

**LE PURPURA THROMBOPENIQUE
IMMUNOLOGIQUE
Étude rétrospective à propos de 61cas**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR

Docteur Kouhen Nisrine

Né le 19/03/1881 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE
SPECIALITE EN MEDECINE**

Option : **MEDECINE INTERNE**

Sous la direction de : PROFESSEUR BONO WAFAA

Session: Juin / 2013

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

♡ *À ma famille (Kouhen et El saqui) pour laquelle aucune dédicace n'exprimera la profondeur de mon amour et de ma reconnaissance*

♡ *À tous mes amis (es) en témoignage de l'amitié que nous partageons.*

♡ *À toute l'équipe de service de médecine interne de Fès qui m'a beaucoup soutenue.*

♡ *À Mes encadrants pédagogiques et professionnels.*

♡ *À toutes les personnes qui ont participé à ce que ce rapport puisse voir le jour.*

REMERCIEMENTS

Au terme de ces cinq années d'études effectué au sein de ce prestigieux service, après le remerciement de Dieu, j'adresse mes plus sincères remerciements Au chef de service Mme le professeur Bono de m'avoir accueillie dans son service, de m'avoir encadrée, de m'avoir aidée à établir mes différents travaux et surtout d'être indulgente et compréhensible. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Enfin, je vous remercie de m'avoir encadrée dans l'élaboration de ce travail.

Mes remerciements s'adressent particulièrement à :

★ *Mrs le professeur BELAHSEN Chef de service de neurologie.*

★ *Mrs le professeur KHATOUF Chef de service de Réanimation A1.*

★ *Mrs le professeur AKOUDAD Chef de service de cardiologie.*

★ *Mrs le professeur Grateau Chef de service de médecine interne, CHU de TENON, PARIS.*

Leurs précieux conseils et encadrements au cours de mes stages ont été une source d'enrichissement importante, mon passage dans ces services était un honneur pour moi.

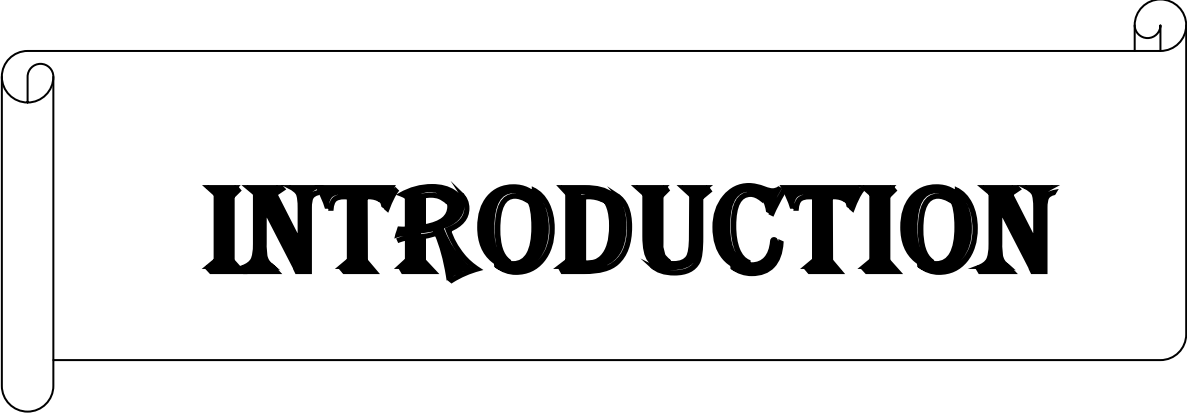
TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	8
GENERALITES.....	11
OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	23
MATERIEL ET METHODES	25
RESULTATS.....	31
DISCUSSION.....	50
CONCLUSION.....	55
RESUME.....	57
ANNEXE.....	60
BIBLIOGRAPHIE.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
Auto-Ac	Auto-anticorps
ADCC	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADP	Adénopathie
AAN	anticorps antinucléaire
ACL	anticorps anticardiolipine
ADN	acide désoxyribonucléique
APL	antiphospholipide
APO A1	apolipoprotéine A-1
APS	antipaludéens de synthèse
ATCD	antécédent
bêta2GPI	bêta2 glycoprotéine 1
C	Cholestérol
CRP	protéine C réactive
CagA:	Antigène associé à la cytotoxine
CDC	Cytotoxicité dépendante du complément
c-Mpl	Récepteur de la thrombopoïétine
CV	cardiovasculaire
HTA	hypertension artérielle
DC	Cellules dendritiques
EIM	épaisseur intima-média
EPP	électrophorèse des protéines plasmatiques
FcR	Récepteur du fragment commun des immunoglobulines
HMG	Hépatomégalie
hs CRP	la protéine C-réactive de haute sensibilité
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
Ig	immunoglobulines
IFN	Interféron
IL	Interleukine
ITIM	Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs

LA	Lupus aigu
LB	lymphocyte B
LT	lymphocyte T
LES	lupus érythémateux systémique
MCP	maladie coronarienne prématurée
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RTX	Rituximab
SMG	Splénomégalie
TPO	Thrombopoïétine
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up end. The word "INTRODUCTION" is centered within the horizontal strip.

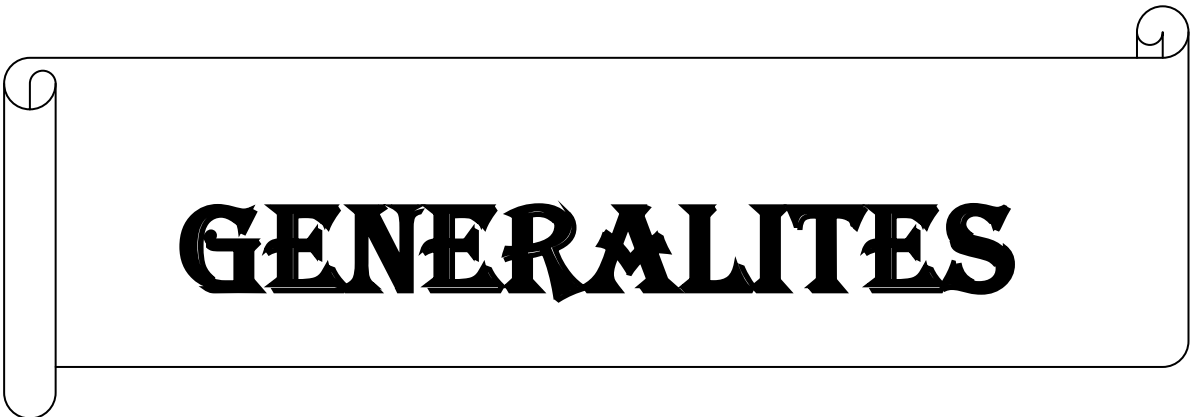
INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune de cause inconnue qui se caractérise par une thrombopénie isolée et d'intensité variable pouvant exposer les patients à des complications hémorragiques potentiellement graves. Il n'existe aucun test diagnostique spécifique et il s'agit donc avant tout d'un diagnostic d'exclusion en présence d'une thrombopénie isolée inférieure à $100\,000/\text{mm}^3$ [1].

Du point de vue physiopathologique, la thrombopénie est en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquette qui en se fixant sur les plaquettes favorisent leur destruction accrue et prématurée par les macrophages principalement dans la rate, mais est également en partie liée à une mégacaryopoïèse qualitativement et/ou quantitativement imparfaite et inadaptée [2]. Chez l'adulte, le PTI touche préférentiellement les femmes (deux femmes pour un homme atteint), son incidence annuelle est estimée entre 5,8 et 6,6 cas pour 100 000 habitants [3,4, 5], et la mortalité globale est comprise entre 1 et 3 % [6].

On distingue plusieurs phases évolutives du PTI, la phase initiale (PTI nouvellement diagnostiqué), qui inclut les trois mois suivant le diagnostic, la phase dite « persistante » (entre trois et 12 mois d'évolution) et la phase chronique désormais définie une durée d'évolution supérieur ou égale à 12 mois à compter du diagnostic [1, 7]. Chez l'adulte, l'évolution se fait vers la chronicité dans environ 70 % des cas. Les formes sévères sont définies par un taux de plaquettes inférieur à $30\,000/\text{mm}^3$ avec des manifestations hémorragiques cutanées ou des muqueuses. Ce seuil de $30\,000/\text{mm}^3$ est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique [6,8]. Parmi les traitements habituels de première ligne du PTI de l'adulte,

figurent les corticoïdes associés en cas de syndrome hémorragique important aux immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) [9]. Pour le traitement de deuxième ligne, à la phase persistante de la maladie, un certain nombre de traitements sont habituellement proposés parmi lesquels : la dapsons, le danazol, le rituximab, ou encore la vincristine. En phase chronique, la splénectomie est historiquement le traitement de référence avec un taux global de réponse à long terme de 60 % [10]. Le rituximab bénéficie d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour les patients ayant un PTI chronique sévère (taux de plaquettes inférieur à 30 G/L) en cas d'échec ou de contre-indication à la splénectomie [11]. Ces dernières années, une nouvelle classe thérapeutique est apparue dans la prise en charge du PTI, il s'agit des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (Tpo-R) qui agissent en stimulant la mégacaryopoïèse. À ce jour, deux molécules (le romiplostim et l'eltrombopag) ont obtenu une AMM dans le PTI chronique réfractaire de l'adulte, le caractère « réfractaire » étant défini stricto sensu comme un PTI chronique en échec de splénectomie. Ces traitements peuvent également être envisagés comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up end.

GENERALITES

I. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Destruction périphérique des plaquettes :

1.1. Implication de la réponse humorale :

Un des mécanismes impliqués dans la destruction périphérique des plaquettes au cours du PTI est la production d'auto-anticorps (auto-Ac) dirigés contre des antigènes (Ag) plaquettaires. Les principales cibles antigéniques sont des glycoprotéines (GP) plaquettaires, notamment les complexes GPIIb/IIIa, qui correspondent aux récepteurs du fibrinogène. Au cours du PTI, un faible risque hémorragique est observé, du fait du maintien des fonctions d'hémostase primaire, l'interaction des auto-Ac avec ces Ag plaquettaires n'altérant que rarement leurs fonctions. Par ailleurs, les plaquettes produites au cours du PTI sont des plaquettes jeunes, de plus gros volume. Leur seuil de stimulation pour la sécrétion des protéines participant à l'hémostase, contenues dans les granules α (facteur von Willebrand, le fibrinogène ou la thrombospondine), est plus bas que les plaquettes de sujets sains ou présentant une thrombopénie d'origine centrale.

