

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Telidji - Laghouat
Faculté de Médecine



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

**La prévalence du purpura thrombopénique
immunologique dans la région de Laghouat durant
la période DU 01-01-2017 AU 31-01-2023.**

Soutenu publiquement le 22 juin 2023

Réalisé par :

- RANAN Fayssal
- NAOUI Boubakeur
- AKROUT Boularbah

Encadré par :

- Pr Z.BENLAHRECH
Professeur en Oncologie
médicale.

Co-Encadrante :

- Dr N.GUELLOUMA
Assistante en hématologie

Membres du jury :

- Présidente : Dr HAMMACHE, Maître assistante en rhumatologie.
- Examinatrice : Dr BENLABIDI, Maître assistante en médecine interne.

Année universitaire

2022/2023

Remerciements

Avant toute chose, Nous exprimons notre gratitude infinie à Allah pour nous avoir guidé et donné la force pour réaliser ce mémoire.

Tout d'abord, nous voulons remercier notre encadrante et la doyenne de la faculté de médecine Professeur BENLAHRACHE Z B, pour son aide, sa patience, et sa disponibilité durant la réalisation de ce travail. On la remercie aussi pour ses efforts dans cette faculté depuis sa création.

Nos remerciements à notre Co-encadrante, Docteur GUELLOUMA N pour sa gentillesse et ses conseils précieux.

Nous tenons à remercier Docteur HAMMACHE d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous adressons également nos remerciements à Docteur BENLABIDI d'avoir accepté aimablement d'examiner ce mémoire.

Dédicaces

RANAN FAYSSAL

À ma famille aimante, Je vous dédie cette mémoire avec une gratitude immense. Votre amour inconditionnel, votre soutien inébranlable et vos encouragements constants m'ont donné la force et la motivation nécessaires pour poursuivre mes études. Vous avez été mes piliers, mes guides et mes confidents. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir encouragé et soutenu tout au long de cette aventure académique.

À mes chers amis, Vous êtes ma deuxième famille, ceux qui m'ont accompagné dans les moments de joie et de difficulté. Vos encouragements, vos rires et votre soutien indéfectible ont été des sources d'inspiration et de motivation. Vous avez partagé avec moi des souvenirs précieux et des expériences inoubliables. Je vous suis reconnaissant d'avoir toujours été là pour moi, et je dédie cette mémoire à notre amitié qui perdurera au-delà de ces études.

À mes professeurs, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous les enseignants durant mon cursus qui ont partagé leur savoir et leur expertise avec moi. Vos connaissances, votre passion pour l'enseignement et votre volonté de nous guider ont joué un rôle crucial dans ma formation. Vos encouragements, vos critiques constructives et votre engagement constant ont contribué à façonner ma pensée et ma vision du monde. Je vous suis reconnaissant d'avoir investi votre temps et votre énergie dans notre éducation.

AKROUT BOULARBAH

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage sur toute de ma carrière.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

A mes chers parents **Merci pour le soutien et les nombreux conseils
que vous me donnez tous les jours**

A mes sœurs et mes frères

A Toute ma famille

A Tous mes amis d'enfance et du long parcours scolaire et universitaire

**A tous les équipes médicales pour tous les moments qu'on a passés ensemble dans
les services**

NAOUI BOUBAKEUR

Je dédie ce mémoire

À mes parents : Pour votre soutien indéfectible, votre amour inconditionnel et votre présence constante tout au long de mon parcours. Vos encouragements, vos sacrifices et votre dévouement ont été les piliers qui m'ont permis d'atteindre ce stade aujourd'hui. Vous êtes mes modèles et ma source d'inspiration. Que Dieu vous donne une bonne santé et vous prête une longue vie.

À mes frères : Khaled, Walid et Sid Ahmed pour avoir partagé avec moi les hauts et les bas, pour les moments de complicité, de soutien et de rires que nous avons partagés. Vous êtes mes amis les plus chers et je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie. Que nos liens fraternels restent forts et que nous continuions à nous soutenir mutuellement dans nos aspirations.

À ma chère famille, Vous êtes ma source de réconfort et ma plus grande bénédiction. Cette dédicace vous est adressée, à chacun d'entre vous, pour exprimer ma profonde gratitude.

À mes amis les plus proches, Boularbah; Fayssal; Mostafa; Yassine; Tayeb et Mohamed je voudrais vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour votre présence dans ma vie. Vous êtes les rayons de soleil qui illuminent mes journées et les épaules sur lesquelles je peux m'appuyer en cas de besoin.

À tous mes enseignants, Vous avez joué un rôle essentiel dans ma vie et vous méritez toute ma reconnaissance et ma gratitude. Au cours de mes années d'éducation, vous m'avez encouragé, inspiré et guidé. Vous avez partagé votre passion pour l'apprentissage et avez fait preuve de dévouement envers votre métier.

À tous mes camarades et collègues de promotion qui ont partagé cette aventure avec moi.

À toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

La liste des abréviations

- **AAN** : anticorps anti-nucléaires
- **Ac** : anticorps
- **ADCC** : Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac
- **AHAI** : anémie hémolytique auto immune
- **AINS** : anti inflammatoire non stéroïdiennes
- **ALAT** : alanine aminotransférase
- **APL** : antiphospholipides
- **ARN** : acide ribonucléique
- **ARTPO** : agonistes du récepteur de la TPO
- **ASAT** : aspartate aminotransférase
- **ASGPR** : récepteur des asialoglycoprotéines
- **ASH** : American society of hematology
- **BFU-E** : burst forming unit erythroid
- **CDC** : Cytotoxicité dépendante du complément
- **CD** : clusters de différenciation
- **CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée
- **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- **CMV** : cytomégalo virus
- **COVID** : coronavirus disease
- **CS** : cellules souches
- **DICV** : déficit immunitaire commun variable
- **DNA** : deoxyribonucleic acid
- **DTS** : le système tubulaire dense
- **E.D.T.A** : acide éthylène diamine tétra-acétique
- **EFH** : Exploration fonctionnelle hépatique
- **ELISA** : enzyme –linked immunosorbent assay
- **EPS** : L'Electrophorèse des protéines sériques
- **FcγR** : récepteurs Fc-gamma
- **G6PD** : glucose 6 déshydrogénase
- **GB** : globule blanc
- **GCSH** : greffe de cellules souches hématopoïétiques
- **GGT** : gamma GT
- **GP** : les glycoprotéines membranaires des plaquettes
- **GTI** : groupe de travail international
- **Hb** : hémoglobine
- **HBV** : hepatitis B virus
- **HCV** : hepatitis C virus
- **Hellp** : hemolysis, elevated liver enzymes , and low platelets
- **Hp** : Helicobacter pylori

- **HPA** : human patelet antigen
- **HTA** : hypertension artérielle
- **HTIC** : hypertension intracrânienne
- **ICIS** : Intercontinental Childhood ITP Study Group
- **IgG** : immunoglobuline G
- **IgIV** : immunoglobuline intraveineuse
- **IL** : inter leukine
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique
- **LAM** : leucémie aiguë myéloïde
- **LB** : lymphocytes B
- **LED** : lupus érythémateuse disséminée
- **LT** : lymphocytes T
- **MAI** : maladie auto immune
- **MAIPA** : Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigens
- **MAT** : micro-angiopathie thrombotique
- **MK** : megakaryocytic cells
- **MMF** : mycophénolate mofétil
- **MNI** : mononucléose infectieuse
- **NFS** : numération formule sanguine
- **NK** : natural killer
- **OCS** : le système canaliculaire ouvert
- **OMS** : organisation mondiale de la santé.hemolysis,elevated liver enzymes, and low platelets
- **PAL** : phosphatase alcaline
- **PE** : pré-éclampsie
- **PP** : proplaquette
- **PTAI** : purpura thrombopénique auto-immune
- **Pti** : purpura thrombopénique immunologique
- **PIFT** : Platelet Immunofluorescence Test
- **RAI** : agglutinines irrégulières
- **RTX**: rituximab
- **SAPL**: syndrome des anti phospholipides
- **SARS-CoV-2** : severe acute respiratory syndrome – coronavirus -2
- **SHU** : syndrome hémolytique et urémique
- **Syk** : la tyrosine kinase splénique
- **TAI** : thyroïdite auto-immune
- **TCA** : temps de céphaline avec activateur
- **TDM** : tomodensitométrie
- **TFH** : T follicular helper cells
- **TGIB** : thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne
- **TP** : taux de prothrombine

- **TPO** : Thrombopoïétine
- **T-reg** : Lymphocytes T régulateurs
- **TS** : Temps de saignement
- **TSH** : Thyroid Stimulating Hormone
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humain
- **VPM** : volume plaquettaire moyen

La liste des figures

Figure 1. Schéma de production des plaquettes

Figure 2. Différents stades de maturation des mégacaryocytes de moelle colorée au May-Grünwald-Giemsa

Figure 3. Aspect en contraste de phase de la métamorphose d'un mégacaryocyte en fin de maturation atteignant le stade de la formation des pro-plaquettes.

Figure 4. Aspect en microscopie électronique d'un mégacaryocyte en cours de libération de plaquettes

Figure 5. Caractéristiques ultra-structurales de plaquettes discoïdes

La liste des tableaux

Tableau 1. Les médicaments impliqués dans le déclenchement du PTI.

Tableau 2. Score hémorragique d'après Khellaf et al.

Tableau 3. Score hémorragique de Buchanan.

Tableau 4. Principales étiologies des thrombopénies.

Tableau 5. Aperçu des thérapeutiques destinées au traitement du PTI chez l'adulte.

Tableau 6. Mise à jour de l'échelle d'hémorragie pour les patients pédiatriques ayant un PTI.

Tableau 7. Répartition des patients selon l'origine géographique.

Tableau 8. Répartition des patients selon le résultat des examens radiologiques.

Tableau 9. Comparaison des valeurs des plaquettes avec d'autres études.

La liste des graphes

- Graphe 1.** Répartition des patients selon l'année de recrutement.
- Graphe 2.** Répartition des patients selon l'âge.
- Graphe 3.** Répartition des patients selon le sexe.
- Graphe 4.** Répartition des patients selon l'existence des antécédents médicaux.
- Graphe 5.** Répartition des patients selon le type des antécédents médicaux.
- Graphe 6.** Répartition des patients selon l'existence des antécédents familiaux.
- Graphe 7.** Répartition des patients selon le type des antécédents familiaux.
- Graphe 8.** Répartition des patients selon la localisation du syndrome hémorragique.
- Graphe 9.** Répartition des patients selon le type du syndrome hémorragique cutané.
- Graphe 10.** Répartition des patients selon l'étendue du syndrome hémorragique cutané.
- Graphe 11.** Répartition des patients selon le type du syndrome hémorragique muqueux.
- Graphe 12.** Répartition des patients selon le groupage.
- Graphe 13.** Répartition des patients selon le taux des plaquettes.
- Graphe 14.** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.
- Graphe 15.** Répartition des patients selon le taux des globules blancs.
- Graphe 16.** Répartition des patients selon le résultat du frottis sanguin.
- Graphe 17.** Répartition des patients selon le résultat du myélogramme.
- Graphe 18.** Répartition des patients selon le résultat du bilan immunologique.
- Graphe 19.** Répartition des patients selon le résultat du bilan inflammatoire.
- Graphe 20.** Répartition des patients selon le résultat du bilan hépatique.
- Graphe 21.** Répartition des patients selon le résultat des sérologies virales.
- Graphe 22.** Répartition des patients selon le type de traitement reçu de première intention.
- Graphe 23.** Evaluation de la réponse aux traitements de première intention.
- Graphe 24.** Répartition des patients selon le type de traitement reçu de deuxième intention.
- Graphe 25.** Evaluation de la réponse aux traitements de deuxième intention.
- Graphe 26.** Répartition des patients selon l'évolution.

Sommaire:

La liste des abréviations	1
La liste des figures	3
La liste des tableaux	3
La liste des graphes	3
INTRODUCTION	8
A.REVUE DE LA LITTERATURE	10
I. Définitions - Généralités	10
II. Historique	11
III. Epidémiologie	12
1. Incidence et prévalence	12
2. Age et sexe ratio	13
3. Morbidité et mortalité.....	14
IV. Physiopathologie	15
1. Rappel physiologique.....	15
1.1. Production plaquettaire.....	15
1.2. Caractéristiques des plaquettes sanguines	19
1.3. Fonction des plaquettes	20
2. Mécanismes Physiopathologiques.....	21
V. Diagnostic	27
1. Clinique	27
1.1. Circonstances de découverte.....	27
1.2. Interrogatoire.....	27
1.3. Manifestations cliniques et Examen physique	28
2. Paraclinique.....	30
2.1. Les examens systématiques.....	30
2.2. Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	32
VI. Evolution et pronostic :	35
VII. Complications :	37
VIII. Diagnostic différentiel	38
IX. Formes cliniques	43
1. Formes selon le terrain	43

2. Formes selon la gravité	45
3. Formes selon l'évolution.....	45
X. Prise en charge thérapeutique du PTI	46
1. Les objectifs du traitement.....	47
2. Définition des différentes réponses au traitement :	48
3. Armes, méthodes et indications	49
3.1. Chez l'adulte	49
3.1.1. Traitement de première intention pour les patients nouvellement diagnostiqués.....	49
3.1.2. Traitement de deuxième intention pour les patients atteints de PTI persistant et chronique.....	52
3.1.3. Recommandations pour les adultes qui sont en échec de plusieurs traitements	58
3.2. Chez les enfants.....	59
3.1.4. Recommandations pour savoir quand commencer le traitement initial chez enfants nouvellement diagnostiqués avec un PTI.....	59
3.1.5. Traitement de première intention pour les patients nouvellement diagnostiqués	60
3.2.3. Traitement de deuxième intention pour les patients atteints de PTI persistant et chronique.....	62
B. PARTIE PRATIQUE.....	66
I. Méthodologie	66
1. Type d'étude	66
2. Objectif de l'étude	67
3. Population d'étude	67
3.1. Les critères d'inclusion.....	67
3.2. Les critères d'exclusion	67
4. Collecte des données	67
5. Analyse des données	67
6. Les variables étudiées.....	68
II. Résultats	68
1. L'année de recrutement	68
2. Caractéristiques de la population étudiée.....	69
2.1. Prévalence du PTI.....	69
2.2. Répartition selon la tranche d'âge.....	69
2.3. Répartition selon le sexe.....	70

2.4. Répartition selon l'origine géographique	70
3. Antécédents Pathologiques	72
3.1. Personnels.....	72
3.2. Familiaux.....	73
4. Présentation de la maladie	75
4.1. Mode de révélation	75
4.2. Les caractéristiques cliniques	75
4.3. Les caractéristiques biologiques	78
4.4. Les caractéristiques radiologiques.....	84
5. Traitement	86
6. Evolution	89
III. Discussion	89
1. Sur le plan épidémiologique	89
1.1. Prévalence du PTI	89
1.2. Sexe ratio.....	90
1.3. Age.....	90
2. Etude des antécédents pathologiques personnels et familiaux.....	90
3. Sur le plan clinique.....	91
3.1. Circonstances de découverte	91
3.2. Les caractéristiques cliniques.....	91
4. Les caractéristiques biologiques.....	91
5. Traitement et evolution.....	95
XI. Conclusion	97
XII. ANNEXES	99
XIII. BIBLIOGRAPHIE	103

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique est un trouble hématologique courant qui touche des patients de tous âges, sexes et races, initialement connu sous le nom de "purpura thrombocytopénique idiopathique", un groupe de travail international (GTI) sur le PTI a récemment recommandé que cette maladie soit appelée «Thrombocytopénie immunitaire" (en conservant l'abréviation PTI). [1]

Cette terminologie reconnaît la pathogenèse immunitaire du PTI et le fait que les patients atteints de PTI ne présentent pas tous le même purpura ou les mêmes manifestations hémorragiques. [1]

Le diagnostic du PTI repose principalement sur l'exclusion d'autres causes de thrombocytopénie isolée à l'aide des antécédents du patient, de l'examen physique, de l'hémogramme et de l'évaluation du sang périphérique (pour exclure d'autres hémopathies, y compris la thrombocytopénie héréditaire et la pseudothrombocytopénie). [2]

Le PTI peut être classé comme primaire ou secondaire ; Ce travail se concentre uniquement sur le PTI primaire. [2]

Le PTI peut également être classé selon la durée de la maladie : Nouvellement diagnostiquée (0-3 mois), persistante (3-12 mois), ou chronique (12 mois). [2]

La guérison spontanée du PTI se produit chez environ 80 % des enfants atteints de PTI, généralement dans les 6 mois, mais parfois plus d'un an. [1]

Les patients adultes atteints de PTI présentent une morbidité et une mortalité accrues par rapport à la population générale, en particulier ceux qui ne sont pas capables de maintenir un taux de plaquettes $> 30 \times 10^9/L$ malgré le traitement. [1]

La prise en charge du PTI chez les adultes est plus complexe que chez les enfants, car la plupart des cas évoluent vers une maladie chronique et le risque d'hémorragie est plus élevé. [1]

Si la thrombopénie en constitue le phénotype commun, les mécanismes physiopathologiques différents d'un patient à l'autre, expliquent sans doute l'efficacité différente des thérapeutiques chez les patients. A ce jour, la meilleure

compréhension de la physiopathologie du PTI a permis d'augmenter l'arsenal thérapeutique en proposant de nouvelles cibles thérapeutiques. [3]

Vu Le manque d'études et les données épidémiologiques par rapport ce thème dans la région, Il nous a paru intéressant de réaliser ce travail.

Notre travail a comme objectifs :

- principal :

- La détermination de la prévalence du purpura thrombopénique immunologique dans la région de Laghouat.

- secondaire(s) :

- Décrire les aspects épidémiologiques de cette prévalence.
- Décrire les différentes armes thérapeutiques et leurs efficacités selon les phases évolutives du PTI.

A. REVUE DE LA LITTERATURE

I. Définitions - Généralités

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique et qui est remplacé par le terme « Thrombopénie immunitaire » dans la littérature internationale, est une maladie auto-immune caractérisée par une thrombocytopénie isolée (nombre de plaquettes dans le sang périphérique $<100 \times 10^9/L$) en l'absence d'autres causes ou troubles qui peuvent être associés à la thrombocytopénie. [4] [5]

Cette thrombocytopénie est liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononuclés, principalement dans la rate, associée à un défaut de production médullaire. [4]

Il faut souligner que le seuil de $100 \times 10^9/L$ retenu dans les recommandations internationales les plus récentes est inférieur au seuil de $150 \times 10^9/L$ qui était jusqu'ici adopté du fait de la variabilité de la valeur normale inférieure selon les populations et ethnies considérées. Lorsque le nombre de plaquettes est compris entre 100 et 150 G/L, il est néanmoins indispensable de contrôler l'absence d'aggravation de la thrombopénie dans les mois suivants. [4]

Le terme "idiopathique" a été évité, lui préférant le terme " immunitaire ", afin de souligner le mécanisme à médiation immunitaire de la maladie, et de choisir le terme "primaire" pour indiquer l'absence de toute cause initiale et/ou sous-jacente évidente. Le terme "purpura" a été jugé inapproprié, car les symptômes de saignement sont absents ou minimes dans une grande majorité des cas. [5]

II. Historique

Avant l'identification des plaquettes, l'identification du PTI reposait exclusivement sur la présence de purpura chez un individu par ailleurs en bonne santé. Purpura est un mot latin signifiant « violet ». [6]

En médecine, le purpura est un terme général désignant des lésions cutanées rouge-violet produites par des saignements dans le derme ou les tissus sous-cutanés. Il a été reconnu comme un symptôme clinique dès la période gréco-romaine par des médecins tels qu'Hippocrate et Galien, qui ont décrit la condition comme des « éminences » rouges ou des taches associées à des fièvres pestilentiels (Rolleston,

1934). Depuis lors, diverses tentatives ont été faites de temps à autre pour subdiviser le purpura selon diverses caractéristiques. Cependant, le manque de corrélats cliniques spécifiques a rendu ces classifications peu ou pas utiles dans le diagnostic différentiel des maladies. [6]

Ce n'est qu'en 1025, dans le monumental traité en 14 volumes *Le Canon de la médecine*, que le médecin et le philosophe persan Abu Ali al-Hussain Ibn Abdallah Ibn Sina (c. 980-1037), plus communément connu sous son nom latinisé Avicenne, décrit brièvement un purpura chronique qui pourrait correspondre au diagnostic du PTI. [6]

En 1735, le médecin et poète allemand Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) a fourni la description clinique classique du PTI, l'appelant « morbus maculosus haemorrhagicus ». Il rapporte le cas d'une jeune fille de 16 ans présentant un saignement cutané et muqueux survenu après une maladie infectieuse (Werlhof, 1735). La jeune fille a saigné du nez et de la bouche et a vomi du sang très épais et extrêmement noir, immédiatement apparurent autour du cou et sur les bras des taches en partie noires, en partie violacées ou violettes. [6]

En 1865 Max Schultze a publié la première description précise et convaincante des plaquettes dans le cadre d'une étude consacrée principalement aux globules blancs. Il les a reconnus comme un constituant normal du sang et les a "recommandés avec enthousiasme" comme objet d'une étude plus approfondie par « ceux qui étaient concernés par l'étude approfondie du sang humain ». En 1882, Bizzozero démontre la valeur de cette recommandation dans son étude beaucoup plus complète. Il les a observés au microscope dans le sang circulant d'animaux vivants et dans le sang prélevé des vaisseaux sanguins. Dans des expériences bien planifiées, il a montré qu'ils étaient le premier composant du sang à adhérer aux parois des vaisseaux sanguins endommagés in vivo et in vitro, qu'ils étaient les premiers composants du sang à adhérer aux fils qui se sont ensuite recouverts de fibrine. [7]

Ce n'est qu'en 1916, un étudiant en médecine à Prague, Paul Kaznelson, a proposé que par analogie avec l'anémie hémolytique, la thrombocytopénie essentielle résultait de la destruction accrue des plaquettes essentiellement dans la rate. [6]

Le débat sur les mécanismes de la thrombocytopénie dans le PTI, destruction périphérique des plaquettes versus altération de la production de plaquettes, a apparemment été réglé en 1951 par l'expérience entreprise par William J. Harrington

et James W. Hollingsworth, deux boursiers en hématologie travaillant au Barnes-Jewish Hospital de St. Louis, Missouri (Harrington et al, 1951). Dans sa revue historique du PTI, Paul Imbach rapporte que Harrington et al avaient observé un enfant atteint de purpura né d'une mère atteinte de PTI chronique, une condition déjà décrite par Dohrn en 1873 (Imbach et al, 2002). Le purpura chez l'enfant s'est résolu 3 semaines plus tard, bien que la mère avait encore le pti, il était donc possible qu'un facteur antiplaquettaire humoral ait été transmis de la mère à l'enfant. [6]

La détection d'anticorps liés aux plaquettes et d'autres libres dans le plasma a été le fruit de deux études simultanées menées respectivement l'une aux USA par Mc Millan, la seconde en Allemagne par Kiefel en 1987. [8]

III. Epidémiologie

1. Incidence et prévalence

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte. [9]

L'incidence annuelle des PTI aigus se situe entre 2,2 à 5,3 pour 100 000 enfants. [10]

Les données publiées à partir d'un échantillon de population du Royaume-Uni ont montré une incidence annuelle de 4,2 pour 100 000 enfants âgés de moins de 18 ans. [11]

Une étude faite par le registre international (Intercontinental Childhood ITP Study Group, ICIS), a montré que l'incidence est de l'ordre de 4 ou 5 cas pour 100.000 enfants par an. [12]

L'incidence annuelle varie entre 1,6 à 3,9 pour 100 000 habitants chez les adultes. [13]

La prévalence du PTI en France est estimée à 1 cas pour 10 000 habitants. [14]

Cinq études ont estimé la prévalence du PTI. Quatre sont anciennes et sous-estiment la prévalence de la maladie, car l'identification des patients était réalisée par des questionnaires (avec biais de mémorisation) ou par des codes diagnostiques hospitaliers (n'identifiant pas les patients chroniques suivis en ambulatoire). En 2011, ce problème était contourné par une nouvelle enquête populationnelle conduite

dans la Base de données de la recherche en pratique générale. L'estimation de prévalence globale était de 50,3 pour 100 000 habitants. [15] [16]

En Algérie, une étude nationale récemment menée et publiée à l'ASH (American society of hematology) en 2020, a concerné des patients nouvellement diagnostiqués sur une période allant du 1er septembre 2017 au 31 août 2018 et recensant 1746 patients, a évalué l'incidence (par âge, sexe, stade de gravité au diagnostic et région), la prévalence et les caractéristiques et schémas reçus par les patients atteints de PTI. L'incidence du PTI chez les patients ≥ 16 ans était de 0,85 cas pour 100 000 habitants, la prévalence était de 5,7 pour 100 000 habitants. [17]

2. Age et sexe ratio

La prédominance de la maladie chez les femmes et dans la tranche d'âge des 18-40 ans est longtemps restée un dogme. Pourtant, dès 1999, Frederiksen et al. Montraient dans une cohorte danoise de 221 patients nouvellement diagnostiqués que l'incidence du PTI était la plus importante chez les patients de plus de 60 ans (4,62 pour 100 000 habitants/an contre 1,94 pour 100 000 habitants/an chez les moins de 60 ans). [18]

Deux études populationnelles réalisées au Royaume-Uni et en France avaient la puissance statistique suffisante pour démontrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie avec un pic modéré chez les enfants entre 1 et 5 ans et un pic majeur après 60 ans. S'il existe globalement une légère prédominance féminine de la maladie, ces deux pics d'incidence sont caractérisés par prédominance masculine. L'incidence est ainsi estimée en France à plus de 9,2 pour 100 000 habitants/an chez l'homme de 75 ans et plus (contre 6,1 pour 100 000 habitants/an chez la femme). [19] [20] [21]

Ces données ont depuis été confirmées par le registre prospectif CARMEN qui vise l'inclusion exhaustive des PTI incidents adultes dans le territoire Midi-Pyrénées. [22] [23]

En Algérie, l'incidence et la prévalence du PTI étaient plus élevées chez les femmes. L'incidence augmentait avec l'âge de 0,5 chez les patients âgés de 15 à 35 ans, à 2,4 chez les patients âgés de 75 ans et plus. Les femmes avaient une incidence plus élevée de PTI (1,2) par rapport aux hommes (0,5), le sexe ratio H/F est de 0,3. [17]

La prévalence augmentait avec l'âge de 3,2 chez les patients âgés de 15 à 25 ans à 11,9 chez les patients âgés de 65 à 75 ans, puis diminuait chez les patients âgés de 85 ans et plus (7,6). Les femmes avaient une prévalence plus élevée de PTI (8,8) par rapport aux hommes atteints de PTI. [17]

3. Morbidité et mortalité.

Le PTI chez l'adulte est généralement chronique (évoluant depuis plus de 12 mois) et d'installation insidieuse. [24]

Une majorité de patients maintient un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$ sans manifestation hémorragique, ce qui leur permet d'avoir une survie superposable à celle de la population générale. A l'inverse, les patients en dessous de $30 \times 10^9/l$ ont une mortalité multipliée par quatre par rapport aux sujets sains de même âge. [25]

La mortalité globale du PTI reste faible ($< 1,5$ % des patients) mais augmente considérablement avec l'âge. Dans un modèle prédictif à partir de 17 séries de la littérature, Cohen et al soulignent la gravité probablement sous-estimée de cette maladie : la mortalité à 5 ans serait de 2,2 % avant 40 ans, de 4 % de 40 à 60 ans et estimée à 47,8 % après 60 ans. [26]

Les événements hémorragiques fatals concerneraient jusqu'à 12 % des patients selon les études, en cas de PTI réfractaire à la splénectomie avec un chiffre de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/L$: cette augmentation est multifactorielle mais les événements hémorragiques et les infections liées aux immunosuppresseurs sont les plus fréquents. [27]

IV. Physiopathologie

1. Rappel physiologique

1.1. Production plaquettaire

La mégacaryopoïèse et la plaquettogenèse (ou thrombopoïèse) sont les processus physiologiques qui aboutissent à la production des plaquettes sanguines. Les plaquettes sont de petits fragments cellulaires qui sont des composants essentiels de l'hémostase primaire. (Figure 1) [28]

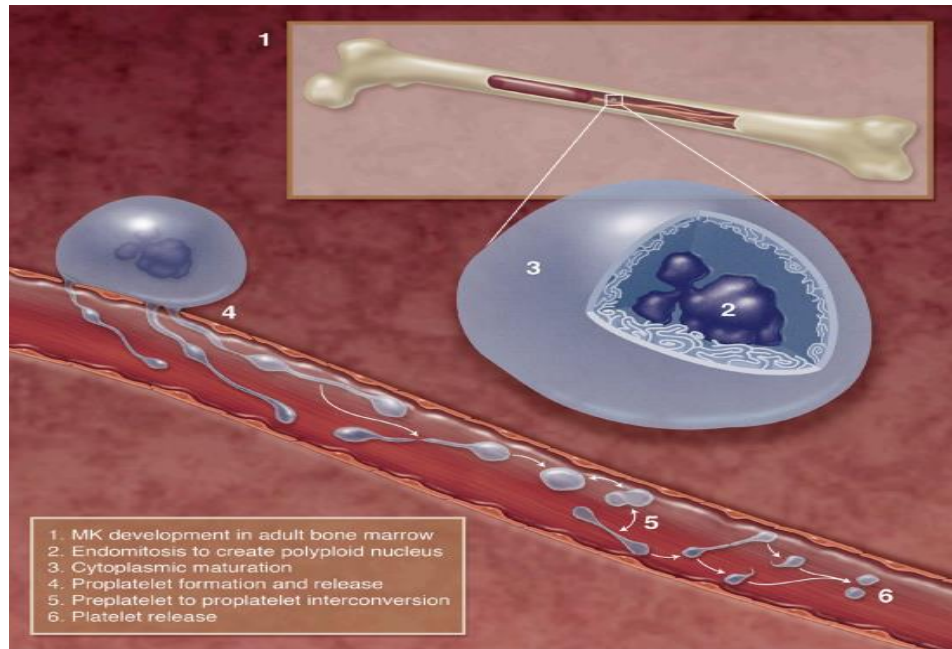


Figure 1. Schéma de production des plaquettes. [29]

1.1.1. Mégacaryopoïèse

La mégacaryopoïèse correspond à la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en mégacaryocytes qui sont les acteurs de la production plaquettaire. [28]

Les progéniteurs mégacaryocytaires sont issus des CS hématopoïétiques pluripotentes, capables à la fois de s'auto-reproduire et de se différencier en progéniteurs des lignées hématopoïétiques. Les CS hématopoïétiques sont des cellules à longue durée de vie, pluripotentes et de ce fait capables de régénérer tous les types de tissus hématopoïétiques par leur capacité d'autorenouvellement. Quand les CS s'engagent dans la différenciation mégacaryocytaire, elles perdent en même temps leur capacité d'autorenouvellement et leur propriété multipotente. Les CS engagées sont alors appelées progéniteurs hématopoïétiques. Dans une première étape, la CS hématopoïétique donne naissance à un progéniteur myéloïde commun et un progéniteur lymphoïde commun. Les progéniteurs myéloïdes communs s'engagent par la suite vers les lignages spécifiques. Cependant, les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires dérivent d'un progéniteur commun appelé burst forming unit erythroid and megakaryocytic cells (BFU-E/ MK). Ces différentes étapes de maturation correspondent à une expression différentielle d'antigènes (ou clusters) de différenciation (CD). [28]

Les progéniteurs uniquement engagés vers le lignage mégacaryocytaire effectuent leur maturation (**Figure 2**) dans la moelle osseuse en trois phases successives. [28]

- Une première phase de multiplication cellulaire.
- Une deuxième phase d'amplification cellulaire.
- La troisième phase consiste en l'apparition des signes de différenciation.

