et al.**
Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B Cell antigen receptor signaling.
J Biol Chem. 2008 Jun 20;283(25):16971–84.
32. **Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, 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 Oct 15;110(8):2924–30.
33. **Filion MC, Proulx C, Bradley AJ, 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 Sep 15;88(6):2144–50.
34. **Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. et al.**
Autoreactive T cells to platelet GPIIb–IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody.
J Clin Invest. 1 oct 1998;102(7):1393.

35. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. et al.

Regulatory T cells and immune tolerance.

Cell. 2008 May 30;133(5):775–87.

36. Seddiki N., Santner–Nanan B., Martinson J. et al.

Expression of interleukin (IL)–2 and IL–7 receptors discriminates
between human regulatory and activated T cells.

J Exp Med. 2006 Jul 10;203(7):1693.

37. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al.

Suppressor effector function of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells
is antigen nonspecific. 17 oct 2024.

38. 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 Jul 20;188(2):287.

39. Miyara M, Sakaguchi S.

Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. Trends Mol Med. 1
mars 2007;13(3):108-16.

40. Kustrimovic N., Gallo D., Piantanida E., et al.

Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Graves' Disease.

Int J Mol Sci. 2023 Nov 17;24(22):16432.

41. Andersson P.O., Olsson A., Wadenvik H.

Reduced transforming growth factor– β 1 production by mononuclear
cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic
purpura.

Br J Haematol. 2002;116(4):862–7

42. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, et al.

Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura.

Br J Haematol. 1996;93(3):704–6.

43. Iraqi M, Perdomo J, Yan F, Choi PYI, et al.

Immune thrombocytopenia: antiplatelet autoantibodies inhibit proplatelet formation by megakaryocytes and impair platelet production in vitro.

Haematologica. 1 mai 2015;100(5):623–32.

44. Li S, Wang L, Zhao C, et al.

CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura.

Br J Haematol. nov 2007;139(4):605–11.

45. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, et al.

Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood.* 15 août 2008;112(4):1078–84.

46. Liebman HA, Stasi R.

Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* sept 2007;14(5):557–73.

47. Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N, et al.

Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol.* janv 1996;103(1):19–23.

48. **Musaji A, Cormont F, Thirion G, et al.**

Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses.

Blood. 1 oct 2004;104(7):2102–6.

49. **Musaji A, Meite M, Detalle L, et al.**

Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia.

Autoimmun Rev. 14 déc 2004;4(4):247.

50. **Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al.**

Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(1):91–6. doi:

10.1046/j.1365-2141.2003.04735.x.

51. **Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, et al.**

Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia.

Blood. 23 avr 2009;113(17):4086–93.

52. **Giannini E, Botta F, Borro P, et al.**

Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection.

Am J Gastroenterol. nov 2003;98(11):2516–20.

53. **Masson E.** EM-Consulte.

Actualités du purpura thrombopénique immunologique [cité 20 oct 2024].

54. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al.

Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France.

Blood. 20 nov 2014;124(22):3308–15.

55. Moulis G.

A new tool to assess the epidemiology of immune thrombocytopenia: the Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine*. 2019 Aug 29;14:11.

56. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al.

The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174–80.

57. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al.

Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235–44.

58. Lafaurie M, Baricault B, Soler V, et al.

No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study. *Br J Haematol*. 2020;189(4):e137–40.

59. Moulis G, Sailer L., Adoue D, et al.

Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: Protocols of FAITH and CARMEN Studies.

Therapie. 2014 Sep–Oct;69(5):437–48. doi: 10.2515/therapie/2014056.
Epub 2014 Oct 7.