La fixation des auto-Ac est responsable d'une destruction des plaquettes par divers mécanismes : phagocytose par les macrophages, cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC) et dans une moindre mesure, cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

La maturation et la stimulation des lymphocytes B (LB) auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (B-cell Activator Factor of the TNF family), dont les taux sériques sont élevés au cours du PTI et se normalisent lorsque la

maladie est inactive ou contrôlée par des traitements immunosuppresseurs [13]

1.2. Destruction splénique par les macrophages

La fixation des auto-Ac à la surface des plaquettes favorise leur phagocytose et leur destruction par les macrophages spléniques

Les macrophages spléniques jouent un rôle prépondérant dans le maintien de la réponse auto-immune au cours du PTI en induisant in vitro la prolifération de lymphocytes T (LT) spécifiques de la GPIIb/IIIa. Ils participent aussi à la diversification épitopique en exposant certains épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa [14]

Une hyperactivation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), cellules dendritiques (DC) et macrophages, a été mise en évidence au cours du PTI, comme en témoigne la surexpression de marqueurs de maturation des DC (molécule de costimulation CD86). L'élévation du taux sérique de GM-CSF au cours du PTI, un des facteurs de croissance principaux des macrophages, peut être interprétée comme un témoin de l'activité du système réticulo-endothélial ou d'un mécanisme de correction de la thrombopénie, puisque cette cytokine agit également comme facteur de croissance des mégacaryocytes, et que ces taux sont normalisés après correction de la thrombopénie. Par ailleurs, l'apoptose accrue des plaquettes, déterminée par l'expression d'annexine V à leur surface, constitue une source d'Ag pour les DC, qui après activation sont alors capables d'induire la prolifération des LT spécifiques des Ag plaquettaires.

Les macrophages expriment à leur surface plusieurs types de récepteurs reconnaissant le fragment Fc des IgG qui favorisent la phagocytose des plaquettes recouvertes par les auto-anticorps.

Ces récepteurs, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) et FcγRIII (CD16) appartiennent à la superfamille des Ig. Ils présentent des affinités différentes pour les Ig et on distingue les récepteurs de faible affinité (CD32) et ceux de forte affinité (CD64). Par ailleurs, on dénombre plusieurs isoformes capables de transmettre des signaux activateurs ou inhibiteurs après fixation de l'Ig. Ces différences sont liées à l'agrégation de motifs cytoplasmiques différents après fixation de l'Ig. Ainsi, le FcγRIIb, couplé à des motifs ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs) transmet un signal inhibiteur, tandis que les autres récepteurs, présentant des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs), transmettent un signal activateur. Le signal transmis par la phosphorylation des motifs ITAM induit l'activation de nombreuses fonctions cellulaires, comme la phagocytose, l'ADCC, la sécrétion de médiateurs et l'augmentation de l'apprêtement des antigènes. A l'inverse, les motifs ITIM inhibent l'activation cellulaire. Au cours du PTI, un polymorphisme des FcγR a été incriminé dans la chronicisation de la maladie chez l'enfant, probablement lié à une augmentation de l'affinité des récepteurs pour les Ig.

Par ailleurs, un polymorphisme de FcγRIIIa est également impliqué dans la réponse au traitement par le RTX.

On observe une augmentation du récepteur inhibiteur FcγRIIb chez les patients répondeurs au traitement d'éradication de

Helicobacter pylori, bactérie impliquée dans certains PTI. Ainsi, l'éradication de cette bactérie permet dans certains cas une immunomodulation par un rééquilibrage entre récepteurs inhibiteurs et activateurs.

1.3. Implication des lymphocytes T

Les LT CD4⁺ et CD8⁺ participent à la physiopathologie du PTI. Au cours du PTI, on observe un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur d'une orientation Th1, puisqu'il existe une augmentation de la production d'IFN- γ et une diminution de la sécrétion d'IL-4 par les LT [15]. Par ailleurs, l'analyse de la région hypervariable (CDR3) de la chaîne β du récepteur des LT (TCR) montre que les LT représentent une population oligoclonale. De façon surprenante, ces anomalies sont réversibles chez les patients répondeurs après rituximab, un traitement anti-lymphocytaire B. Dans le même temps, l'engagement dans une voie antiapoptotique de ces LT auto-réactifs, avec l'augmentation intracellulaire de la molécule antiapoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) et la diminution de la molécule pro-apoptotique Bax (Bcl-2associated X protein), est également corrigée après traitement.

1.4. Dysrégulation de la réponse immunitaire

La présence de LT autoréactifs, reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, chez des sujets sains mais également chez des patients atteints de PTI laisse supposer une rupture de la tolérance périphérique au cours du PTI [15]. Cette rupture de tolérance pourrait être liée à un défaut quantitatif et/ou qualitatif en LT régulateurs (Treg). Cette sous population lymphocytaire T CD4⁺, d'origine thymique, exprime de façon constitutive et intense le CD25, chaîne α du récepteur de l'IL-

2, et le facteur de transcription Foxp3 (*Forkhead box P3*), qui joue un rôle primordial dans leur genèse et dans le maintien de leur fonction immunosuppressive en périphérie [17].

L'existence d'un déficit quantitatif en Treg au cours du PTI reste matière à débat.

2. Défaut de production médullaire

2.1. Origine immunologique

Deux mécanismes immunologiques sont impliqués dans la destruction des mégacaryocytes, progéniteurs plaquettaires. D'une part les auto-Ac sont capables de se fixer aux mégacaryocytes qui expriment également à leur surface les complexes GPIIb/IIIa et GPIb/IX [18]. D'autre part, une cytotoxicité des LT CD8⁺ est avancée par leur nombre plus important au niveau médullaire des patients atteints de PTI. Ces LT expriment CX3CR1, récepteur liant la fractalkine, une chémokine présente à taux élevé au niveau de la moelle osseuse des patients, permettant ainsi leur recrutement [19]

Dans une moindre mesure, la présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine (TPO), facteur de croissance principal des mégacaryocytes, a été incriminée.

2.2. Stimulation médullaire insuffisante :

La TPO est le facteur de croissance principal de la mégacaryopoïèse. Produite par le foie, elle se lie au récepteur c-Mpl (c-Myeloproliferative leukemia virus oncogène), présent à la surface des mégacaryocytes. Cependant, au cours du PTI, on observe une faible concentration sérique de TPO comparativement à des sujets atteints de thrombopénie d'origine centrale. En fait, la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique étant proche de celle des sujets sains

au cours du PTI, la fraction libre de TPO est donc basse, n'entraînant pas de réponse médullaire accrue.

2.3. Implications des facteurs génétiques et environnementaux

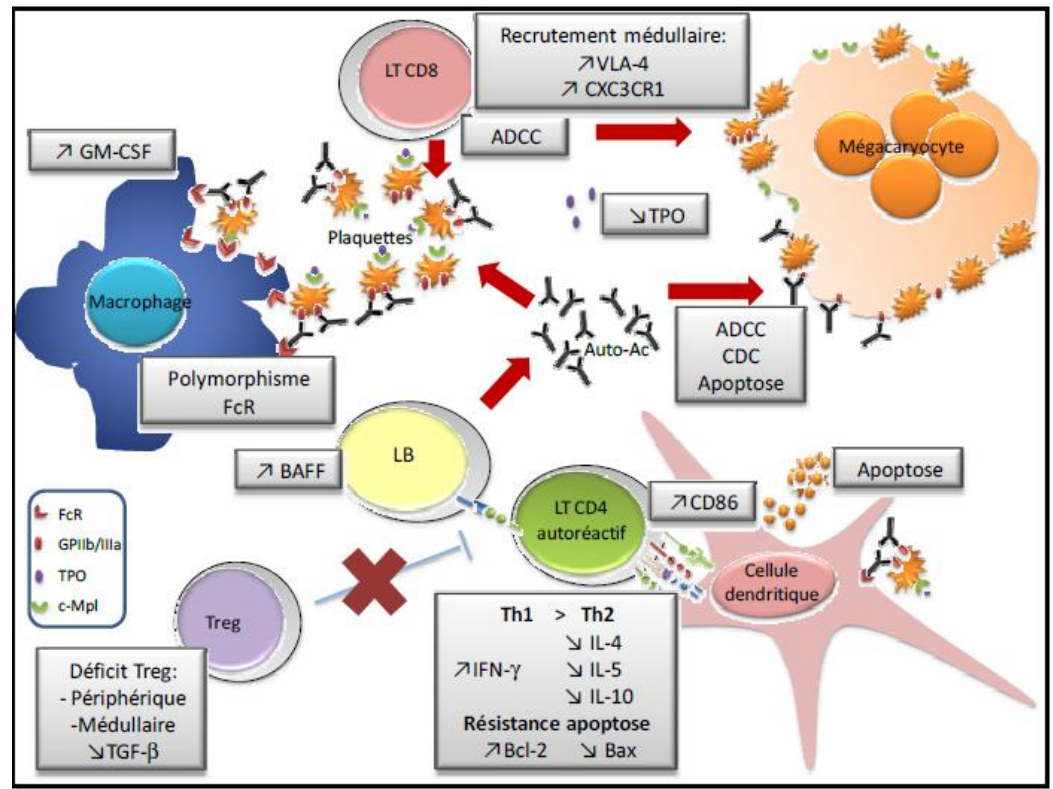
2.3.1. Génétique

Contrairement à d'autres MAI, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique au cours du PTI. Seule une association faible avec le HLA DR4 (DRB1*0410) a été montrée au sein de la population japonaise [20]. Récemment, un polymorphisme de MICA (gène A associé au Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe I) a également été identifié et pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité [21].

2.3.2. Environnement

De multiples infections virales [VIH, virus de l'hépatite C, cytomégalo virus, Epstein Barr Virus (EBV)] ou bactériennes peuvent participer au déclenchement du PTI [22,23].