La régulation de la mégacaryopoïèse est sous la dépendance de nombreuses cytokines tels la thrombopoïétine ou TPO qui est la principale, IL3, IL6, IL11, le c-kit ligand, EPO, GM-CSF, G-CSF oncostatine M, LIF, Estradiol et les facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGF β 1, le PF4, et la thrombine. Et d'autres facteurs de transcription. [28]

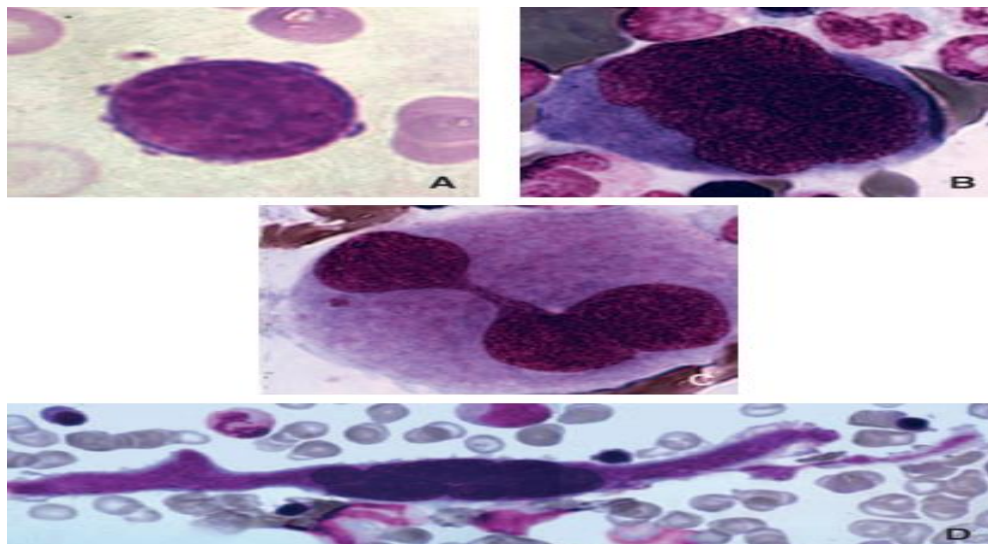


Figure 2. Différents stades de maturation des mégacaryocytes de moelle colorée au May-Grünwald-Giemsa. [28]

1.1.2. Plaquettonénèse (Thrombopoïèse)

La plaquettonénèse correspond à la formation et à la libération des plaquettes, fragments cellulaires anucléés, à partir du mégacaryocyte mature. Chaque mégacaryocyte donne naissance à plusieurs centaines de plaquettes. [28]

Le site et le mécanisme de la plaquettogénèse restent toujours controversés. On sait que les mégacaryocytes arrivés à maturation sont capables de se déformer (**Figure 2D**) et de quitter l'espace médullaire sous l'effet d'attractants chimiotactiques. [28]

Deux théories s'affrontent concernant le site de production plaquettaire : la moelle osseuse et le poumon. [28]

La TPO permet la maturation mégacaryocytaire jusqu'à la phase finale, c'est-à-dire la plaquettogénèse. Les mégacaryocytes plaquettogènes arrivés à maturation se déforment de façon spectaculaire prenant l'aspect d'une pieuvre aux multiples tentacules (**Figure 3**). Ils forment des extensions cytoplasmiques appelées proplaquettes. La formation de ces élongations débute par une formation microtubulaire au niveau du corps cellulaire. Ces microtubules, en glissant les uns le long des autres, permettent l'élongation de bras de cytoplasme, l'actine et la myosine intervenant dans la formation des renflements qui correspondent aux futures plaquettes. La fusion de vacuoles présentes de chaque côté de ces constriction permettra la fragmentation des proplaquettes et la libération des plaquettes. Les plaquettes se détachent de l'extrémité distale des proplaquettes (**Figure 4**). [28]

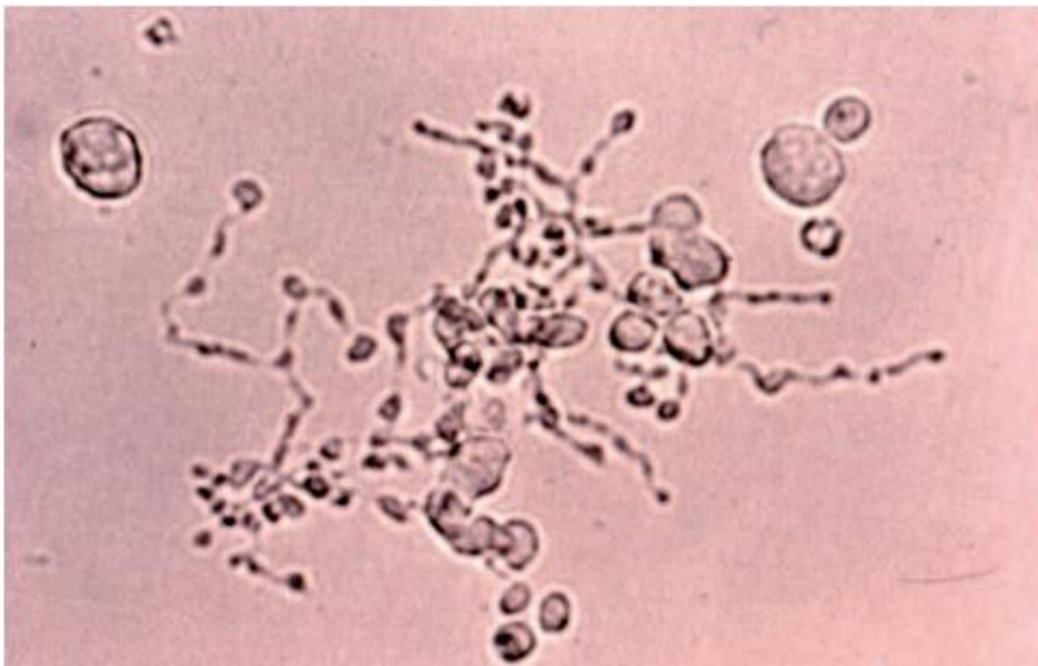


Figure 3. Aspect en contraste de phase de la métamorphose d'un mégacaryocyte en fin de maturation atteignant le stade de la formation des proplaquettes. La cellule se déforme en pieuvre et émet de longs pseudopodes tentaculaires, les proplaquettes. [28]

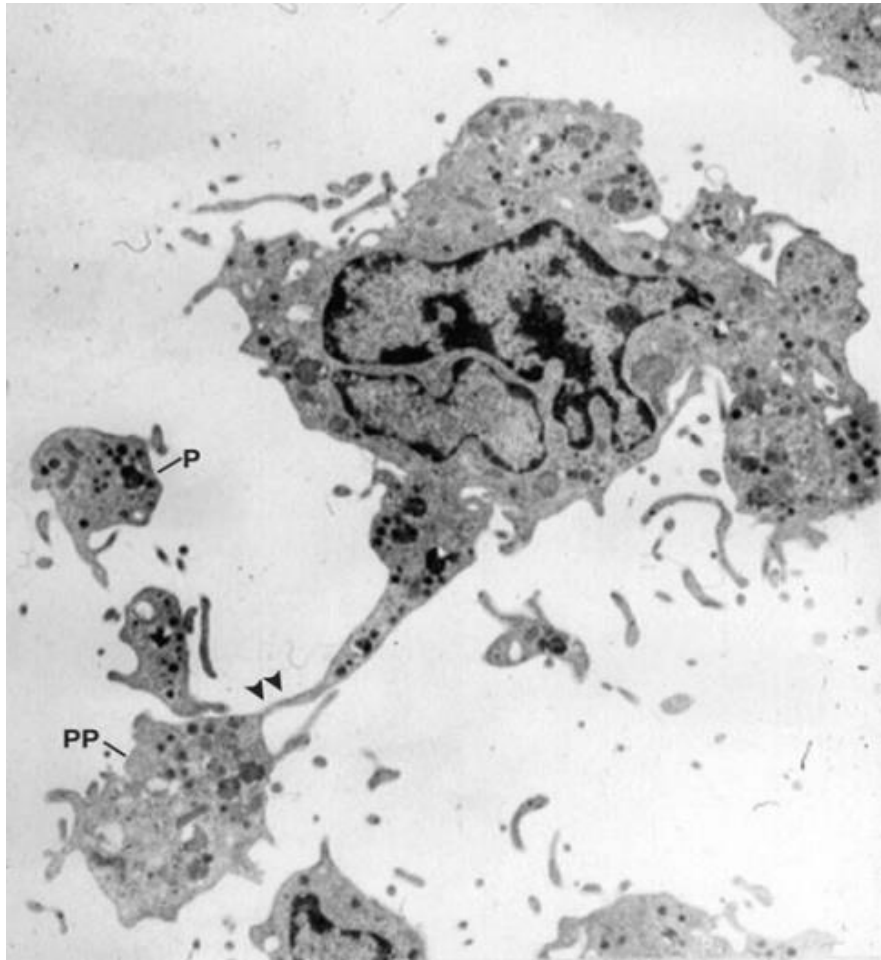


Figure 4. Aspect en microscopie électronique d'un mégacaryocyte en cours de libération de plaquettes : la proplaquette (PP) s'allonge, son manche est sous-tendu par un faisceau de microtubules, puis s'effile pour libérer à son extrémité une nouvelle plaquette (P). [28]

1.2. Caractéristiques des plaquettes sanguines

Les plaquettes, ou thrombocytes, sont les plus petits éléments du sang, anucléés, en forme de lentille biconvexe ellipsoïde, d'un diamètre de 1,5 à 3 μm , et de 8 plus ou moins 1 femtolitres de volume moyen, leur taille étant hétérogène au sein d'un même individu. Leur nombre est compris entre 150×10^9 et 400×10^9 par litre de sang et leur durée de vie dans la circulation est d'environ 7 à 10 jours. À ce terme, elles sont détruites, en grande partie dans la rate et le foie. Une partie est éliminée plus tôt, après avoir joué un rôle réparateur des multiples brèches vasculaires au sein de l'organisme. [28]

Les plaquettes contiennent un certain nombre d'éléments structuraux distincts, notamment : une membrane plasmique délimitée ; des invaginations de la membrane de surface qui forment le système canaliculaire ouvert (OCS) ; un réseau de canaux fermés de réticulum endoplasmique résiduel qui forme le système tubulaire dense (DTS) ; un squelette membranaire à base de spectrine ; un réseau cytosquelettique à base d'actine ; une bande périphérique de microtubules et de nombreux organites, notamment les granules α , les granules denses, des peroxysomes, des lysosomes et des mitochondries (**Figure 5**). [30]

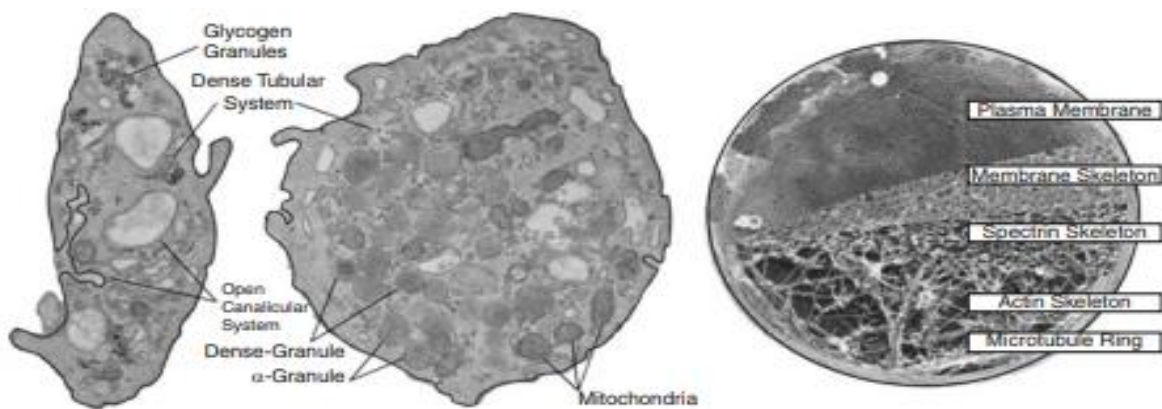


Figure 5. Caractéristiques ultrastructurales observées dans les micrographies électroniques à section mince de plaquettes discoïdes coupées dans les plans de section et d'équitation. [30]

1.3. Fonction des plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle important dans le vaisseau. Après leur formation à partir des mégacaryocytes, plaquettes existent dans la circulation pendant 5 à 7 jours et fonctionnent principalement comme régulateurs de l'hémostase et de la thrombose. À la suite d'une insulte ou d'une lésion vasculaire, les plaquettes sont activées dans le sang, ce qui entraîne leur adhésion à la matrice extracellulaire exposée sous-jacente à l'endothélium, la formation d'un bouchon plaquettaire et, enfin, la formation et la consolidation d'un thrombus composé d'un noyau et d'une enveloppe. Dans des conditions pathologiques, les plaquettes sont essentielles à la formation d'un thrombus occlusif et constituent par conséquent la cible principale de la prévention de la formation de thrombus artériels. Outre la régulation de l'hémostase dans le vaisseau, il a également été démontré que les plaquettes jouent un rôle important dans l'immunité innée ainsi que dans la régulation de la croissance tumorale et des extravasations dans le vaisseau. Ces fonctions primaires de la plaquette représentent sa fonction normale et sa polyvalence dans la circulation. [31]

2. Mécanismes Physiopathologiques

2.1. Destruction périphérique des plaquettes

La cause de l'apparition des anticorps anti plaquettes est inconnue. Elle peut parfois être favorisée par la survenue d'une infection virale mais l'évolution est alors souvent rapidement favorable une fois le virus éliminé. Une origine génétique est exclue, et les formes familiales sont exceptionnelles. Les auto-anticorps sont dirigés contre les glycoprotéines membranaires des plaquettes (GP) d'adhésion, d'activation et d'agrégation. Il existe une réponse immunitaire inadaptée aussi bien humorale que cellulaire. [32]

2.1.1. Dysrégulation de la réponse immunitaire

2.1.1.1. Implication de l'immunité humorale

L'implication d'une réponse immunitaire humorale au cours du PTI est connue depuis les années 50, ou Harrington a montré que la transfusion du sérum de patients atteints de PTI déclenchait une thrombopénie chez les sujets receveurs dans la plupart des cas. Il a ensuite montré qu'il s'agissait d'un anticorps de type IgG dirigé contre des glycoprotéines (GP) exprimées par les plaquettes, notamment la GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), et plus rarement GPIb/IX (récepteur du facteur Von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène). Ces anticorps sont produits par des plasmocytes qui peuvent nicher au sein de la rate mais également dans la moelle osseuse. Le fait que les anticorps pathogéniques soient majoritairement des IgG présentant de nombreuses mutations somatiques implique une coopération avec les lymphocytes T (LT) et nous avons montré que cette interaction impliquait des LT particuliers, les LT folliculaires auxiliaires (TFH, *T follicular helper cells*) et que cette coopération avait lieu au sein de la rate. Ces TFH sont des LT dont la fonction physiologique est de coopérer avec les lymphocytes B (LB) en sécrétant de l'interleukine (IL)-21, et en apportant une costimulation *via* l'interaction CD40/CD154. Le processus de maturation d'affinité des anticorps se produit dans des structures appelées centres germinatifs, constituées de cellules dendritiques folliculaires, de lymphocytes TFH et de cellules B. [33]

Au cours du PTI, il existe une augmentation du nombre de centre germinatifs dans la rate témoignant de la réponse auto-immune, aboutissant à la génération de cellules sécrétrices d'anticorps anti-plaquettes. [33]

Une fois l'auto-anticorps fixé sur la plaquette, la destruction de cette dernière se fera alors par différents mécanismes possibles : phagocytose par les macrophages spléniques, hépatiques ou médullaires, destruction par cytotoxicité dépendante des anticorps ou parfois même dépendante du complément. L'interaction antigène (Ag) plaquettaire et auto-Ac seul n'altère pas les fonctions plaquettaire chez la plupart des patients atteints de PTI. [34]

La connaissance de volet humoral de la physiopathologie est très importante dans le cadre de la thérapeutique car l'inhibition spécifique des LB par des Ac monoclonaux Anti-CD20 (Rituximab) permet d'observer chez plus de la moitié des patients une augmentation de leur numération plaquettaire. [35]

2.1.1.2. Implication des Lymphocytes T régulateurs

Un défaut de la régulation immunitaire a été observé au cours du PTI avec un déficit fonctionnel ou quantitatif des lymphocytes des régulateurs (T-reg), à la fois sanguin et splénique. Les T-reg sont des lymphocytes T CD4 d'origine thymique, exprimant fortement CD25 (la chaîne alpha du récepteur de l'IL-2) et le facteur de transcription Foxp3. Ils sont capables d'inhiber de façon non spécifique l'antigène et dépendante du contact intercellulaire la plupart des acteurs de la réponse immunitaire (LT, LB, cellules dendritiques, cellules NK). De façon intéressante, ce déficit en T-reg est corrigé après traitement, notamment chez les patients répondant aux rituximab ou aux agonistes du récepteur de la TPO (ARTPO) [33].

2.1.2. Mécanismes de la destruction plaquettaire

La fixation des auto-Ac sur l'Ag plaquettaire est responsable d'une destruction des plaquettes par divers mécanismes :

2.1.2.1. Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)

L'implication du complément au cours du PTI a été peu étudiée, même si son implication a été suspectée très tôt. De façon intéressante, deux études ont observé in vitro, à l'aide d'un test de fixation du complément, que près de 50 à 60% des sérums de patients atteints de PTI étaient capables d'activer la voie classique du complément. [33]

Cette activation est d'autant plus importante que des anticorps anti plaquettes sont détectés dans le sérum comparativement aux patients chez qui les anticorps ne sont

détectés qu'à la surface des plaquettes ou ne sont pas du tout détectés, avec des pourcentages d'activation de la voie classique du complément respectivement de 81, 65 et 33%. Les anticorps qui activent le plus le complément sont les anti-GPIIB/IIIa suivis des anti-GPIb/IX. L'une de ces études a par ailleurs montré que chez les patients présentant une activation de la voie classique du complément, la fraction de plaquettes immatures sanguines, qui est le reflet de la production médullaire, était diminuée, suggérant qu'il puisse également y avoir une réponse immunitaire dépendante du complément dirigée contre les mégacaryocytes perturbant ainsi la production de plaquettes chez ces patients. [33]

2.1.2.2. Phagocytose par les macrophages

Les anticorps antiplaquettaires se fixent à la surface des plaquettes et permettent leur opsonisation, la liaison au FcγR exprimé par les macrophages spléniques entraînant leur phagocytose. Outre la destruction des plaquettes, les macrophages spléniques ont également un rôle essentiel de cellules présentatrices d'antigènes, ils surexpriment le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) ainsi que la molécule de costimulation CD86, et sont donc capables de stimuler les LT auto réactifs. La reconnaissance du complexe immun, plaquettes/auto-anticorps au cours du PTI, par les FcγR des macrophages spléniques entraîne une activation cellulaire qui implique plusieurs protéines de signalisation dont la tyrosine kinase splénique (Syk) qui constitue une nouvelle cible thérapeutique. [33]

2.1.2.3. Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC)

La fixation de l'anticorps sur les FcγR entraîne une activation des cellules cytotoxiques, les cellules NK notamment ; contribuant à la lyse des plaquettes. [33]

2.1.2.4. Désialylation plaquettaire et récepteur Ashwell-Morell hépatocytaire : destruction plaquettaire indépendante des FcγR

Récemment, un nouveau mécanisme de destruction des plaquettes a été suggéré, différent en fonction de la spécificité des anticorps anti plaquettes. Si les anticorps anti GPIIb/IIIa sont responsables d'une phagocytose par les macrophages spléniques, les anticorps anti GPIb/IX entraînent aussi une désialylation des plaquettes. La désialylation correspond à la perte d'acide sialique par les glycoprotéines, exposant certains sucres comme le galactose qui peut être reconnu par le récepteur Ashwell-Morell, un récepteur hétéro-oligomérique (récepteur des asialoglycoprotéines 1 et 2,

ASGPR1/2) exprimé par les hépatocytes. Ceci constitue un mécanisme physiologique de sénescence plaquettaire qui entraîne la reconnaissance des plaquettes vieillissantes et leur destruction par les hépatocytes, mais également la production de thrombopoïétine (facteur de croissance principal des mégacaryocytes) *via* la voie de signalisation JAK2/STAT3. [33]

L'existence de ces mécanismes de destruction différents en fonction de la spécificité des anticorps semble se confirmer chez l'homme, l'intensité de désialylation étant associée à une moindre réponse aux traitements de 1^{ère} ligne du PTI. Ainsi, il a été suggéré que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) qui inhibent la phagocytose dépendante des FcγR seraient moins efficaces chez les patients présentant des anticorps anti-GPIb/IX. [33]

La production de TPO étant stimulée par la reconnaissance des plaquettes désialylées se liant au récepteur Ashwell-Morell, l'hypothèse que les taux de TPO soient plus élevés chez les patients présentant des anticorps anti-GPIb/IX a été évoquée. Ceci a été vérifié dans une étude, suggérant par ailleurs que les agonistes récepteurs de la TPO (ARTPO) pourraient être moins efficaces chez ces patients. [33]

Bien que les anticorps anti-GPIb/IX semblent entraîner une destruction plaquettaire préférentiellement hépatique, la spécificité des anticorps anti plaquettes n'a pas été identifiée à ce jour comme un facteur prédictif de non-réponse à la splénectomie. [33]

2.2. Défaut de production médullaire des plaquettes

Le mécanisme physiopathologique du PTI ne repose pas uniquement sur une destruction périphérique des plaquettes par les macrophages spléniques par le biais d'auto-anticorps. Il est établi en 2009 qu'il existe également un défaut relatif de production médullaire des plaquettes. [32]

2.2.1. Réponse immunitaire contre les mégacaryocytes

En dehors de la destruction périphérique des plaquettes, il existe une insuffisance de production liée à une réponse immunitaire humorale dirigée contre les mégacaryocytes, qui expriment les différentes GP reconnues par les anticorps anti plaquettes (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa). Ceci entraîne *in vitro*, une diminution du nombre de mégacaryocytes et de leur maturation. [33]

Par ailleurs, le recrutement des LT cytotoxiques au niveau médullaire est augmenté au cours du PTI, favorisé par la surexpression de CX3CR1, récepteur de la fractalkine (CX3CL1), une chemokine exprimée dans la moelle osseuse. Au niveau médullaire, les LT cytotoxiques sont alors capables de perturber les mécanismes physiologiques apoptotiques des mégacaryocytes, réduisant ainsi la production de plaquettes. [33]

2.2.2. Taux de thrombopoïétine inadaptée

L'autre cause d'une production médullaire insuffisante en plaquettes est liée aux mécanismes de régulation de la thrombopoïétine (TPO). [33]

La production de TPO par les hépatocytes est stimulée par la fixation des plaquettes sénescents désialylées au récepteur Ashwell-Morell. La TPO gagne la circulation pour atteindre ensuite les mégacaryocytes et stimuler la production de plaquettes en se fixant à son récepteur, aussi nommé cMpl (*myeloproliferative leukemia*). Cependant, les plaquettes expriment également le récepteur de la TPO, la TPO libre disponible pour se fixer sur les mégacaryocytes dépend donc de la masse plaquettaire gagnant la circulation. Au cours du PTI, cette masse plaquettaire est relativement importante, la thrombopénie résultant d'une diminution de la durée de vie des plaquettes. Il y a donc une fixation importante de TPO sur les plaquettes, ce qui réduit la quantité de TPO libre pouvant stimuler la production médullaire, notamment si on compare aux taux observés au cours de l'aplasie médullaire. [33]

Ceci constitue donc le rationnel à l'utilisation des AR-TPO au cours du PTI, dont l'efficacité semble inversement corrélée au taux de TPO endogène. [33]

2.3. Rôle des facteurs génétiques et de l'environnement

2.3.1. Facteurs génétiques

Le PTI n'est pas une maladie héréditaire et il n'a pas été mis en évidence, à l'heure actuelle, de terrain génétique de prédisposition clair.

Cependant, de rares cas familiaux et notamment entre jumeaux monozygotes ont été rapportés, n'excluant pas une exposition environnementale commune. Cependant, certains polymorphismes du système du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I ou II, des gènes des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines de type IgG (FcγR) ou de cytokines pourraient être associés à la survenue de PTI ou au passage à la chronicité de la maladie. [36]

2.3.2. Facteurs environnementaux

Le PTI comme pour de nombreuses autres maladies auto-immunes, des stimulations environnementales et notamment par des agents infectieux (Epstein-Barr virus, cytomégalovirus, VIH, VHC, *Helicobacter pylori*...) peuvent jouer un rôle dans l'apparition d'un PTI.