60. **Moulis G, Lapeyre–Mestre M, et al**
French health insurance databases: What interest for medical research?
Rev Med Interne. 2015 Jun;36(6):411–7.
61. **Palmaro A, Moulis G, Despas F, et al.**
Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(6):616–24.
62. **Hedman M.**
Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatrica*. 1997;86(10):1043–7.
63. **Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, et al.**
Prevalence of Diagnosed Adult Immune Thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011 Dec 1;28:1096–104.
64. **Frederiksen H, Schmidt K.**
The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):909–13.
65. **Kubrusly BS, Kubrusly ES, Rocha HAL, et al.**
Epidemiology of immune thrombocytopenia: study of adult patients at a referral hematology service in Northeastern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 22 Oct 2024.
66. **Audia S, Lorcerie B, Godeau B, et al.**
Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Médecine Interne*. 2011 Jun 1;32(6):350–7.
67. **Moulis G, Germain J, Comont T, et al.**
Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical

- epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol.* 2017 Jun;92(6):493–500.
68. **Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al.**
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol.* 2006;76(3):210–6.
69. **Cheung E, Liebman HA.**
Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biol Targets Ther.* 2009 Jul 13;3:57.
70. **Juillard-Condât B.**
Le purpura thrombopénique auto-immun et son traitement. ACTPHO-02-2009-5-17-1769-7344-101019-200900295.
71. **Kuter DJ.**
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) [Internet]. Par David J. Kuter, MD, DPhil, Harvard Medical School. Vérifié/Révisé mai 2024.
72. **Godeau B, Varet B.**
Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. *John Libbey Eurotext.* 2010. 180 p.
73. **Godeau B, Varet B.** Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. Paris : John Libbey Eurotext; 2011. 176 p. ISBN 978-2-7420-0770-7.
74. **Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, et al.**
Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica.* 2005 Jun;90(6):829–32.

75. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.

76. Godeau B, Bierling P.

Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *Presse Médicale*. 2008 Sep 1;37(9):1292–8.

77. Cines DB, Liebman H, Stasi R.

Pathobiology of Secondary Immune Thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009 Feb 24;46:S2.

78. Jubelirer SJ, Harpold R.

The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2002 Jan;8(1):73–6.

79. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al.

The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.

80. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Feb;4(2):295–306.

81. Paulin C, Gonzalez T.

Purpura thrombocytopénique secondaire à hyperthyroïdie. *Can Med Assoc J*. 1967 Jul 29;97(5):229.

82. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al.

Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura.

Blood. 2001 Feb 1;97(3):812–4.

83. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al .

Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan.

Int J Hematol. 2005 Feb;81(2):162–8. doi: 10.1532/ijh97.04146.

84. Khellaf M, Limal N, Mahevas M, et al

Helicobacter pylori et Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI.

Rev Med. 2009 Nov 30;10.1016/j.revmed.2009.10.075.

85. Barbosa AM de C, Ribeiro RA, Silva CÍSM, et al.

Platelet count response to Helicobacter pylori eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil.

Hematol Transfus Cell Ther. 2017 Nov 24;40(1):12.

86. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al.

Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review.

Blood. 2009 Feb 5;113(6):1231–40.

87. Godeau B.

Purpura thrombopénique immunologique ou « PTI ». Dans : *Médecine interne – Pathologies rares – Pathologies fréquentes* . Créteil : CHU Henri

- Mondor ; 2014 oct. Rédigé par Bertrand Godeau, Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte.
88. **Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, et al.**
Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987 Dec;70(6):1722-6.
89. **Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, et al .**
Prospective Evaluation of the Clinical Usefulness of an Antigen-Specific Assay (MAIPA) in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Other Immune Thrombocytopenias. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):194-201.
90. **Kuter DJ.**
Thrombopénie immunitaire (Purpura thrombopénique idiopathique; purpura thrombopénique immunitaire). Par David J. Kuter, MD, DPhil, Harvard Medical School. Vérifié/Révisé mai 2024.
91. **Boutroux H, Leblanc T, Courcoux M-F, et al**
Mise au point : le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant. [cité 29 oct 2024].
92. **Berbis P.**
Purpuras. *EMC - Dermatol-Cosmétologie*. 2005 Nov 1;2(4):189-203.
93. **Serraj K, Mecili M, Aouni M, et al.**
Les thrombopénies médicamenteuses idiosyncrasiques. *Rev Médecine Interne*. 2009 Oct 1;30(10):866-71.

94. Viole C, Pourrat O, Pierre F, et al.

Le purpura thrombopénique idiopathique : Conduite à tenir au cours de la grossesse.

