



FACULTE DE MEDECINE Dr. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN
DEPARTEMENT DE MEDECINE
7^{ème} ANNEE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THEME :

ETUDE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE A PROPOS DE LA REPONSE
THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE PURPURA
THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE (PTI) AU MABTHERA
(RITUXIMAB)

Présenté par :

- Dr. Nihal Fatema-Zohra KORSO-TLEMSANI.
- Dr. Feriel HABRI.
- Dr. Ibrahim Mustapha BAGHLI.

Encadrante :

- Dr BELHADEF Hanane

SERVICE D'HEMATOLOGIE.

CHU TLEMCCEN

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021/2022

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné force, volonté et courage pour accomplir ce modeste travail.

Nous adressons ensuite nos sincères remerciements à notre encadrante Docteur H. BELHADEF de nous avoir donné l'opportunité de travailler sur cet intéressant sujet d'étude qui nous a permis d'enrichir nos connaissances théoriques et pratiques. Merci pour votre soutien et vos précieux conseils.

Par la suite nous tenons à remercier de tout notre cœur nos chers parents respectifs pour lesquels nous sommes infiniment reconnaissants et on leurs dédie ce travail comme fruit de leurs sacrifices.

Enfin nous remercions tout le personnel du service D'HEMATOLOGIE CHU Tlemcen pour leur accueil chaleureux, leurs orientations et leur excellent tri des dossiers qui nous a permis de gagner un temps précieux.

Table des matières

1.	INTRODUCTION :	5
2.	DEFINITIONS :	5
2.1.	PTI PRIMAIRE :	5
2.2.	PTI SECONDAIRE :	5
3.	EPIDEMIOLOGIE :	6
4.	PHYSIOLOGIE :	6
5.	PHYSIOPATHOLOGIE :	8
5.1.	DESTRUCTION PERIPHERIQUE DES PLAQUETTES :	8
-	Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire :	8
-	Rôle des lymphocytes B :	9
-	Cellules dendritiques et macrophages :	9
-	Lymphocytes T :	9
-	Lymphocytes T régulateurs :	10
5.2.	DEFAUT DE PRODUCTION MEDULLAIRE :	10
5.3.	IMPLICATION DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX :	11
-	Facteurs génétiques :	11
-	Facteurs environnementaux :	11
6.	DIAGNOSTIC :	12
6.1.	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	12
6.2.	EXAMEN CLINQUE :	12
6.2.1.	INTERROGATOIRE DU PATIENT :	12
6.2.2.	EXAMEN CLINIQUE :	13
6.3.	EXAMENS BIOLOGIQUES REQUIS :	14
6.3.1.	HEMOGRAMME :	14
6.3.2.	FROTTIS SANGUIN NORMAL :	14
6.3.3.	EXPLORATION DE LA COAGULATION :	14
6.3.4.	MYELOGRAMME :	15
6.3.5.	AUTRES EXAMENS SYSTEMATIQUEMENT NECESSAIRES :	16
6.4.	AUTRES EXAMENS UTILES :	16
6.5.	AUTRES EXAMENS POTENTIELLEMENT UTILES :	17
-	L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111 :	17
6.6.	EXAMENS NON INDIQUES :	18
7.	DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL :	19
7.1.	ELIMINER UNE THROMBOPENIE CENTRALE :	19
7.2.	ELIMINER UNE THROMBOPENIE PAR CONSOMMATION :	20
7.3.	ELIMINER UN HYPERSPLENISME :	20
7.4.	ELIMINER LES AUTRES THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES :	21

8.	EVOLUTION ET PRONOSTIC :	22
8.1.	PHASES EVOLUTIVES DU PTI : 3 phases	22
8.1.1.	PTI nouvellement diagnostiqué :	22
8.1.2.	PTI persistant :	22
8.1.3.	PTI chronique :	22
8.1.4.	PTI sévère :	22
8.2.	PRONOSTIC :	22
8.2.1.	ETABLIR LE PRONOSTIC :	22
-	Apprécier le risque hémorragique :	22
8.2.2.	DATER L'ANCIENNETE DU PTI :	23
9.	TRAITEMENT :	24
9.1.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PTI PRIMAIRE :	24
9.1.1.	OBJECTIFS :	24
9.1.2.	EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE :	24
-	Les précautions simples qui peuvent éviter la survenue de saignements plus graves :	24
-	Les signes annonciateurs d'une hémorragie grave que le patient doit connaître et dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence :	25
-	Information du patient :	25
9.1.3.	INDICATIONS THERAPEUTIQUES :	25
9.1.3.1.	ABSTENSION THERAPEUTIQUE AVEC SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE :	25
9.1.3.2.	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :	26
9.1.3.2.1.	Indications à un traitement au cours du PTI :	26
9.1.3.2.2.	Traitements de première ligne (enfants et adultes) :	26
-	Chez l'adulte :	27
-	Chez l'enfant :	28
-	Chez l'enfant comme chez l'adulte :	29
9.1.3.2.3.	Traitements des urgences vitales (enfant et adulte) :	29
-	Transfusion de plaquettes :	29
-	Ig IV :	29
-	Corticoïdes :	29
-	Les alcaloïdes de la pervenche :	30
-	Facteur VII activé (utilisation hors AMM) :	30
-	Agonistes du récepteur à la TPO : (hors AMM) :	30
-	Rituximab :	30
-	Mesures générales :	30
9.1.3.2.4.	Traitements de seconde ligne (enfants et adultes) :	32
-	Traitement chirurgical : splénectomie :	32
-	Traitements médicaux de seconde ligne chez l'enfant et chez l'adulte :	32
o	Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) :	32

○	Azathioprine (Imurel) :	33
○	Cyclophosphamide (utilisation hors AMM) :	33
○	Ciclosporine A (utilisation hors AMM) :	33
○	Danazol (utilisation hors AMM) :	33
○	Dapsone (utilisation hors AMM) :	33
○	Hydroxychloroquine (utilisation hors AMM) :	34
○	Mycophénolate mofétil (utilisation hors AMM) :	34
-	Rituximab MABTHERA (recommandation temporaire d'utilisation délivrée par l'ANSM chez l'enfant comme chez l'adulte) :	34
9.1.3.2.5.	Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'adulte :	36
9.1.3.2.6.	Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'enfant :	36
9.1.3.2.7.	Traitements adjuvants à visée symptomatique (enfants et adultes) :	37
-	Acide tranexamique :	37
-	Acétate de desmopressine (Minirin®) (utilisation hors AMM) :	37
9.2.	GRANDES LIGNES DU TRAITEMENT AU COURS DU PTI ASSOCIE A D'AUTRES PATHOLOGIES :	38
9.2.1.	LUPUS :	38
9.2.2.	SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) :	38
9.2.3.	DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (DICV) DE L'ADULTE :	38
9.2.4.	DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF DE L'ENFANT :	39
9.2.5.	INFECTION PAR VIH :	39
9.2.6.	INFECTION PAR VHC :	39
9.3.	GROSSESSE ET PTI :	39
9.4.	VACCINATIONS :	40
9.5.	SUIVI DU PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE CHRONIQUE :	41
9.5.1.	OBJECTIFS :	41
9.5.2.	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS :	41
9.5.3.	SURVEILLANCE PARACLINIQUE :	41
9.5.3.1.	SUIVI DU PTI :	41
9.5.3.2.	SUIVI DU TRAITEMENT PAR CORTICOIDES OU PAR IMMUNOSUPPESSEURS :	41
9.5.3.3.	SURVEILLANCE DE L'EMERGENCE D'UNE AUTRE MALADIE AUTO-IMMUNE OU D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF :	41
9.6.	CRITERES DE REPONSE AU TRAITEMENT :	42
9.6.1.	REPONSE COMPLETE :	42
9.6.2.	REPONSE PARTIELLE :	42
9.6.3.	ABSENCE DE REPONSE :	42
9.6.4.	PTI REFRACTAIRE :	42