De nombreux virus ont été identifiés comme étant impliqués dans la survenue d'un PTI comme notamment le virus de la grippe chez l'adulte et le virus SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19 chez l'enfant. [36]

Le mécanisme impliqué serait un mimétisme moléculaire (réaction croisée entre des protéines microbiennes et des glycoprotéines plaquettaires). Cependant, il pourrait également s'agir d'une stimulation non spécifique du système immunitaire, avec prolifération de clones auto-réactifs déjà présents et quiescents. [36]

L'exposition à des médicaments a également été décrite comme pouvant jouer un rôle dans l'apparition de PTI. Le principal mécanisme, dit immuno-allergique, découle de la création d'un néo-antigène haptène-glycoprotéine plaquettaire suite à une exposition médicamenteuse. Des modifications conformationnelles induites par les médicaments au niveau des glycoprotéines plaquettaires peuvent également révéler des antigènes cryptiques. Parmi les médicaments les plus fréquemment pourvoyeurs de PTI, sont décrits les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. [36]

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, le rôle de la vaccination dans la survenue de PTI est également discuté. [36]

La physiopathologie d'apparition du PTI après une vaccination n'est pas encore totalement élucidée.

Comme les vaccins induisent une réponse qui mime les caractéristiques d'une infection naturelle pour produire une immunité protectrice, et que la plupart des maladies infectieuses ont été décrites comme pouvant être un élément déclencheur d'un PTI, il est théoriquement possible que tous les vaccins puissent entraîner l'apparition de PTI.

Les adjuvants et les diluants entrants dans la composition des vaccins pourraient également participer à l'induction de ces mécanismes. [36]

V. Diagnostic

1. Clinique

1.1. Circonstances de découverte

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

Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux est souvent fait de pétéchies, qui correspondent à des petites taches rondes de 1 à 3 mm de diamètre, prédominant aux membres inférieurs. Des ecchymoses spontanées ou survenant après des traumatismes minimes, des vibices ainsi que des bulles hémorragiques de la cavité buccale, une épistaxis volontiers bilatérale, ménométrorragies, gingivorragies spontanée ou provoquées peuvent également apparaître. [37]

Les syndromes hémorragiques viscéraux font toute la gravité de la maladie mais sont rares. On les rencontre si le chiffre de plaquettes est très bas ($< 10\,000/L$), ils sont représentés généralement par l'hématurie, les hémorragies digestives, les hémorragies rétinienne et les hémorragies méningées et/ou cérébrales. [37]

1.2. Interrogatoire

Face à un patient thrombopénique, le clinicien en charge de l'investigation commence par un interrogatoire minutieux du patient dans le but de connaître le contexte exact de survenue de la thrombopénie. [37]

Au cours de cet interrogatoire, le clinicien recherche dans les antécédents personnels du patient, notamment les comportements à risque d'infection VIH ou hépatite virale, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des anti phospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes). [37]

Il faut aussi rechercher d'éventuelles situations hémorragiques (extractions dentaires, interventions chirurgicales, etc.) ou infectieuses.

Il cherche également à retrouver d'anciennes numérations plaquettaires et à savoir si le patient a présenté des manifestations hémorragiques de longue date avant la découverte de la thrombopénie. Une fois qu'il a recueilli toutes ces données, le clinicien peut dater le début de la thrombopénie et ainsi éliminer ou suspecter une thrombopénie constitutionnelle devant une thrombopénie apparue tôt dans l'enfance.

A ce titre, il recherche l'existence ou non d'une notion de thrombopénie familiale.

L'interrogatoire du patient se poursuit par une recherche, dans l'historique médicamenteux du patient, de médicaments/vaccins récemment administrés et pouvant être inducteurs de thrombopénie (**Tableau 1**). [37]

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

Tableau 1. Les médicaments impliqués dans le déclenchement du PTI. [38]

Le clinicien questionnera ensuite le patient sur sa consommation ou non de toxiques et ou d'alcool et sur les voyages récemment effectués. Par ailleurs la présence ou non de grossesse chez la femme est un élément important à vérifier. [37]

1.3. Manifestations cliniques et Examen physique

Les caractéristiques du syndrome hémorragique sont communes à toutes les pathologies entraînant une anomalie de l'hémostase primaire : ce dernier peut être limité à un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique, plan, ne s'effaçant pas à la vitropression, prédominant aux membres inférieurs ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés aux membres et aux zones de pression (ceinture par exemple). [37]

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

Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. L'existence de telles hémorragies doit, du fait de leur caractère inhabituel, toujours faire rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu en favoriser la survenue, d'autant plus qu'elles sont isolées ou surviennent chez un malade dont la thrombopénie n'est pas extrême. Il peut s'agir d'hématuries, d'hémorragies digestives et surtout cérébro-méningées que l'on doit systématiquement évoquer en cas de céphalée ou d'anomalie de l'examen neurologique. La présence d'hémorragies rétinienne lors de l'examen du fond d'œil est considérée comme annonciatrice d'hémorragies graves, en particulier cérébro-méningées, surtout chez le sujet âgé. [37]

Par ailleurs, le clinicien pourrait quantifier le syndrome hémorragique du patient en s'appuyant sur un score décrit par KHELLAF. Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie (**tableau 2**) et permet au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient.

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

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

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

L'existence de thrombose artérielle et ou veineuse peut venir émailler le tableau clinique, le syndrome des antiphospholipides (SAPL) doit alors être recherché. [37]

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

Tableau 2. Score hémorragique d'après Khellaf et al. [40]

2. Paraclinique

2.1. Les examens systématiques

2.1.1. L'hémogramme

Au cours du PTI, l'hémogramme montre une thrombopénie isolée sans anomalies des autres lignées, témoignant de l'atteinte sélective des plaquettes. Le volume plaquettaire moyen (VPM) est normal ou légèrement augmenté montrant l'origine périphérique de la thrombopénie avec des plaquettes jeunes. En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, le biologiste devra éliminer une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire en effectuant un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sur tube citraté. [42]

2.1.2. Le frottis sanguin

L'hémogramme est couplé avec un examen du frottis sanguin. Ce frottis sanguin est réalisé par étalement d'une goutte de sang sur lame de verre colorée par le May Grünwald Giemsa et lue au microscope optique. Son analyse qui doit être minutieuse est réalisée par des hémato-biologistes (plutôt que par automate). Elle a pour but de vérifier l'aspect des globules rouges et des globules blancs, l'aspect des plaquettes, l'absence d'agrégats plaquettaires, l'absence de cellules blastiques pour éliminer une

leucémie aiguë et l'absence de schizocytes pour éliminer une micro-angiopathie thrombotique (MAT). [43]

2.1.3. Le bilan d'hémostase

L'étude de l'hémostase comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline avec activateur (TCA) et du fibrinogène. Dans le cas d'un PTI, le bilan d'hémostase n'est pas perturbé mais il est surtout demandé pour éliminer une thrombopénie périphérique de consommation notamment la CIVD qui s'exprime par l'allongement des temps de coagulation (TP, TCA), une hypofibrinogénémie, une élévation des D-dimères et une baisse du facteur V. [44]

2.1.4. L'Electrophorèse des protéines sériques (EPS) ou le dosage pondéral des immunoglobulines

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une technique d'analyse et de séparation des différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, gammaglobuline). Ces derniers soumis à l'action d'un champ électrique sont séparés en fonction de leur charge électrique et de leur taille. Dans une suspicion de PTI, l'EPS est réalisée afin de rechercher une hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire un taux de gammaglobulines G et M inférieur à 7g/L) qui orienterait le diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Cette pathologie associe dès l'enfance des infections respiratoires répétées à des cytopénies auto-immunes (essentiellement une thrombopénie auto-immune). [45]

2.1.5. Les sérologies virales

Une thrombopénie d'origine immunologique pouvant apparaître au décours d'une hépatite B ou C ou encore d'une primo-infection à VIH, la recherche de leurs sérologies est indispensable car elle peut entièrement réorienter l'attitude thérapeutique à suivre. [46]

2.1.6. Exploration fonctionnelle hépatique (EFH)

L'EFH consiste dans le dosage des transaminases (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines (PAL) et des gamma GT (GGT) à fin d'éliminer une pathologie hépatique chronique qui pourrait s'accompagner d'une thrombopénie parfois marquée. [32]

2.1.7. Exploration de la fonction thyroïdienne

Un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des anticorps anti-thyroïde (anticorps anti-peroxydase, anti-thyroglobuline, anti-récepteurs de la TSH) est justifié devant une situation clinique évocatrice d'une dysthyroïdie et plus particulièrement d'une thyroïdite auto-immune (TAI). Une légère thrombopénie a été observée chez les patients présentant une dysthyroïdie et qui se normalise après normalisation de la fonction thyroïdienne. [47]

2.1.8. Groupage sanguin et agglutinines irrégulières (RAI)

La détermination du groupe sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières doit être réalisée devant une thrombopénie profonde et un syndrome hémorragique marqué avec une anémie secondaire post hémorragique pouvant nécessiter des transfusions en urgence. Il est également indiqué chez les patients devant recevoir des Ig anti D. [48]

2.1.9. Recherche d'autres anticorps

Une thrombopénie d'origine immunologique peut-être associée à d'autres maladies autoimmunes dans certains tableaux. C'est le cas par exemple chez certains patients atteints de Lupus Erythémateux Disséminé, d'un syndrome Sec (Gougerot-Sjögren) ou encore d'un Syndrome des AntiPhospholipides. Il convient donc de rechercher des anticorps antinucléaires, anti-phospholipides ou encore anti-Thyroïde par exemple. [47]

2.2. Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté

2.2.1. Le myélogramme

La réalisation de cet examen n'est pas consensuelle au cours d'un PTI typique

Chez l'enfant, un myélogramme doit être discuté en cas d'anomalies cliniques ou hématologiques associées : organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général, anomalies des autres lignées, une anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale, PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV ou corticoïdes), avant corticothérapie, avant splénectomie. Le myélogramme est principalement destiné à exclure une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, situations où il est néanmoins exceptionnel que la thrombopénie soit strictement isolée. Le

myélogramme peut ne pas être réalisé si cette décision est argumentée dans le dossier clinique. [49]

Chez l'adulte, les indications indiscutables sont la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants : âge > 60 ans, anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis, organomégalie, absence de réponse à un traitement de première ligne, avant splénectomie et, pour certains, avant rituximab si ce dernier est administré avant la splénectomie. Le myélogramme est destiné à ne pas méconnaître une autre cause, en particulier un syndrome myélodysplasique. Chez l'enfant comme chez l'adulte, le résultat attendu est une moelle le plus souvent riche en mégacaryocytes non dystrophiques. [49]

2.2.2. La biopsie médullaire

Elle permet d'écarter une thrombopénie d'origine centrale lorsque le myélogramme n'est pas concluant. Cependant c'est un examen très rarement effectué compte tenu du risque élevé de complication grave, en l'occurrence un hématome. Il nécessite donc une précaution supplémentaire quant à la préparation du patient, particulièrement lorsque la thrombopénie est profonde. [32]

2.2.3. Echographie abdominale

Une échographie abdominale (couplée d'un doppler de la veine porte) et une fibroscopie gastrique peuvent être réalisées lorsque le clinicien juge l'examen clinique du patient difficile. Ces imageries qui permettent de vérifier l'absence d'un hypersplénisme ou des signes d'hypertension portale (des varices œsophagiennes...). Ces 2 examens doivent être réalisés de façon systématique si une splénectomie est envisagée. [50]

2.2.4. La détection d'Helicobacter Pylori (HP)

Des études récemment menées au Japon et en Italie ont rapporté des rémissions partielles voire complètes de PTI après éradication de la bactérie chez des patients atteints de PTI d'intensité essentiellement modérée. [51]

Une autre étude française monocentrique prospective qui avait pour objectifs d'apprécier la prévalence de l'infection à HP au sein d'un groupe d'adultes atteints de PTI, et d'étudier l'effet de l'éradication de cette infection sur le nombre de plaquettes chez ces patients infectés, rapporte une prévalence de l'HP de l'ordre de

36% dans cette population, prévalence similaire à celle de la population générale. [52]

2.2.5. Recherche d'anticorps antiplaquettaire ou anticorps anti-glycoprotéine

Tests immunologiques non spécifiques

D'une sensibilité importante mais d'une spécificité médiocre, ils permettent de détecter la présence d'immunoglobulines dirigées contre les plaquettes sans pour autant préciser leur cible. Il s'agit des tests suivants : Test de Dixon, Coombs plaquettaire, Chimiluminescence, PIFT (Platelet Immunofluorescence Test),... Ces derniers peuvent être un argument en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie mais en aucun cas affirmer un PTI. En effet, des résultats positifs peuvent être obtenus lors d'une hypergammaglobulinémie, une virose... Parfois, ces test reviennent négatifs alors que la patient est atteint de PTI, d'où leur intérêt diagnostique limité. [53]

Tests immunologiques spécifiques

Peu nombreux, coûteux et difficiles à réaliser, ils présentent une bonne sensibilité et spécificité. Il s'agit d'une technique dérivée de l'ELISA, le MAIPA (Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigens) et du test d'immunobilles où les anticorps monoclonaux sont fixés sur des billes de polystyrène. Ils permettent de détecter un complexe antigène-anticorps après avoir dirigé un anticorps monoclonal d'origine animale contre un autre épitope de l'antigène plaquettaire. [53]

2.2.6. Test de Coombs direct

L'association de l'anémie hémolytique avec le P.T.I dans le syndrome d'Evans se fait de façon variable, le plus souvent les syndromes sont dissociés avec un décalage chronologique qui atteint parfois plusieurs années, ce qui explique que la maladie peut prendre l'aspect d'une simple anémie hémolytique acquise ou d'un purpura thrombopénique idiopathique d'où l'intérêt d'un test de coombs direct, aussi appelé test direct à l'antiglobuline. [54]

2.2.7. Etude de la durée de vie des plaquettes

Il s'agit de la scintigraphie aux plaquettes marquée à l'Indium111. Il permet non seulement de trouver une durée de vie raccourcie (inférieure à 3 jours par rapport à la normale de 8 jours), mais aussi le lieu de destruction des thrombocytes qui peut être utile surtout pour évaluer avant la splénectomie l'intérêt et le pronostic de cette dernière lorsque la destruction des plaquettes est par exemple purement splénique. [55]

2.2.8. Immunophénotypage des lymphocytes circulants

Cet examen est réalisé devant une hyperlymphocytose dans le but d'éliminer une leucémie lymphoïde chronique. [56]

VI. Evolution et pronostic :

1. Evolution

Par définition, et après homogénéisation des nomenclatures à l'échelle internationale, trois périodes sont identifiées dans l'histoire naturelle du PTI

- PTI nouvellement diagnostiqué : à partir du diagnostic et jusqu'à trois mois d'évolution.
- PTI persistant : entre trois et douze mois d'évolution.
- PTI chronique au-delà d'un an d'évolution.

Le seuil d'un an pour définir les patients comme chroniques tient compte du fait que moins de 5% de guérison spontanée est observée au-delà d'un an d'évolution du PTI.

Chez l'adulte, on estime entre 60 et 80% le nombre de patients évoluant vers un PTI chronique.

Les facteurs de risque d'évolution vers le PTI chronique sont difficilement identifiables et différents.

La présence d'un épisode infectieux précédant le diagnostic, la présence d'un syndrome hémorragique et un taux de plaquettes < 10.000/L diminuaient significativement le risque de chronicité. [58]

2. Pronostic :

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique plus que par la profondeur de la thrombopénie. D'une manière générale la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30.000/L. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive au génitale avec déglobulisation) est plus rare qu'au cours des thrombopénies par insuffisance médullaire et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur. L'examen du fond d'oeil est inutile car les indications thérapeutiques sont principalement guidées par l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux et le scanner cérébral est d'emblée indiqué en cas de suspicion d'hémorragie intracrânienne. Une étude menée par le centre de référence pédiatrique a notamment montré la mauvaise valeur prédictive négative du fond d'oeil et en pratique, les indications d'une imagerie cérébrale doivent être très larges, dès lors qu'il existe un signe clinique d'appel. [59]

Chez l'adulte, le risque hémorragique peut être apprécié par le score de Khellaf (**tableau 2**). Les patients atteints de PTI ne nécessitent généralement pas de traitement lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L. Ce seuil pourra être augmenté à 50.000/L chez un patient âgé de plus de 70 ans, surtout s'il existe des comorbidités majorant les risques hémorragiques telles qu'une HTA mal équilibrée ou une insuffisance rénale, ou en cas de traitement anti-agrégant ou anticoagulant concomitant. A l'inverse, il est possible de s'abstenir de donner un traitement de fond chez des patients ayant un nombre de plaquettes inférieur à 30 G/L des lors qu'il n'existe pas de comorbidités ou d'activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme. Une abstention thérapeutique est d'autant plus facile à adopter quand la notion d'une corticosensibilité et/ou d'une réponse à un traitement par IgIV est connue, ces traitements pouvant alors être transitoirement administrés en cas de survenue d'une complication hémorragique ou pour faire remonter transitoirement les plaquettes avant un acte invasif programmé (extraction dentaire, intervention chirurgicale, endoscopie...). [59]

Chez l'enfant le risque hémorragique est apprécié par le score de Buchanan (**tableau 3**), graduant la sévérité globale du saignement de 0 nulle, aucun signe hémorragique, à 5, menaçant le pronostic vital. L'âge et le comportement moteur de l'enfant

interviennent dans les indications de traitements, ainsi que le contexte familial, géographique et/ou socio-économique. Un seuil de plaquettes inférieur à 10.000/L, incite à la prudence, à la période initiale du diagnostic. [59]

Syndrome hémorragique	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital mis en jeu)
Cutané	-	Pétéchies ou ecchymoses rares	Pétéchies ou ecchymoses présentes	Nombreux pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	Sang dans une seule narine	Durée ≤ 15 min	Durée ≥ 15 min	Répétées	-
Buccal	-	Pétéchies palatines	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif et continu	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées mais pas muqueuses	Lésions cutanées modérées à sévères mais pas muqueuses	Saignement muqueux ne nécessitant pas d'intervention	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention	Saignement documenté du SNC ou hémorragie fatale n'importe où

Tableau 3. Score hémorragique de Buchanan. [60]

VII. Complications :

Dans le cas du PTI, la notion de complications paraît quelque peu absurde car la maladie réside justement dans la présence d'une thrombopénie isolée. Il est donc évident que la principale et seule complication qui peut résulter directement du PTI est la présence d'une hémorragie grave menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

L'importance et le siège de l'hémorragie sont donc directement liés à la gravité de la situation. Il convient ainsi de rechercher les :

- Hémorragie extériorisée, hématurie macroscopique, méno-métrorragies.
- Hémorragie muqueuses, en particulier les bulles hémorragiques intra-buccales, souvent un mauvais signe annonciateur d'un saignement grave.
- Hémorragie rétinienne.
- Hémorragie digestive extériorisée ou non.
- Collapsus, état de choc, syndrome anémique lié à une hémorragie aiguë fulgurante.
- Hémorragie intracrânienne et méningée.

Dans ce dernier cas de l'hémorragie cérébro-méningée, considérée comme la complication la plus redoutée, le risque d'HTIC présente un pronostic très sombre. Ce siège de saignement représente même une des causes les plus fréquentes de décès chez les patients atteints de PTI selon quelques séries. Toutefois, la cause de cette complication ne diffère pas de l'individu normal, et la survenue d'hémorragies intracrâniennes spontanées est quasi-inexistante. Un bon interrogatoire rétrograde et des investigations paracliniques pourront mettre en évidence par la suite un traumatisme crânien, une malformation vasculaire ou encore un trouble de l'hémostase associé. En tout cas, la prise en charge rapide et adéquate doit être présente impérativement (corticoïdes, évacuation de l'hématome, hospitalisation en Unité de Soins Intensifs). [61]

VIII. Diagnostic différentiel

Le diagnostic du P.T.I. repose sur la notion de thrombopénie isolée. Il s'agit en théorie d'un diagnostic d'élimination. Avant de le retenir, il faut exclure l'éventualité d'une pseudothrombopénie, notamment les fausses thrombopénies dues à l'E.D.T.A, et éliminer les étiologies des thrombopénies. [62]

1. Thrombopénies d'origine centrale

Le diagnostic de thrombopénie est habituellement facile à écarter devant l'absence d'anomalies des autres lignées sur la numération formule sanguine et sur les données du myélogramme. Parmi elles, certaines thrombopénies congénitales sont cependant quelquefois difficiles à identifier. Les thrombopénies constitutionnelles sont des maladies plus ou moins rares chez l'enfant, trop souvent méconnues. Cependant, le diagnostic de celles-ci est important et les progrès récents réalisés dans la mise en évidence des anomalies moléculaires en lien avec ces différentes thrombopénies ont amélioré nos connaissances. Les thrombopénies constitutionnelles constituent un ensemble de maladies rares souvent méconnues et diagnostiquées à tort comme des PTI, voire des syndromes myélodysplasiques. Différents critères ont été proposés en vue d'une classification : le mode de transmission génétique, le volume moyen plaquettaire ou l'existence d'une thrombopathie associée. Chez un enfant présentant une thrombopénie, il faut évoquer le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle, voire remettre en question le diagnostic de PTI, dès lors qu'on a la notion d'une chronicité, une mauvaise réponse aux traitements immuno-modulateurs (corticoïdes, IgIV) et après splénectomie, une thrombopénie ou une tendance hémorragique

familiale , une thrombopénie diagnostiquée à un âge précoce (moins d'un an) ou qu'il existe des hématomes fréquents depuis la marche, un syndrome hémorragique plus sévère que ne le laisserait prévoir le taux de plaquettes (thrombopathie associée), une thrombopénie associée à des signes extra-hématologiques tels que : syndrome malformatif, déficit immunitaire, surdité, cataracte ou atteinte rénale personnelle ou familiale.

- Ou il existe des anomalies morphologiques des plaquettes ou des autres éléments figurés du sang : une taille plaquettaire (plaquettes géantes ou petites) ou une morphologie plaquettaire anormales (plaquettes grises) inclusions leucocytaires (pseudo-corps de Döhle), morphologie érythrocytaire anormale (microcytose, aniso poïkilocytose, ponctuations basophiles). La maladie de Jean Bernard et Soulier, également appelée la dystrophie thrombocytaire hémorragipare, est une maladie extrêmement rare (100 cas rapportés dans la littérature). Son mode de transmission est autosomique récessif et elle est due à un déficit quantitatif ou fonctionnel du complexe glycoprotéique GP Ib-V-IX des plaquettes sanguines. [63][64]

2. Thrombopénies périphérique par consommation

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

Les CIVD sont caractérisées par une thrombopénie qui s'accompagne d'un abaissement du TP et d'une chute du fibrinogène dont le taux est souvent inférieur à 1g/l. La CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur, sepsis grave, cancer, leucémie aigüe myéloïde à promyélocytes, accident d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire. On regroupe sous le terme de microangiopathies thrombotiques le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschcowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le SHU est une pathologie touchant surtout l'enfant âgé de moins de 3ans. [65]

3. Thrombopénies périphériques par anomalie de répartition

Les thrombopénies périphériques par anomalie de répartition sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont alors en rapport avec une splénomégalie dont la cause la plus fréquente est l'existence d'une hypertension portale. La thrombopénie est alors modérée avec un chiffre de plaquettes supérieur à 50.000/mm³ et elle

s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée volontiers macrocytaire. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques. [66]

4. Thrombopénies immunologiques secondaires

Le PTI est en fait la principale cause de thrombopénie périphérique immunologique. Les thrombopénies immunologiques peuvent cependant être occasionnellement dues à la présence d'un anticorps reconnaissant les plaquettes par un mécanisme immuno-allergique. C'est le cas des thrombopénies immuno-allergiques médicamenteuses. Celles-ci sont dues à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament incriminé. Souvent de survenu brutale, elles sont sévères et souvent associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en règles en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable. En présence d'une thrombopénie, la prise de tout médicament doit être considérée comme potentiellement responsable, et la règle est de les arrêter lorsqu'ils ne sont pas indispensables et de changer de classe thérapeutique dans les autres cas. Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine dont le mécanisme est également immunoallergique, mais les caractéristiques cliniques très différentes. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisée et s'installent dans les formes sévères 10 à 25 jours après le début du traitement. La thrombopénie est souvent inférieure à $50.000/\text{mm}^3$.

Les thrombopénies immunologiques peuvent être secondaire à un mécanisme allo-immun par présence d'allo-anticorps. C'est le cas des thrombopénies néonatales allo-immunes et des purpuras post-transfusionnels. A l'image des systèmes de groupes érythrocytaires, les glycoprotéines membranaires plaquettaires expriment en effet des polymorphismes antigéniques qui définissent des systèmes de groupes plaquettaires (phénotype). Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion peut entraîner l'émergence d'allo-anticorps anti-plaquettes. Ces allo-anticorps peuvent être responsables d'un purpura post-transfusionnel. Ce dernier survient le plus souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA1a négatif (PLA 1 négatif) présentant un allo anticorps anti-HPA1a apparu lors d'une transfusion antérieure. A l'occasion d'une nouvelle transfusion de plaquettes de phénotype HPA1a positif, les allo anticorps du receveur vont entraîner la destruction des plaquettes transfusées, mais également, pour une raison que l'on ignore, des propres plaquettes, pourtant HPA1a négatif, du receveur. La thrombopénie, souvent

sévère, survient habituellement dans les 10 jours qui suivent la transfusion et peut simuler un tableau de P.T.I aigu. La notion de transfusion érythrocytaire ou plaquettaire dans les jours précédents et les résultats des examens immuno-hématologiques réalisés au laboratoire redressent le diagnostic. [67]

Ce tableau résume les thrombopénies selon le mécanisme physiopathologique **(tableau 4)**. [68]

Mécanismes	Etiologies
Mécanisme central: insuffisance de production	Insuffisance médullaire globale acquise : bi- ou pancytopenie : • Anémie mégaloblastique (déficit en vitamine B12 ou déficit en folates) • Myélodysplasie • Aplasie médullaire idiopathique ou toxique (médicamenteuse) • Leucémie aiguë • Lymphome • Myélome • Leucémie myéloïde ou lymphoïde chronique à un stade avancé • Cancer Atteinte sélective des mégacaryocytes : • Médicaments : Chlorothiazide, Sulfaméthoxazole, phénylbutazone, les œstrogènes, sels d'or... • Intoxication alcoolique aiguë • Infections virales : rubéole, oreillons, rougeole, varicelle, hépatite, MNI, CMV... Thrombopénies héréditaires (rares) : • Amégacaryocytose avec aplasie radiale : syndrome de Fanconi Zinsser • Maladie de Wiskott-Aldrich (récessif lié au sexe) • Thrombopathie de Bernard-Soulier • Maladie de Fanconi: aplasie médullaire avec poly-malformations congénitales et anomalies chromosomiques.
Mécanisme périphérique thrombopénie par destruction accrue	Thrombopénies immunologiques (production d'anticorps anti plaquettes). • Purpura thrombopénique immunologique • Infectieuses : HIV, hépatites (B, C), MNI, rubéole, varicelle, rougeole. • Associées à autre affection auto-immune: anémie hémolytique (syndrome d'Evans), LED, syndrome de Sjögren, SAP, thyroïdite auto-immune. • Secondaires au dysfonctionnement immunitaire induit par une affection hématologique : leucémie lymphoïde chronique, lymphome. • Médicamenteuses : quinine, quinidine, digitoxine, sulfamides, rifampicine, héparine, phénylbutazone, méprobamate, aspirine Thrombopénies allo-immunes : • Post-transfusionnelles (après transfusions abondantes).

Mécanisme périphérique : thrombopénies par consommation excessive	• CIVD • Syndrome de Kasabach-Merritt (séquestration plaquettaire dans l'angiome) • Microangiopathies thrombotiques diffuses : purpura thrombotique thrombocytopénique (maladie de Moschowitz), SHU • Infections bactériennes ou parasitaires : septicémies, méningococcies, typhoïde, tuberculose, paludisme • Prothèse cardiaque, circulation extra-corporelle • Cancers • Leucémies aiguës promyélocytaires (LAM M3).
Mécanisme périphérique : thrombopénies par anomalie de distribution plaquettaire	• Hypersplénisme • Hypothermie sévère • Brûlures
Mécanisme périphérique : thrombopénies par pertes et dilution	• Transfusions massives.