Des phénomènes de mimétisme moléculaire sont suspectés pour *Helicobacter pylori* dont la protéine CagA, exprimée par certaines souches, partagerait des déterminants antigéniques avec des glycoprotéines plaquettaires. Ces phénomènes de mimétisme moléculaire sont clairement identifiés pour la GPIIb et la particule virale GP120 du VIH, ainsi que pour une protéine du VHC (core envelope 1) [24,25].



Physiopathologie du PTI : Les cellules dendritiques et les macrophages sont capables de présenter des auto antigènes dérivés des plaquettes. Ceci permet l'activation des LT CD4⁺ auto réactifs, dont la coopération avec les LB reconnaissant ces mêmes antigènes, entraîne la production d'auto-anticorps de classe IgG. Ces auto-anticorps, en reconnaissant certaines GP membranaires, dont la GPIIb/IIIa, facilitent la phagocytose des plaquettes par le système phagocytaire splénique.

Un défaut de production médullaire des plaquettes est lié d'une part à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et du complément dirigée contre les mégacaryocytes qui expriment la GPIIb/IIIa, d'autre part à l'absence d'élévation de la concentration en thrombopoïétine. Il existe aussi un déséquilibre de l'expression des molécules pro- et anti-apoptotiques responsables d'une apoptose accrue des mégacaryocytes et des plaquettes, et à l'inverse, d'une résistance à l'apoptose des LT auto réactifs par surexpression de Bcl-2. Un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif des Treg se traduit par un défaut de régulation de la réponse immunitaire. L'orientation vers une réponse Th1 permet l'activation des LT cytotoxiques, dont le recrutement au niveau médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 et le récepteur de la chémokine CX3CR1.

L'augmentation de diverses cytokines dont BAFF qui active les LB, et GM-CSF, qui participe à l'activation des macrophages entraîne une hyperstimulation de ces cellules. Enfin, des prédispositions génétiques pourraient jouer un rôle favorisant notamment liées à un polymorphisme des FcR. [2,6]

II CLINIQUE

On distingue 2 circonstances habituelles de diagnostic :

1/ Un syndrome hémorragique d'apparition brutale :

❖ Le plus souvent cutanéomuqueux :

- Purpura constitué de pétéchie
- Ecchymoses spontanées ou survenant après des traumatismes minimes
- Bulles hémorragiques de la cavité buccale
- Epistaxis volontiers bilatérales
- Ménométrorragie
- Gingivorragies spontanées ou provoquées (brossage de dents)

❖ Rarement viscéral (touchant un organe) :

Hématurie, hémorragies digestives, hémorragies rétinienne, hémorragies méningées et/ou cérébrales. Les hémorragies viscérales font toute la gravité de la maladie mais sont rares [26].

2/ Une découverte fortuite devant une prise de sang faite en préopératoire ou dans une autre indication.

À l'interrogatoire, on notera :

- La prise récente de médicaments inducteurs de thrombopénie,
- parfois un banal épisode infectieux précédant de quelques semaines la thrombopénie
- L'ancienneté de la thrombopénie en récupérant d'éventuelles numérations antérieures
- la notion d'un syndrome hémorragique spontané ou provoqué.

- la notion d'une thrombopénie familiale (thrombopénie constitutionnelle?).

L'examen clinique d'un patient ayant un PTI est normal en dehors du syndrome hémorragique [27].

III PARACLINIQUE

Les examens biologiques indispensables :

1. **La numération plaquettaire** : La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$.
2. Le reste de la **numération formule sanguine (NFS)** et l'analyse du **frottis sanguin** sont par ailleurs normaux.
3. **L'étude de l'hémostase** comprenant une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activée (TCA), et le dosage du fibrinogène est normale.
5. La détermination du **groupe sanguin avec recherche d'agglutinines** irrégulières doit être réalisée, surtout si la thrombopénie est profonde et qu'il existe un syndrome hémorragique marqué.
6. **Le myélogramme** : Les indications formelles sont :
 - Age supérieur à 60 ans, anomalie des autres lignées ou d'une anomalie sur le frottis sanguin, organomégalie (splénomégalie, ganglions), absence de réponse franche aux corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) [28,29].

IV TRAITEMENT

La stratégie thérapeutique sera adaptée à la gravité du syndrome hémorragique et/ou à la profondeur de la thrombopénie ainsi qu'au terrain (âge, sexe, pathologies associées...)

Les objectifs du traitement varient selon le stade de la maladie.

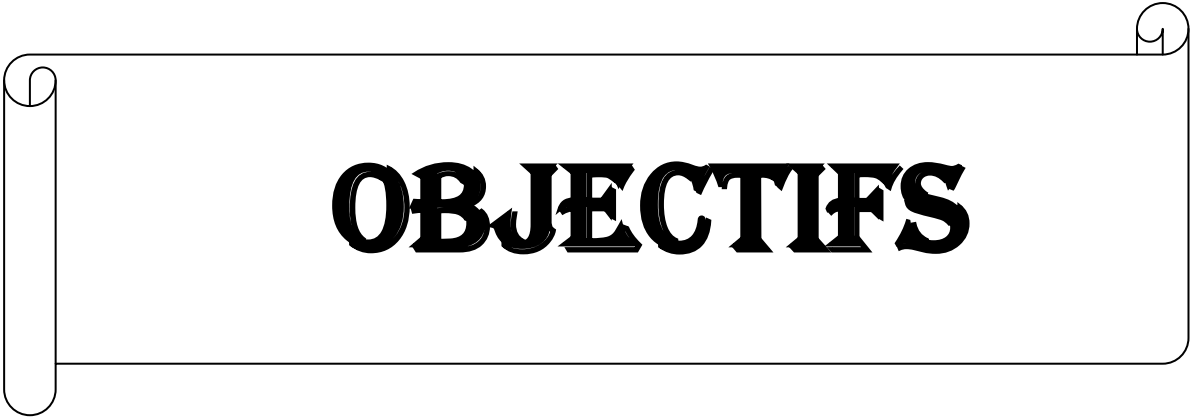
1/ A la phase aiguë :

On ne traite les patients qu'en dessous de 30.000 plaquettes/mm³. L'objectif est de faire remonter le plus rapidement possible le chiffre de plaquettes afin de mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique. A ce stade, le traitement repose surtout sur les corticoïdes et/ou les Immunoglobulines Intraveineuses (IgIV) dont les indications respectives sont conditionnées par l'intensité du syndrome hémorragique (voir score hémorragique) et la notion d'une réponse préalable à l'un ou l'autre de ces 2 traitements. Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans les exceptionnelles formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel car les plaquettes transfusées sont quasi immédiatement détruites par l'autoanticorps antiplaquette [30].

2/ Lorsque le PTI a une évolution chronique

Le PTI chronique est défini par une durée d'évolution > 6 mois. Au delà de ce délai, il est en effet bien démontré que la probabilité de guérison spontanée est très faible. Le but du traitement est ici d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au minimum au delà d'un seuil de 30 à 50 x 10⁹/l. La splénectomie est le traitement de référence car le plus efficace du PTI chronique (environ 70 % de guérison). La disulone ou le danatrol sont utilisés dans l'attente de la splénectomie ou en cas d'échec de cette dernière. Les anti-CD20 sont proposés en cas d'échec de la splénectomie avec des résultats préliminaires très encourageants [31]. L'anti-

CD20 pourrait être une alternative à la splénectomie avec un taux de succès attendu de 40% à 1 an. Les immunosuppresseurs sont réservés aux rares formes chroniques réfractaires à la splénectomie. On retiendra principalement : la vincristine, la vinblastine, l'azathioprine, le cyclophosphamide, la cyclosporine, ou plus récemment le mycophénolate mofetil. L'association d'immunosuppresseurs voire l'autogreffe de moelle osseuse ont enfin été proposées dans les exceptionnelles formes graves résistant à tous les autres traitements. Aucune donnée ne permet cependant d'affirmer l'efficacité de ces différentes thérapeutiques pour lesquelles aucune étude contrôlée n'est disponible. Il faut également souligner que ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires graves. Ils doivent donc être réservés aux formes graves de PTI définies par un chiffre de plaquettes $<30 \times 10^9/L$ associé à un syndrome hémorragique. Une nouvelle voie thérapeutique pourrait être représentée par les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO). Plusieurs molécules sont actuellement en développement. Les résultats préliminaires suggèrent que ces traitements seraient actifs chez plus de 70% des patients atteints de PTI chronique [12]. Ils n'ont cependant qu'un effet purement suspensif et des interrogations subsistent quant à leur innocuité en cas d'utilisation prolongée. A tous les stades de la maladie, la prévention des accidents hémorragiques sera systématique

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up edge effect.

OBJECTIFS

Notre but est de :

- Décrire les principales caractéristiques clinico-biologiques, évolutives et thérapeutiques du purpura thrombopénique immunologique
- Discuter nos résultats en les comparants aux données de la littérature.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring rolled-up ends.

MATERIEL ET METHODES

1. Type et population d'étude :

- Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 61 patients atteints de purpura thrombopénique immunologique, hospitalisés dans le service de Médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès de Madame le Professeur Bono W, sur une période de 11 ans (janvier 2003 à décembre 2012)

- Critères d'inclusion :

-Thrombopénie isolée

-myélogramme est normale ou riche en mégacaryocytes

-Absence de situation pathologique pouvant expliquer la thrombopénie

2. Données recueillies :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les manifestations cliniques, biologiques, ainsi que les traitements reçus:

Fiche d'exploitation :

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Identité :

Nom :

Prénom :

Sexe : ☐homme ☐femme

Age :

Profession :

Mutualiste :

oui

non

Antécédents :

☐ HTA ☐ Diabète ☐ obésité ☐ manifestation cardio-vasculaire

- Tabagisme chronique

Signes Cliniques :

❖ Mode de révélation (date) :

- Fortuit

oui non

- Sd hémorragique :

oui non

Saignement cutanée : ecchymose

oui non

purpura

☐oui ☐non

Saignement muqueux : gingivorragies

oui non

épistaxis

oui non

Saignement digestif : méléna

oui non

réctorragie

oui non

Saignement neuro-méningé

☐oui ☐non

Hématurie

☐oui ☐non

Ménométrorragie ;

oui non

❖ Sd tumoral :

⊗ ADP

SMG

⊗ HMG

NFS

-Lymphocytes :.....