10.	MATERIEL ET METHODE : -----	43
11.	OBJECTIFS : -----	43
12.	RESULTATS : -----	43
12.1.	EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE : -----	44
12.1.1.	INCIDENCE DU PTI : -----	44
12.1.3.	REPARTITION DES CAS EN FONCTION DU SEXE : -----	45
12.1.4.	NOMBRE DE CAS EN FONCTION DE L'ANNEE ET DU SEXE : -----	45
12.1.5.	REPARTITION DE L'AGE DES PATIENTS EN FONCTION DU SEXE : -----	46
12.2.	AU DIAGNOSTIC : -----	47
12.2.1.	POURCENTAGE DES PATIENTS AYANT DES ANTECEDENTS IMMUNOLOGIQUES : -----	47
12.2.2.	REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU MODE DE DECOUVERTE DE LA MALADIE : ---	48
12.2.3.	REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE SYNDROME HEMORRAGIQUE PRESENTE : -----	49
12.2.4.	REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TAUX DE PLAQUETTES INITIAL : -----	50
12.2.5.	AUTRES ANOMALIES DE L'HEMOGRAMME : -----	51
12.2.6.	REPARTITION DES PATIENTS SELON LE BILAN IMMUNOLOGIQUE : -----	52
12.2.7.	POURCENTAGE DES PATIENTS AYANT FAIT UN MYELOGRAMME : -----	52
12.3.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : -----	53
12.3.1.	TRAITEMENT DE 1 ^{ère} LIGNE : -----	53
12.3.1.1.	TYPES DE TRAITEMENT : -----	53
12.3.1.2.	REPOSE AU TRAITEMENT : -----	54
12.3.1.3.	DUREE DE REMISSION : -----	54
12.3.2.	TRAITEMENT DE 2 ^{ème} LIGNE : -----	55
12.3.2.1.	TYPES DE TRAITEMENT : -----	55
12.3.2.2.	EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE AU MABTHERA (Rituximab) : -----	55
12.3.2.3.	DUREE DE REMISSION : -----	55
12.3.3.	TRAITEMENT DE 3 ^{ème} LIGNE : -----	56
12.3.3.1.	TYPES DE TRAITEMENT : -----	56
12.3.3.2.	EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE AU MABTHERA (Rituximab) : -----	56
12.3.3.3.	DUREE DE REMISSION : -----	56
12.3.4.	TRAITEMENT DE 4 ^{ème} LIGNE : -----	57
12.3.4.1.	TYPES DE TRAITEMENT : -----	57
12.3.4.2.	EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE AU MABTHERA (Rituximab) : -----	57
	-----	57
12.4.	EFFETS SECONDAIRES DU MABTHERA : -----	57
13.	DISCUSSION : -----	58
14.	CONCLUSION : -----	59
15.	BIBLIOGRAPHIE : -----	60

PARTIE THEORIQUE

1. INTRODUCTION :

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) est la cause la plus fréquente des thrombopénies périphériques immunologiques. La thrombopénie résulte classiquement d'une destruction accélérée des plaquettes revêtues d'autoanticorps par le système monocytemacrophagique, en particulier dans le foie et la rate. Il est cependant établi qu'une diminution au moins relative de la production des plaquettes s'associe à leur destruction accélérée. La principale manifestation du PTAI est le saignement cutané ou muqueux. Les hémorragies sévères, en particulier cérébro-méningées, sont rares. Les traitements conventionnels visent à réduire la destruction périphérique des plaquettes : principalement les corticoïdes, les immunoglobulines à forte dose et la splénectomie. Divers autres traitements ont été proposés, avec des résultats inconsistants et difficiles à évaluer. Plus récemment, des traitements innovants ont fait la preuve de leur intérêt : en particulier des agents thrombopoïétiques et des anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes B. Le présent document est consacré au diagnostic positif et différentiel, à la démarche étiologique et aux indications thérapeutiques.

2. DEFINITIONS :

Le purpura thrombopénique immunologique ou PTI (ou purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique) est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes et la principale cause de thrombopénie périphérique. Défini par une thrombopénie isolée acquise (plaquettes < 100.10^9 /L) et par la présence de « purpura » qui sont des lésions hémorragiques causées par une extravasation dermique de sang et formant des lésions pourpres ne s'effaçant pas à la vitropression (pétéchies, ecchymoses et vibices) ; Cette pathologie est responsable d'un risque accru d'hémorragies bénignes à potentiellement mortelles.

Cette thrombopénie est la conséquence d'une destruction des plaquettes d'origine immunologique et d'une production médullaire insuffisante qui peuvent être de cause primaire ou secondaire.

2.1. PTI PRIMAIRE :

Le PTI primaire se définit en opposition au PTI secondaire, c'est-à-dire lorsque aucune étiologie n'est retrouvée ; Il n'existe alors ni facteur déclenchant ni pathologie sous-jacente.

2.2. PTI SECONDAIRE :

Le PTI est qualifié de secondaire lorsqu'un facteur déclenchant ou une pathologie sous-jacente sont retrouvés ; Cette distinction est intéressante d'un point de vue évolutif et thérapeutique. En effet, le traitement de la cause ou la soustraction du facteur déclenchant peut permettre une guérison parfois rapide.

Le PTI peut ainsi être secondaire à des infections ; notamment virales telles que les infections à EBV, CMV, VIH, VHB, à des maladies de système telles que le lupus érythémateux systémique, des hémopathies malignes ou encore certains médicaments.

3. EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence du PTI est estimée entre 3 et 4 pour 100.000 habitants/an, avec une légère prédominance féminine. Cette prédominance féminine n'étant pas retrouvée pour les enfants. Deux pics d'incidence sont observés : chez les enfants de 1 à 5 ans et chez les sujets de plus de 60 ans. Par ailleurs, les présentations cliniques et les profils évolutifs sont différents selon l'âge. En effet, **chez l'enfant**, le PTI est le plus souvent aigu, satellite d'un épisode infectieux : il peut s'agir de viroses banales mais aussi d'infections virales bien caractérisées (varicelle, rougeole, rubéole, oreillons, infection par le VIH...). Il peut aussi s'observer après vaccination, tandis que **chez l'adulte**, en particulier chez les plus âgés, l'évolution est davantage chronique et associée à un risque plus important de saignement.

La fréquence du PTI est augmentée chez les patients ayant un déficit immunitaire, qu'il soit constitutionnel (syndrome de Wiskott-Aldrich ...) ou acquis (infection par le VIH, immunosuppression post allogreffe de moelle...). Enfin, de très nombreux médicaments peuvent induire la survenue d'un PTI et une prise médicamenteuse doit être systématiquement recherchée.

4. PHYSIOLOGIE :

La mégacaryopoïèse (ou thrombopoïèse) est le processus par lequel des plaquettes (ou thrombocytes) sont produites et mises en circulation dans le sang. Elle débute dans la moelle osseuse avec une cellule souche pluripotente qui se spécialise en progéniteur mégacaryocytaire à partir duquel trois étapes majeures se succèdent : prolifération, endomitoses et différenciation par maturation cytoplasmique. Au terme de cette maturation, le cytoplasme se fragmente pour donner entre 2.10^3 à 3.10^3 plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocytes (figure 1).

La mégacaryopoïèse est régulée :

- Positivement, grâce à des facteurs de croissance tels que le GM-CSF, l'EPO et la TPO mais aussi grâce aux interleukines IL-3, IL-6 et IL-11 ;
- Négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGF β 1 et le PF4.

La thrombopoïétine (TPO ou c-Mpl ligand) est le principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes ; synthétisé par le foie. Son récepteur TPO-R (ou c-Mpl) est présent à la surface de la membrane cellulaire des mégacaryocytes et aussi sur les plaquettes. La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du pool circulant de plaquettes :

- En cas de **thrombocytose** (masse plaquettaire circulante importante) : une grande partie de la TPO produite se fixe sur le récepteur des plaquettes puis est internalisée et dégradée, ce qui diminue significativement sa fraction libre ce qui ralentit la stimulation de la production médullaire.
- En cas de **thrombopénie** (masse plaquettaire circulante insuffisante) : peu de TPO se fixe sur les plaquettes. La fraction libre de TPO disponible est alors plus importante et la production médullaire augmentée.

Caractéristiques des plaquettes (thrombocytes) : Les plaquettes sont de petits éléments discoïdes de 2-3 μ m de diamètre. Leur cytoplasme contient :

- Un système canaliculaire qui forme des invaginations profondes constituant une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et facilitant ainsi l'étalement des plaquettes ;

- Un cytosquelette qui comporte un faisceau sous-membranaire de microtubules maintenant leur structure discoïde ;
- Différents types de granulations : lysosomes, grains de glycogène, mitochondries, et granules de sécrétion. Parmi ces granulations, on distingue : les granules denses qui contiennent principalement de l'ATP, ADP et sérotonine ; les granules α qui contiennent un grand nombre de protéines spécifiques de plaquettes (β -thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, VWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, thrombospondine, IgG etc...) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF- β) ; les lysosomes contiennent des enzymes (hydrolase, phosphatase, protéase).
- La membrane plaquettaire est riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes.

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

La durée de vie des plaquettes est de 7 à 12 jours. 30% des plaquettes produites sont séquestrées par la rate de façon réversible.

L'élimination des plaquettes vieilles est sous la responsabilité du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie).

La numération plaquettaire normale est de $150.10^9/L$ à $450.10^9/L$, et est constante toute la vie.

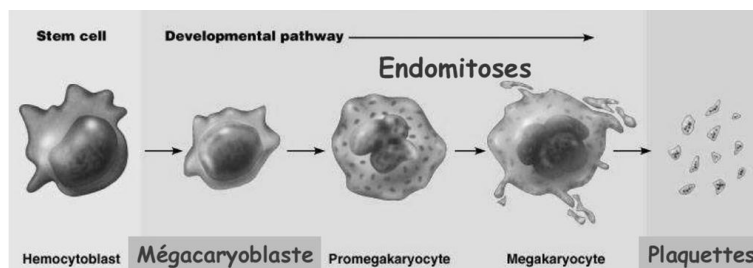


Figure 1 : Processus de mégacaryopoïèse.

5. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le PTI est représenté dans (la figure 2). Nous allons détailler ces différents mécanismes.

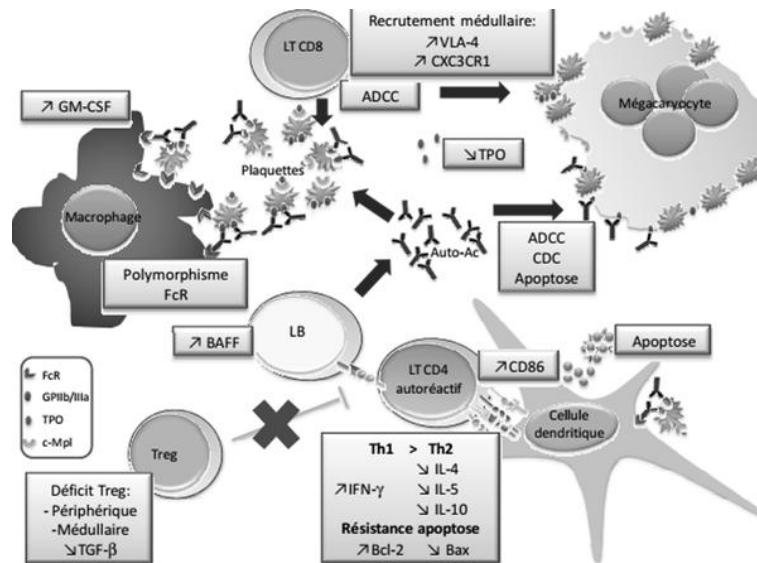


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques du PTI

5.1. DESTRUCTION PERIPHERIQUE DES PLAQUETTES :

Le mécanisme de destruction des plaquettes fait intervenir des auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes plaquettaires et des cellules de l'immunité (lymphocytes B, lymphocytes T et T régulateurs, cellules dendritiques et macrophages).

- Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire :

Les principales cibles antigéniques reconnues par le système immunitaire du patient sont les épitopes des complexes glycoprotéiques GP IIb-III_a, plus rarement GP Ib-IX et GP Ia-II_a, qui sont exprimés par les plaquettes.