Tableau 4. Principales étiologies des thrombopénies. [68]

IX. Formes cliniques

1. Formes selon le terrain

1.1. PTI chez l'enfant

Le PTI de l'enfant se distingue fondamentalement de l'adulte par la prépondérance des formes aiguës (dans 70 à 80% des cas). Il y a un pic de fréquence autour de 5 ans.

Lorsqu'un PTI est nouvellement diagnostiqué chez un patient, notamment chez un enfant, l'abstention thérapeutique peut être proposée en attendant une guérison spontanée.

Contrairement à l'adulte, l'enfant guérit le plus souvent rapidement et la maladie évolue beaucoup plus rarement vers une forme chronique que chez l'adulte.

Il faut savoir que 80 % des enfants atteints guérissent en quelques semaines alors que chez 70 % des adultes, le PTI devient chronique. [69]

1.2. PTI du sujet âgé

Le PTI du sujet adulte de plus de 65 ans représente 30% des formes du PTI de l'adulte. Le sujet âgé, de par son âge et des comorbidités représente un facteur de risque d'iatrogénie et pose d'énormes problèmes de prise en charge thérapeutique. [70]

Sur ce terrain, soit chez le sujet de plus de 60 ans, l'apparition de manifestations hémorragiques impose la réalisation d'un myélogramme dans la conduite diagnostique d'un PTI afin d'éliminer d'autres causes de thrombopénies non périphériques et particulièrement les insuffisances médullaires et les syndromes myélodysplasiques. [71] [72]

1.3. PTI et grossesse

Le PTI chez une femme enceinte se présente comme une thrombopénie plus précoce et plus profonde qu'une thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne (TGIB) qui représente environ 70 % des thrombopénies de la grossesse. Cette thrombopénie sans conséquence pour la mère et l'enfant apparaît au cours du 2^{ème} ou du 3^{ème} trimestre de la grossesse et disparaît dans le post-partum précoce. [73]

Au cours du PTI découvert au cours de la grossesse, il existe une thrombopénie fœtale par passage trans-placentaire des anticorps maternels libres type IgG, avec un risque hémorragique surtout cérébro-méningé, majoré par le traumatisme obstétrical dont dépend la voie d'accouchement.

Le diagnostic de PTI pendant la grossesse regroupe les mêmes investigations que chez l'adulte ainsi que la recherche d'une pathologie gravidique spécifique pouvant se compliquer d'une thrombopénie, tout particulièrement une pré-éclampsie (PE) ou une infection notamment à VIH. Le syndrome HELLP ou une pathologie auto-immune autre associée telle une maladie lupique ou un syndrome des antiphospholipides (SAPL). [49]

2. Formes selon la gravité

La gravité du PTI est définie cliniquement par le score hémorragique de Khellaf et la Classification de l'OMS qui stratifie le PTI selon la sévérité clinique. La survenue d'hémorragies est corrélée au degré de la thrombopénie en dessous du seuil définissant le PTI. Les hémorragies sont très rares pour des taux de plaquettes compris entre 20.000 et 30.000/L et parfois favorisées par les traumatismes. En deçà de 20.000/L. les hémorragies viscérales et notamment cérébro-méningées bien qu'exceptionnelles peuvent survenir et engager le pronostic vital du patient. [74]

La classification de l'OMS ou la stratification du PTI selon la sévérité clinique définit 4 formes cliniques

- **Formes asymptomatiques** : absence de symptômes.
- **Formes minimales** : hémorragies cutanées minimales à type de pétéchies ou d'ecchymoses, sans hémorragie des muqueuses.
- **Formes modérées** : hémorragies cutanées plus étendues, hémorragies muqueuses occasionnelles.
- **Formes sévères** : épisodes hémorragiques cutanéomuqueux importants : purpura extensif, épistaxis, bulles endobuccales, hémorragie génitale et digestive, hémorragie au fond d'œil. Les hémorragies viscérales, méningées et ou cérébrales font toute la gravité de l'affection et assombrissent le pronostic.

Le risque d'hémorragie cérébro-méningée chez le patient présentant un PTI est évalué à 1% au moment du diagnostic ; la mortalité en rapport avec le PTI est inférieure à 2% du fait de la rareté des formes sévères. [74]

3. Formes selon l'évolution

De nouvelles terminologies du PTI sont individualisées pour caractériser le profil évolutif du PTI :

- **Le PTI nouvellement diagnostiqué** depuis moins de 3 mois.
- **Le PTI persistant** qui évolue entre 3 et 12 mois après le diagnostic pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir. Au-delà de 6 mois d'évolution du PTI suivant le diagnostic initial, la probabilité de guérison est de 10 à 30%.
- **Le PTI chronique** ayant plus de 12 mois d'évolution où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée devient très faible (inférieure à 5%). Le PTI évolue vers la chronicité chez 70 % des adultes [75].

X. Prise en charge thérapeutique du PTI

Le paysage thérapeutique a considérablement changé ; le rituximab, eltrombopag, avatrombopag, et romiplostim sont bien étudiés, et la dexaméthasone à forte dose peut être une alternative à la prednisone. La splénectomie n'est maintenant recommandée qu'après l'échec des thérapies médicales et en fonction de l'âge du patient et de ses comorbidités. Une approche globale actualisée du traitement est présentée ici mise à jour à partir des données publiées depuis 2010 (**tableau 5**). Les options thérapeutiques sont énumérées en fonction de l'évaluation du bénéfice clinique par les auteurs. Le traitement est réparti dans les catégories suivantes : traitement initial, traitement ultérieur et les patients qui échouent à plusieurs traitements. [76]

Le choix du traitement est influencé par le coût, les ressources financières du patient, ou le système de soins de santé public, l'autorisation et la disponibilité au niveau national, les recommandations de traitement sont spécifiques à chaque pays. [76]

Clinical situation	Therapy option
Initial treatment of newly diagnosed ITP	Corticosteroids Dexamethasone Methylprednisolone Prednis(o)lone IVg Anti-D (licensed and available for ITP in only a few countries)
Subsequent treatment	Medical therapies Medical therapies with robust evidence Rituximab TPO-RAs: eltrombopag, avatrombopag, romiplostim Fostamatinib Medical therapies with less robust evidence Azathioprine Cyclophosphamide Cyclosporine A Danazol Dapsone Mycophenolate mofetil TPO-RA switch Vinc alkaloids Surgical therapies Splenectomy
Treatment of patients failing multiple therapies	Accessory splenectomy Alemtuzumab Combination of initial and subsequent therapies Combination chemotherapy Clinical trials HSCT Splenectomy, if not already performed Supportive care
Treatment options for ITP are listed in alphabetical order and do not imply a preferred treatment option. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; TPO-RA, TPO receptor agonist.	

Tableau 5. Aperçu des thérapeutiques destinées au traitement du PTI chez l'adulte. [76]

1. Les objectifs du traitement

- A.** Les objectifs du traitement doivent être individualisés en fonction du patient et à la phase de la maladie.
- B.** Le traitement doit prévenir les épisodes hémorragiques graves.

C. Le traitement doit maintenir un taux de plaquettes cible $> 20-30 \times 10^9/L$ au moins pour les patients symptomatiques (parce que le risque d'hémorragie majeure augmente en dessous de ce niveau).

D. Le traitement doit présenter une toxicité minimale.

E. Le traitement doit optimiser la qualité de vie liée à la santé. [76]

2. Définition des différentes réponses au traitement :

A. réponse complète : La Réponse Complète (RC) est définie par un taux de plaquettes au-delà de 100G/L en l'absence de signes hémorragiques.

B. réponse Partielle La Réponse Partielle (RP) est définie par un taux de plaquettes $\geq 30G/L$ et $<100G/L$ en l'absence de signes hémorragiques avec au moins un dédoublement d chiffres initial des plaquettes. [114]

C. échec : L'absence de réponse ou échec thérapeutique est définie par un taux de plaquettes toujours inférieur à 30G/L malgré le traitement, ou bien l'absence de dédoublement du taux de plaquettes initial ou une persistance des signes hémorragiques. [114]

D. corticodépendance : est définie par un taux de plaquettes inférieur à 30 G/L et/ou persistance du syndrome hémorragique lors de la décroissance de la corticothérapie

E. corticorésistance : la corticorésistance est définie par l'absence d'ascension du taux plaquettaire malgré une corticothérapie aux doses recommandées (1mg/kg/jr).

F. rechute : définie par la survenue d'une thrombopénie $< 30 G/L$ après une réponse initiale.

G. PTAI réfractaire : défini par l'absence de réponse aux différentes thérapeutiques du PTI notamment à la splénectomie avec persistance d'un taux de plaquettes $< 30 G/L$. L'évolution du PTI vers une forme réfractaire expose le patient à une surmortalité ($<10\%$) par rapport à la population générale. [115]

3. Armes, méthodes et indications

3.1. Chez l'adulte

3.1.1. Traitement de première intention pour les patients nouvellement diagnostiqués

a. Traitement d'urgence

Une combinaison de traitements, y compris des corticoïdes par voie intraveineuse et généralement, des IgIV, doit être utilisée dans les situations d'urgence où il est urgent d'augmenter la numération plaquettaire dans les 24 heures.

Les transfusions de plaquettes peuvent être utiles et ne doivent pas être retardées en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital du patient, en particulier l'hémorragie intracrânienne (HIC). [76]

Dans le cas d'une hémorragie menaçant le pronostic vital et en l'absence d'une réponse significative aux IgIV et aux transfusions de plaquettes chez un patient sous corticoïdes, l'utilisation d'un TPO-RA doit être envisagée. [76]

Les options supplémentaires peuvent inclure des anti-D par voie IV, de la vincristine ou de la vinblastine, des anti-fibrinolytiques en association avec d'autres traitements de première intention, et rarement, une splénectomie d'urgence. [76]

✓ Mesures générales

Il s'agit notamment de l'arrêt des médicaments réduisant la fonction plaquettaire, du contrôle de la pression artérielle, de l'inhibition des menstruations et des efforts pour minimiser les traumatismes. Cependant, il peut arriver qu'une anticoagulation orale soit nécessaire (par exemple, chez les patients porteurs de certaines prothèses valvulaires cardiaques, de fibrillation auriculaire ou de stents coronaires), ce qui nécessite d'augmenter le seuil de numération plaquettaire pour le traitement. Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, l'hémostase peut être améliorée par l'administration d'œstrogènes ou de desmopressine et par le maintien d'un taux l'hémoglobine à 10 g/dl. [76]

✓ **Transfusion de plaquettes avec ou sans IgIV**

La transfusion de plaquettes dans le PTI est largement recommandée chez les patients hémorragiques qui ne répondent pas aux autres traitements. La transfusion de plaquettes augmente la numération plaquettaire post-transfusionnelle de $> 20 \times 10^9/L$ chez 42 % des patients atteints de PTI qui saignent et peut diminuer les saignements.

Cette combinaison est largement utilisée, bien qu'elle ne soit pas bien étayée. De même, l'administration d'un bolus, suivie d'une perfusion continue, semble appropriée dans les situations dans lesquelles l'augmentation du nombre de plaquettes est urgente, surtout si le bolus augmente la numération plaquettaire. [76]

✓ **Les vinca-alcaloïdes**

Les vinca-alcaloïdes sont associées à des réponses rapides chez les patients atteints de PTI. Malheureusement, ces taux élevés de réponse sont accompagnés d'un faible taux de réponse durable et d'une toxicité importante. Cependant, lorsqu'ils sont associés à autres agents, Les vinca-alcaloïdes peuvent être utiles chez les patients nécessitant un traitement d'urgence. [76]

b. Les corticoïdes

Les corticoïdes restent le traitement initial standard des patients nouvellement diagnostiqués et doivent être utilisés pendant une durée limitée. Les corticoïdes ont de multiples effets hémostatiques bénéfiques sur les plaquettes en diminuant la destruction des plaquettes et en augmentant leur production. De plus, ils peuvent réduire les saignements, indépendamment de l'augmentation du nombre de plaquettes, par un effet direct sur les vaisseaux sanguins. Les effets secondaires des corticostéroïdes dépassent leurs avantages à long terme. [76]

Les corticoïdes sont le traitement initial standard pour les adultes atteints de PTI qui ont besoin d'un traitement et ne présentent pas de contre-indication relative : predniso(lo)ne à 1 mg/kg (dose maximale de 80 mg, même chez les patients pesant 80 kg) pendant 2 semaines, jusqu'à un maximum de 3 semaines, ou dexaméthasone 40 mg/j pendant 4 jours, répété jusqu'à 3 fois. [76]

Si une réponse est observée (par exemple, plaquettes $> 50 \times 10^9/L$), le predniso(lo)ne doit être réduit progressivement, en visant à arrêter le predniso(lo)ne au bout de 6

semaines (maximum 8 semaines), même si le nombre de plaquettes chute pendant la réduction progressive. [76]

S'il n'y a pas de réponse à la dose initiale dans les 2 semaines, la predniso(lo)ne doit être réduit rapidement sur 1 semaine et arrêtée. [76]

Les traitements prolongés aux corticoïdes doivent être évités, bien que les patients occasionnels puissent bénéficier d'un traitement continu de corticoïdes à faible dose (par exemple, 5 mg/j). Ce type de corticoïdes à faible dose en continu doit être basé sur les besoins individuels du patient, les thérapies antérieures, et ainsi de suite. [76]

c. Les immunoglobulines par voie veineuse

L'utilisation d'IgIV (1 g/kg sur 1 ou 2 jours consécutifs ou 0,4 g/kg par jour pendant 5 jours), lorsqu'ils sont disponibles, peuvent être appropriés chez les patients : hémorragiques ou à haut risque d'hémorragie, qui doivent subir une intervention chirurgicale, ou qui ne répondent pas au predniso(lo)ne. [76]

Certains patients peuvent présenter des contre-indications à la corticothérapie à forte dose (par exemple, diabète insulino-dépendant, diabète non contrôlé, troubles psychiatriques, infection active) et peuvent être pris en charge avec seulement des IgIV ou des anti-D par voie veineuse comme traitement initial. [76]

Plusieurs études ont examiné la relation entre les réponses aux IgIV et le type d'anticorps antiplaquettaires. Deux d'entre elles ont trouvé une réponse réduite aux IgIV chez les patients ayant uniquement des anticorps anti-GPIb-IX par rapport ceux qui ont des anticorps multiples. [76]

Les Ig sous-cutanées ne semblent pas aussi efficaces que les IgIV dans le PTI. [76]

d. Anti-D par voie veineuse

L'utilisation d'anti-D IV (50-75 mg/kg une seule fois) Chez les patients adultes nouvellement diagnostiqués a montré un taux de réponse global de 65 %, avec une durée médiane de rémission de 25 jours. Cependant, l'administration d'anti-D associe à des frissons, une fièvre, une diminution du taux d'hémoglobine et une augmentation de la bilirubine, avec des preuves cliniques et de laboratoire d'hémolyse chez tous les patients. [76]

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hémolyse auto-immune active et une anémie. L'anti-D IV fait l'objet d'une mise en garde dans une boîte noire concernant le risque d'hémolyse intravasculaire dans le PTI entraînant la mort, l'anémie, la défaillance de plusieurs organes et le syndrome de détresse respiratoire aiguë, ainsi que des complications graves, notamment une anémie sévère, une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance rénale et une CIVD. [76]

L'administration d'anti-D IV avec une prémédication aux corticoïdes minimise considérablement les effets secondaires indiqués. [76]

3.1.2. Traitement de deuxième intention pour les patients atteints de PTI persistant et chronique

Il existe de nombreuses options thérapeutiques médicales avec peu d'effets secondaires. Comme toutes les thérapies ne sont pas disponibles dans tous les pays, il faut modifier les recommandations en fonction des ressources disponibles et des préférences des patients. Certaines options médicales peuvent nécessiter un traitement continu.

Jusqu'à un tiers des patients peuvent présenter une rémission en 1 an, et jusqu'à 80 % en 5 ans. Si possible, la splénectomie doit être différée de ≥ 1 an pour permettre la rémission. [76]

3.1.2.1. Traitement médical avec des preuves robustes

✓ Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) manque partie

Les AR-TPO (eltrombopag, avatrombopag, romiplostim) ont fourni d'excellentes réponses (> 60%) chez les patients splénectomisés et non splénectomisés. La réponse à la poursuite des AR-TPO persiste jusqu'à 6 à 8 ans et permet souvent de réduire ou d'interrompre les autres traitements du PTI. L'arrêt du traitement entraîne le retour de la thrombocytopénie dans la plupart des cas, mais certains patients (10 à 30 %) peuvent obtenir une réponse durable après la diminution progressive et l'arrêt des AR-TPO. [76]

✓ **Rituximab**

Les résultats d'une analyse systématique de multiples essais non contrôlés et d'essais cliniques randomisés montrent une réponse au rituximab chez 60 % des patients. Des réponses durables à long terme sont observées chez 20 à 25 % des patients adultes. [76]

Des schémas thérapeutiques (1000 mg les jours 1 et 15 et 100 mg par semaine pendant 4 semaines) ont été utilisés et ont montré des taux de réponse > 50%.

Le rituximab comporte un avertissement dans la boîte noire concernant les réactions fatales à la perfusion, les réactions cutanéomuqueuses graves, la réactivation du VHB et la leucoencéphalopathie multifocale progressive. Les patients doivent faire un dépistage de l'infection par le VHB avant l'administration du rituximab ; ceux qui présentent des signes d'une infection par le VHB résolue antérieurement doivent être surveillés pendant le traitement par le rituximab et pendant plusieurs mois après celui-ci, tandis que ceux qui présentent une infection active nécessitant le rituximab doivent recevoir un traitement antiviral concomitant.

Les effets indésirables associés au rituximab dans le PTI sont généralement légers ou modérés, avec une très faible incidence d'infections de gravité variable. Auparavant, > 50 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive associés au traitement par rituximab ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome, ainsi que chez 2 patients atteints de LED et de PTI. Ces cas ont eu tendance à se produire chez des patients fortement immunodéprimés et recevant des traitements associés. [76]

✓ **Fostamatinib**

Le fostamatinib est une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de la rate qui a été approuvée en avril 2018 pour le traitement des adultes atteints de PTI chronique qui n'ont pas eu de réponses suffisantes à un traitement antérieur.

À une dose initiale de 100 mg deux fois par jour (fréquemment à 150 mg deux fois par jour chez les non-répondeurs), entraîne un taux de réponse globale (plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$) de 43 %, mais avec une réponse médiane stable (plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ pendant 4 à 6 semaines) de seulement 18 %.

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose étaient l'hypertension et la diarrhée. Si aucune réponse n'est observée après 12 semaines, le médicament doit être arrêté. [76]

3.1.2.2. Traitement médical avec des preuves moins robustes

Les agents immunosuppresseurs (y compris le mycophénolate mofétil [MMF], la cyclosporine A et l'azathioprine) peuvent être utilisés chez les patients qui ne répondent pas aux autres traitements. Le danazol et la dapsone sont des agents "épargneurs de corticoïdes" qui peuvent être particulièrement utiles chez certains patients (par exemple, ceux chez qui la splénectomie est contre-indiquée ou si d'autres agents ne sont pas disponibles). Les vinca-alcaloïdes ne sont pas une option thérapeutique chronique en raison de leur toxicité neurologique. [76]

✓ Agents immunosuppresseurs

➤ mycophenolate mofetil (MMF)

Le mycophénolate mofetil est un immunosuppresseur sélectif, utilisé comme un immunosuppresseur pour prévenir le rejet des greffes d'organes solides et pour traiter certains troubles auto-immuns (par exemple, le lupus érythémateux disséminé et le PTI) depuis 1995.

Il est administré par voie orale à raison de 500 à 2000 mg par jour.

Ses principaux effets secondaires sont La diarrhée, la neutropénie, l'anémie et les infections virales. En cas d'utilisation prolongée, il existe un risque légèrement accru de malignité et de leucoencéphalopathie multifocale progressive. Il est également associé à L'aplasie pure des globules rouges. Il s'agit d'un agent tératogène qui ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement. [77]

➤ AZATHIOPRINE

L'azathioprine est un médicament immunosuppresseur utilisé depuis 1957 dans la prévention du rejet des greffes d'organes solides et dans le traitement des troubles auto-immuns. Il est généralement administré par voie orale à raison de 50 à 200 mg par jour.

Il est sécurisé pendant la grossesse, sans augmentation du taux de malformations fœtales, et sans danger pendant l'allaitement. Ses principaux effets indésirables sont : les nausées, les infections, les anomalies de la fonction hépatique, la neutropénie et l'anémie. [77]

➤ **CYCLOSPORINE A**

La cyclosporine A est un produit naturel (peptide cyclique de 11 acides aminés) utilisé depuis 1983 comme un agent immunosuppresseur puissant. Il est largement utilisé comme un traitement immunosuppresseur dans les transplantations d'organes et les troubles auto-immuns.

La dose varie et est ajustée en fonction de la surveillance des concentrations minimales du médicament ; Toutefois, la dose initiale habituelle est de 3 à 6 mg/kg par jour, avec une dose maximale de 200 mg.

Les principaux effets indésirables de la cyclosporine A comprennent l'hyperplasie gingivale, l'hypertension, la néphrotoxicité et les nausées. Il est contre-indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement. [77]

➤ **CYCLOPHOSPHAMIDE**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant puissant, utilisée depuis 1959 pour traiter les maladies malignes (à fortes doses) et comme immunosuppresseur pour traiter les troubles auto-immuns (à faibles doses). [77]

Ses effets indésirables précoces (neutropénie, thrombose), mais surtout à long terme avec un rôle carcinogène clairement démontré au niveau vésical, et le risque leucémogène le réservent aux rares formes de PTI sévères réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne. [78]

Il est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. [77]

✓ **Danazol**

Le danazol est une molécule stéroïdienne modifiée qui est utilisée depuis 1971 pour le traitement de l'endométriose, de l'œdème de Quincke et du PTI. La dose orale habituelle est de 200 à 800 mg par jour. [77]

Ses effets androgènes constituent son principal effet indésirable (en particulier chez les femmes). L'élévation des paramètres de la fonction hépatique, la prise de poids, l'acné, les éruptions cutanées et les changements d'humeur sont également fréquents. L'aménorrhée et la virilisation ont également été rapportées. Des analyses de la fonction hépatique doivent être effectuées au moins une fois par mois. Il est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. [77]

✓ **Dapsone**

Le dapson est un antibiotique utilisé pour traiter les infections (par exemple la lèpre), les affections cutanées et les maladies auto-immunes depuis 1937. Comme les sulfamides, il inhibe l'acide dihydrofolique bactérien et tue les bactéries. Son inhibition de la myéloperoxydase des neutrophiles peut expliquer son action anti-inflammatoire.

Il est administré par voie orale à raison de 50 à 100 mg par jour.

Le traitement est bien toléré, avec des nausées et des vomissements chez quelques patients. Une hémolyse légère chez la plupart des patients, l'hémolyse importante étant moins plus rare.

Les patients présentant un déficit en G6PD sont particulièrement à risque, et tous les patients présentant un risque de déficit en G6PD doivent faire un dépistage avant d'être traités. Les patients doivent également être surveillés pour le développement potentiel de la méthémoglobine. [77]

✓ **Les vinca-alcaloïdes**

Ses 2 molécules les mieux décrites, la vincristine et la vinblastine, sont utilisés depuis 1993, principalement dans le traitement de la leucémie et du lymphome.

Leur mécanisme principal dans le PTI est probablement leur capacité à inhiber la fonction des macrophages et donc à réduire la phagocytose plaquettaire.

Ils sont administrés par voie veineuse à raison de 1-2 mg par jour pendant 2-4 semaines de vincristine ou 10 mg par jour pendant 1-3 semaine de vinblastine.

Malheureusement, ces médicaments s'accompagnent d'une toxicité importante. Presque tous les patients présentent des effets secondaires, les plus fréquents étant la neuropathie à la vincristine, l'insuffisance médullaire associée à la vinblastine, la constipation, l'hyponatrémie et la vésication au point de perfusion ; ces effets s'aggravent en cas d'administration répétée. Il a été rapporté que ces effets indésirables sont réduits lorsque les vinca-alcaloïdes sont administrés en perfusion prolongée ou intégrés dans des plaquettes. Les vinca-alcaloïdes sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. [77]

3.1.2.3. Traitement chirurgical : Splénectomie

La splénectomie est associée à des rémissions à long terme sans traitement. Il est recommandé d'attendre ≥ 12 à 24 mois à partir du diagnostic avant de procéder à une splénectomie en raison des chances de rémission ou de stabilisation du nombre de plaquettes à un niveau hémostatique. [76]

Lorsqu'elle est disponible, la scintigraphie plaquettaire marquée à l'indium peut être utile avant la splénectomie pour confirmer que la rate est le principal site de séquestration des plaquettes.

La splénectomie laparoscopique est aussi efficace que la splénectomie ouverte en termes de réponse et est plus confortable pour le patient.

Une thromboprophylaxie postopératoire doit être envisagée chez les patients subissant une splénectomie tant que la numération plaquettaire est > 30 à $50 \times 10^9/L$.

La splénectomie doit être réalisée par un chirurgien expérimenté dans l'identification du tissu splénique accessoire, qui est fréquent et doit être retiré.

Une vaccination appropriée contre *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* doit être effectuée ≥ 2 semaines avant la splénectomie et maintenue selon les recommandations nationales ; un traitement récent (dans les 6 mois) par rituximab peut altérer l'efficacité de la vaccination.

Les patients doivent être informés des risques à long terme de la splénectomie (taux élevés de thrombose, d'infection et de cancer) et apprendre à suivre les conseils visant à atténuer ces complications.

Une prophylaxie antibiotique doit être administrée selon les recommandations nationales. [76]

3.1.3. Recommandations pour les adultes qui sont en échec de plusieurs traitements

- Pour les patients en échec de plusieurs thérapies antérieures, il est important de :

a. Revoir le diagnostic.

b. Effectuer un examen de la moelle osseuse si cela n'a pas déjà été fait.

c. Réévaluer la nécessité d'un traitement (prendre en compte la numération plaquettaires / risque de saignement).

d. Envisager l'orientation du patient vers un centre de traitement du PTI.

e. Réévaluer l'adéquation des traitements antérieurs (par exemple, la dose complète de AR-TPO a-t-elle été explorée ? L'ajout d'une petite dose de corticoïde a-t-il amélioré la réponse ?).

f. Évaluer les risques et les avantages d'un traitement supplémentaire.

g. Réévaluer la possibilité d'une splénectomie si elle n'a pas encore été effectuée.

h. Envisager d'autres thérapies médicales si elles n'ont pas déjà été tentées (par exemple : MMF, fostamatinib, rituximab, azathioprine, dapsone, danazol).

i. Envisager l'inscription à un essai clinique.

- Chez les patients qui rechutent > 1 an après avoir répondu à une splénectomie, une recherche de rate accessoire doit être effectuée et, si elle est trouvée, elle doit être réséquée.

- Il a été démontré que le passage d'un AR-TPO à un autre et le traitement séquentiel ont un effet positif sur la réponse et les effets indésirables.

- D'autres traitements ont été utilisés en dernier recours, notamment la chimiothérapie combinée, l'alemtuzumab et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Les effets secondaires de ces options thérapeutiques peuvent être graves, et les données soutenant leur utilisation sont limitées. [76]

3.2. Chez les enfants

D'après les données des registres et des cohortes, 0 à 4 % des enfants chez qui un PTI vient d'être diagnostiqué présentent une hémorragie grave (grade 4) nécessitant une intervention immédiate ; une hémorragie pouvant nécessiter un traitement est signalée chez 30 à 56 % des enfants nouvellement diagnostiqués. L'incidence de l'hémorragie intracrânienne chez les enfants atteints de PTI est de 0 à 1 % et prédire avec certitude quels enfants vont développer une HIC est très imparfait. Les facteurs de risque de l'hémorragie intracrânienne incluent une faible numération plaquettaire, un traumatisme crânien, des signes d'autres hémorragies (en particulier un grade 3 et une hématurie macroscopique), et peut-être d'autres facteurs moins documentés, notamment les AINS et une malformation artério-veineuse. Il faut faire attention lors de la prise en charge des enfants atteints de PTI et de la coexistence d'une vascularite ou d'une coagulopathie, comme cela peut se produire dans le cadre d'autres maladies, notamment en ce qui concerne la provocation de thromboses.