Ponction sternale:.....

VHC ☐ négatifs ☐ positifs

Traitements

CO Rechute □

RP.....

❖ 2ème lignée (délai par rapport dc) :

Corticothérapie (durée) : bolus ☐

CO ☐

Splénectomie ☐

Rituximab: ☐

Evolution : Réponse complète ☐

Réponse partielle ☐

Echec ☐

Rechute ☐

Délai de réponse (jours) RC.....

RP.....

❖ 3ème lignée (délai par rapport dc)

Corticothérapie (durée) : bolus ☐

CO ☐

Splénectomie ☐

Rituximab: ☐

Evolution : Réponse complète ☐

Réponse partielle ☐

Echec ☐

Rechute ☐

Délai de réponse (jours) RC.....

RP.....

3. Analyse statistique :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques biologiques, cliniques et thérapeutiques des patients a été effectuée.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse univariée a été faite

Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi², test de Student) en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.3.2).

.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up edge design.

RESULTATS

- Notre étude concerne 61 cas colligés au service de médecine interne CHU Fès sur une période de 11 ans (janvier 2003 à décembre 2012)

I Caractéristiques sociodémographiques :

1-Sexe :

Notre série comprend 39 femmes (63.9 %) et 22 hommes (36.1 %) avec un sexe ratio femme/homme de 1.77. (Figure 1)

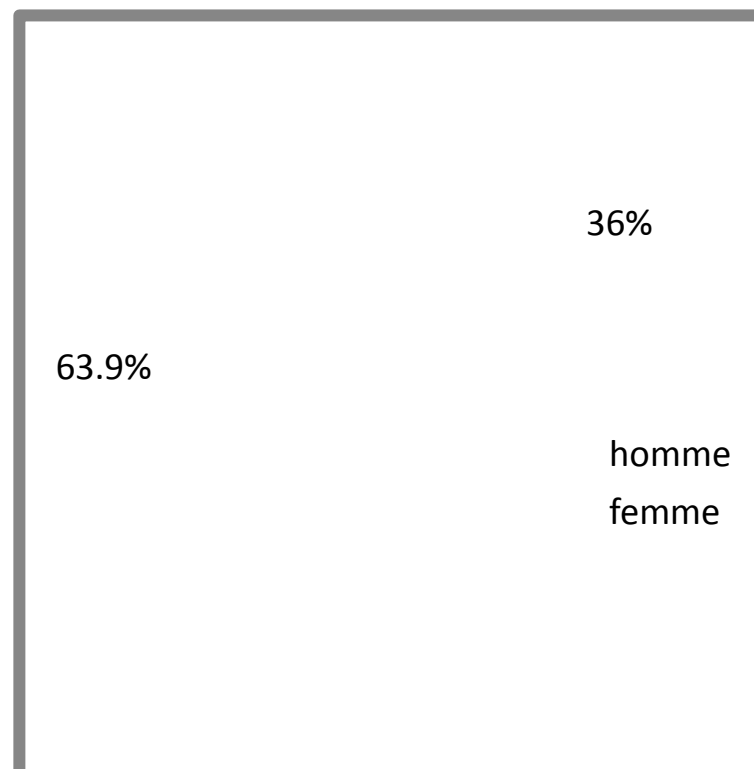


Figure 1 : la répartition des cas selon le sexe.

2-Age :

L'âge moyen de nos patients est de 34ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 70 ans.

Nous avons répartis les cas selon des tranches d'âge : <20ans, entre 20 et 40ans, entre 40 et 60 ans et >60ans. Nous avons alors obtenu les résultats suivants :

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage(%)
<20ans	4	6.55
20-40ans	15	24.5
40-60ans	30	49.18
>60ans	12	19.56

Tableau I : Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge :

Tous les âges semblent être concernés et les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans sont les plus touchés

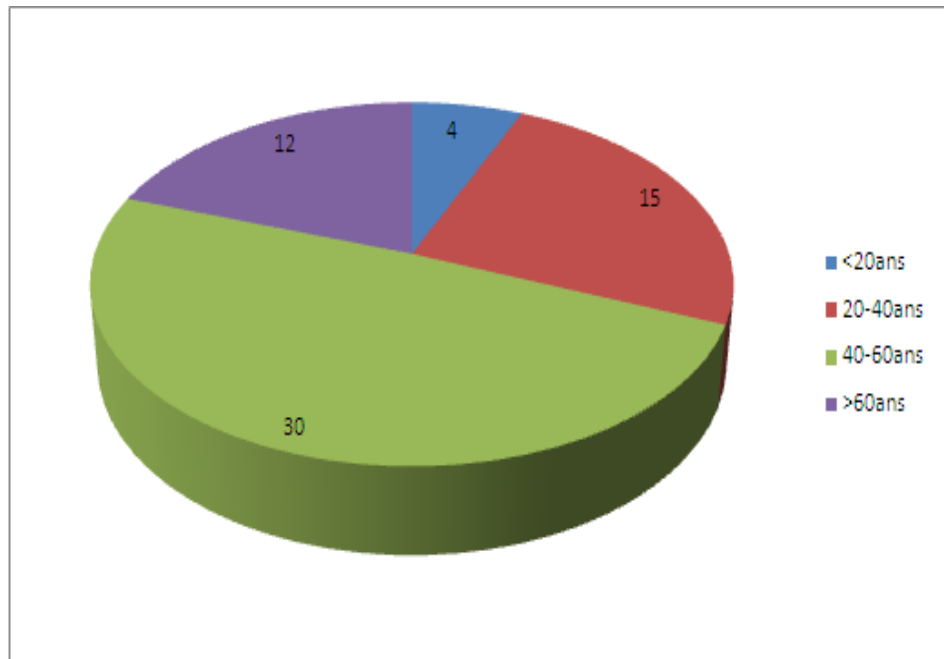


Figure 2 : Répartition des cas par tranche d'âge.

II Clinique:

1-Motif d'hospitalisation

L'exploitation des dossiers révèle :

Suspicion de PTI : 2cas

Thrombopénie à explorer : 10cas

Syndrome hémorragique : 49cas (80.3%)

2-le syndrome hémorragique chez nos patients :

Le principal motif d'hospitalisation était le syndrome hémorragique retrouvé chez 80.3% (49) des cas

La symptomatologie clinique était dominée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux superficiel, associant dans des proportions diverses :

-purpura: 20 cas

Purpura pétéchial : 8cas

Purpura ecchymotique : 12cas

-Gingivorragies : 16cas

-Epistaxis : 15cas

- Bulles hémorragiques endobuccales : 3cas

Dans le syndrome hémorragique cutanéomuqueux, on a noté également des hémorragies profondes :

-Hématurie : 4cas

-Réctorragie : 2cas

-Ménométrorragie : 1cas

D'autres hémorragies ont également été signalées :

-Hématome sous dural : 1cas

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux est retrouvé chez 49patients soit 80.3%. Le purpura cutané (pétéchial ou ecchymotique) vient au premier rang des localisations hémorragiques.

L'absence du syndrome hémorragique est retrouvée chez 12 patients, soit 19.67%.

			Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome hémorragique			49	80.3%
Cutanéomuqueux		Autres		
Superficiel	Profond			
Purpura pétéchial			8	16.3%
Purpura ecchymotique			12	24.4%
Gingivorragies			16	32.6%
Epistaxis			15	30.61%
Bulles hémorragiques endobuccales			3	6.12%
	Hématurie		4	8.16%
	Réctorragie		2	4.08%
	Ménométrorragie		1	2.04%
		Hématome sous-dural	1	2%
		Hémorragie rétinienne	0	0
Pas de syndrome hémorragique			12	19.67%