COMPLEXES GLYCOPROTEIQUES	EPITOPE
GP IIb-III _a	CD41/CD61 ou intégrine αIIbβ3 ⇒ Récepteur du fibrinogène ⇒ Rôle dans l'agrégation des plaquettes
GP Ib-IX	CD42b ⇒ Récepteur du facteur von Willebrand ⇒ Rôle dans l'adhésion de la plaquette au sous-endothélium
GP Ia-II _a	CD49b/CD29 ou intégrine α2β1 ⇒ Récepteur du collagène et de la laminine ⇒ Rôle dans l'adhésion de la plaquette à l'endothélium

Tableau n°1 : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques

- Rôle des lymphocytes B :

Au cours d'un PTI, lorsque certains clones de lymphocytes B rencontrent les complexes GP présents à la surface des plaquettes, ils sont activés et sécrètent des auto-anticorps anti plaquettes IgG ayant une forte affinité pour ces antigènes. La fixation des auto-anticorps aux antigènes n'altère que rarement les fonctions plaquettaires c'est pourquoi un faible risque hémorragique est observé au cours du PTI. Toutefois cette fixation est responsable de la destruction des plaquettes par différents mécanismes qui sont : une phagocytose, une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

La maturation et la stimulation des lymphocytes B auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (B-Cell Activating Factor of the TNF family) sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les LT et les PNN.

- Cellules dendritiques et macrophages :

Les cellules dendritiques et les macrophages (d'origine spléniques essentiellement) subissent une hyperactivation tout au long du PTI. Par ailleurs, les plaquettes présentent une apoptose accrue, celle-ci étant déterminée par l'expression d'annexine V. Les corps apoptotiques plaquettaires qui en résultent sont phagocytés par les cellules dendritiques.

Cet excès d'apoptose plaquettaire et l'état de « suractivation » des cellules dendritiques entretiennent l'auto-réactivité des lymphocytes T CD⁴⁺ dont la coopération avec les LB entraîne la production d'auto-anticorps.

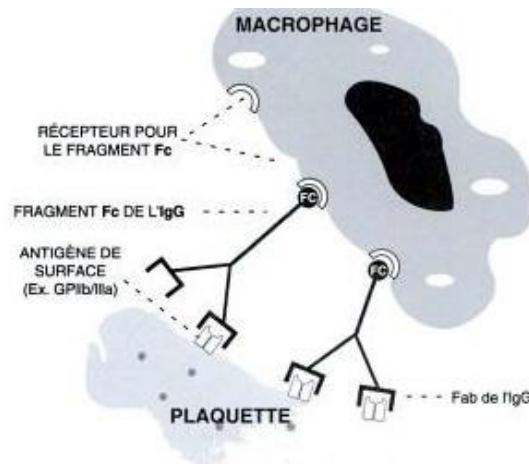


Figure 3 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaire.

- Lymphocytes T :

Les LT (CD⁴⁺ et CD⁸⁺) sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire. Cette réponse à médiation Th1, c'est-à-dire pro-inflammatoire, permet l'activation de LT cytotoxiques. Par ailleurs, on a retrouvé chez des patients atteints de PTI des taux de lymphocytes T CD⁴⁺ Th2 et CD⁸⁺ Tc2 (exprimant IL-4) inférieurs à ceux retrouvés chez des patients sains. Les LT participent aussi à l'activation et la maturation d'affinité des LB. Les LT auto-réactifs s'engagent également dans une voie anti-apoptotique.

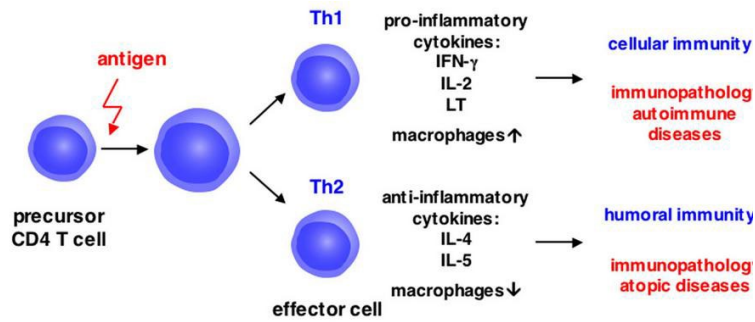


Figure 4 : Orientation de la réponse immunitaire cellulaire.

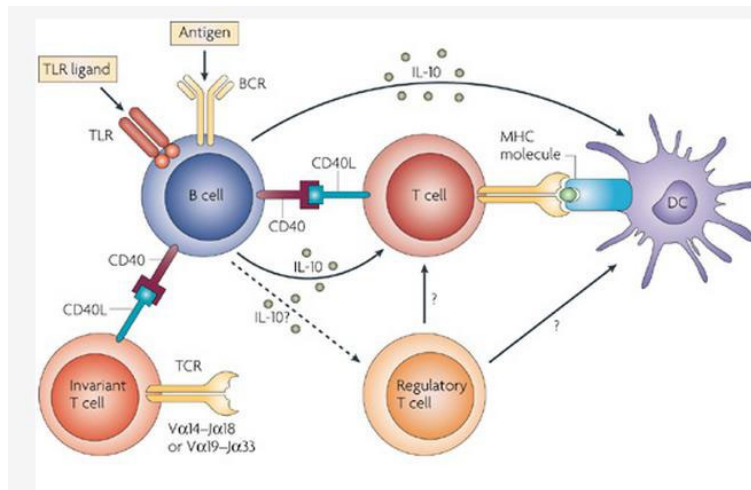


Figure 5 : Activation T-dépendante des LB.

- Lymphocytes T régulateurs :

Au cours du PTI, la présence de LT auto-réactifs, qui reconnaissent le complexe GP II_b/III_a, suggère une rupture de la tolérance périphérique. Cette rupture s'explique par une dysrégulation de la réponse immunitaire et plus particulièrement par un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif en LT régulateurs. Ces LT_{reg} jouent un rôle dans la genèse et dans le maintien de la fonction immunosuppressive, ils ont aussi une action sur les lymphocytes T et B, les cellules NK, les cellules dendritiques et sur les polynucléaires neutrophiles en les inhibant ; Ils participent ainsi à une réponse immunitaire innée et adaptative.

5.2. DEF AUT DE PRODUCTION MEDULLAIRE :

- Une origine immunologique :

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes, entraîne une diminution de la maturation et de la production des plaquettes. La présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TPO a aussi été mise en cause.

Ces auto-anticorps présents chez moins de 10% des patients atteints de PTI (mais jamais chez des sujets sains) ont été tenus pour responsables d'une hypoplasie mégacaryocytaire à un taux élevé de TPO.

- Une stimulation médullaire insuffisante :

Au cours du PTI et comparativement à des patients atteints de thrombopénie d'origine centrale (aplasie médullaire), la concentration sérique TPO est anormalement faible au regard de la thrombopénie (figure 6). Cette production de TPO non adaptée à la profondeur de la thrombopénie s'explique par le fait que la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique est proche de celle des sujets sains. La fraction libre de TPO est basse n'entraînant pas de réponse médullaire accrue.