Le consensus actuel favorise la prise en compte de multiples facteurs pour décider de traiter ou non les enfants atteints de PTI, incluant les symptômes hémorragiques, la numération plaquettaire, les traumatismes récents, l'existence de céphalées, la prise récente de médicaments et les problèmes psychosociaux et de style de vie, tels que les profils d'activité et les impacts économiques. Ces considérations doivent être discutées en profondeur et expliquées au patient et à sa famille, dont les souhaits doivent être pris en compte.

La prise en charge des enfants atteints de PTI persistant/chronique est essentiellement la même que celle des enfants atteints d'un PTI nouvellement diagnostiqué, à l'exception du fait que plus le PTI dure, moins il est probable qu'il s'améliore spontanément et plus l'impact du PTI sur la qualité de vie du patient et de sa famille devient important. [76]

➤ **Recommandations pour savoir quand commencer le traitement initial chez enfants nouvellement diagnostiqués avec un PTI**

La plupart des enfants peuvent être pris en charge par la surveillance et l'attente sans traitement médicamenteuse.

Toute hémorragie grave (grade 4) nécessite une hospitalisation immédiate et un traitement visant à augmenter le taux de plaquettes jusqu'à ce que l'hémorragie ait diminué.

Tout saignement modéré (grade 3) nécessite un examen à l'hôpital et la considération d'une admission et d'un traitement.

Un traitement doit être administré et une hospitalisation doit être fortement envisagée dans les cas suivants :

- Aggravation de l'hémorragie ou présence de comorbidités importantes
- Risque d'hémorragie intracrânienne (par exemple, traumatisme crânien ou maux de tête inexpliqués) : Les patients présentant un risque accru d'HIC sont ceux qui ont des antécédents d'hémorragie modérée ou grave dans les 28 jours précédents, l'administration récente (dans les 8 heures) de AINS, et une autre coagulopathie cliniquement significative (par ex. maladie de von Willebrand). En cas de traumatisme crânien, le traitement doit précéder le scanner cérébral.
- Un changement de comportement ou d'humeur correspondant à une dépression ou une irritabilité importante.
- Les parents sont inquiets à propos des saignements et ne croient pas qu'ils peuvent contrôler (jeune enfant) ou restreindre (enfant plus âgé) l'activité de leur enfant.
- On ne peut pas compter sur les parents pour ramener l'enfant rapidement en cas d'urgence (par exemple, s'ils habitent trop loin, s'ils n'ont pas les moyens de revenir, s'il y a des frais supplémentaires).
- L'enfant ne s'est pas amélioré spontanément et doit être excessivement limité dans ses activités
- L'enfant doit prendre un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire.
- Risque plus élevé de saignement en raison d'un autre problème médical ou problème médical ou psychologique. [76]

3.2.1. Traitement de première intention pour les patients nouvellement diagnostiqués

a. Traitement d'urgence

En cas d'hémorragie modérée ou grave, les IgIV et les anti-D peuvent souvent faire augmenter la numération plaquettaire à des niveaux hémostatiques ($> 50 \times 10^9 /L$) dans les 24 à 48 heures. Les IgIV sont efficaces lorsqu'elles sont administrées en dose unique de 0,8 à 1,0 g/kg. L'Anti-D a une efficacité similaire à celle des IgIV lorsqu'il est administré en dose unique de 75 mg/kg et est rarement associé à une hémolyse sévère. Une prémédication aux stéroïdes à forte dose est recommandée pour les anti-D IV et est utile pour les IgIV. [76]

Une deuxième dose d'IVIg ou d'anti-D peut être administrée en cas de réponse initiale insuffisante et/ou de saignement continu.

Le predniso(lo)ne doit être administré à raison de 4 mg/kg par jour en 3 ou 4 doses fractionnées pendant 4 jours sans diminution progressive, avec une dose quotidienne maximale de 200 mg ou à raison de 1 à 2 mg/kg, avec une dose quotidienne maximale de 80 mg, même chez les patients pesant >80 kg, pendant 1 à 2 semaines.

Si une réponse est observée (plaquettes $> 50 \times 10^9 /L$), la predniso(lo)ne doit être diminuée, avec comme objectif de l'arrêt au bout de 3 semaines, même si la numération plaquettaire diminue pendant la dégression.

S'il n'y a pas de réponse à la dose initiale dans les 2 semaines, la predniso(lo)ne doit être diminuée rapidement sur 1 semaine et arrêtée.

En général, les corticostéroïdes sont utilisés en cas de saignement de grade 1 ou 2 (Tableau 2) ou pour les patients ne répondant pas aux IgIV.

Les corticostéroïdes sont relativement contre-indiqués en cas de présence d'une infection sévère ou d'un contact récent avec la varicelle.

L'anti-D IV peut être utilisé si le patient est Rh positif, non splénectomisé, s'il n'a pas un test de Coombs direct positif et si son hémoglobine ≥ 9 g/dl. [76]

Grade	Bleeding	Management approach
Grade 1 (minor)	Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 cm in diameter), no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2 (mild)	Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 cm in diameter), no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 3 (moderate)	Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach grade 1 or 2
Grade 4 (severe)	Severe bleeding, mucosal bleeding leading to decrease in Hb > 2 g/dL or suspected internal hemorrhage	Intervention

Tableau 6. Mise à jour de l'échelle d'hémorragie pour les patients pédiatriques ayant un PTI. [76]

b. Les corticoïdes :

Les corticoïdes adéquats pour le traitement initial des enfants atteints de PTI comprennent la méthylpredniso(lo)ne IV à forte dose (30 mg/kg IV jusqu'à 1 g), la dexaméthasone à forte dose (28 mg/ m²) et la prednisone à des doses variables (0,5-4 mg/kg par jour) avec des taux de dégression variables, y compris l'arrêt brutal. En raison des effets secondaires graves associés à tout traitement prolongé par des corticoïdes chez les enfants atteints de PTI, les corticoïdes ne doivent être utilisés que pour maintenir une numération plaquettaire hémostatique et pour une durée aussi courte que possible. [76]

c. Les immunoglobulines par voie veineuse :

Le schéma thérapeutique le plus courant pour les IgIV chez les enfants ayant reçu un diagnostic récent de PTI est de 0,8 à 1 g/kg en une dose unique, mais certaines études continuent d'utiliser 0,4 g/kg par jour pendant 5 jours. Il est souvent associé à des corticoïdes, des antihistaminiques et du paracétamol pour réduire les effets secondaires, notamment les céphalées. Le traitement est généralement interrompu lorsqu'un taux de plaquettes sécuritaire est atteint, bien qu'il puisse être répété au besoin. En cas d'hémorragie grave, une deuxième dose d'IgIV (0,8 à 1 g/kg) est souvent administrée s'il n'y a pas eu de réponse à la dose initiale. [76]

d. Anti-D par voie veineuse

L'anti-D IV peut être administré aux enfants Rh(D)-positifs sous la forme d'une courte perfusion, et il est généralement efficace pour augmenter transitoirement le nombre de plaquettes. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les

essais sur les enfants atteints de PTI étaient les céphalées, la fièvre, les frissons et les infections. [76]

3.2.2. Traitement de deuxième intention pour les patients atteints de PTI persistant et chronique

La plupart des enfants peuvent être pris en charge par la surveillance et sans traitement médicamenteuse.

Un traitement de secours à base de corticoïdes, d'IgIV et/ou d'anti-D IV peut être utilisé chez les enfants sous surveillance pour traiter les épisodes d'hémorragie aiguë quand ils se produisent.

Les enfants qui présentent des épisodes hémorragiques fréquents ou graves ou une altération de la qualité de vie liée à la santé (y compris une réduction des activités importantes) doivent être adressés à un hématologue expérimenté dans le traitement du PTI pédiatrique pour un traitement supplémentaire.

De multiples études pédiatriques soutiennent l'utilisation des AR-TPO chez les enfants atteints de PTI persistant/chronique, démontrant une bonne réponse et une réduction de la fréquence des saignements avec une absence d'effets secondaires chez la majorité des patients.

En l'absence de réponse à un AR-TPO ou en cas de perte de réponse, il faut passer à un autre AR-TPO et/ou envisager de l'associer au MMF ou à un autre immunosuppresseur.

Chez ceux qui ne répondent pas à l'AR-TPO, en particulier les adolescentes, le rituximab et la dexaméthasone doivent être envisagés. [76]

3.2.2.1. Traitement médical

❖ Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO)

En général, les AR-TPO doivent être utilisés comme traitement préférentiel chez les patients atteints de PTI chez qui l'atténuation de la thrombocytopénie est susceptible d'apporter un bénéfice clinique clair, y compris la réduction du risque de saignement et/ou l'amélioration de la qualité de vie des patients. Pour l'eltrombopag et le romiplostim, il convient d'utiliser la dose la plus faible nécessaire pour atteindre et maintenir une numération plaquettaire de $\geq 50 \times 10^9 /L$. [76]

- **Eltrombopag**

La posologie de l'eltrombopag dépend de l'âge du patient (dose plus faible pour les 1-5 ans), de la présence d'une insuffisance hépatique (dose réduite en cas d'insuffisance) ou de l'origine est-asiatique (dose réduite). La dose doit être ajustée en fonction de la numération plaquettaire, jusqu'à un maximum de 75 mg/j. [76]

- **Romiplostim**

Chez les enfants, la dose initiale recommandée est de 1 mg/kg par semaine, administrée par voie sous-cutanée ; la dose peut être ajustée en fonction de la numération plaquettaire. Une étude de phase 3 de 24 semaines a rapporté une dose moyenne médiane de 3,9 mg/kg et une dose médiane la plus fréquente au cours des 8 dernières semaines de 5,5 mg/kg. En l'absence de risque thrombotique, les auteurs utilisent une dose initiale de 3 mg/kg par semaine. [76]

❖ **Rituximab**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20.

Le schéma thérapeutique habituellement utilisé au cours des des essais conduits jusqu'ici reposait sur une dose de 375 mg/m² à raison de quatre injections. Cette dose n'a pas de base rationnelle ou clinique et il n'est pas à exclure que des posologies plus faibles puissent être efficace pour le PTI. Certaines études ont confirmé cela grâce à l'obtention de résultats positifs avec des doses six fois plus faibles. [79]

Les études sur le rituximab chez les enfants atteints de PTI indiquent que le traitement est généralement bien toléré, avec peu d'éruptions urticariennes, de céphalées, de frissons, de fièvre et de taux anormaux d'Ig. Aucun cas de toxicité à long terme due à la déplétion des lymphocytes B n'a été signalé. [76]

❖ **Fostamatinib**

Le fostamatinib n'est pas autorisé pour le traitement des enfants atteints de PTI et il n'existe pas de données sur son utilisation chez les enfants. [76]

❖ Les agents immunosuppresseurs

Le traitement par immunosuppresseurs s'avère efficace chez près de 50 % des malades selon une étude, mais n'assure qu'une rémission temporaire pendant la prise du traitement, une rechute étant presque certaine à l'arrêt de ce dernier. La principale molécule ayant montré des résultats prometteurs est l'azathioprine. Elle montre une réponse positive dans plus de 50 % des cas mais seulement après plusieurs mois de traitement. Une rémission persistante peut être espérée mais seulement après plusieurs mois de traitement continu (plus de 12 mois). Les autres molécules pouvant être utilisées sont principalement le cyclophosphamide et la ciclosporine. [80] [81]

❖ Danazol et Dapsone

La dose orale habituelle est de 200 à 800 mg par jour pour le danazol, et de 50 à 100 mg par jour pour le dapsone. Les effets secondaires et les contre-indications sont identiques à celles de l'adulte. [77]

3.2.2.2. Traitement chirurgical : Splénectomie

La splénectomie est très rarement indiquée dans le PTI chez l'enfant et doit être décidée en consultation avec un hématologue expérimenté dans la prise en charge des enfants atteints de PTI. Elle ne doit être envisagée que chez les enfants qui ont échoué à tous les traitements médicaux disponibles, qui présentent des hémorragies liées à la thrombocytopénie et dont la vie est en danger ou dont la Qualité de vie liée à la santé est considérablement altérée.

La splénectomie doit être évitée si possible avant l'âge de 5 ans et dans l'année qui suit l'apparition de la maladie.

Avant d'envisager une splénectomie, réévaluez le diagnostic de PTI en excluant les diagnostics alternatifs, y compris les thrombocytopénies héréditaires, les insuffisances de la médullaire, les thrombocytopénies médicamenteuses, les infections virales subcliniques, les syndromes d'immunodéficience (par exemple, DICV, syndrome lymphoprolifératif auto-immun) et le syndrome myélodysplasique.

Avant la splénectomie, assurez-vous que les vaccinations sont à jour conformément à la stratégie nationale. La vaccination doit comprendre au minimum le vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent, suivi du Vaccin pneumococcique

23-valent 4 semaines plus tard ; *Haemophilus influenzae* type B ; et les deux vaccins méningococciques pour couvrir les 5 sous-types d'espèces.

Si l'on craint un PTI lié à une immunodéficience, même non documenté, il est conseillé de réduire le risque de sepsis post-splénectomie en évaluant la réponse aux vaccins anti-pneumococciques avant la procédure. **[76]**

B. Partie pratique

I. Méthodologie

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude, rétrospective, descriptive, transversale et analytique réalisée sur 42 cas (adultes + enfants) atteints de PTI, observés en consultation ou hospitalisés au service d'Hématologie et Pédiatrie à l'EPH de LAGHOUAT et l'EPH de KSAR EL HIRANE, pendant la période s'étendant de 01-01-2017 au 31-01-2023.

2. Objectif de l'étude

2.1. Objectif principal :

- Détermination de la prévalence du purpura thrombopénique immunologique dans la région de Laghouat.

2.2. Objectif(s) secondaire(s) :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de cette prévalence.
- Décrire les différentes armes thérapeutiques et leurs efficacités selon les phases évolutives du PTI.

3. Population d'étude

Tous les patients observés en consultation ou hospitalisés au service d'Hématologie et Pédiatrie à l'EPH de LAGHOUAT et l'EPH de KSAR EL HIRANE, pendant la période d'étude.

3.1. Les critères d'inclusion

- Nous avons inclus dans cette étude l'ensemble des patients adultes et enfants atteints de PTI qui ont consultés ou hospitalisés à l'EPH de LAGHOUAT et à l'EPH de KSAR EL HIRANE et qui ont des Dossiers médicaux exploitables.

3.2. Les critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude tous :

- Les patients atteints de PTI secondaire.
- Les dossiers inexploitables.

- Au total, on a exclu 2 dossiers qui sont presque vides et inexploitable, et le nombre des cas étudiés est 42 cas.

4. Collecte des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients sous la forme papier, Ces données ont été recueillies selon une fiche de renseignement préalablement établie permettant de préciser plusieurs variables.

5. Analyse des données

Nous avons traité et analysé les données grâce aux logiciels IBM SPSS Statistics 22 et Microsoft Word 2013.

6. Les variables étudiées

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, origine géographique.
- Les antécédents personnels pathologiques, médicaux et chirurgicaux.
- Les antécédents familiaux pathologiques.
- Les données cliniques :
 - Rechercher un syndrome hémorragique en précisant son siège.
 - Rechercher un syndrome tumoral associé.
- Les données biologiques : NFS, Frottis sanguine, Myélogramme, Bilan d'hémostase...
- Le bilan radiologique : Téléthorax, Echographie abdominale, TDM/IRM.
- Le traitement instauré : 1^{ère} intention, 2^{ème} intention, en précisant le type du traitement et leur réponse.
- L'évolution.

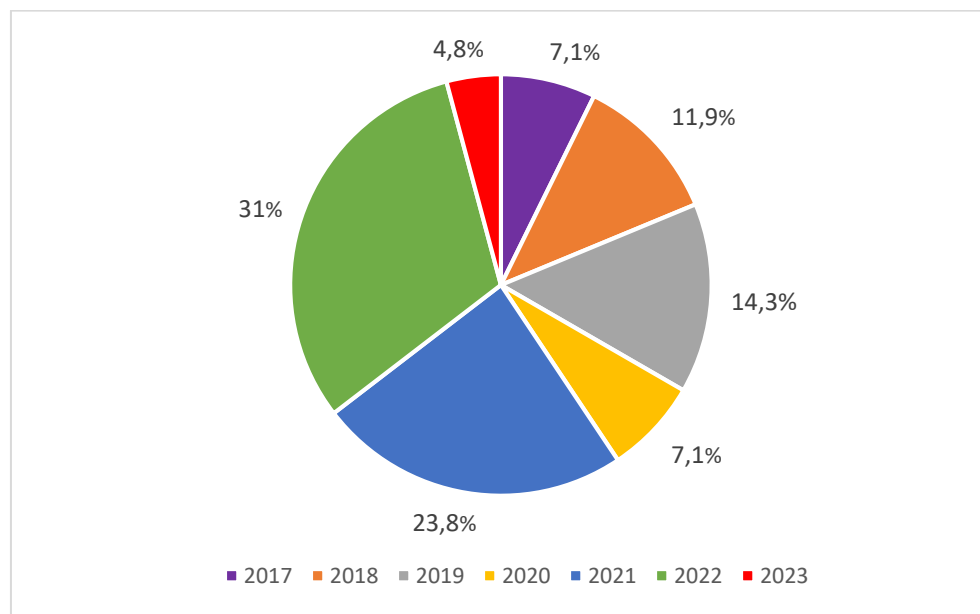
II. Résultats

1. Les données épidémiologiques

1.1. L'année de recrutement

Les 42 dossiers étudiés ont tous une date d'admission comprise entre Janvier 2017 et Janvier 2023. La répartition selon leur année d'admission est comme suite :

- 2017 : 3 cas (7,1%).
- 2018 : 5 cas (11,9%).
- 2019 : 6 cas (14,3%).
- 2020 : 3 cas (7,1%).
- 2021 : 10 cas (23,8%).
- 2022 : 13 cas (31%).
- 2023 : 2 cas (4,8%).



Graphe 1 Répartition des patients selon l'année de recrutement

1.2. Caractéristiques de la population étudiée

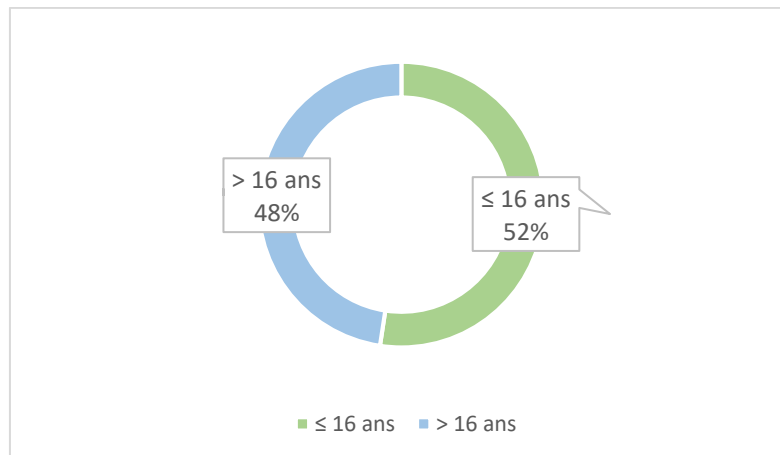
1.2.1. Prévalence du PTI

Durant la période allant du janvier 2017 à janvier 2023, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion nous avons trouvé 42 cas de PTI dans les deux tranches d'âge, adultes et enfants. Soit une prévalence de 5.98% cas pour 100 000 habitants.

1.2.2. Répartition selon la tranche d'âge

Nous avons réparti les patients selon 2 tranches d'âge : ≤ 16 ans pour les enfants, > 16 ans pour les adultes. La répartition des patients selon l'âge est la suivante :

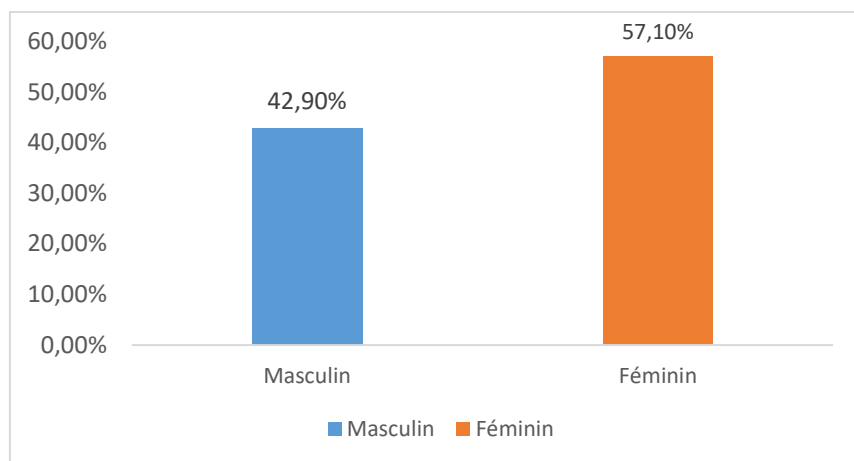
- 22 patients (52%) ont un âge égal ou moins de 16 ans.
- 20 patients (48%) ont plus de 16 ans.



Graphe 2 Répartition des patients selon l'âge

1.2.3. Répartition selon le sexe

Dans notre série de cas, il y avait 18 patients de sexe masculin (42.90%) et 24 de sexe féminin (57.10%). Il en résulte donc une sex-ratio (sexe Masculin / sexe Féminin) de 0,75.



Graphe 3 Répartition des patients selon le sexe

1.2.4. Répartition selon l'origine géographique

La répartition géographique est comme suite :

- 24 patients (57,1%) proviennent de la région de Laghouat.
- 4 patients (9,5%) de Ksar Elhirane.
- 2 patients (4,8%) de Djelfa.
- 2 patients (4,8%) de Tadjmout.
- 1 patient (2,4%) d'Aflou.
- 1 patient (2,4%) de Hassi R'mel.
- 1 patient (2,4%) de Hassi dellaa.
- 7 patients (16,6%) leurs origines n'étaient pas mentionnées.

Origine géographique	Pourcentage	Nombre
Laghouat	57,1 %	24
Ksar Elhirane	9,5 %	4
Djelfa	4,8 %	2
Tadjmout	4,8 %	2
Aflou	2,4 %	1
Hassi R'mel	2,4 %	1
Hassi dellaa	2,4 %	1
Non mentionnée	16,6 %	7
Total	100 %	42

Tableau 7 Répartition des patients selon l'origine géographique

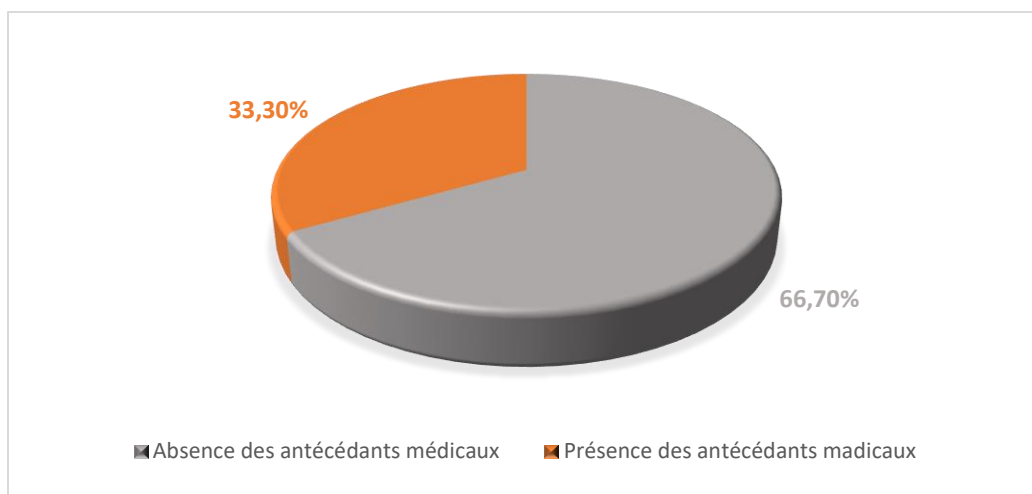
1.3. Antécédents Pathologiques

1.3.1. Personnels

Dans notre étude, nous avons essayé de rechercher des antécédents personnels, médicaux et chirurgicaux, pouvant avoir une relation avec l'apparition d'un PTI, nous avons pu obtenir les résultats suivants :

1.3.1.1. Médicaux

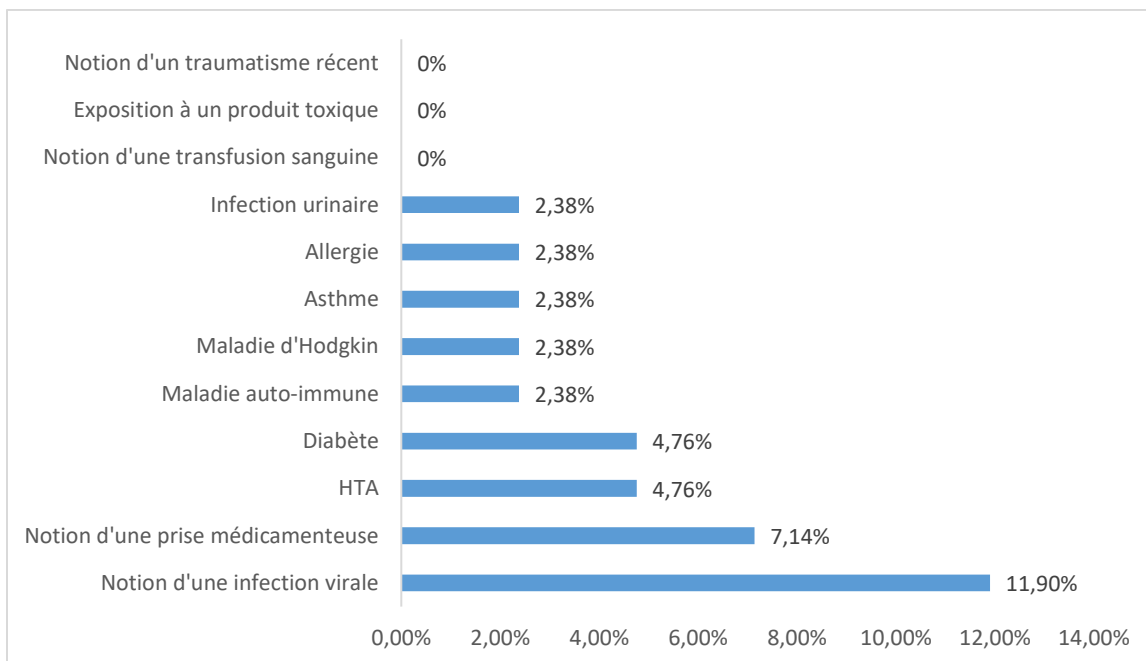
- 14 malades (33.30%) ont des antécédents médicaux.
- 28 malades (66.70%) n'ont aucun antécédent médical.



Graphe 4 Répartition des patients selon l'existence des antécédents médicaux

Ces antécédents sont répartis comme suit :

- 5 patients (11.90%) ont eu une infection virale récente.
- 3 patients (7.14%) présentent une notion de prise médicamenteuse récente.
- 2 patients (4.76%) souffraient d'HTA.
- 2 patients (4.76%) souffrent de diabète.
- 1 patient (2.38%) a une infection urinaire récente.
- 1 patient (2.38%) présente une notion d'une allergie.
- 1 patient (2.38%) souffre d'asthme.
- 1 patient (2.38%) souffre d'une maladie auto-immune.
- 1 patient (2.38%) souffre d'une maladie d'Hodgkin.
- Aucun patient n'a présenté une notion d'un traumatisme récent, exposition à un produit toxique ou une notion de transfusion sanguine récente.