Tableau II : Signes hémorragiques

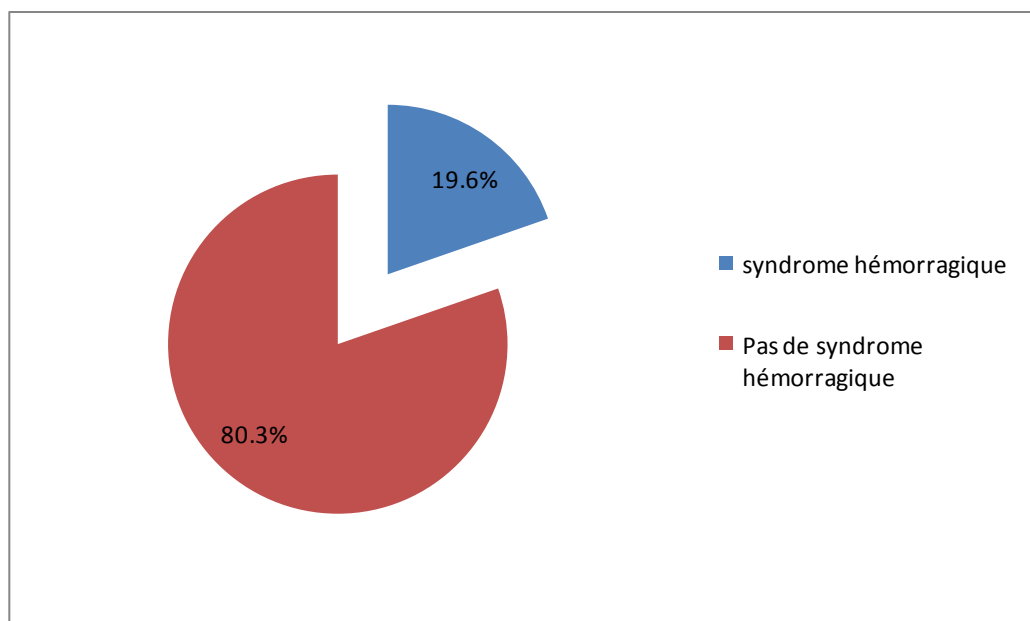


Figure 3: Motif de consultation

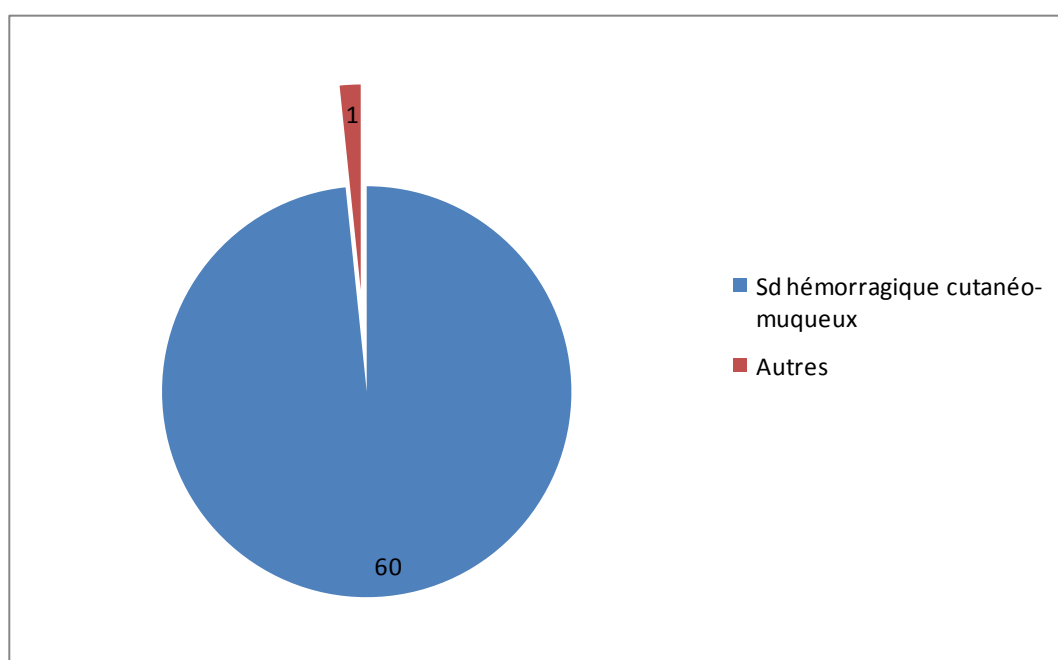


Figure 4 : répartition du syndrome hémorragique

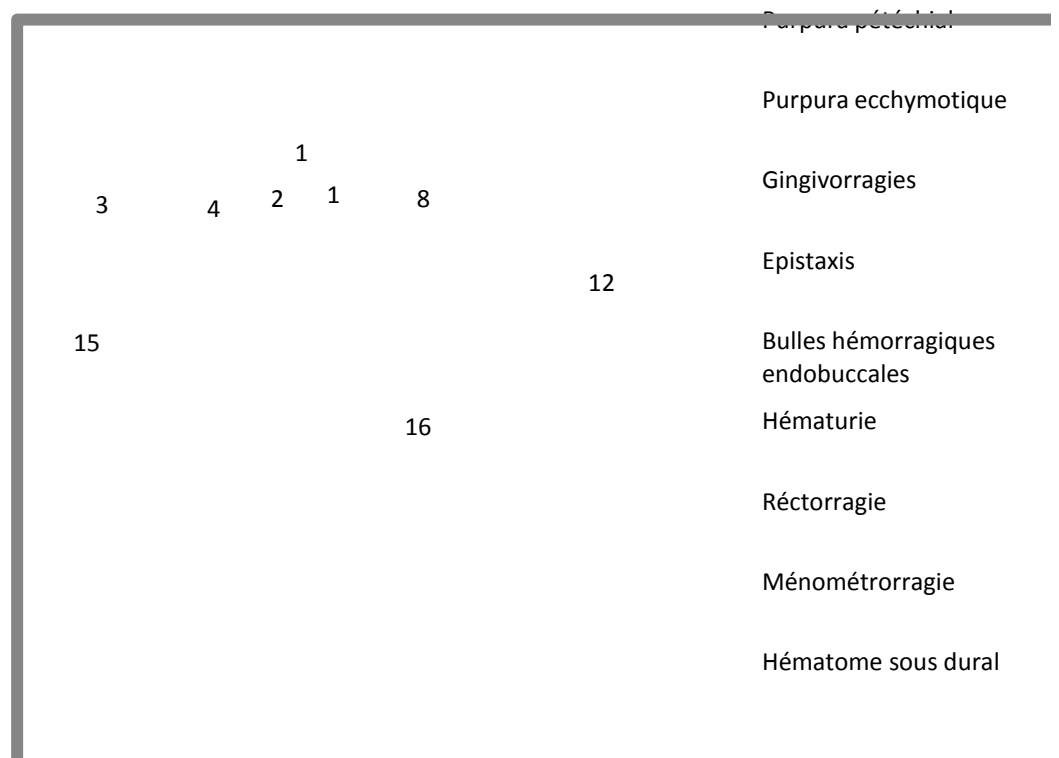


Figure 5 : répartition du syndrome hémorragique

2-1 Relation entre syndrome hémorragique et sexe :

Sur les 49 cas des syndromes hémorragiques, nous retrouvons 35(71.4%) femmes et 14 hommes (28.5%). Les femmes font donc plus d'hémorragies que les hommes.

2-2- relation entre syndrome hémorragique et âge :

Sur les 49 cas de syndrome hémorragique, nous avons réparti les cas selon les tranches d'âge comme suit :

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage(%)
<20ans	4	8.1%
20-40ans	16	32.6%
40-60ans	21	42.8%
>60ans	8	16.3%

Tableau III : syndrome hémorragique selon les tranches d'âge

Ainsi le syndrome hémorragique est plus fréquent chez la tranche d'âge de 40-60ans, sa fréquence ne semble pas augmenter avec l'âge.

Variables	Sd hémorragique	Pas de Sd hémorragique	P value
Femmes (n=39)	35(71.4%)	4(28.6%)	P=0.09
Hommes (n=22)	14(28.5%)	8(71.5%)	
Age	> 40ANS 20 <40ANS 29	> 40ANS 2 <40ANS 10	P=0.2

Tableau IV : Corrélation statistique entre la présence du sd hémorragique et le sexe et l'âge :

III-Paraclinique :

1-hémogramme :

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

1-1 Les plaquettes :

La thrombopénie (taux de plaquettes <150000) est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas). En fonction du seuil de la thrombopénie, nous avons réparti nos cas comme suit :

Taux de plaquettes (/mm ³)	Nombre de cas	pourcentage
<10000	25	40.9%
10000-30000	19	31.1%
30000-50000	15	9.1%
>50000	2	1.22%

TABLEAU V : Nombre de cas de PTI selon le seuil de la thrombopénie

Le taux de plaquettes est compris entre 1000/mm³ (valeur min) et 70000/mm³ (valeur max)

La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 18329/mm³

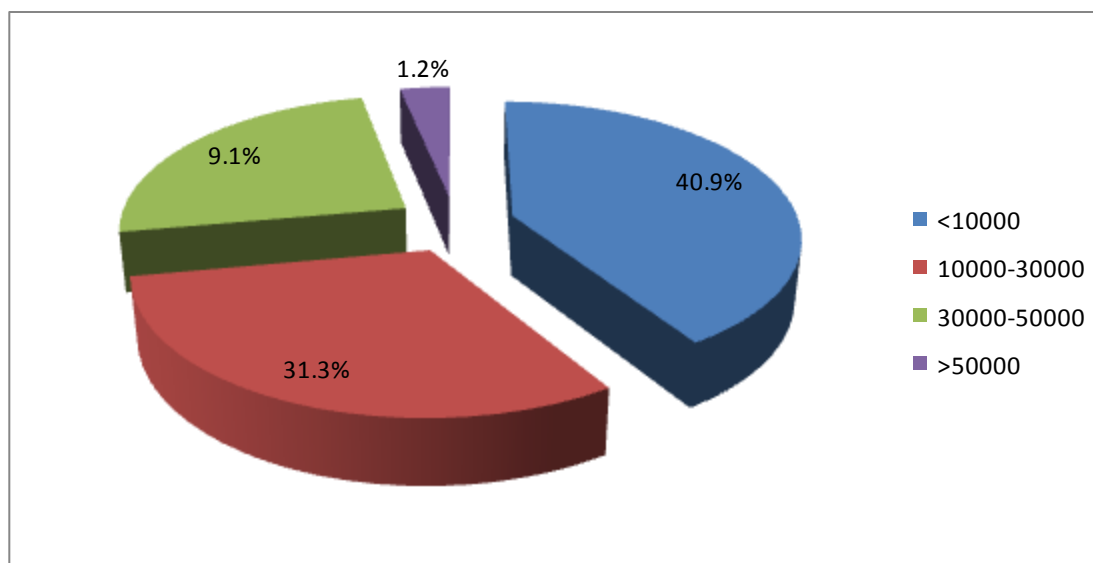


Figure 3 : répartition des cas selon le seuil de la thrombopénie (/mm3)

a-Relation entre le seuil de la thrombopénie et l'âge :

Tranche d'âge	Nombre de cas	Moyenne de la thrombopénie (/mm3)
<20ans	4	16 000
20-40ans	15	19 000
40-60ans	30	15 000
>60ans	12	23 000

TABLEAU VI : Moyenne de la thrombopénie selon les tranches d'âge

La thrombopénie semble être plus sévère chez les sujets dont l'âge est compris entre 40 et 60ans et son seuil diminue après 60ans.

La profondeur de la thrombopénie n'augmente pas avec l'âge.

b-relation entre le seuil de la thrombopénie et syndrome hémorragique :

Sur les 49 cas ayant présentés un syndrome hémorragique, 79.3% (39) ont une thrombopénie inférieure à 30 000/mm³

Variable	Sd hémorragique	Pas de Sd hémorragique	P value
Taux de plq	>30000/mm³ 39	>30000/mm³ 5	p=0,03
	<30000/mm³ 10	<30000/mm³ 7	

Tableau VI : Corrélation statistique entre présence du sd hémorragique et le taux des plaquettes :

La sévérité de la thrombopénie est corrélée à la présence des manifestations hémorragiques d'une manière significative

1-2-L'hémoglobine :

Sur les résultats de l'hémoogramme, nous avons dénombré 20 cas d'anémie.