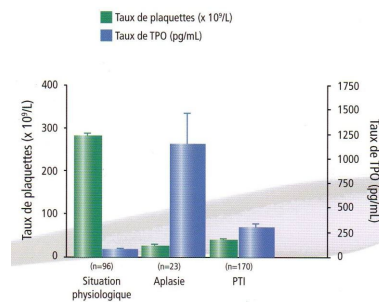


Figure 6 : Rationnel PTI/TPO

5.3. IMPLICATION DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX :

- Facteurs génétiques :

Le PTI n'est pas une maladie héréditaire. Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, peu d'arguments sont en faveur d'une susceptibilité génétique liée au système HLA au cours du PTI bien qu'une association faible avec le HLA DR₄ ait été observée au sein d'une population japonaise. Plus récemment, des scientifiques ont mis en évidence un polymorphisme de MICA (gène A associé au CMH I) chez 51 patients atteints de PTI comparés à 145 sujets sains. Ce polymorphisme jouerait un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité. Le polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR) a aussi été incriminé, on suspecte une augmentation de l'affinité des FcγR pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi la phagocytose et une diversification de la réponse auto-immune. Enfin, un polymorphisme du promoteur de BAFF a été mis en évidence au cours d'un PTI. Cette mutation, qui à l'état homozygote entraîne des taux élevés de BAFF, s'observe chez 28% des patients atteints de PTI contre 10% des sujets sains.

- Facteurs environnementaux :

Certaines viroses (VIH, hépatite C, EBV et CMV) peuvent participer au déclenchement d'un PTI. Parmi les mécanismes impliqués, on évoque :

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

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

- *Helicobacter pylori* dont la protéine Cag_A exprimée par certaines souches partagerait des déterminants antigéniques avec des GP plaquettaires.
- VIH, entre la protéine GP 120 du virus et le complexe plaquettaire GP II_b/III_a
- Hépatite C, entre la protéine « core-enveloppe » du virus et le complexe plaquettaire GP III_a.

6. DIAGNOSTIC :

6.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

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. Elle peut également être révélée par un syndrome hémorragique, surtout **chez l'enfant**, dont les caractéristiques sont communes à toutes les pathologies entraînant une anomalie de l'hémostase primaire : ce dernier peut être limité à un purpura cutané pétiéchal ou ecchymotique, plan, ne s'effaçant pas à la vitropression, prédominant aux membres inférieurs ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés aux membres et aux zones de pression (ceinture par exemple). Il peut aussi être plus sévère et alors caractérisé par des hématomes spontanés extensifs disséminés sur tout le corps, des bulles hémorragiques dans la bouche, des saignements muqueux : épistaxis (particulièrement évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales), gingivorragies, ménométrorragies. Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. L'existence de telles hémorragies doit, du fait de leur caractère inhabituel, toujours faire rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu en favoriser la survenue, d'autant plus qu'elles sont isolées ou surviennent chez un malade dont la thrombopénie n'est pas extrême. Il peut s'agir d'hématuries, d'hémorragies digestives et surtout cérébroméningées 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 cérébroméningées, surtout chez le sujet âgé. En l'absence de syndrome hémorragique cutanéomuqueux important, l'examen du fond d'œil n'est cependant pas indispensable au cours du PTI dans la mesure où les hémorragies les plus graves, c'est-à-dire cérébroméningées, sont alors exceptionnelles.

6.2. EXAMEN CLINQUE :

Le diagnostic d'un PTI est avant tout un diagnostic d'élimination. La démarche diagnostique repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques mais aussi radiologiques. En effet, aucun test ne permet d'affirmer par lui-même le diagnostic d'une thrombopénie auto-immune.

6.2.1. INTERROGATOIRE DU PATIENT :

L'interrogatoire permet parfois de préciser l'ancienneté de la thrombopénie, du fait de l'existence d'antécédents de syndromes hémorragiques spontanés ou lors d'interventions chirurgicales souvent alors banales comme une extraction dentaire ou une amygdalectomie. À l'inverse, l'absence de syndrome hémorragique marqué à l'occasion de telles interventions laisse penser que le malade n'était alors pas thrombopénique. Lorsque la date du début est inconnue, il faut considérer la thrombopénie comme aiguë et donc potentiellement spontanément curable ; seule une évolution de plus de 6 mois permet d'affirmer avec certitude le caractère chronique du PTI. Il est toujours indispensable d'analyser de manière exhaustive les médicaments reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie (même en cas de prise unique). Il faut rechercher enfin la présence de comportements à risque pour l'infection par le VIH, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les

semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des antiphospholipides : arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes.

Famille thérapeutique	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, HBPM
Anti-agrégants plaquettaires Anti-GpIIb/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban
Quinidiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques Antifongiques	Amphotéricine B, etambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Anti-hypertenseurs Anti-arythmiques Diurétiques	Alpha-méthyl-dopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprenolol
Antalgiques AINS Médicaments antirhumatismaux	Diclofenac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
Chimiothérapies Immunosuppresseurs	Fludarabine, ciclosporine, interféron alpha, oxaliplatine, anticorps anti-CD20, tamoxifène
Anticonvulsifs Psychotropes	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium, acide valproïque
Anti-histaminiques Anti-ulcéreux	Cimétidine, ranitidine, oméprazole

Figure 7 : Principaux médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques

6.2.2. EXAMEN CLINIQUE :

L'examen physique est remarquable par sa pauvreté, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique, dont il faut apprécier l'importance, et de signes d'anémie qui en tradiraient la sévérité. Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif ou une infection par le VIH, et l'existence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme.

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

* IgIV proposées pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en première intention en cas de score hémorragique ≤ 8.

Figure 8 : Score hémorragique de KHELLAF

Score de Buchanan

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Pas de saignement	Pas de signe
1	Moyen	Peau : ≤ 100 pétéchiés ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	De moyen à peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchiés ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre). Muqueuses : normales
3	Modéré	Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métorragies...)
4	Sévère	Saignement des muqueuses sollicitant un geste ou soupçon d'hémorragie interne
5	Qui met en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

Figure 9 : Score hémorragique de BUCHANAN

6.3. EXAMENS BIOLOGIQUES REQUIS :

Il n'y a pas de test biologique fiable et sensible permettant d'affirmer le diagnostic de PTI, celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La liste des examens indispensables, ceux à réaliser en fonction du contexte et ceux considérés comme inutiles est résumée dans le tableau de synthèse (page 17).

La détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées, en particulier lorsque le PTI est sévère, situation dans laquelle une transfusion peut être nécessaire en urgence.