Rev Sage-Femme. 2004 Apr 1;3(2):59-66.

95. Federici L, Serraj K, Maloisel F, et al.

Thrombopénie et grossesse : Du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. *La Presse Médicale* . septembre 2008

96. Fohlen-Walter A, Maistre E de, Vigneron C, et al .

Risque de sous-estimation de la numération plaquettaire par augmentation du volume plaquettaire moyen en fin de grossesse.

Ann Biol Clin (Paris). 2003 Sept 1;61(5):589-92.

97. Gill KK, Kelton JG.

Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy.

Semin Hematol. 2000 Jul;37(3):275-89.

98. Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, et al.

Pregnancy-Associated Thrombocytopenia Revisited: Assessment and Follow-Up of 50 Cases.

Blood. 1998 Dec 15;92(12):4573-80.

99. Boutroux H, Leblanc T, Courcoux MF, et al .

Mise au point : le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant.

J Pédiatrie Puériculture. 2018 May 1;31(2):79-85.

100. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al.

Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura.

Blood. 2008 Nov 15;112(10):4003-8.

101. Buchanan GR, Adix L.

Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura.

J Pediatr. 2002 Nov;141(5):683–8.

102. Hochberg MC.

Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.

103. Michel M, Lee K, Piette JC, et al.

Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia.

Br J Haematol. 2002;119(2):354–8.

104. Levine JS, Branch DW, Rauch J.

The antiphospholipid syndrome.

N Engl J Med. 2002 Mar 7;346(10):752–63.

105. Moulis G, Delavigne K, Huguet F, et al

Profil des anticorps antiphospholipides et risque de thrombose : étude comparative entre thrombopénie immunologique chronique et syndrome des antiphospholipides primaire.

Rev Med. 2011 Nov 22; Doi: 10.1016/j.revmed.2011.07.014.

106. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al.

Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura.

Blood. 2001 Feb 1;97(3):812–4.

107. Godeau B, Bierling P.

Purpura thrombopénique auto-immun. 27 mai 2008.

108. Bierling P, Bettaieb A, Oksenhendler E.

Human immunodeficiency virus–related immune thrombocytopenia.

Semin Thromb Hemost. 1995;21(1):68–75.

109. Bierling P, Bettaieb A, Oksenhendler E.

Human immunodeficiency virus–related immune thrombocytopenia.

Semin Thromb Hemost. 1995;21(1):68–75.

110. Levine AM, Scadden DT, Zaia JA, et al.

Hematologic Aspects of HIV/AIDS. Hematol Am Soc Hematol Educ

Program. 2001;463–78.

111. Lebano R, Rosato V, Masarone M, et al .

The effect of antiviral therapy on hepatitis C virus–related

thrombocytopenia: a case report. BMC Res Notes. 24 janv 2014;7:59.

112. Dimitroulis D, Valsami S, Stamopoulos P, et al .

Immunological HCV–Associated Thrombocytopenia: Short Review. Clin

Dev Immunol. 10 juill 2012;2012:378653.

113. Auteri G, Paglia S, Mazzoni C, et al.

Immune Thrombocytopenia Onset and Relapse During the COVID–19

Pandemic. A Monocenter Study. Mediterr J Hematol Infect Dis.

2023;15(1):e2023029.

114. Visser C, Swinkels M, van Werkhoven ED, et al.

COVID–19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. Blood

Adv. 22 mars 2022;6(6):1637–44.

115. Djulbegovic B, Cohen Y.

The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.

Blood. 1 oct 2001;98(7):2282–3.

116. Khellaf M.

Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.
Rev Médecine Interne. déc 2010;31:S329–32.

117. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, et al.

Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica.* sept 2016;101(9):1039–45.

118. Ebbo M, Rivière E, Godeau B.

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et purpura thrombopénique immunologique de l'adulte .*Rev Med Interne.* 2020 Jun;41(6):395–402. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.017.

119. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al .

How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2 août 2012;120(5):960–9.

120. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, et al.

Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol.* déc 2011;86(12):980–4.