On note 15cas anémiques de sexe féminin, la moyenne d'hémoglobine étant de 10g/dl et 5cas de sexe masculin, la moyenne d'hémoglobine étant de 10.95g/dl.

Ces anémies ont un caractère hypochrome microcytaire, avec un fer sérique et ferritinémie bas secondaire aux spoliations sanguines

2-Médullogramme :

Dans notre série, 51patients ont bénéficié d'une ponction médullaire. Le myélogramme a révélé une moelle osseuse richement cellularisée avec une répartition normale ou élevée des mégacaryocytes ainsi qu'un diagramme cellulaire normal.

IV TRAITEMENT :

1-corticoïdes

Les corticoïdes ont été utilisés sous forme de :

- prednisone à la dose de 1mg/kg par jour pendant trois semaines à deux mois maximum
- les bolus de méthylprednisolone, à la dose de 15mg/kg par jour (j1, j2 et j3) puis relais par voie orale par la prednisone à la dose de 1mg/kg par jour pendant trois semaines à 2 mois lorsque les saignements sont plus importants.
- Dexaméthasone à la dose de 40mg/j pendant 3 jours puis relais par voie orale par la prednisone à la dose de 1mg/kg par jour pendant trois semaines à 2 mois.

En 1ère intention, la corticothérapie était utilisée chez tous nos patients, sous forme de bolus de solumédrol chez 41 cas et sous forme de corticothérapie orale d'emblée chez 20 cas.

En 2ème intention, un bolus de solumédrol était utilisé chez 12 cas, et un traitement par dexaméthasone dans 5 cas

En 3ème intention, 7 patients ont reçu un bolus de méthylprednisolone.

TTT 1 ^{ère} intention	Bolus de solumédrol 41cas	Corticothérapie orale d'emblée 20cas
TTT 2 ^{ème} intention	Dexaméthasone 5 CAS	Bolus de Solumédrol 12 CAS
TTT 3 ^{ème} intention	Bolus de Solumédrol 7CAS	

TABLEAU V: les différentes formes de corticoïdes utilisés

2-la splénectomie :

Elle a été réalisée chez 6 patients (9.8%). Elle était utilisée principalement en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne. L'intervention a été réalisée par laparotomie.

3-le Rituximab :

Il était utilisé également en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne.

Au total, 16.39% (10 cas) ont bénéficié d'un traitement par Rituximab.

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

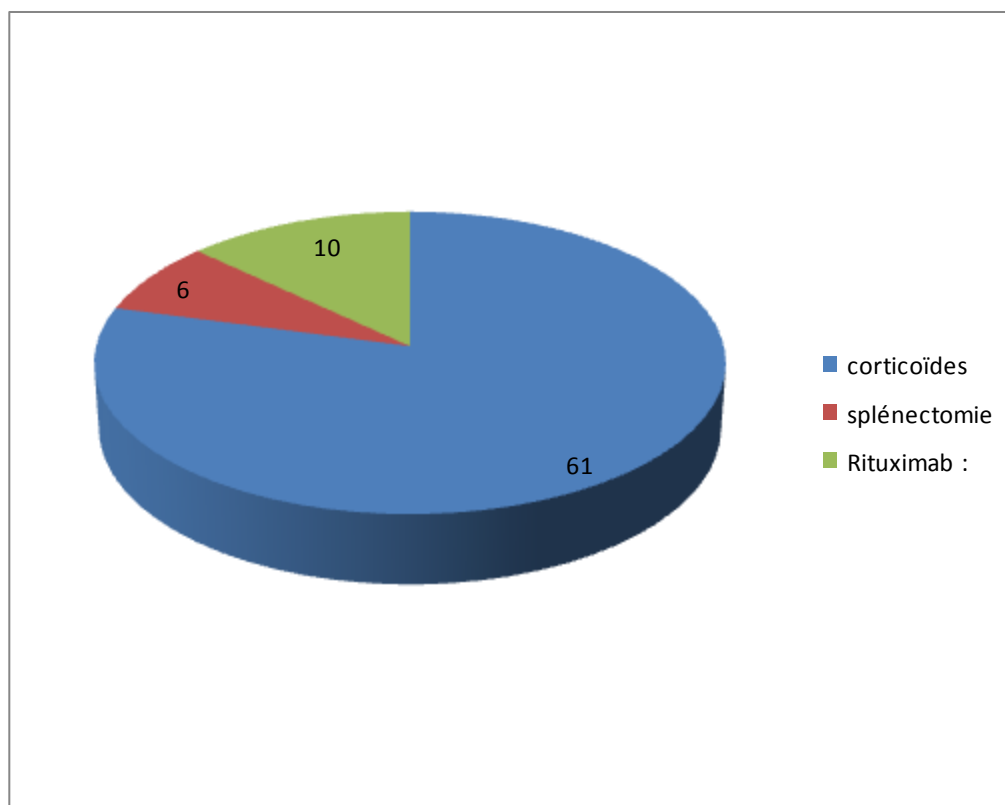


Figure 4 : Les différentes thérapies utilisées

V Evolution :

1-Corticothérapie :

Une réponse est observée pour 76.9% des patients et ce après une durée moyenne de traitement de 1.7 semaines (0.4 et 4).il s'agit d'une RC dans 33% et d'une RP dans 22.9%.Une rechute est survenue dans 19.6% après l'arrêt de la corticothérapie. Le traitement a été maintenu chez 2 patients compte tenu d'une cortico-dépendance à de faibles doses (moyenne : 7.7mg/j, extrêmes : 5 et 10mg/j).

Réponse complète	33(54%)
Réponse partielle	14(22.9%)
Echec	14(22.9%)
Rechute	12(19.6%)

TABLEAU VII : évolution des patients sous corticothérapie

2-splénectomie :

Le taux de réponse est de 80%, obtenue rapidement, en moyenne à 7jours.

Un échec est survenu chez un seul cas (20%), secondaire à une rate surnuméraire.

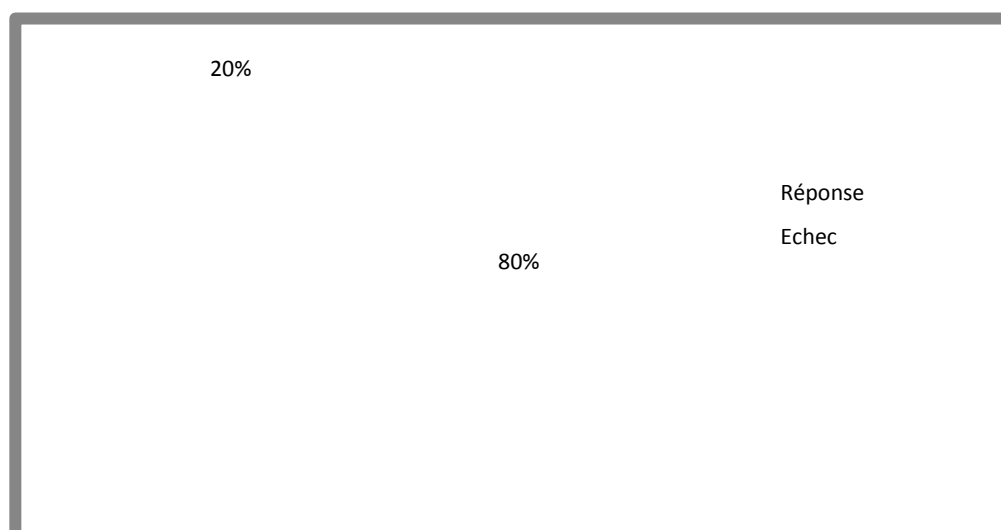


Figure5 : Evolution des patients splénectomisés

3-Rituximab :

Le taux de réponse est de 63.5%. Il s'agit d'une RC dans 54.5%(6) et d'une RP dans 9%(1cas). Alors que 3 patients (27.7%) étaient des non répondeurs. Une rechute est survenue dans un seul cas (9%)

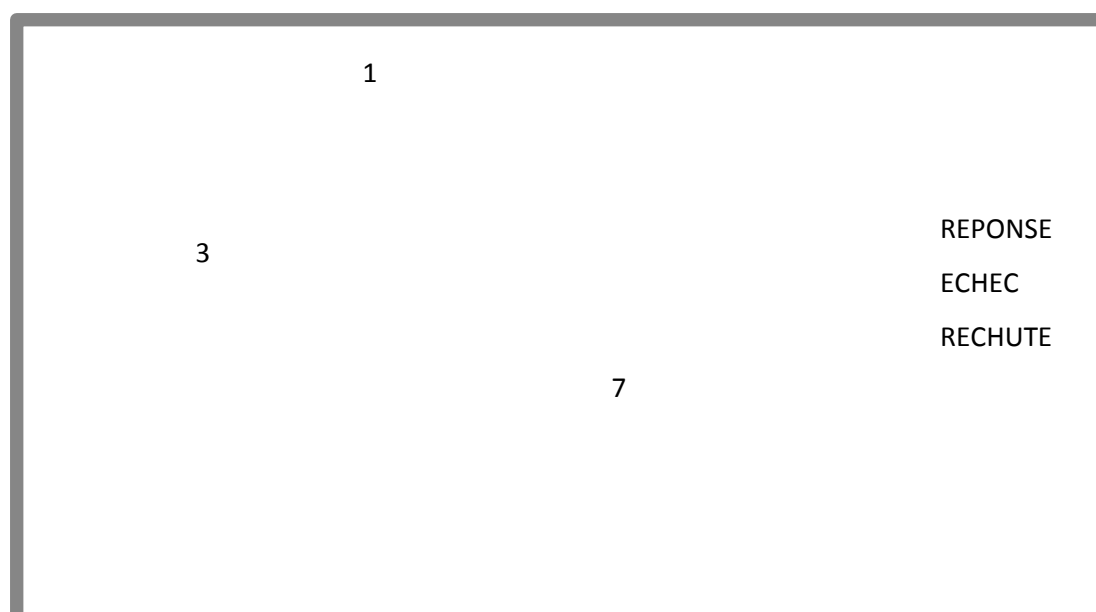
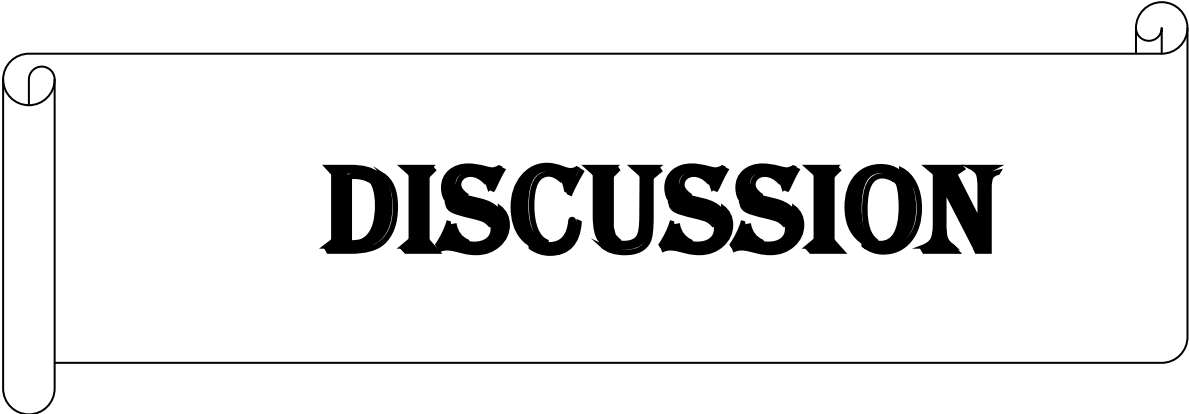