6.3.1. HEMOGRAMME :

Il montre une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées et en particulier sans macrocytose globulaire et sans anomalie de la lignée blanche et avec notamment l'absence de monocytose. Les plaquettes sont de morphologie normale et de taille normale ou légèrement augmentée en volume (macro plaquettes à distinguer des plaquettes géantes observées au cours de certaines thrombopénies constitutionnelles). En cas de discordance entre une thrombopénie importante et l'absence de syndrome hémorragique, une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire doit être éliminée par une analyse du frottis par l'hémato-biologiste et par un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sans EDTA sur tube citraté, et/ou un prélèvement capillaire au bout du doigt sans anticoagulant avec un étalement immédiat sur lame.

Le compte des réticulocytes est à demander systématiquement. Il oriente s'il est élevé vers une hémolyse, qui peut être compensée sans anémie. Cela évoque alors un syndrome d'Evans (association d'un PTI et d'une anémie hémolytique auto-immune) ou une microangiopathie thrombotique s'il existe des schizocytes. Une réticulocytopenie oriente vers un défaut de production.

6.3.2. FROTTIS SANGUIN NORMAL :

L'examen du frottis automatisé ne doit pas se substituer à l'examen du frottis sanguin sur lame par un hémato-biologiste qui est fondamental. Il permet de :

- Vérifier l'absence de cellules anormales : schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux, de mesurer la taille et de décrire l'aspect des plaquettes avec en cas de présence de microplaquettes la possibilité d'une thrombopénie liée à l'X et d'un syndrome de Wiskott-Aldrich (associant eczéma et infections récidivantes) ou d'une thrombopénie constitutionnelle et notamment d'un syndrome MYH9 en cas de macroplaquettes (associant des anomalies rénales, auditives, ophtalmologiques) ;
- Rechercher des pseudo-corps de Döhle dans les polynucléaires qui orientent vers une thrombopénie constitutionnelle (syndrome MYH9).

6.3.3. EXPLORATION DE LA COAGULATION :

La normalité du TP, du TCA et du fibrinogène permet d'éliminer une CIVD ou une autre coagulopathie et est habituellement suffisante. L'étude plus poussée de la coagulation peut être utile en fonction du contexte clinique avec notamment l'étude du facteur Willebrand (thrombopénies associées à la maladie de Willebrand de type II_b), recherche d'un anticoagulant circulant lupique et d'anticorps anti cardiolipides et anti bêta2-GP1 s'il existe des antécédents thrombotiques ou obstétricaux ou un contexte orientant vers un lupus.

Le temps de saignement ou le test d'occlusion plaquettaire (PFA) n'ont pas d'intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie car ils sont anormaux en dessous de 50 G/L plaquettes.

6.3.4. MYELOGRAMME :

La réalisation de cet examen n'est plus systématique au cours d'un PTI typique et n'est donc dans la majorité des cas pas indispensable au diagnostic ce d'autant que la quantification du nombre de mégacaryocytes est parfois difficile et ne reflète pas forcément de façon très fiable la réalité de la production plaquettaire.

- **Chez l'enfant**, un myélogramme doit être réalisé en cas d'anomalies cliniques ou hématologiques associées :
 - Organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général ;
 - Anomalies quantitatives des autres lignées, anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale, y compris une macrocytose isolée.
Le myélogramme devra alors être couplé à la réalisation d'un immunophénotypage et d'un caryotype.
 - Signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille, anomalies des pouces, dysmorphie) ;
 - PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (Ig IV et/ou corticoïdes) ;
 - Pour certains, il doit être discuté avant corticothérapie et avant splénectomie mais cette position n'est pas consensuelle et pour de nombreux experts, le myélogramme peut ne pas être réalisé. Cette décision doit alors être validée par un clinicien et un cytologiste expérimentés et argumentée dans le dossier clinique.

Le myélogramme est principalement destiné à exclure une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, situations où la corticothérapie est formellement déconseillée. Il est néanmoins exceptionnel dans ces cas que la thrombopénie soit strictement isolée. Il peut également être utile au diagnostic de certaines thrombopénies constitutionnelles.

- **Chez l'adulte** : les indications indiscutables sont la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants :
 - Age > 60 ans pour éliminer un syndrome myélodysplasique (SMD). Le myélogramme devra alors être couplé à la réalisation d'un caryotype et pour certains d'une FISH ;
 - Anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis telle qu'une macrocytose globulaire, une monocytose même modérée devant faire suspecter une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), présence d'une myélémie, etc...
 - Organomégalie ;
 - Absence de réponse à un traitement de première ligne bien conduit (corticoïdes et Ig IV).

Le myélogramme est destiné à ne pas méconnaître une autre cause, en particulier un SMD ou une LMMC d'autant qu'au cours de ces pathologies, la thrombopénie peut être associée à un mécanisme immunologique et répondre occasionnellement aux traitements utilisés au cours du PTI.

- **Chez l'enfant comme chez l'adulte**, le résultat attendu est une moelle de richesse normale sans atteinte des autres lignées et avec des mégacaryocytes d'aspect non dystrophique présents en nombre normal ou augmenté.

6.3.5. AUTRES EXAMENS SYSTEMATIQUEMENT NECESSAIRES :

D'autres examens qui sont exposés dans le tableau de synthèse sont nécessaires. On retiendra :

- Les sérologies virales VIH, VHB et VHC,
- L'électrophorèse des protéides ou le dosage pondéral des immunoglobulines notamment pour éliminer un déficit immunitaire à suspecter en cas d'hypogammaglobulinémie,
- La recherche d'anticorps antinucléaires pour éliminer un lupus,
- Le bilan hépatique car une hépatopathie chronique peut s'accompagner d'une thrombopénie parfois marquée.

6.4. AUTRES EXAMENS UTILES :

Ils visent à étayer le diagnostic positif, différentiel et étiologique de la thrombopénie. Tous ne doivent pas être systématiquement réalisés et l'indication est guidée par le contexte clinique.

CAUSES	MALADIES A RECHERCHER	EXAMENS CORRESPONDANTS
Maladie hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersplénisme - Hypertension portale - Maladies de surcharge 	<ul style="list-style-type: none"> - Echographie abdominale + Doppler - Bilan hépatique - Etudes enzymatiques
Infections virales chroniques ou aiguës	<ul style="list-style-type: none"> - Infections chroniques par le VIH et le VHC qui peuvent être responsables d'un PTI, et le VHB qui nécessite des précautions en cas de corticothérapie (bilan pré thérapeutique). - Chez l'enfant, l'indication de ces tests est à moduler en fonction du contexte 	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologies VIH, hépatites B, C - Sérologies EBV, CMV, Parvovirus - B19 uniquement si contexte évocateur et/ou syndrome mononucléosique sur le frottis sanguin
Autres maladies auto-immunes associées	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus Erythémateux Systémique, Syndrome des antiphospholipides si histoire évocatrice (anamnèse familiale, antécédent de thrombose ou de fausses couches), - Syndrome d'Evans associant un PTI et une anémie hémolytique auto-immune et/ou une neutropénie, - Thyroïdite auto-immune, maladie de Basedow. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorps antinucléaires, anticorps anti DNA et anti-ENA, Anticoagulant circulant, Anticorps anti cardiolipides et anti bêta2GP1, Dosage du complément, Hématurie, protéinurie - Test de Coombs érythrocytaire direct et indirect (test à l'anti globuline) et tests visant à rechercher une hémolyse (LDH, bilirubine, haptoglobine, réticulocytes), anticorps anti polynucléaires (laboratoires spécialisés) - TSH, Anticorps antithyroïdiens (anticorps anti peroxydase et anticorps anti-thyroglobuline), anticorps anti-récepteurs de la TSH (anticorps anti-TRAK)