Graph 5 Répartition des patients selon le type des antécédents médicaux

1.3.1.2. Chirurgicaux

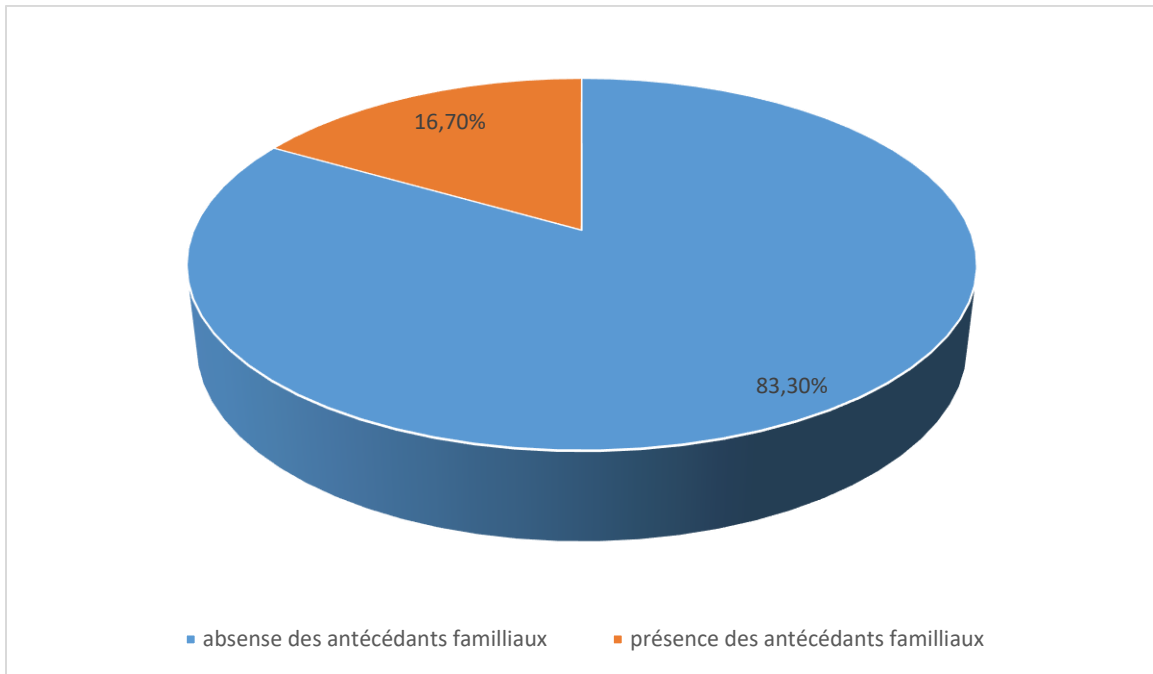
7,1% (n : 3) des patient ont un antécédent chirurgical réparti comme suit :

- Une splénectomie.
- Une intervention pour une fracture de la jambe.
- Une appendicectomie.

1.3.2. Familiaux

Concernant les antécédents familiaux, il est d'abord important de souligner que sur les 42 dossiers :

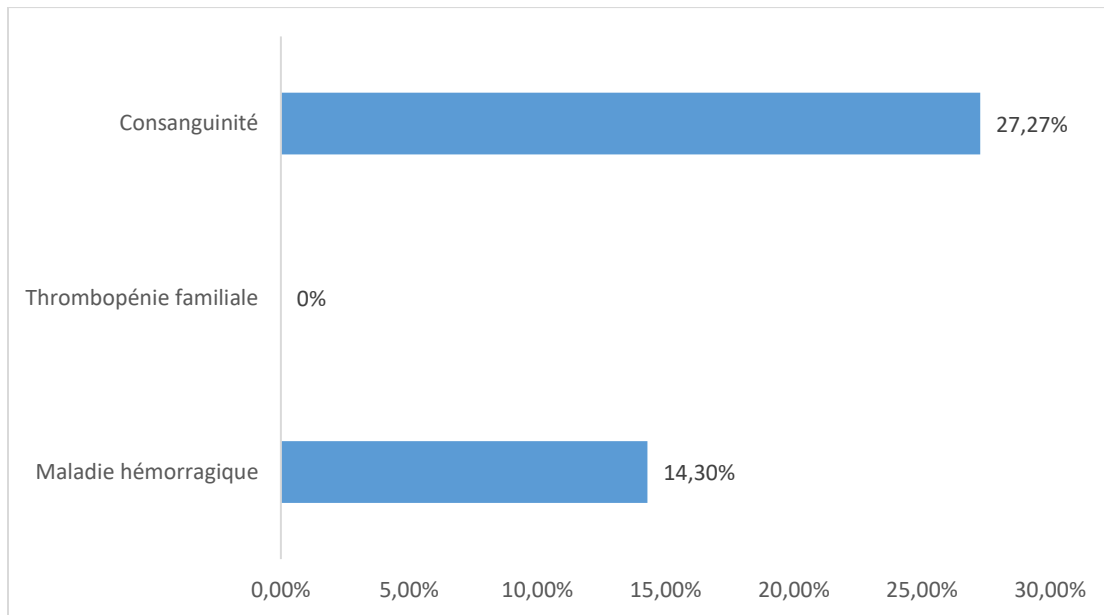
- 7 patients (16.70 %) ont des antécédents familiaux.
- 35 patients (83.30 %) sans antécédentes.



Graph 6 Répartition des patients selon l'existence des antécédents familiaux.

Ces antécédents sont répartis comme suit :

- 1 patient (2.38%) présentait une notion de maladie hémorragique dans la famille.
- 27.27% des enfants (n : 6), possédaient des parents issus d'un mariage consanguin.
- Absence d'une notion de thrombopénie familiale chez tous les patients.



Graph 7 Répartition des patients selon le type des antécédents familiaux

2. Présentation de la maladie

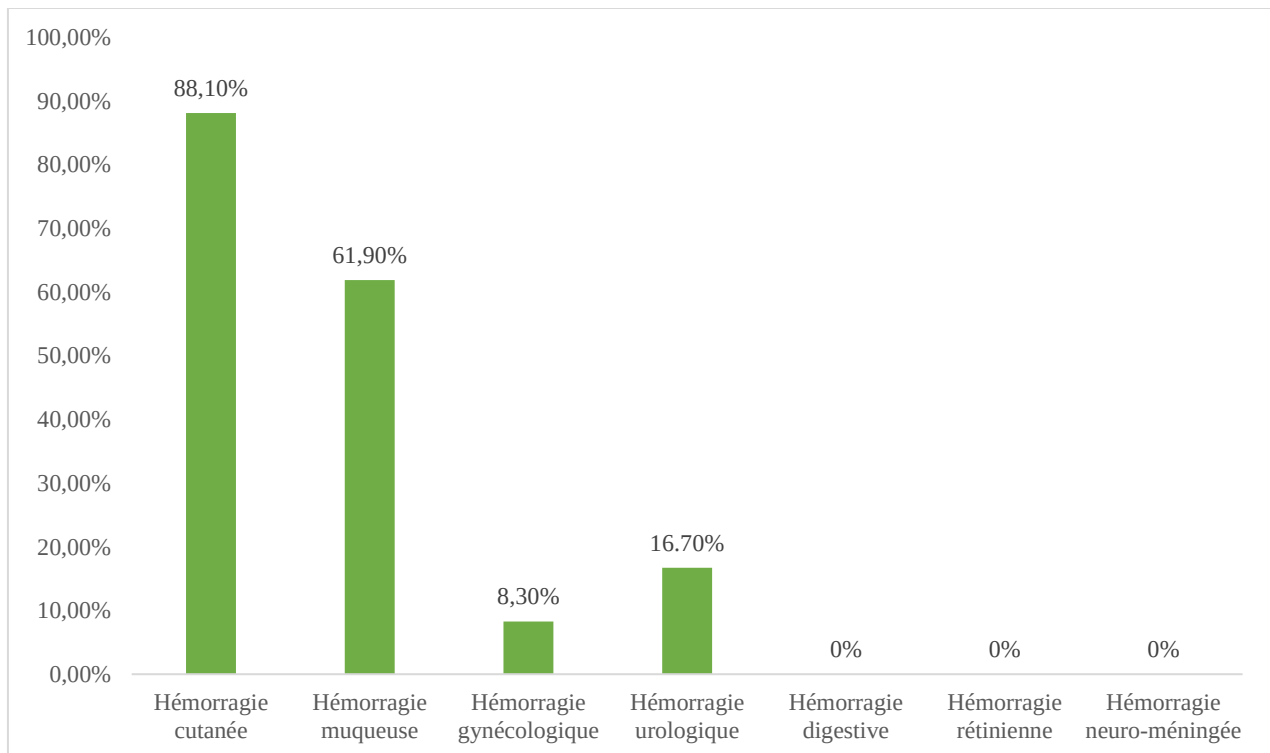
2.1. Mode de révélation

La thrombopénie est révélée par un syndrome hémorragique chez 41 patients (97,6%), elle est de découverte fortuite sur la pratique d'un bilan biologique chez 1 seul patient (2,4 %).

2.2. Les caractéristiques cliniques

2.2.1. Le syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique cutané domine la symptomatologie Clinique, il est présent chez 37 patients (88.10%), des 26 patients (61.90%) ont une hémorragie muqueuse, 2 patientes (8.30 %) parmi les femmes ont une hémorragie gynécologique, 7 patients (16.70%) ont une hémorragie urologique, aucun patient présente une hémorragie digestive, rétinienne ou neuro-méningée.



Graph 8 Répartition des patients selon la localisation du syndrome hémorragique

2.2.1.1. Le syndrome hémorragique cutané

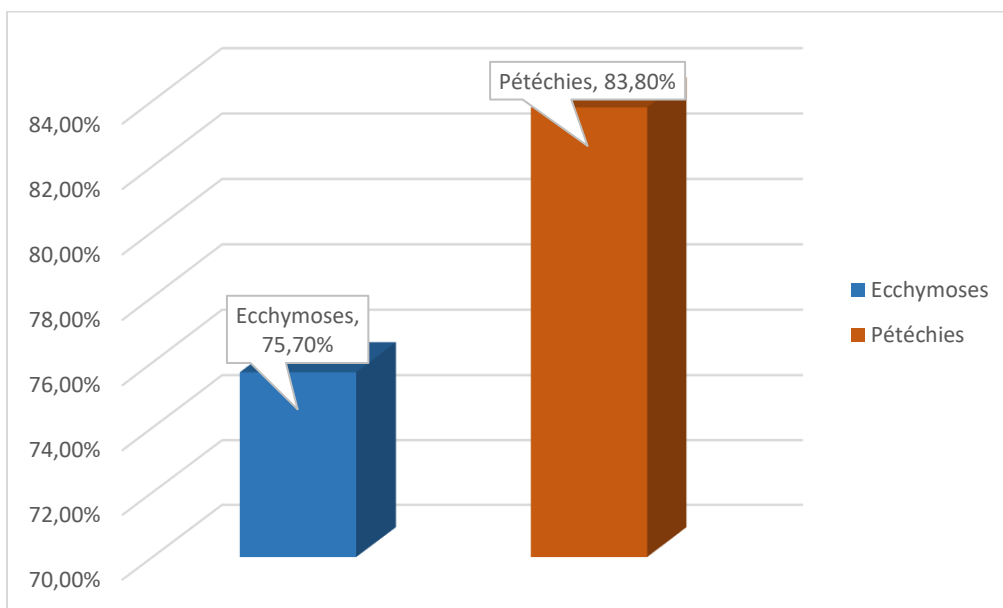
On a étudié le syndrome hémorragique cutané selon 2 critères :

A- Selon le type

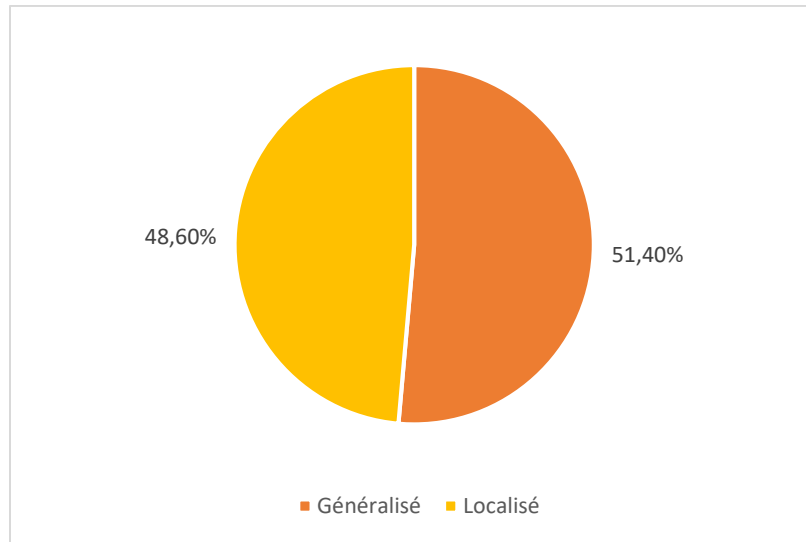
- Un purpura pétéchiol est trouvé chez 31 patients (83.80%).
- Un purpura ecchymotique est trouvé chez 28 patients (75.70%).

B- Selon l'étendue

- Une forme généralisée chez 19 patients (51.40%).
- Une forme localisée chez 18 patients (48.60%).



Graphe 9 Répartition des patients selon le type du syndrome hémorragique cutané

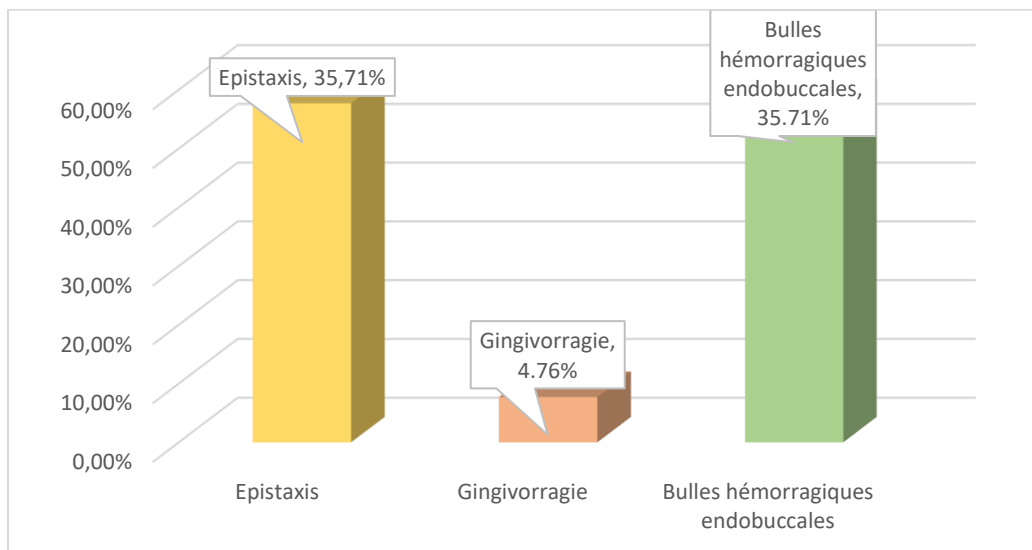


Graph 10 Répartition des patients selon l'étendue du syndrome hémorragique cutané

2.2.1.2. Le syndrome hémorragique muqueux

Les types du syndrome hémorragique muqueux observé chez les patients sont répartis comme suit :

- Bulles hémorragiques endobuccales chez 15 patients (35,71%).
- Epistaxis chez 15 patients (35.71%).
- Gingivorragies chez 2 patients (4.76%).



Graph 11 Répartition des patients selon le type du syndrome hémorragique muqueux

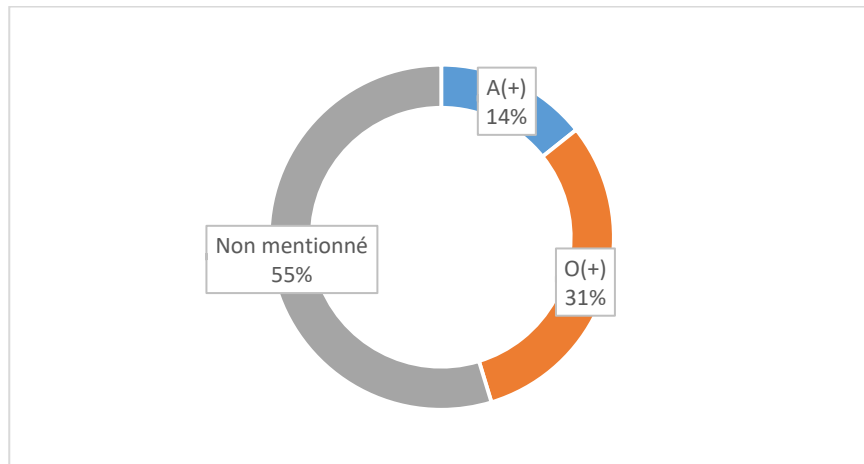
2.2.2. Le syndrome tumoral

Aucun patient parmi les 42 cas n'a présenté un syndrome tumoral (Splénomégalie, adénopathie ou hépatomégalie).

2.3. Les caractéristiques biologiques

2.3.1. Le groupage

Parmi les 42 cas étudiés, 13 patients (31%) ont un groupage O (+), 6 patients (14%) ont un groupage A (+) et 23 patients (55%) leurs groupages ne sont pas mentionnés dans les dossiers.



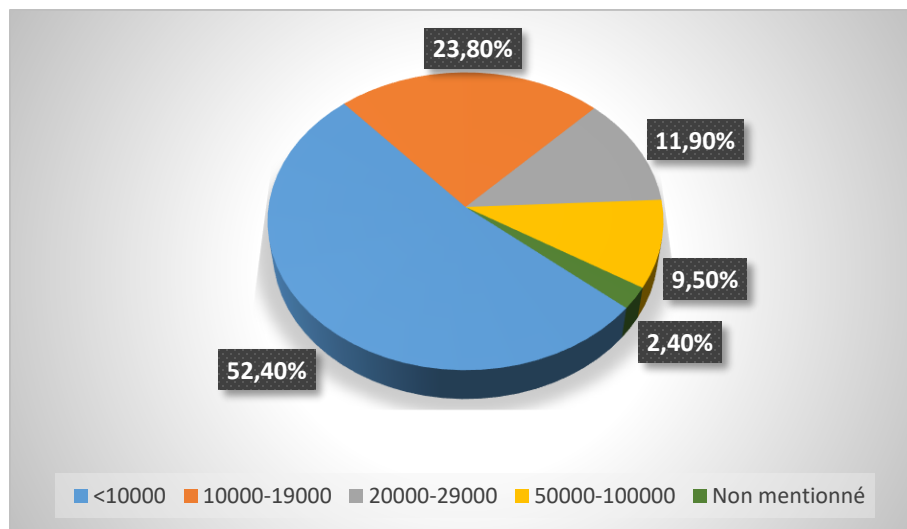
Graphe 12 Répartition des patients selon le groupage

2.3.2. L'hémogramme

Une numération formule sanguine complète a été pratiquée de manière systématique chez tous les patients.

2.3.2.1. Le taux de plaquettes

- Le taux de plaquettes au diagnostic est compris entre 0 et 100000.
- 22 patients (52.40%) ont un taux de plaquettes < 10000.
- 10 patients (23.80%) ont un taux de plaquettes compris entre 10000-19000.
- 5 patients (11.90%) ont un taux de plaquettes compris entre 20000-29000.
- 4 patients (9.50%) ont un taux de plaquettes compris entre 50000-100000.
- 1 patient (2.40%) leur taux des plaquettes n'est pas mentionné dans le dossier.

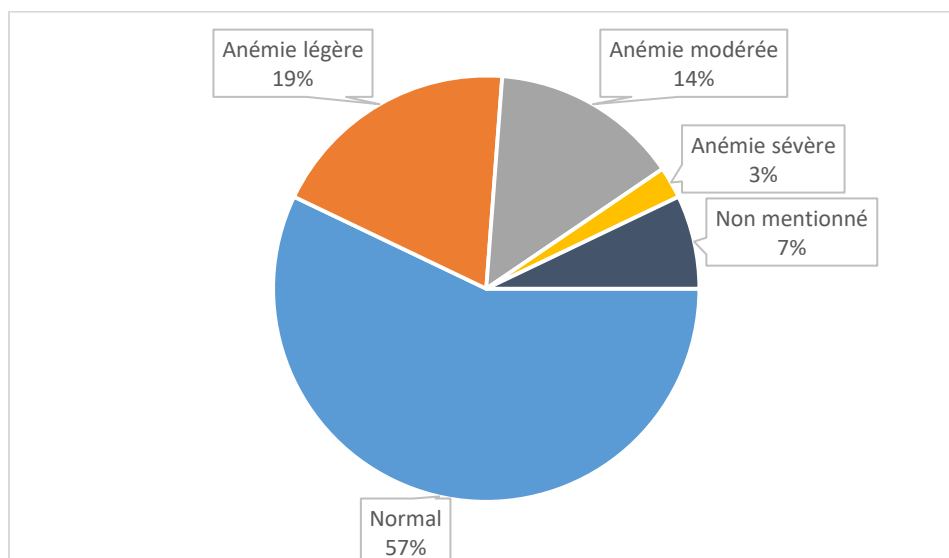


Graph 13 Répartition des patients selon le taux des plaquettes

2.3.2.2. Le taux de l'hémoglobine

On a reparti le taux de l'hémoglobine des 42 cas selon la sévérité de l'anémie :

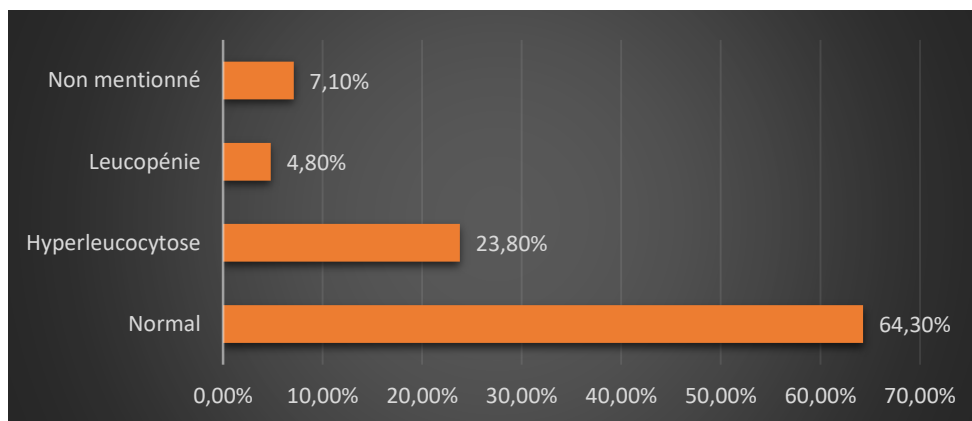
- Une anémie légère chez 8 cas (19%).
- Une anémie modérée chez 6 cas (14%).
- Unes anémie sévère chez 1 cas (3%).
- 24 cas (57%) ont un taux d'hémoglobine qui est normale et 3 cas (7%) leurs taux des plaquettes ne sont pas mentionnés dans les dossiers.



Graph 14 Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

2.3.2.3. Le taux des globules blancs

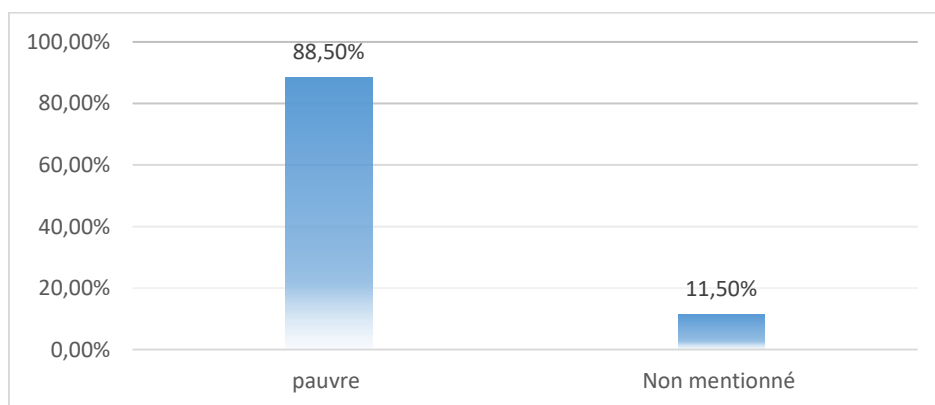
- Le taux de globules blancs est normal chez 27 patients (64.30%).
- Une hyperleucocytose (GB > 10000/mm³) observé chez 10 patients (23.80%).
- Une leucopénie est constatée chez 2 patients (4.80%).
- 3 patients (7.10%) leurs taux des globules blancs ne sont pas mentionnés dans les dossiers.



Graphe 15 Répartition des patients selon le taux des globules blancs

2.3.3. Frottis sanguin

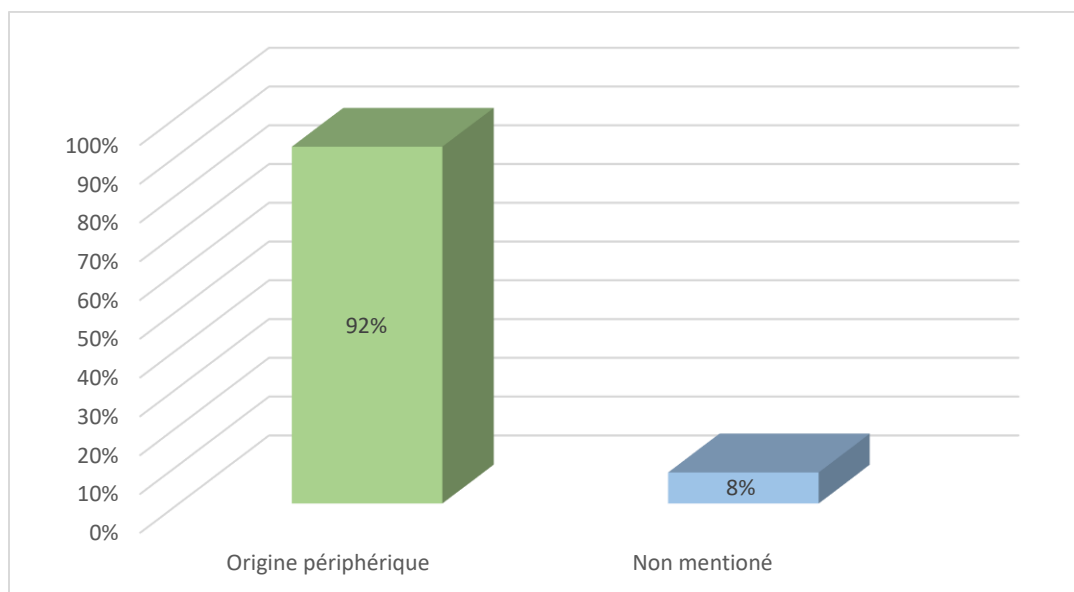
- Chez 26 cas (61.9%) un frottis sanguin a été réalisé, dont 23 (88.50%) leur résultat revenu pauvre en plaquettes et chez 3 cas (11.50%) les résultats ne sont pas mentionnés dans les dossiers.
- Chez 16 cas (38.4%) un frottis n'est pas été fait.



Graphe 16 Répartition des patients selon le résultat du frottis sanguin

2.3.4. Myélogramme

- 59.5 % des cas (n=25) Le myélogramme est pratiqué, dont 92% (n=23) leur résultat revenu en faveur d'une origine périphérique et 8% (n=2) leur résultat n'est pas été mentionné dans les dossiers.
- 40.5 % des cas (n= 17) Le myélogramme n'a pas été fait.