Figure 5 : Réponse au Rituximab



DISCUSSION

1-Sur le plan épidémiologique :

Nous avons noté une atteinte à prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1.7, chiffre comparable à une étude française [32] portant sur 40 patients, retrouvant un sexe ratio 1.35.

L'âge moyen de nos patients (34 ans) est similaire à la série de rabat [33], alors que nos patients sont plus jeunes que les séries européennes. De plus, les sujets dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans sont les plus touchés, ceci se démarque de la littérature où on relève que le PTI est une maladie qui touche essentiellement l'adulte jeune avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40ans et un taux de fréquence décroissant avec l'âge [34].

	Série de M Adnaoui [33]	Série de S Audia [32]	SERIE DE M Khellaf [26]	Notre série
Effectif	84	40	122	61
Age moyen (ans)	36	53.5	52.6	34
Sexe ratio (F/H)	4.1	1.35	2,69	1.7
Délai diagnostic (mois)	5			6

- Tableau VII : tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries

2-Sur le plan clinique :

Le principal mode de révélation de la maladie est le syndrome hémorragique cutanéomuqueux retrouvé dans 82%, il est de 70% dans la littérature. Le purpura cutané (pétéchial ou ecchymotique) vient au premier rang des localisations hémorragiques comme ce qui a été décrit dans la littérature.

	<i>Notre série</i>	<i>Série de S Audia[32]</i>
<i>Fortuit</i>	<i>18%</i>	<i>35%</i>
<i>Saignement</i>	<i>82%</i>	<i>70%</i>
<i>signes cutanées</i>	<i>60.7%</i>	<i>55%</i>
<i>saignement muqueux</i>	<i>58.8%</i>	<i>45.5%</i>
<i>urinaire</i>	<i>5.8%</i>	<i>2.5%</i>
<i>Saignement digestif</i>	<i>3,9%</i>	<i>0%</i>
<i>saignement neuro-méningé</i>	<i>1.9%</i>	<i>0%</i>

3-Sur le plan biologique :

Tous nos patients ont présentés une thrombopénie, le taux de plaquettes est compris entre 1 000/mm³ (valeur min) et 70 000/mm³ (valeur max). La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 18 329/mm³.

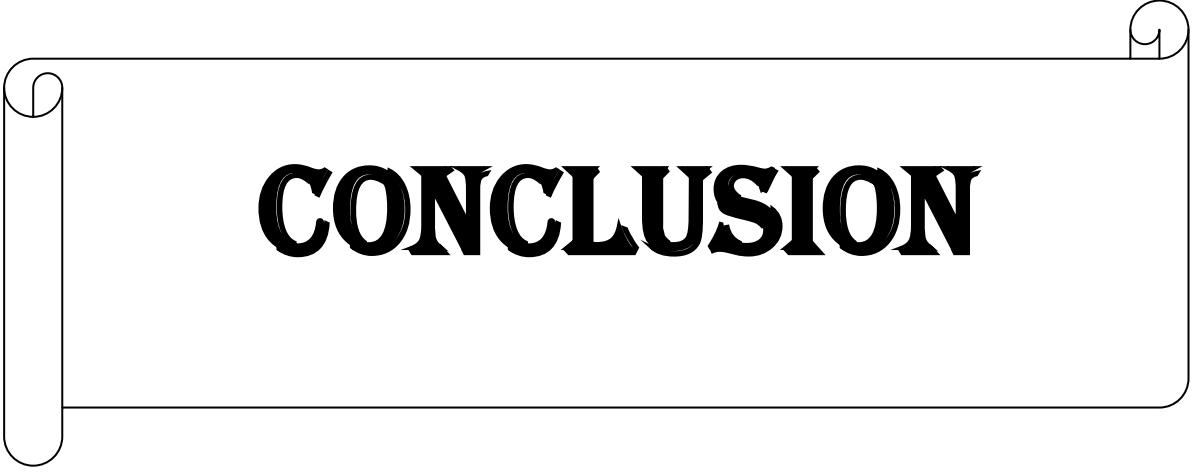
Nous avons trouvé une corrélation statistiquement significative entre la présence du syndrome hémorragique et le taux bas des plaquettes, qui est rapporté même dans la littérature [32]

4-Sur le plan thérapeutique :

Le recours à la splénectomie était moins dans notre série suite au refus des patients, elle a permis la guérison dans 80% des cas

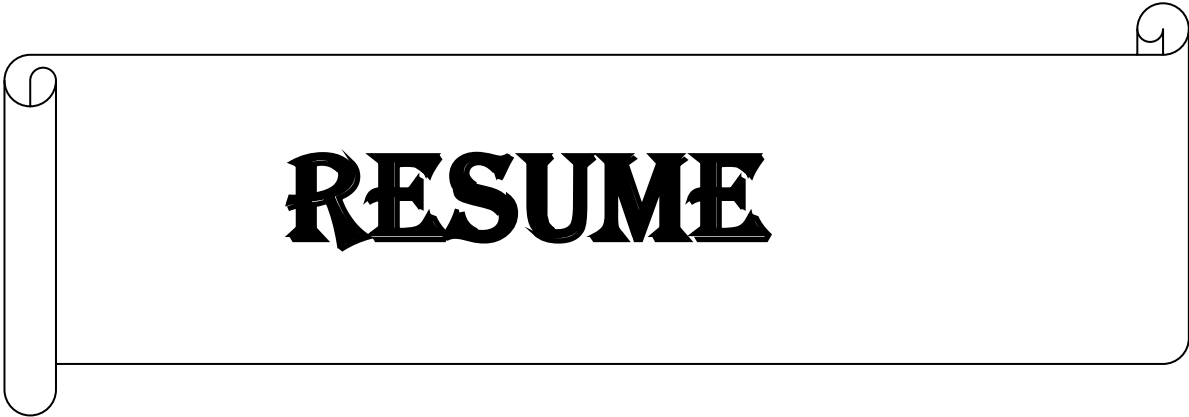
Le recours au rituximab dans 18%, nettement moins par rapport à la série de S Audia, a permis d'obtenir une réponse dans plus de la moitié des cas.

	Série de rabat	Série de S Audia	Notre série
Corticostéroïdes	100%	92.5%	100%
Réponse complète	42.9%	30%	54.5%
Réponse partielle	34.5%	24%	19.5%
Echec	22.6%	46%	26%
Rechute	-	65%	18%
Splénectomie	35.71%	36%	9.8%
Réponse complète	53.3%	42.9%	80%
Réponse partielle	23.3%	0%	-
Echec	23.4%	57%	20%
Rechute	-	-	20%
Rituximab		47.5%	17,64%
Réponse complète		42%	55.5%
Réponse partielle		-	11.1%
Echec		58%	33.3%
Rechute		42.5%	11.11%

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up edge effect.

CONCLUSION

- Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie rare, bénigne
- Notre série est jeune, avec présence d'une relation significative entre la présence de manifestation hémorragique et un taux de plaquettes bas
- La corticothérapie reste le traitement de première intention
- Nous soulignons le rôle du rituximab, qui a prouvé son efficacité avec une bonne réponse dans 2/3 des cas.



RESUME

Introduction :

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune plurifactorielle caractérisée par une destruction périphérique accélérée des plaquettes et une production médullaire inadaptée. Le traitement du PTI à ce jour n'est pas parfaitement codifié.

OBJECTIF :

L'objectif de ce travail est de décrire les principales caractéristiques clinico-biologiques et évolutives du purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'adulte.

MATERIEL ET METHODES :

Nous rapportons une étude rétrospective de 61 observations de PTI, sur une période de 10 ans allant de janvier 2003 à décembre 2012

Résultats :

Il s'agit d'une population d'un âge moyen de 34 ans avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans, le sexe ratio femme/homme est de 1.77. Le diagnostic est évoqué devant la présence de manifestations hémorragiques dans 80.3% des cas. Il s'agit le plus fréquemment de purpura cutané (pétéchial ou ecchymotique), dans 40% des cas.

On retrouve un seul cas d'hémorragie cérébrale engageant le pronostic vital dans cette série. La découverte est fortuite dans 19% des cas.