121. Godeau B, Provan D, Bussel J.

Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* sept 2007;14(5):535–56.

122. Eden OB, Lilleyman JS.

Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura.

The British Paediatric Haematology Group. *Arch Dis Child*. 1992
Aug;67(8):1056–1058.

123. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, et al.

Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 13 avr 1989;320(15):974–80.

124. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al.

Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 28 août 2003;349(9):831–6.

125. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al.

Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 15 févr 2007;109(4):1401–7.

126. Bierling P, Godeau B.

Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sang*. janv 2004;86(1):8–14.

127. Godeau B, Chevret S, Varet B, 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 Lond Engl*. 5 janv 2002;359(9300):23–9.

128. Newland AC.

Treatment of adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2002;359(9300):4–5.

129. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, et al .

Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune

thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. juin 2005;90(6):829–32.

130. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV.

Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 19 janv 2001;291(5503):484–6.

131. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, et al.

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*. mars 2001;112(4):1076–8.

132. Swain TR, Jena RK, Swain KP.

High dose Intravenous Anti-D Immune Globulin is More Effective and Safe in Indian Paediatric Patients of Immune Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Diagn Res JCDR*. 1 déc 2016;10(12):FC12.

133. Gaines AR.

Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1 sept 2005;106(5):1532–7.

134. Godeau B, Oksenhendler E, Brossard Y, et al.

Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with monoclonal anti-D. *Transfusion (Paris)*. avr 1996;36(4):328–30.

135. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al .

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*. 1 nov 2004;104(9):2623–34.

136. 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*. juin 1997;97(3):547–50.

137. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, et al .

Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. avr 1999;106(4):430–4.

138. Han JJ, Baek SK, Lee JJ, et al .

Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. *Korean J Hematol*. 2010 Sep;45(3):197.

139. Keidar A, Feldman M, Szold A.

Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol*. 2005 Oct;80(2):95–100.

140. Davies JM, Barnes R, Milligan D.

Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med Lond Engl*. 2002;2(5):440–3.

141. Kimura F, Itoh H, Ambiru S, 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 Nov;179(5):1323–6.
142. **Callis M, Palacios C, López A, et al .**
Splenic irradiation as management of ITP.
Br J Haematol. 1999;105(3):843–4.
143. **Sewify EM, Sayed D, Abdel Aal RF, et al .**
Increased circulating red cell microparticles (RMP) and platelet microparticles (PMP) in immune thrombocytopenic purpura.
Thromb Res. 2013 Feb;131(2):e59–63.
144. **Al AK and.**
Traitement du purpura thrombopénique immunologique chez l'enfant.
Med Focus J. 2023 Dec 12.
145. **Khellaf M, Charles–Nelson A, Fain O, et al.**
Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014 Nov 20;124(22):3228–36.
146. **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, et al .**
Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6–month, randomised, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2011 Jan 29;377(9763):393–402.
147. **Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al .**
Safety and efficacy of long–term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009 Mar 5;113(10):2161–71.

148. Khellaf M, Michel M, Quittet P, 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 Oct 20;118(16):4338–45.

149. Khellaf M, Viallard J-F, Cheze S, et al .

Intérêt de l'alternance des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (étude Switch) au cours du purpura thrombopénique immunologique.

Rev Med. 17 mai 2012; Doi: 10.1016/j.revmed.2012.03.052.

150. Cerny T, Borisch B, Introna M, et al .

Mechanism of action of rituximab. *Review Anticancer Drugs*. 2002

Nov;13 Suppl 2:S3–10. doi: 10.1097/00001813-200211002-00002.

151. Kuter DJ.

New thrombopoietic growth factors. *Blood*. 2007 Jun

1;109(11):4607–16.

152. Ebbo M, Rivière E, Godeau B.

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et purpura

thrombopénique immunologique de l'adulte . *Rev Med*. 2021 Jan 24;

DOI: 10.1016/j.revmed.2020.05.017.

153. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al .

Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune

thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009 Oct

29;114(18):3748–56. doi: 10.1182/blood-2009-05-224766. Epub

2009 Aug 11.

154. Dadfarnia T, Lee S.

Progression of romiplostim myelofibrosis to myeloproliferative neoplasm.