Infections bactériennes	<ul style="list-style-type: none"> - Infection à <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte* 	<ul style="list-style-type: none"> - Breath-test à l'uréase ou recherche de l'antigène bactérien dans les selles
Thrombopénies constitutionnelles ou d'origine génétiques surtout chez l'enfant	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Willebrand de type II_b, - Syndrome MYH9, - Syndrome de Wiscott-Aldrich et thrombopénie liée à l'X (mutation du gène WAS, avec ou sans eczéma ou déficit immunitaire), - Syndrome CATCH 22 (manifestations cliniques de la micro délétion 22q11), - Maladie de Fanconi, - ANKRD-26 related thrombocytopenia, - Syndrome de Bernard-Soulier mono allélique ou bi allélique, - Thrombopénie familiale et prédisposition pour une LAM..... 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage du Facteur Willebrand, - Volume plaquettaire (macro ou microplaquettes), - Recherche de corps de Döhle dans les polynucléaires sur le frottis sanguin, - Bilan immunitaire en milieu spécialisé, - Caryotype sanguin avec FISH, - Caryotype périphérique sous agents cassants (Fanconi), - Diagnostic moléculaire. <p>Dans toutes ces situations, un avis spécialisé est vivement recommandé.</p>
Déficits immunitaires	<ul style="list-style-type: none"> - DICV (hypo gamma) et syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS) surtout si hyper gamma et splénomégalie. 	<ul style="list-style-type: none"> - EPP, dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, - Immunophénotypage des lymphocytes circulants si le dosage pondéral des Ig est anormal

*Concernant la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori*, il a été suggéré que l'éradication de HP permettrait de guérir la thrombopénie du PTI chez les patients infectés mais avec de très grande disparité des résultats selon l'origine géographique des patients. La recherche systématique d'une infection par HP n'est donc pas recommandée. Elle peut être utile en cas de point d'appel digestif et/ou en fonction de l'origine géographique du patient s'il appartient à une région de forte endémie (Japon, Italie, Maghreb...), notamment chez l'adulte de 50 ans et plus.

6.5. AUTRES EXAMENS POTENTIELLEMENT UTILES :

La recherche d'anticorps anti plaquettes n'est ni nécessaire, ni suffisante pour le diagnostic. Les techniques de première génération (ancien « test de Dixon ») sont sensibles mais leur spécificité est très médiocre. Les techniques d'immunocapture et en particulier le MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay*) sont plus spécifiques mais ne sont utiles qu'en cas de difficulté diagnostique et quand elles mettent en évidence une spécificité reconnue anti-glycoprotéines plaquettaires.

- L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'Indium 111 :

L'indication de cet examen n'est pas consensuelle. Lorsqu'il est disponible, certains proposent sa réalisation en cas de doute diagnostique (non réponse au traitement du PTI par exemple) car la diminution de la durée de vie inférieure à 2 à 3 jours est un argument fort en faveur du diagnostic de PTI. Elle est également proposée pour certains lorsqu'une splénectomie est envisagée. En l'absence de séquestration splénique, d'autres voies thérapeutiques pourraient alors être privilégiées. Le siège précis de la destruction peut être difficile à préciser chez le

petit enfant pour des raisons techniques et en particulier quand la thrombopénie est profonde car il est alors nécessaire de prélever un grand volume de sang pour permettre le marquage isotopique.

6.6. EXAMENS NON INDIQUES :

- **Temps de saignement et test PFA-100** (utilité contestée ; permet d'évaluer en préopératoire le risque de saignement en cas de thrombopénie modérée). Ces tests ne sont interprétables que si le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L.
- **Dosage du complément** sauf en cas de suspicion de lupus.
- **Sérologies virales** (en dehors des sérologies VHB, VHC et VIH) sauf en cas de contexte clinique infectieux évocateur, en particulier chez l'enfant.
- **Le dosage de la thrombopoïétine (TPO) et la recherche de plaquettes réticulées** sont des tests non validés.

EXAMENS SYSTEMATIQUES	EXAMENS EN FONCTION DU CONTEXTE OU D'INTERET DISCUTE	EXAMENS INUTILES
<ul style="list-style-type: none"> - NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA - Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste - Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig - Sérologies VIH - Sérologies des hépatites B et C - Bilan hépatique - Anticorps antinucléaires - Créatinine, hématurie, - TP TCA Fibrinogène, - Groupe sanguin, - Agglutinines irrégulières dans les formes sévères 	<ul style="list-style-type: none"> - Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH - Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anti cardiolipides et anticorps antiβ2GP1 - TSH et anticorps anti thyroïde - Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) - Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée - Immunophénotypage des lymphocytes circulants - Immunofixation des protéines sériques - Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes - Anticorps anti plaquettes par MAIPA - Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de saignement - Dosage du complément - Dosage de TPO - Recherche de plaquettes réticulées

Tableau de synthèse indiquant les examens à réaliser devant un PTI

7. DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL :

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

- Absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable ;
- Examen clinique normal en dehors du syndrome hémorragique et notamment absence d'organomégalie ;
- Thrombopénie isolée sans autres anomalies de la numération et du frottis sanguin ;
- Absence d'anomalies de l'hémostase ;
- Myélogramme (s'il est réalisé) montrant une moelle normale et riche en mégacaryocytes.

Le PTI peut être **isolé** ; il est alors considéré comme idiopathique. Il peut aussi **compliquer** l'évolution d'un lupus et alors être parfois associé à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans), accompagner une hémopathie lymphoïde chronique (lymphome, leucémie lymphoïde chronique), ou une infection virale aiguë ou chronique, en particulier par le VIH. Dans ce dernier cas, la thrombopénie peut également être en rapport avec une insuffisance de production, comme nous le verrons ultérieurement.

7.1. ELIMINER UNE THROMBOPENIE CENTRALE :

Le diagnostic de thrombopénie centrale est habituellement facilement éliminé devant l'absence d'anomalies des autres lignées sanguines et sur les données du myélogramme.