Graph 17 Répartition des patients selon le résultat du myélogramme

2.3.5. Ponction-biopsie-osseuse

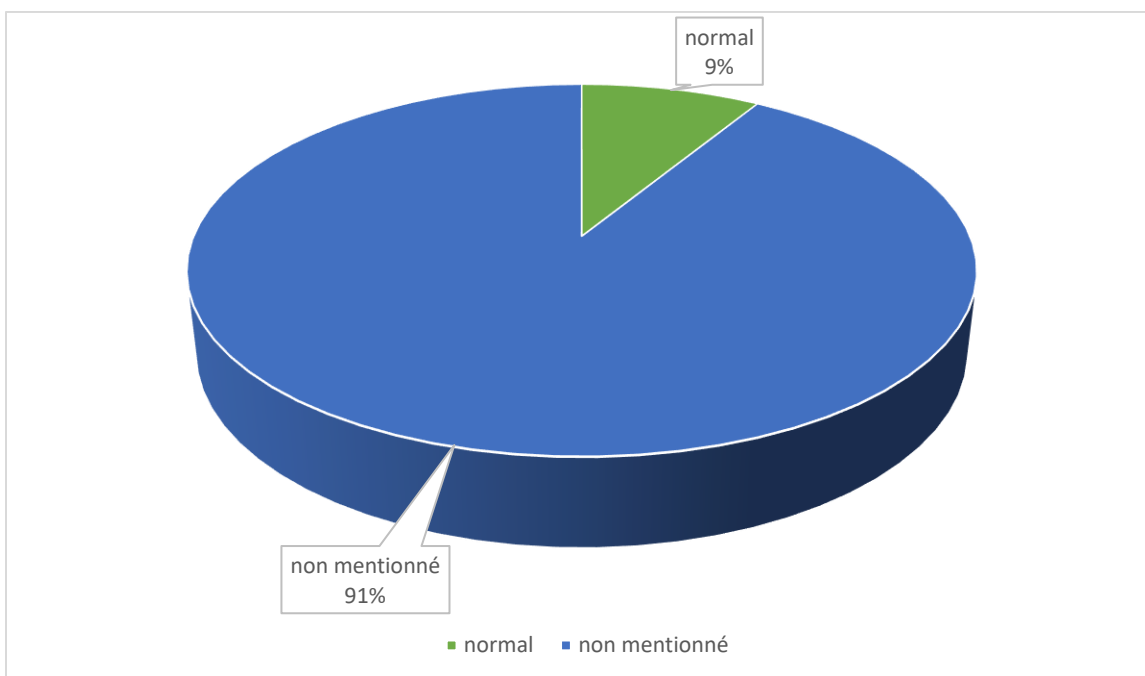
Aucune Ponction-biopsie-osseuse été pratiqué chez les 42 cas.

2.3.6. Bilan d'hémostase

- Chez 66.7% des cas (n=28) un bilan d'hémostase a été fait et revenu normal.
- Chez 33.3% des cas (n=14) un bilan d'hémostase n'est pas été fait.

2.3.7. Bilan immunologique

- 31% des cas (n=13) un bilan immunologique a été réalisée dont les résultats répartie come suite :
- 30.80% des cas, leur bilan immunologique a été normal.
- 69.2% des cas, leur résultat du bilan immunologique n'a pas été trouvé.

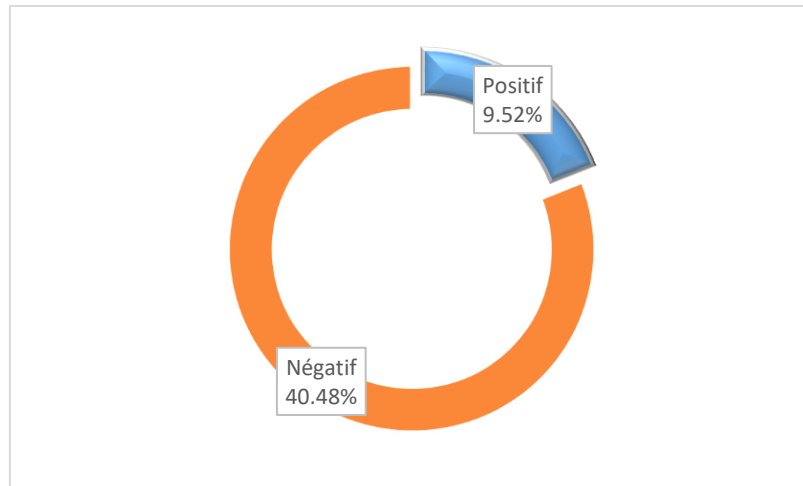


Graphe 18 Répartition des patients selon le résultat du bilan immunologique.

- Chez 69% des cas (n=29), le bilan immunologique n'a pas été fait.

2.3.8. Bilan inflammatoire

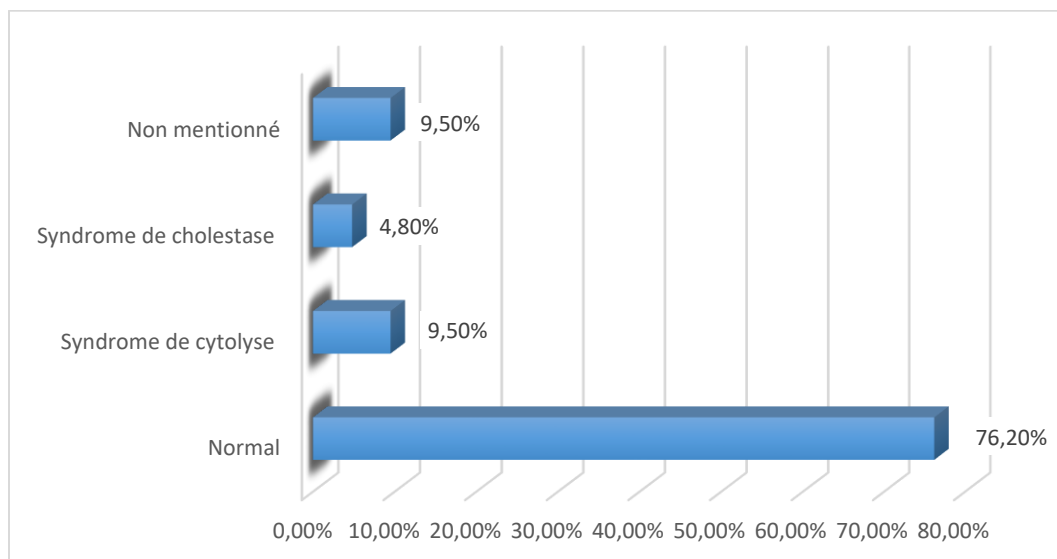
- Pour 50% des cas (n=21), un bilan inflammatoire a été réalisé.
- 9.52% (n=4) des patients ont un syndrome inflammatoire.
- 40.48% (n=17) des patients ont un bilan inflammatoire négatif.
- Pour 50% (n=21) des patients, un bilan inflammatoire n'est pas été fait.



Graphe 19 Répartition des patients selon le résultat du bilan inflammatoire

2.3.9. Bilan hépatique

- Pour 50% des cas (n=21) le bilan hépatique été réalisé dont le résultat dans la majorité des cas 76.20% (n=16) revenu normale, 9.50% des cas (n=2) présentent un syndrome de cytolyse, 4.80% des cas (n=1) présente un syndrome de cholestase et 9.50% (n=2) les résultats ne sont pas mentionnés.
- Pour 50% des cas (n=21) le bilan hépatique n'est pas été fait.



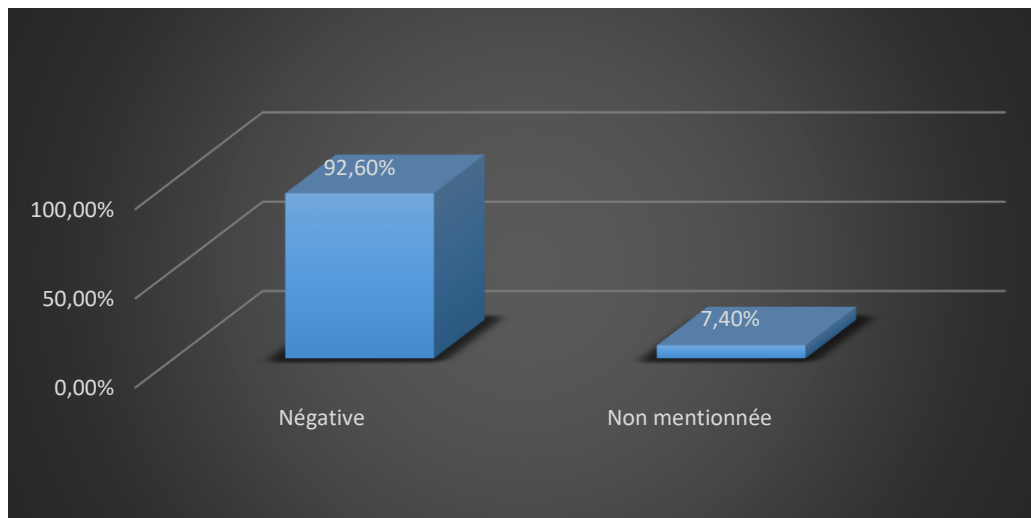
Graphe 20 Répartition des patients selon le résultat du bilan hépatique

2.3.10. Test de coombs direct

- Chez 9.5% des cas (n=4) le test de coombs direct été réalisé et revenu négative.
- Chez 90.5% (n=38) le test de coombs direct n'est pas été fait.

2.3.11. Les sérologies virales (HBV-HCV-VIH)

- Chez 64.3% des cas (n=27) Les sérologies virales ont été pratiquées, dont le résultat revenu négative pour 92.60% (n=25) et le reste des cas 7.40% (n=2) leurs résultats ne sont pas mentionnés.
- Chez 35.7% des cas (n=15) Les sérologies virales ne sont pas faites.



Graph 21 Répartition des patients selon le résultat des sérologies virales

2.3.12. Helicobacter Pylori

- Une seule biopsie gastrique a été faite et qui revient positive.

2.4. Les caractéristiques radiologiques

2.4.1. Téléthorax

- Chez 40.5% des cas (n=17) un Téléthorax a été réalisé dont le résultat est normal dans 76.40% (n=17) des cas, un seul patient (5.90%) présente un Situs inversus, un patient (5.90%) a une Cardiomégalie, un patient (5.90%) a un Syndrome interstitiel diffus et un autre patient (5.90%) leur résultat de Téléthorax n'est pas été mentionné.
- Chez 59.5% des cas (n=25) le Téléthorax n'est pas été faite.

2.4.2. Echographie abdomino-pelvienne

- Chez 28.6% des cas (n=12) une échographie abdomino-pelvienne a été pratiquée dont la majorité du résultat 75% (n=9) est revenu normale, un seul patient 8.3% présente un Situs inversus et le reste des cas 16.7% (n=2) le résultat n'est pas été mentionné.
- Chez 71.4% des cas (n=30) l'échographie abdomino-pelvienne n'est pas été faite.

2.4.3. TDM cérébral

- le TDM cérébrale a été pratiqué chez 3 patients, dont le résultat revenu normal dans 66.7% des cas (n=2), et un seul patient 33.3% des cas présente une hypertrophie des cornets nasals.

	Résultat	Pourcentage	Nombre
Radiographie du thorax	Normal	76.4%	13
	Situs inversus	5.9%	1
	Cardiomégalie	5.9%	1
	Syndrome interstitiel diffus	5.9%	1
	Non mentionné	5.9%	1
Echographie abdomino-pelvienne	Normal	75%	9
	Situs inversus	8.3%	1
	Non mentionné	16.7%	2
TDM	Normal	66.7%	2
	Hypertrophie des cornets nasals	33.3%	1

Tableau 8 Répartition des patients selon le résultat des examens radiologiques

3. Traitement

3.1. Traitement de première intention

Le traitement de nos patients a revêtu comme suite :

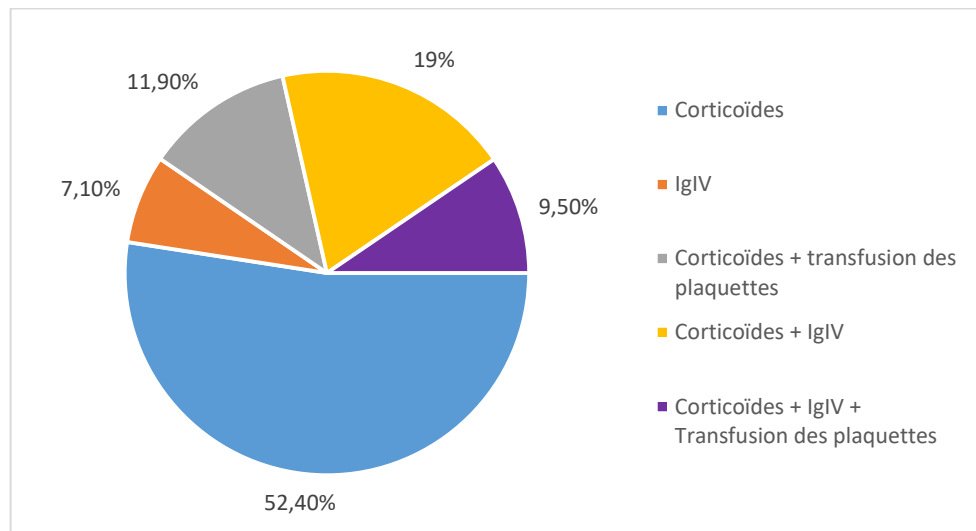
- 52.4% des cas (n=22) ont reçu de la corticothérapie, en une seule cure ou plusieurs cures parfois.

Les corticoïdes ont été utilisés sous deux formes principales :

La prednisone par voie orale, à la dose de 1mg/kg/j puis diminution progressive des doses.

Les bolus de méthyl-prednisolone à la dose de 15mg/kg/j en iv relayés par la prednisone per os à la dose de 1mg/kg/jr.

- 7.1% (n=3) des cas ont reçu au moins une cure d'IgIV.
- 19% (n=8) des cas ont reçu de la corticothérapie + d'IgIV.
- 11.9% (n=5) des cas ont reçu de la corticothérapie + transfusions des plaquettes.
- 9.5% (n=4) des cas ont reçu de la corticothérapie + d'IgIV + transfusions des plaquettes.

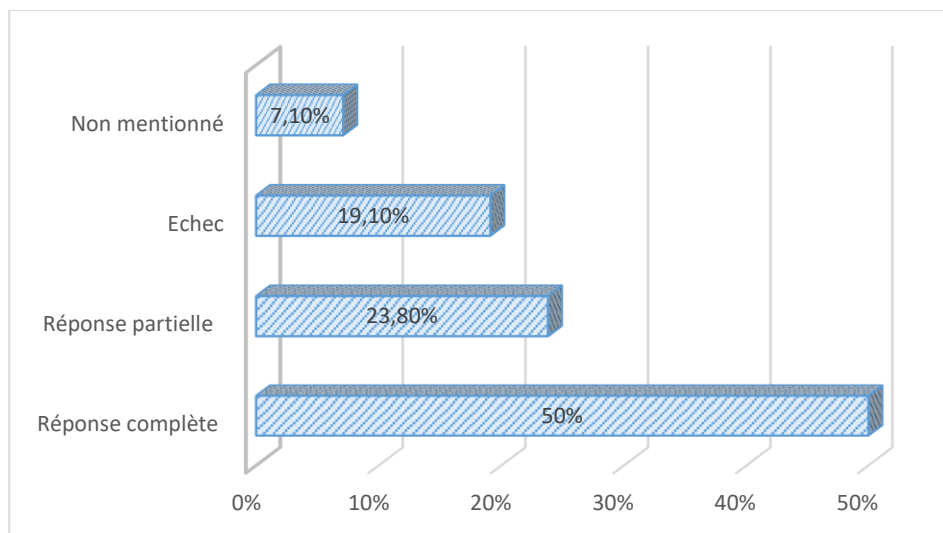


Graphique 22 Répartition des patients selon le type de traitement reçu de première intention

Pour la réponse au traitement de première intention le résultat est comme suite :

- la moitié des patients (50%, n=21) ont une réponse complète.

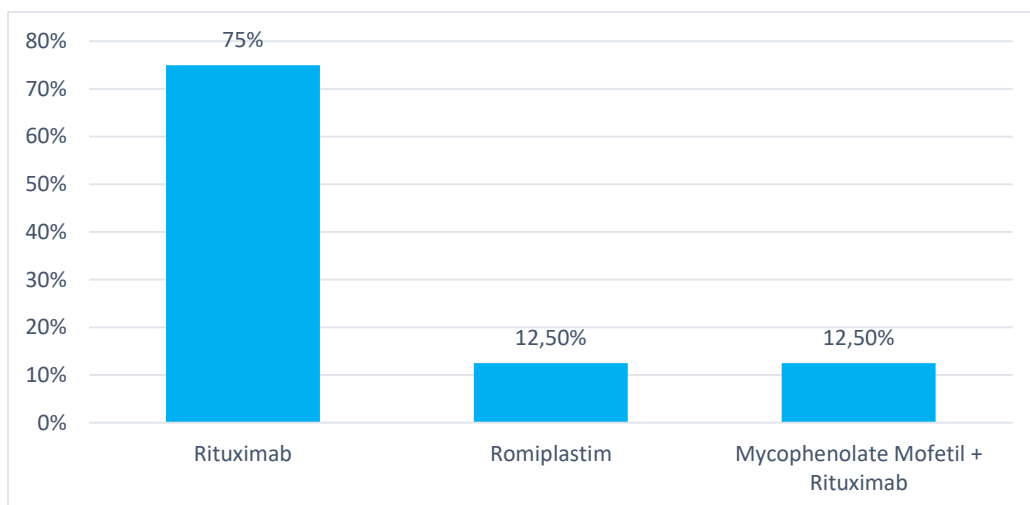
- 23.8% des patients (n=10) ont une réponse partielle.
- 19.1% des patients (n=8) ont un échec.
- Chez 7.1% des patients (n=3) leur la réponse au traitement n'est pas été mentionnée.



Graphe 23 Evaluation de la réponse aux traitements de première intention

3.2. Traitement de deuxième intention

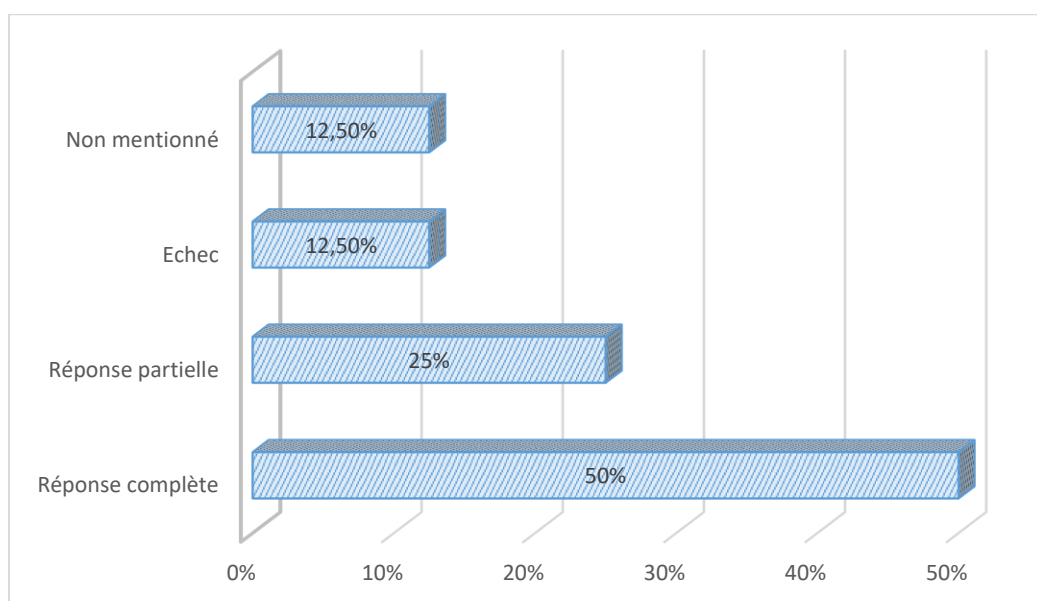
- 19% des patients (n=8) des cas ont reçu le traitement de deuxième intention qui a revenu come suite :
- 75% des patients (n=6) ont reçu de rituximab.
- 12.5% des patients (n=1) ont reçu de romiplastim.
- 12.5% des patients (n=1) ont reçu de mycophenolate mofetil + rituximab.



Graph 24 Répartition des patients selon le type de traitement reçu de deuxième intention

Pour la réponse au traitement de deuxième intention le résultat est come suite :

- la moitié des patients (n=4) ont une réponse complète.
- 25% des patients (n=2) ont une réponse partielle.
- 12.5% des patients (n=1) ont un échec.
- 12.5% des patients (n=1) leur réponse au traitement n'est pas été mentionnée.

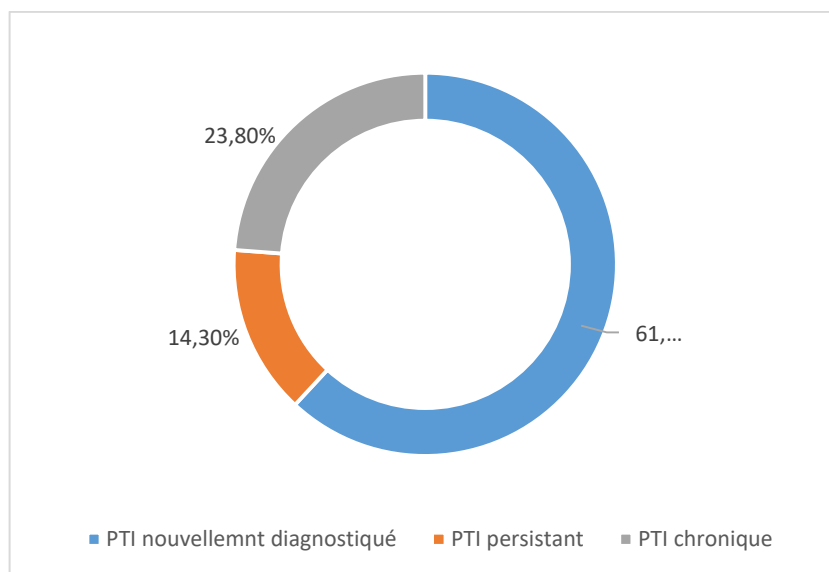


Graph 25 Evaluation de la réponse aux traitements de deuxième intention

4. Evolution

L'évolution de nos 42 cas est répartie comme suite :

- 61.9% des cas (n=26) sont considéré comme PTI nouvellement diagnostiqué.
- 14.3% des cas (n=6) sont considéré comme PTI persistant.
- 23.8% des cas (n=10) sont considéré comme PTI chronique.



Graph 26 Répartition des patients selon l'évolution

4. Discussion

1. Sur le plan épidémiologique

1.1. Prévalence du PTI

La prévalence calculée est de 5.98% cas pour par an et par 100 000 habitants. Un taux légèrement inférieur à la prévalence en France qui est 10 cas pour 100 000 habitants. [14]

Le résultat de notre étude se rapproche à celle d'une étude algérienne récemment menée et publiée à l'ASH (American society of hematology) en 2020, cette étude a concerné des patients nouvellement diagnostiqués, la prévalence était de 5,7 pour 100 000 habitants. [17]

1.2. Sexe ratio

Dans notre étude, nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H) de 0,75. Ce chiffre est comparable au sexe ratio mentionné dans les séries : Audia : 0,74 [82], Kouhen : 0.58 [83], et Benabdejilil : 0,63 [84]

L'ensemble de ces résultats concordent avec ce qui est communément rapporté dans la littérature, où le PTI est une pathologie qui touche les deux sexes avec une prédominance féminine [88] [89].

1.3. Age

Dans notre étude la moyenne d'âge de la population adulte étudiée est de 41.3 ans avec des âges extrêmes de 22 et 70 ans.

Elle est de 40.5 ans et 52.6 ans dans les séries de Brahimi [90] et Khellaf [87] ce qui est compatible avec notre série.

Par rapport la moyenne d'Age chez l'enfant dans notre série ; elle est de 7.6 ans, comparable avec les données de la littérature marocaine : l'étude de série de Zahroui 5 ans, 5 ans pour celle de Belkhairi et respectivement 6 ans et 5 ans dans les séries de Belbachir et Fatouh. [96] [97] [98] [99].

2. Etude des antécédents pathologiques personnels et familiaux

Les pathologies fréquemment associées au PTI signalées dans la littérature sont l'HTA et le diabète [89] comme celles présentent dans notre étude, avec un pourcentage de 4.76% d'HTA et 4.76% de diabète.

Une infection virale récente été rapporté chez 11.90% des cas, et une notion de prise médicamenteuse récente chez 7.14%.

Concernant les antécédents familiaux, il est important de souligner que sur les 22 enfants, 6 possèdent des parents issus d'un mariage consanguin soit un pourcentage de 27.27%. Toutefois, la corrélation est difficile à établir vu le taux élevé de mariage consanguin à l'Algérie. Pour pathologies, nous avons trouvé qu'un seul patient présente une maladie hémorragique dans la famille, avec absence total de thrombopénies familiales.

3. Sur le plan clinique

3.1. Circonstances de découverte

Dans notre série, le PTI est révélé par un syndrome hémorragique dans 97.61% des cas, notre résultat est proche à celui de la littérature française où la fréquence du syndrome hémorragique au diagnostic est estimée à 85%, ce qui rejoint nos données. [93]

La thrombopénie est de découverte fortuite sur la pratique d'un bilan biologique chez 3.39 % des patients de notre série soit une fréquence moindre que dans les autres séries : Audia : 35%, Kerrar : 25% et Brahimi : 28.54%.

3.2. Les caractéristiques cliniques

L'examen clinique retrouve un syndrome hémorragique chez 97.6% de la population étudiée. Notre résultat est similaire à celui de Berrada : 100%, de Kerrar : 92% mais demeure supérieur à celui de Jaouhari qui est de 79%.

Le syndrome hémorragique cutané domine la symptomatologie clinique dans notre étude 88.10% et dans les études algériennes et marocaines en dehors de la série de Bendjellil : 31.2% [84] et il est de fréquence moindre dans les séries de Moulis : 46.9% [100] et Audia : 45% [82]. Le syndrome hémorragique cutané est plus fréquemment observé dans notre série.

Le syndrome hémorragique muqueux est répertorié chez 61.9% des cas dans notre série. L'épistaxis présente chez 35.71% des patients, proche à celle de jaouhari : 27.7% [82]. L'hémorragie buccale est trouvée chez 40.47% des cas comparable à celle de Kerrar 33% [86] et de Brahimi 30.86% [90].

Dans notre étude, aucune hémorragie digestive n'a été observée 0%, comparable à l'étude d'Audia : 0% [82] et Moulis : 0.8% [100].

Une hématurie est présente chez 16.7% des cas dans notre étude proche à celle de la série de Jaouhari : 11% [85] et supérieur à celle de Moulis 3.5% [100] et Audia : 2.5% [82].

Aucun syndrome tumoral superficiel n'a été retrouvé dans notre étude répondant à la définition internationale de la thrombopénie immunologique primaire [101].

4. Les caractéristiques biologiques

4.1. Groupage

Parmi les 42 cas étudiés, 13 patients (31%) ont un groupage O (+), 6 patients (14%) ont un groupage A (+).

Bien que des études aient été menées pour examiner toute association entre le PTI et le groupage sanguin, aucune relation significative n'a été établie. Le PTI peut survenir chez des individus de tous les groupes sanguins, indépendamment de leur classification ABO ou Rh.

4.2. Hémogramme

4.2.1. Plaquettes

Le taux des plaquettes de nos patients au diagnostic est compris entre 0 et 69000, avec un taux moyen de 14,775 G/L.

Ce taux moyen de plaquettes au diagnostic se rapproche de celui des séries : Berrada : 15,26 G/L [91], CARMEN : 17G/L [100], Kouhen : 18,329 G/L [83].

Notre taux moyen de plaquettes est significativement inférieur à celui des autres séries : Kerrar : 24 G/L [23], Brahimi : 26 G/L [90],

Le pourcentage de patients présentant une thrombopénie sévère (< 10 G/L), quel que soit le mode de présentation est de 52.4%, Ce taux se rapproche à celui des séries : Berrada : 43.3%, Audia : 40%.

La valeur minimale et maximale des plaquettes de notre série se rapproche de celui de Kouhen [83] et de Benabdejlil [84] comme le montre ce tableau.

Séries	Benabdejlil [211]	Kouhen [210]	Notre série
Valeur minimale des plaquettes	2	1	0
Valeur maximale des plaquettes	82000	70000	69000

Tableau 9 comparaison des valeurs des plaquettes avec d'autres études

4.2.2. Hémoglobine

Le taux d'hémoglobine des patients de notre série varie entre 6.4g/dl et 16.2 g/dl, avec un taux moyen de 11,87 g/dl.

Une anémie définie par un taux d'Hb <13g/dl chez l'homme, <12g/dl chez la femme et <11g/dl chez l'enfant, est observée chez 36% patients de la série.

La fréquence de l'anémie observée dans notre série se rapproche à celle des 2 séries marocaines : Berrada : 40% [91], Jaouhari : 47.82% [85].

4.2.3. Globules blancs

Une leucopénie est constatée chez 3 patients (7.10%), une hyperleucocytose dans 23.8% des cas en rapport avec une infection. Dans tous les cas, le taux de GB s'est normalisé à distance de l'infection. Les variations du taux de GB chez les patients adultes présentant un PTI n'a pas été rapporté dans la littérature.