Les corticoïdes, qui constituent la thérapeutique de première ligne, ont été utilisés chez tous les patients sous forme de bolus ou par voie orale. Une réponse est observée pour 76.9% des patients. Il s'agit d'une réponse totale dans 33% et d'une réponse partielle dans 22%. Une rechute est survenue dans 19% après l'arrêt de la corticothérapie

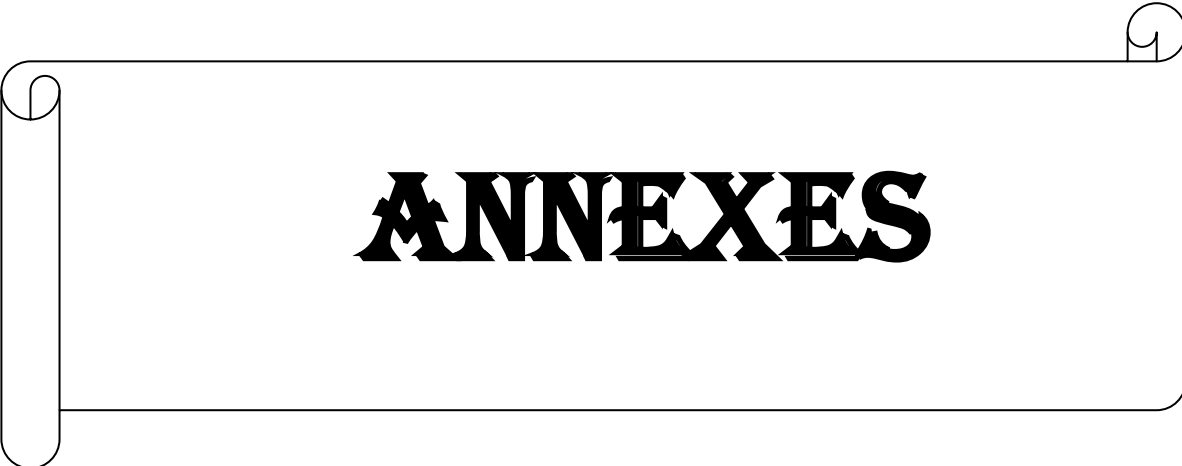
Une splénectomie a été réalisée chez 6 patients, il s'agit d'une rémission complète dans 80% des cas

Le rituximab a été utilisé chez 10 patients selon le schéma de 4 injections hebdomadaires de 375mg/m² avec 8 bonnes réponses

Conclusion :

Le PTI est une maladie rare, qui touche une population d'âge moyen. Les taux de rechute ou de non réponse (NR) restent importants et imposent le recours à plusieurs lignes thérapeutiques

Le Rituximab trouve sa place dans le traitement des purpuras thrombopénique immunologiques chroniques. Son efficacité a été prouvée. Son utilisation reste limitée dans notre contexte par son cout élevé.

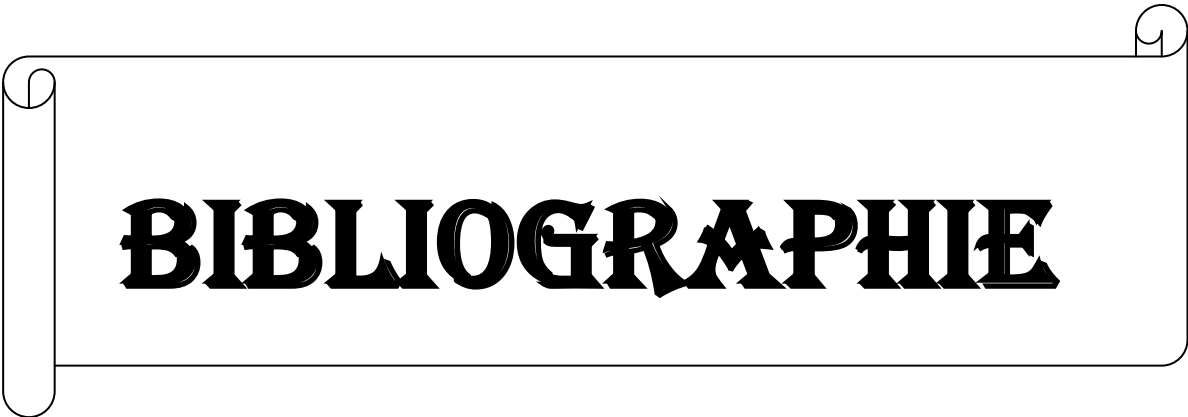
A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both ending in small circular curls.

ANNEXES

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

Score hémorragique (d'après Khellaf et al, Hematologica 2005,90(6),829-32)

C'est la gravité des manifestations hémorragiques et le terrain qui conditionnent les indications thérapeutiques et non le chiffre de plaquettes en soulignant que les accidents hémorragiques graves sont exceptionnels lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $20 \times 10^9/l$. Nous avons élaboré un score hémorragique tenant compte de ces différentes données afin de poser au mieux les indications respectives d'un traitement par IgIV ou corticoïdes. Il est ainsi proposé de traiter le patient par IgIV lorsque le score est supérieur à 8.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up end. The word 'BIBLIOGRAPHIE' is centered within the horizontal strip.

BIBLIOGRAPHIE

1-Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M. , et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group *Blood* 2009 ; 113 : 2386-2393

2-Stasi R., Evangelista M.L., Stipa E., Buccisano F., Venditti A., Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura:current concepts in pathophysiology and management *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 4-13

3-McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 307-314

4-Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age *Blood* 1999 ; 94 : 909-919

5-Neylon A.J., Sauters P.W., Howard M.R., Proctor S.J., Taylor P.R. on behalf of the Northern Region Haematology Group Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults:a prospective study of a population-based cohort of 245 patients *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 966-974

6-Godeau B.Purpura thrombopénique immunologique : physiopathologie et traitement *Transfus Clin Biol* 2009 ; 16 : 101-105

7-Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) et la Société française d'hématologie. Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en hématologie. Purpura thrombopénique auto-immun. Décembre 2004

8-Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins, Guide-affection de longue durée, Haute Autorité de santé, octobre 2009.

9-Bierling P., Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on *Vox Sang* 2004 ; 86 : 8-14

10-Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications Blood 2004 ; 104 : 2623-2634

11-AP-HP. Comité de Juste prescription. Avis du 3 octobre 2008 version 3.

13-ASCHENBRENNER K, D'CRUZ LM, VOLLMANN EH, HINTERBERGER M, EMMERICH J, SWEE LK, ROLINK A, KLEIN L. - Selection of Foxp3⁺ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire⁺ medullary thymic epithelial cells. - Nat Immunol, 2007, 8 (4): 351-358.

14-KUWANA M, OKAZAKI Y, IKEDA Y. - Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. – J Thromb Haemost, 2009, 7 (2): 322-329

15-RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T, MICHEL M, PROVAN D, ARNOLD DM, BUSSEL JB, CINES DB, CHONG BH, COOPER N, GODEAU B, LECHNER K, MAZZUCCONI MG, MCMILLAN R, SANZ MA, IMBACH P, BLANCHETTE V, KUHNE T, RUGGERI M, GEORGE JN. - Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. - Blood, 2009, 113 (11): 2386-2393

16-BAO W, BUSSEL JB, HECK S, HE W, KARPOFF M, BOULAD N, YAZDANBAKHS K. - Improved regulatory T cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. - Blood, 2010, [07/08/2010], pubmed

17-CHOW L, ASLAM R, SPECK ER, KIM M, CRIDLAND N, WEBSTER ML, CHEN P, SAHIB K, NI H, LAZARUSAH, GARVEY MB, FREEDMAN J, SEMPLE JW. - A murine model of

severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. - *Blood*, 2010, 115 (6): 1247-1253.

18-LUND FE, RANDALL TD. - Effector and regulatory B cells: modulators of CD4(+) T cell immunity. – *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (4): 236-247.

19- PECK A, MELLINS ED. - Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example. - *Immunology*, 2010, 129 (2): 147-153.

20-DINESH RK, SKAGGS BJ, LA CAVA A, HAHN BH, SINGH RP. - CD8+ Tregs in lupus, autoimmunity, and beyond. - *Autoimmun Rev*, 2010, 9 (8): 560-568.

21-LUND FE, RANDALL TD. - Effector and regulatory B cells: modulators of CD4(+) T cell immunity. – *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (4): 236-247.

22-CINES DB, LIEBMAN H, STASI R. - Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. – *Semin Hematol*, 2009, 46 (1 Suppl 2): S2-14.

23-RODEGHIRO F, STASI R, GERNESHEIMER T, MICHEL M, PROVAN D, ARNOLD DM, BUSSEL JB, CINES DB, CHONG BH, COOPER N, GODEAU B, LECHNER K, MAZZUCCONI MG, MCMILLAN R, SANZ MA, IMBACH P, BLANCHETTE V, KUHNE T, RUGGERI M, GEORGE JN. - Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. - *Blood*, 2009, 113 (11): 2386-2393.

24-SAKAGUCHI S, MIYARA M, COSTANTINO CM, HAFLER DA. - FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. - *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (7): 490-500.

- 25-SAKAGUCHI S, YAMAGUCHI T, NOMURA T, ONO M. - Regulatory T cells and immune tolerance. - *Cell*, 2008, 133 (5): 775-787.
- 26-Khellaf M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte *Rev Med Interne* 2010 ; 31 (Suppl 3) : S329-S332
- 27- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins, Guide-affection de longue durée, Haute Autorité de santé, octobre 2009.
- 28- Stasi R., Evangelista M.L., Stipa E., Buccisano F., Venditti A., Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura:current concepts in pathophysiology and management *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 4-13
- 29- Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age *Blood* 1999 ; 94 : 909-919
- 30- Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood* 2010 ; 115 : 168-186
- 31-Godeau B. Purpura thrombopénique immunologique: physiopathologie et traitement *Transfus Clin Biol* 2009 ; 16 : 101-105
- 32- S. Audia, D. Lakomyb, J. Guyc, V. Leguy-Seguina, S. Berthiera, S. Ahod, B. Lorceriea, B. Bonnottea. Traitement du purpura thrombopénique immunologique : étude rétrospective de 40 patients. *La revue de medecine interne* 31(2010) 337-344
- 33-M. Adnaoui ,K. Serraj, H. Harmouche ,Z. Tazi Mezalek, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni. Analyse rétrospective de 84 cas de patients atteints de purpura thrombopénique auto immun
- 34-Frederiksen H ; The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increase with age. *Blood* 1999, 94: 909-913.