Blood. 2014 Mar 27;123(13):1987.

155. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al .

Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010 Nov 25;116(22):4639–45.

156. Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, et al .

Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1987 Feb 26;316(9):503–8.

157. Patel AP, Patil AS.

Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults.

Platelets. 2015;26(2):164–7.

158. Facon T, Caulier MT, Wattel E, et al .

A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients.

Br J Haematol. 1994 Mar;86(3):678–80.

159. Sikorska A, Słomkowski M, Marlanka K, et al .

The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia.

Clin Lab Haematol. 2004 Dec;26(6):407–11.

160. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al .

Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult

chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases.

Br J Haematol. 1990 Feb;74(2):223–8.

161. Zver S, Zupan IP, Cernelc P.

Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure.

Int J Hematol. 2006 Apr;83(3):238–42.

162. Provan D, Moss AJ, Newland AC, et al .

Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2006

Jan;81(1):19–25.

163. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, et al .

Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2007 Nov

15;110(10):3526–31.

164. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, et al .

[Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: PTI-2018]. *An Pediatr.* 2019 Aug;91(2):127.e1–127.e10.

165. Crow AR, Song S, Semple JW, et al .

IVIg inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive-immune thrombocytopenia independent of anti-idiotypic reactivity. *Br J Haematol.* 2001 Dec;115(3):679–86.

166. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, et al .

Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations

for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. Acta Clin Belg. 2022 Apr;77(2):470–83.

167. Godeau B, Bonnotte B, Michel M.

Traitements de première ligne au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état des lieux et perspectives. Rev Médecine Interne. 2021 Jan 1;42(1):25–31.

168. Andrès E, Mecili M, Fothergill H, et al .

Gender-related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune thrombocytopenia. Presse Médicale. 2012 Sep 1;41(9, Part 1):e426–31.

169. Jaouhari Y.

Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne. [Thèse] Présentée et soutenue publiquement le 11/07/2018 par Mr. Yassine Jaouhari, né le 29 juillet 1991 à Marrakech, pour l'obtention du doctorat en médecine.

170. Kouhen N.

LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE: Étude rétrospective à propos de 61 cas. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès; 2013. p. 1–66.

171. Borgida J.

Mette Frederiksen, première ministre du Danemark. Le Petit Journal [Internet]. 2023 août 17 [cité 16 déc 2024].

172. Kubrusly BS, Kubrusly ES, Rocha HAL, et al.

Epidemiology of immune thrombocytopenia: study of adult patients at a

referral hematology service in Northeastern Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 2024 Nov 1;46:S152–7.

173. Moulis G, Lapeyre–Mestre M, Adoue D, et al .

[Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. Rev Med Interne. 2017 Jul;38(7):444–9.

174. Kouhen N.

LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE: Étude rétrospective à propos de 61 cas. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès; 2013. p. 1–66.

175. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al .

Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population–based study in France. Blood. 2014 nov 20;124(22):3308–15.

176. Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al.

Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Adv. 2017 nov 28;1(25):2414–20.

177. Benabdejlil Y.

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI): revue de la littérature et aspects diagnostiques à propos de 32 cas chez l'adulte. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2009: p. 1–157.



أطروحة رقم 25/017

سنة 2025

الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية: الجوانب الوبائية، السريرية، المخبرية، العلاجية والتطورية
تجربة قسم الطب الباطني بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 12 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/01/03

من طرف

السيدة سكينة البناوي
المزداة في 23 غشت 1999 بالحاجب

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

متلازمة النزيف - قلة الصفيحات - الكورتيكوستيرويدات - الترومبوباج - استئصال الطحال

اللجنة

السيد مودن محمد كريم الرئيس والمشرف
أستاذ في الطب الباطني
السيد علي زينيبي
أستاذ في الطب الباطني
السيد عبد السلام الكرطوطي
أستاذ في الصيدلة
السيد هشام الضو
أستاذ في أمراض الدم السريرية
السيد جلال البناي
أستاذ في الأمراض الجلدية