4.3. Le frottis sanguin

Dans toutes les études, le frottis sanguin a été systématiquement réalisé afin de confirmer la thrombopénie.

Dans notre série, la thrombopénie est confirmée par le frottis sanguin chez 26 patients (61.9%), avec une pauvreté des plaquettes dans 88.5% des cas. L'évaluation des plaquettes sur frottis n'est pas été documentée dans les séries marocaines, ni dans les séries internationales étudiées.

4.4. Le myélogramme

Le myélogramme a été pratiqué chez 25 de nos patients (59.5%) au diagnostic. Ce taux de réalisation du myélogramme se rapproche à celle des séries : Berrada : 66.66% [91] et Jaouhari : 47.82% [85].

Dans la série de Benabdejlil [84], le myélogramme est réalisé chez l'ensemble de ses patients (32 cas) pour affirmer l'origine périphérique de la thrombopénie malgré l'existence de recommandations et indications précises.

Dans notre série, le myélogramme est normal dans 100% des cas révélant une richesse en mégacaryocytes entre 2 et 3 croix.

Dans la série de Jubelirer of West Virginia University School of Medicine [102], le myélogramme était normal dans 95 % des cas et dans 100% des cas dans les séries de Benabdejlil [84] et de Berrada [91].

4.5. Bilan d'hémostase

Le bilan d'hémostase est systématiquement réalisé dans toutes les études, et dans toutes les études n'a pas révélé d'anomalies. Un bilan d'hémostase complet a été fait chez 66.7% de nos patients et aucune anomalie n'a été décrite.

4.6. Bilan immunologique

La recherche d'AAN pratiquée chez 13 patients de notre série est négative dans 30.8% des cas et chez le reste des patients les résultats du bilan immunologique sont non mentionnées dans les dossiers. La présence d'AAN est rapportée dans plusieurs études, généralement avec une fréquence de l'ordre de 15 à 30%, [103] [104] [105]. Audia rapporte dans sa série 17,5% de positivité [82], 0% dans la série de Berrada [91], 13% dans celle de Jouahri [85]. L'analyse de la littérature est rendue difficile par des techniques de dosage des AAN et des seuils de significativité différents adoptés.

Le taux de positivité des APL est de 0% dans notre étude, il est de 25% des cas dans une étude tunisienne qui recommandent leur recherche [106].

4.7. Bilan inflammatoire

Dans notre série, un bilan inflammatoire a été réalisé pour 50% des cas.

Un syndrome inflammatoire est retrouvé dans 9.52% des cas dans notre série, ce résultat est inférieur à celle de Kerrar [86] ou 28% des patients avaient un syndrome inflammatoire au diagnostic.

4.8. Bilan hépatique

Le bilan hépatique pratiqué chez 50% cas est perturbé chez 3 patients (23.8%) en révélant une cholestase dans un seul cas, une cytolyse dans 2 cas.

4.9. Les sérologies (HBV, HCV, VIH)

Dans notre série, la sérologie a été pratiquée chez 64.3% des cas ou les sérologies VIH, hépatite B et C se sont révélées négatives dans 92.6% et chez 7.4% des cas le résultat ne sont pas été mentionnées, comparable à l'étude Thomas Kuhne sur sa série de 340 patients qui a mis en évidence 99% de négativité pour l'HIV, 97% pour l'HCV [107]. Des auteurs préconisent la recherche d'une infection par les virus des hépatites B et C qui peuvent être associés à un véritable PTI, et dont la présence modifierait éventuellement l'attitude thérapeutique à adopter.

4.10. *Helicobacter Pylori*

La recherche de l'*Helicobacter Pylori* réalisée chez un seul patient (2.9%) et qui s'est révélée positive. Certaines études suggèrent sa pratique systématique dans le bilan du PTI [108] [109], d'autres non [110].

5. Traitement

✓ **Traitement de première intention**

- Dans notre étude tous les patients ont reçu le traitement de 1^{ère} intention qui est répartie comme suit :
- 64.29% des patients ont été traités par corticoïdes.
- 7.14% des patients ont été traités par IgIV. L'utilisation des IgIV est plus fréquente dans la série de patients de Jaouhari (26%) par rapport notre série
- 28.57% des patients ont été traités par une association de corticoïdes et d'IgIV.

✓ **Evaluation du traitement du premiere intention :**

➤ Pour les corticoïdes :

Une réponse complète est survenue chez 48.15% et une réponse partielle chez 22.22% des cas et le reste 29.63% étaient en échec. Dans la littérature, la corticothérapie permet une normalisation du chiffre des plaquettes dans 60% des cas [111]. Il est de même dans la série de Dr. KOUHEN et dans la série de Dr. BERRADA comparable à notre étude.

➤ Pour les IgIV:

Une réponse complète est survenue chez tous les cas ce qui rejoint les données de la série de jaouhari (83%).

➤ Pour l'association de corticoïdes et d'IgIV :

Une réponse complète est survenue chez 41.67% un peu inférieur à celle décrite dans la littérature et qui est de 60% [112], une réponse partielle chez 33.33% des cas et le reste 25% leurs réponses n'étaient pas mentionnées.

✓ **Traitement de deuxième intention :**

Dans notre série 19.05% des cas ont reçu le traitement de 2^{ème} intention qui est répartie comme suit :

- 75% du total de la prescription de traitement de 2^{ème} ligne ont reçu le RTX. Ce pourcentage est supérieur à celle des séries : Audia 47.5% [82], Berrada : 22% [91] et Jaouhari 10% [85].
- 12.5% des patients ont reçu une association de RTX et MMF.
- 12.5% des patients ont été traités par romiplostim.

✓ **Evaluation du traitement de la deuxième intention:**

L'efficacité du Rituximab est estimée à 66.67% dans notre série comme dans la littérature [113], 16.67% des patients ont une réponse partielle. Un seul patient 16.67% fait un échec au RTX et un autre 16.67% leur réponse au RTX n'était pas mentionnée.

Concernant l'association RTX + MMF la réponse n'été pas mentionnée.

ET enfin pour le patient qui a récu le romiplostim le traitement est en cours.

Conclusion

Ce mémoire de fin d'étude a porté sur le purpura thrombopénique immunologique (PTI), une maladie auto-immune caractérisée par une diminution du nombre de plaquettes sanguines, entraînant des symptômes hémorragiques. L'objectif de cette étude était de fournir une analyse complète de cette pathologie, en examinant ses aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. À travers notre recherche approfondie, nous avons pu rassembler et analyser des données provenant de différentes sources, notamment des études cliniques, des dossiers médicaux et des revues spécialisées. Les résultats obtenus nous permettent de tirer plusieurs conclusions importantes concernant le PTI. Premièrement, le PTI est une maladie relativement rare, touchant principalement les enfants et les jeunes adultes, bien qu'il puisse également survenir chez les personnes plus âgées.

Les symptômes cliniques du PTI sont dominés par des saignements cutanés tels que des ecchymoses et des pétéchies, ainsi que des saignements muqueux. Dans certains cas, des saignements internes, tels que des hématomes intracrâniens, peuvent survenir, constituant une complication grave de la maladie.

Le diagnostic du PTI repose sur l'exclusion d'autres causes de thrombocytopénie et sur la présence d'anticorps dirigés contre les plaquettes. Des tests spécifiques, tels que la numération plaquettaire, l'étude de la moelle osseuse et les tests de détection des auto-anticorps, sont utilisés pour confirmer le diagnostic.

En ce qui concerne le traitement, plusieurs approches sont disponibles en fonction de la gravité des symptômes et de la réponse du patient. Les corticostéroïdes constituent généralement le traitement de première ligne, mais d'autres options, telles que l'immunoglobuline intraveineuse, la splénectomie et les agents immunosuppresseurs, peuvent être utilisées dans les cas réfractaires ou persistants.

Notre étude a examiné la prévalence du purpura thrombopénique dans la région de Laghouat. Cette étude a été menée dans le but de déterminer la fréquence de cette maladie dans la population locale et d'évaluer les facteurs associés à son apparition. Les résultats de notre recherche ont démontré que le purpura thrombopénique est une condition relativement rare dans la région de Laghouat. Sur une période de six ans, nous avons recensé 42 cas confirmés de purpura thrombopénique, ce qui correspond à une prévalence de 5.98 pour 100 000 habitants. Ces chiffres indiquent une faible incidence de la maladie dans la région étudiée.

Cette étude sur la prévalence du purpura thrombopénique dans la région de Laghouat a fourni des données essentielles sur la fréquence et les caractéristiques de cette maladie dans la population locale. Ces résultats serviront de base pour des études futures visant à approfondir notre compréhension du purpura thrombopénique et à améliorer sa prise en charge dans la région.

ANNEXES

FICHE DE RENSEIGNEMENT

Date d'admission :

- *Nom et Prénom :*

- *Age :* *an(s)*

Identité :

- *Sexe :* M ☐ F ☐

- *Origine :*

Motif d'hospitalisation :

Antécédents :

a. Personnels

Grossesse : (si enfant)

- *Pathologies maternelles :* Oui ☐ Non ☐

- *Maladies infectieuses :* Oui ☐ Non ☐

- *Poids de naissance :*

Médicaux :

- *Infection virale :* Oui ☐ Non ☐

- *Prise médicamenteuse récente :* Oui ☐ Non ☐

- *Transfusion sanguine :* Oui ☐ Non ☐

- *Exposition à un produit toxique :* Oui ☐ Non ☐

- *Notion de traumatisme récent :* Oui ☐ Non ☐

- *Notion d'une maladie auto-immune :* Oui ☐ Non ☐

Chirurgicaux :

b. Familiaux :

- *Notion de thrombopénie familiale :* Oui ☐ Non ☐

- *Notion de maladie hémorragique :* Oui ☐ Non ☐

- *Consanguinité (Si enfant) :* Oui ☐ Non ☐ - *Si oui, quelle degré :*

Examen clinique au moment du diagnostic :

Etat général :

- *Poids :* - *Taille :* - *BMI :*

- *Labstix :* Oui ☐ Non ☐ - *Si oui, résultat :*

- *Mode de révélation :* - *fortuite* ☐ - *symptomatique* ☐

Syndrome hémorragique : Oui ☐ Non ☐

- Cutané : - Purpura : Oui ☐ Non ☐ - Si oui : - Ecchymoses ☐ - Pétéchies ☐
- localisé ☐ - généralisé ☐
- Muqueux : Oui ☐ Non ☐ - Si oui, préciser :
- Gingivorragies ☐ - Epistaxis ☐ - Bulles hémorragiques ☐
- Méno-métrorragies : Oui ☐ Non ☐ • hématurie : Oui ☐ Non ☐
- Digestif : - hématomèse : Oui ☐ Non ☐ - méléna : Oui ☐ Non ☐
- rectorragie : Oui ☐ Non ☐
- Neuro-méningé : - hémorragie cérébro-méningée : Oui ☐ Non ☐
- Rétinienne : Oui ☐ Non ☐

Autres :

- Hépatomégalie : Oui ☐ Non ☐ - Splénomégalie : Oui ☐ Non ☐
- Adénopathies : Oui ☐ Non ☐

Si oui : - Nombre : - Siège : - Caractère :

Examens para cliniques au moment du diagnostic :

Groupage :

Examen complémentaire	Oui	Non	Résultat
Biologie			
FNS			- PLQ : - GR - GB : - HGB : - VGM : - CCMH :
Frottis sanguin			- PLQ : - GR : - PNN : - lymphocytes:
Myélogramme			
Ponction-biopsie osseuse			
Bilan d'hémostase			- TP : - INR : - TCK : - Fibrinogène :
Bilan immunologique			- AAN : - AC anti DNA : - Antiphospholipides :
Glycémie			

Bilan inflammatoire			- VS : - CRP :
Bilan hépatique			- ASAT : - ALAT : - PAL - Ggt : - Bilirubine totale : - Bilirubine directe :
Test de Coombs direct			
Sérologies			- HBS : - HCV : - HIV :
Helicobacter Pylori			
Radiologie			
Téléthorax			
Echographie abdomino-pelvienne			
TDM/IRM			
Autres			

Traitement et Evolution:

Date Diagnostic :

TRAITEMENT DE 1 ère INTENTION : Reçu ? Oui ☐ Non ☐

- Si reçu, préciser :

- Evaluation : Réponse Complete : PLQ : délai :
Réponse Partielle : PLQ : délai :
Echec :

TRAITEMENT DE 2 ème INTENTION : Reçu ? Oui ☐ Non ☐

- Si reçu, préciser:

- Evaluation : Réponse Complete : PLQ : délai :
Réponse Partielle : PLQ : délai :
Echec :

TRAITEMENT DE 3 ème INTENTION : Reçu ? Oui ☐ Non ☐

- Si reçu, préciser :

- Evaluation : Réponse Complete : PLQ : délai :
Réponse Partielle : PLQ : délai :
Echec :

TRAITEMENT CHIRURGICAL : Splénectomie: Oui ☐ Non ☐

- Evaluation : Réponse Complete : PLQ : délai :
Réponse Partielle : PLQ : délai :
Echec :

Décès: Oui ☐ Non ☐ Si oui, Cause du décès :

Date									
Plaquettes									
Traitement									
Date									
Plaquettes									
Traitement									

Evolution :

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Kistangari, G. and K.R. McCrae, Immune thrombocytopenia. Hematology/Oncology Clinics, 2013. 27(3): p. 495-520.
2. Provan, D., et al., Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood advances, 2019. 3(22): p. 3780-3817
3. Audia, S., Mahevas, M., et Bonnotte, B. Thrombopénie immunologique: de la physiopathologie aux traitements. La Revue de Médecine Interne, 2021, vol. 42, no 1, p. 16-24
4. H.A.S, PNDP Purpura thrombopénique immunologique PTI finalisé - 2017.
5. Rodeghiero, F., et al., Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood, 2009. 113(11): p. 2386-2393.
6. Stasi, R. and A.C. Newland, ITP: a historical perspective. British journal of haematology, 2011. 153(4): p. 437-450.
7. Brewer, D.B., Max Schultze (1865), G. Bizzozzero (1882) and the discovery of the platelet. British journal of haematology, 2006. 133(3): p. 251-258.
8. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L and Woods VL, Jr. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. Blood, 1987. 70(4): p. 1040-5.
9. Godeau B Actualités du purpura thrombopénique immunologique. Revue Francophone des Laboratoires, 2013. 449(2013): p. 14-18.
10. Bourillon A. et coll. Titre du chapitre : purpura thrombocytopénique immunologique. Pédiatrie pour le praticien. 5ème édition. Paris - Masson. 2008; 384-386.
11. Leblanc T, Schaison G. Titre du chapitre: Pathologie des plaquettes. Précis de pédiatrie. Paris: Doin, 2006; 688-94
12. Bolton Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Dis. Child. 2000; 83: 220-2
13. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB and George JN The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. American journal of hematology, 2010. 85(3): p. 174-180.
14. Audia, S., et al., Purpura thrombopénique immunologique: étude rétrospective descriptive de 40 patients et réponse aux traitements. La Revue de Médecine Interne, 2009. 30(S2): p. 66.
15. Hedman A, Henter JI, Hedlund I and Elinder G Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. Acta Paediatrica, 1997. 86(2): p. 226-227.
16. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A and Logie JW Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. Advances in therapy, 2011. 28(12): p. 1096-1104.
17. Bekadja, M., et al., Epidemiology and Management of Immune Thrombocytopenia in Adult Patients in Algeria: A Non-Interventional, Longitudinal, Nationwide Estimation Study. Blood, 2020. 136: p. 3-4.

- 18.** Frederiksen H and Schmidt K The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*, 1999. 94(3): p. 909-913.
- 19.** Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British journal of haematology*, 2009. 145(2): p. 235-244.
- 20.** Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M and Sailer L Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*, 2014. 124(22): p. 3308-3315.
- 21.** Audia S, Lorcerie B, Godeau B and Bonnotte B Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *La Revue de médecine interne*, 2011. 32(6): p. 350-357.
- 22.** Moulis G, Sailer L, Adoue D and Lapeyre-Mestre M Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie*, 2014. 69(5): p. 437-448.
- 23.** Moulis G, Comont T, Germain J, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Clinical Epidemiology and First-Line Treatment in Immune Thrombocytopenia Adults. Results of the Carmen Prospective Cohort. 2015.
- 24.** Cines DB and Blanchette VS Immune thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(13): p. 995-1008.
- 25.** Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European journal of haematology*, 2006. 76(3): p. 210-216.
- 26.** Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O and Mozes B The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Archives of internal medicine*, 2000. 160(11): p. 1630-1638.
- 27.** Godeau B, Provan D and Bussel J Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current opinion in hematology*, 2007. 14(5): p. 535-556.
- 28.** Cramer-Bordé, E., Production plaquettaire: régulation cellulaire et moléculaire. *EMC-Hématologie*. janv, 2008. 3(1): p. 1-10
- 29.** Machlus KR, Italiano JE Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013 Jun 10;201(6):785-96. doi: 10.1083/jcb.201304054. PMID: 23751492; PMCID: PMC3678154.
- 30.** Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):3-22. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5_1. PMID: 22918725.
- 31.** Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Jun;36(2):195-198. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x. PMID: 28667366; PMCID: PMC5709181
- 32.** Iman SEMOUD, BENKARA MOSTEPHA, Evaluation de la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte dans un service de médecine interne, 2020/2021.
- 33.** Audia, S., Mahevas, M., et Bonnotte, B. Thrombopénie immunologique: de la physiopathologie aux traitements. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, vol. 42, no 1, p. 16-24.
- 34.** Kuwana, M., et al., Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of Immunology*, 2002. 168(7): p. 3675-3682.

35. Cines, D.B., A. Cuker, and J.W. Semple, Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *La Presse Médicale*, 2014. 43(4): p. e49-e59.
36. Margaux Lafaurie. Risques médicamenteux et purpura thrombopénique immunologique primaire de l'adulte : approche pharmacoépidémiologique de trois problématiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. ffNNT : 2022TOU30095ff. fftel-0381377.
37. Jaouhari, Y., Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne. Thèse 2018:p.1-199.
38. Aster RH and Bougie DW Drug-induced immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(6): p. 580-587.
39. Cedef Item 211 – UE 7 Purpura chez l'enfant et chez l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2015. 142: p. S181-S186.
40. Steel C, Mann L and Crosher R Oral vesiculobullous lesions: Consider the platelets. *European Journal of General Dentistry*, 2014. 3(2): p. 167-169.
41. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P and Godeau B Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*, 2005. 90(6): p. 829-832.
42. TERRIOU L, KHELLAF M, VIALARD J, AUDIA S, MICHEL M and GODEAU B Thrombopénie immunologique. 2014.
43. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010. 115(2): p. 168-186.
44. Rosthøj S., Hedlund-Treutiger I., Rajantie J., Zeller B., Jonsson O., Elinder G., Wesenberg F., Henter J. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. *Journal Pediatric*. 2003; 143: 302-7.
45. Godeau B and Varet B Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. 2010: John Libbey Eurotext.
46. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110:2924–30.
47. Liebman, H. Other immune thrombocytopenias. in *Seminars in Hematology*. 2007. Elsevier.
48. Godeau, B. and P. Bierling, Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *La Presse Médicale*, 2008. 37(9): p. 1292-1298.
49. H.A.S, PNDS Purpura thrombopénique immunologique PTI finalisé - 2017.
50. Gobert D and Fain O Le purpura thrombopénique immunologique. *Hématologie*, 2017. 23(3): p. 206-212.
51. Emilia, G., et al., *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2001. 97(3): p. 812-814.

52. Khellaf, M., et al., *Helicobacter pylori* et Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. *La Revue de Médecine Interne*, 2009. 30: p. S350-S351.
53. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-4.
54. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L., Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: 4190-207
55. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the antiplatelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J ThrombHaemost* 2009;7: 322-9.
56. Mittal, S., et al., A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 2008. 93(1): p. 151-152.
57. Lambert MP and Gernsheimer TB Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*, 2017. 129(21): p. 2829-2835.
58. Célia Azoulay. Profil évolutif du purpura thrombopénique immunologique primitif de l'adulte avec gammapathie monoclonale de signification indéterminée. Étude rétrospective multicentrique. *Médecine humaine et pathologie*. 2019. ffdumas-02386482.
59. Godeau B and Aladjidi N Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. *Protocole national de diagnostic et de soins - HAS*, 2017.
60. Buchanan G.R., ADIX L. : « Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura », *J. Pediatr.*, 2002 ; 141 : 683-8.
61. Mohamed HAFDAOUI.2018, PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT.
62. Schaison G., Baruchel A., Leblanc T. Titre : purpura thrombopénique immunologique. *Hématologie de l'enfant*. Paris : Médecine-Science Flammarion, 2005; 244- 260
63. Adibi P., Faghieh Imani E., Talaei M., Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int. J. Lab. Hematology*. 2007; 29: 195-9.
64. Watts R. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Children's Hospital of Alabama. *Clinical Pediatric*. 2004; 43: 691-702.
65. Donato H., Picón A., Martinez M., Rapetti M., Rosso A., Gomez S., Rossi N., Bacciedoni V., Schwartzman G., Riccheri C., Costa A., Santo J. Di Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 52: 491-6.
66. Dash S., Marwaha R.K., Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocypenic purpura. *Indian J. Pediatr*. 2004; 71(6): 505-7.
67. Sailer T., Lechner K., Panzer S., Kyrle P., Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Hematologica*. 2006; 91: 1041-5.

- 68.** Stasi R., Amadori S., Osborn J., Newland A., Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *Plos Medicine*. 2006; 3: 388-94.
- 69.** Le pti chez l'enfant. l'association AMAPTI.
- 70.** Sokal, A., et al., Purpura thrombopénique immunologique du sujet très âgé : particularités cliniques et de prise en charge. Résultats du registre prospectif multicentrique CARMEN-France. *La Revue de Médecine Interne*, 2019. 40: p. A37- A38.
- 71.** Neunert, C., et al., The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011. 117(16): p. 4190-4207.
- 72.** Mahévas, M., M. Michel, and B. Godeau, How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *British journal of haematology*, 2016. 173(6): p. 844-856.
- 73.** Kaplan, C., et al., Les thrombopénies maternelles au cours de la grossesse, conséquences fœtales et néonatales. *Hématologie*, 2000. 5(6): p. 461-8.
- 74.** Rodeghiero, F., et al., Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009. 113(11): p. 2386-2393.
- 75.** H.A.S, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 8 SEPTEMBRE 2021.
- 76.** Provan, D., et al., Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 2019. 3(22): p. 3780-3817.
- 77.** Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.
- 78.** Reiner, Alex, Gernsheimer, Terry, et Slichter, Sherrill J. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1995, vol. 85, no 2, p. 351-358.
- 79.** Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review :efficay and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 25-33.
- 80.** Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
- 81.** 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;83:238-42.
- 82.** Audia, S., et al., Traitement du purpura thrombopénique immunologique: étude rétrospective de 40 patients. *La Revue de Médecine Interne*, 2010. 31(5): p. 337- 344.
- 83.** Kouhen, N., Le purpura thrombopenique immunologique : etude retrospective à propos de 61 cas .Faculté de medecine et de pharmacie Fès. These 2013: p. 1 - 66.

- 84.** Benabdejlil Y, Le purpura thrombopenique immunologique (pti): Revue de la litterature et aspects diagnostiques a propos de 32 cas chez l'adulte. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2009: p. 1 - 157.
- 85.** Jaouhari, Y., Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne. Thèse 2018:p.1-199.
- 86.** Kerrar, CH, La stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique de la thrombopenie immune primaire TIP chez l'adulte,thèse de Doctorat,Faculté de medecine d'Alger, 2018.p :1-226.
- 87.** Khellaf, M., et al., Analyse épidémiologique de 250 patients atteints de purpura thrombopénique immunologique ayant reçu du rituximab. Premiers résultats du registre national prospectif observationnel « PTI-Ritux ». La Revue de Médecine Interne, 2012. 33: p. A57-A58.
- 88.** Chauchard, M., et al., Caractéristiques principales et modalités évolutives du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : analyse d'une cohorte de 293 patients vus au diagnostic. La Revue de Médecine Interne, 2010. 31: p. S366.
- 89.** Michel, M., et al., Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique en France avant la mise à disposition des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine. La Revue de Médecine Interne, 2012. 33(6): p. 305-310.
- 90.** Brahimi,H S.T., C.Guezlane, Y.Bouchakor Moussa MT Abad, Aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs du purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'adulte: série mûonocentrique de 648 patients. XIVème congrès maghrébin d'hématologie C07, 2017/5.
- 91.** Berrada A., Purpura thrombopénique immunologique : aspects thérapeutiques et évolutifs : expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire moulay ismail de meknès a propos de 30 cas. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 2017: p. 1 - 160.
- 92.** Grimaldi-Bensouda, L., et al., Epidémiologie du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte en France. À propos d'une étude multicentrique prospective portant sur 171 malades. La Revue de Médecine Interne, 2010. 31: p. S364-S365.
- 93.** Grimaldi, L., et al., Caractéristiques et devenir du purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué chez l'adulte: résultats d'une étude de cohorte observationnelle et prospective. La Revue de Médecine Interne, 2015. 36: p. A97-A98.
- 94.** NEYLON, Annette J., SAUNDERS, Peter WG, HOWARD, Martin R., et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. British journal of haematology, 2003, vol. 122, no 6, p. 966-974.
- 95.** Doobaree, U., et al., The United Kingdom immune thrombocytopenia (UK-ITP) regsitry: preliminary findings on bleeding events experienced by its participants. Haematologica, 2015. 100(S1): p. 303.
- 96.** Zahraoui Ilham. Les purpuras thrombopéniques de l'enfant. Thèse de Médecine Fès N° 100/2007.
- 97.** Belkheiri Siham. Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant.Thèse de Médecine Rabat N° 286/ 2002.

- 98.** Belbachir Mohamed. Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant. Thèse de Médecine Rabat N° 309/1984.
- 99.** Fatouh Khalid. Le purpura thrombopénique idiopathique. Thèse de Médecine Rabat N° 209/1994.
- 100.** Moulis, G., et al., Seasonal variations of incident primary immune thrombocytopenia in adults: An ecological study. *European journal of internal medicine*, 2016. 37: p. e26-e28.
- 101.** H.A.S, PNDS Purpura thrombopénique immunologique PTI finalisé - 2017.
- 102.** Jubelirer, S.J. and R. Harpold, The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2002. 8(1): p. 73-76.
- 103.** Aledort, L.M., et al., Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *American journal of hematology*, 2004. 76(3): p. 205-213.
- 104.** Abbasi, S.Y., M. Milhem, and L. Zaru, A positive antinuclear antibody test predicts for a poor response to initial steroid therapy in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of hematology*, 2008. 87(6): p. 459-462.
- 105.** Altintas, A., et al., Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2007. 24(2): p. 163-168.
- 106.** Rachdi, I., et al, Prévalence des antiphospholipides au cours du purpura thrombopénique idiopathique. *La Revue de Médecine Interne*, 2012. 33: p. A94.
- 107.** Kühne, T., et al., Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*, 2011. 96(12): p. 1831-1837.
- 108.** Amrani, K., et al., *Helicobacter pylori* et Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : étude prospective sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. *La Revue de Médecine Interne*, 2010. 31: p. S400.
- 109.** Mahjoub, S., et al., Place de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans la prise en charge du purpura thrombocytopenique idiopathique. *La Revue de Médecine Interne*, 2008. 29: p. S34-S35.
- 110.** Khellaf, M., et al., *Helicobacter pylori* et Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. *La Revue de Médecine Interne*, 2009. 30: p. S350-S351.
- 111.** Godeau B and Bierling Purpura thrombopénique auto-immun.Elsevier Masson, 2008.
- 112.** Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *British journal of haematology*, 2002. 119(2): p. 354-358.
- 113.** Deshayes, S., et al, Efficacité à long terme du rituximab chez 248 patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique : résultats avec plus de 5 ans de recul du registre prospectif national PTI-RITUX. *La Revue de Médecine Interne*, 2018. 39: p. A62.

- 114.** Chaara, T., *Characteristics of ITP according to age*, Médecine humaine et pathologie. 2017. ffdumas-01649823f. p. 1-108.
- 115.** Kistangari, G. and K.R. McCrae, *Immune thrombocytopenia*. Hematology/Oncology Clinics, 2013. **27**(3): p. 495-520.