Parmi elles, certaines thrombopénies congénitales sont cependant quelquefois difficiles à identifier. Celles-ci s'accompagnent habituellement d'une macrocytose des plaquettes qui, en l'absence d'anomalies grossières de leur morphologie, doit faire évoquer le diagnostic.

- **La maladie de Jean Bernard et Soulier** ; la thrombopénie s'accompagne d'une thrombopathie responsable d'un syndrome hémorragique majeur.
- **L'anomalie de May-Hegglin** ; présence d'inclusions caractéristiques dans les PNN, appelées corps de Döhle. Elle s'intègre dans le cadre plus large des thrombopénies constitutionnelles liées à une mutation du gène MYH9 et qui associent à des degrés divers une atteinte cochléaire (surdité de perception), oculaire (cataracte) et rénale.
- **Les thrombopénies congénitales mal classées**, qui peuvent simuler un PTI. Le diagnostic doit toujours être évoqué lorsque la thrombopénie est relativement modérée ($30 \text{ à } 80 \times 10^9 \text{ plq/L}$), qu'il existe une macrocytose plaquettaire et surtout que l'interrogatoire retrouve un syndrome hémorragique présent depuis l'enfance et la notion de thrombopénie chez les parents ou les frères et sœurs. C'est souvent l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes qui permet le diagnostic, ce qui évite la prescription des traitements médicaux ou chirurgicaux habituellement proposés au cours du PTI et ici totalement inefficaces.
- **La carence aiguë en folates** ; une thrombopénie isolée d'installation brutale. Elle survient souvent dans un contexte de réanimation lourde.

7.2. ELIMINER UNE THROMBOPENIE PAR CONSOMMATION :

Observées au cours de :

- **Les CIVD** sont caractérisées par une thrombopénie avec abaissement du TP et chute du fibrinogène, dont le taux est souvent inférieur à 1 g/L. Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine et par une augmentation du taux des D-dimères. La CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur : sepsis grave, cancer (en particulier prostatique et presque toujours métastatique), pathologies obstétricales, leucémie aiguë 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 Moschowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ; on en rapproche le syndrome haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count (HELLP), qui est une forme grave de toxémie gravidique associant éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique. Le PTT est dû à la formation de micro thromboses disséminées entraînant une consommation des plaquettes et une hémolyse mécanique des globules rouges. Au plan biologique, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë et à une anémie hémolytique (les réticulocytes sont augmentés de même que le taux des lactico-déshydrogénases (LDH) et de la bilirubine non conjuguée ; le taux de l'haptoglobine est effondré). La présence en grand nombre sur le frottis sanguin de schizocytes, qui sont des globules rouges fragmentés, témoigne du caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche du déficit en protéine ADAMTS 13 dont le taux est habituellement inférieur à 5 % au cours du PTT, et la mise en évidence d'un anticorps ayant un effet inhibiteur sont actuellement réservés à de très rares laboratoires de recherche. Cet examen a une grande valeur diagnostique mais également un intérêt pronostique. Le PTT peut accompagner une infection virale, en particulier par le VIH, compliquer l'évolution d'un lupus ou d'une greffe de moelle, ou s'observer au cours de certains cancers comme la linéite gastrique. Au cours du SHU, le tableau est voisin mais l'atteinte rénale est au premier plan.

7.3. ELIMINER UN HYPERSPLENISME :

Les thrombopénies périphériques par anomalie de répartition sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont alors en rapport avec une splénomégalie, dont la cause la plus fréquente est l'existence d'une hypertension portale. La principale cause en France est la cirrhose alcoolique. La thrombopénie est alors modérée, avec un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \cdot 10^9/l$, et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée, volontiers macrocytaire. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques.

7.4. ELIMINER LES AUTRES THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES :

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

- À 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 ou la grossesse peut entraîner l'émergence d'allo anticorps anti plaquettes. Ces allo anticorps peuvent être responsables de thrombopénies néonatales (il n'en sera pas question ici), ou d'un purpura post-transfusionnel. Ce dernier survient le plus souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA 1a négatif (PLA 1 négatif) présentant un allo anticorps anti-HPA 1a apparu lors d'une grossesse ou d'une transfusion antérieure. À l'occasion d'une nouvelle transfusion de plaquettes de phénotype HPA 1a positif (contaminant le plus souvent un concentré érythrocytaire), les allo anticorps du receveur entraînent la destruction des plaquettes transfusées, mais également, pour une raison que l'on ignore, celle des propres plaquettes du receveur, pourtant HPA 1a négatives. La thrombopénie, souvent sévère, survient habituellement dans les 10 jours qui suivent la transfusion et peut simuler un tableau de PTI aigu. La notion de transfusion érythrocytaire dans les jours précédents et les résultats des examens immuno-hématologiques réalisés au laboratoire redressent le diagnostic.
- Les thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse sont dues à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament incriminé. Elles surviennent habituellement brutalement, sont sévères et souvent associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en règle 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 interrompre lorsqu'ils ne sont pas indispensables, et de changer de classe thérapeutique dans les autres cas. Le diagnostic repose sur le contexte clinique. L'imputabilité est rarement démontrée avec certitude au laboratoire (figure 7).
- Une place à part doit être faite aux thrombopénies induites par 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 utilisé, et s'installent dans les formes sévères 10 à 25 jours après le début du traitement. La thrombopénie est souvent inférieure à $50 \cdot 10^9/l$ et l'originalité du syndrome provient de la survenue fréquente de complications sous forme de thromboses artérielles ou veineuses souvent graves, alors que les complications hémorragiques sont en revanche rares. Le diagnostic repose sur le contexte. La gravité potentielle du syndrome doit faire discuter l'arrêt du médicament devant toute thrombopénie survenant au décours d'un traitement par héparine. Une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire par la mise en évidence de l'anticorps anti plaquettes héparine-dépendant en présence du facteur 4 plaquettaire (anticorps anti-PF4). L'absence d'anticorps anti-PF4 rend très improbable le diagnostic de thrombopénie à l'héparine en raison d'une excellente valeur prédictive négative. En revanche, la spécificité de ce test n'est pas absolue et en cas de test positif, le diagnostic doit être porté en fonction du contexte clinique

8. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

8.1. PHASES EVOLUTIVES DU PTI : 3 phases

8.1.1. PTI nouvellement diagnostiqué :

Le PTI est dit « nouvellement diagnostiqué » lorsque son évolution dure depuis moins de moins de 3 mois.

8.1.2. PTI persistant :

Le PTI est dit « persistant » lorsque sa durée d'évolution est comprise entre 3 et 12 mois.

8.1.3. PTI chronique :

Le PTI est dit « chronique » lorsque sa durée d'évolution est supérieure à 12 mois.

8.1.4. PTI sévère :

La sévérité est définie par la présence de symptômes hémorragiques requérant l'initiation d'un traitement, ou bien par l'apparition de nouveaux symptômes hémorragiques requérant une majoration de dose ou un changement de traitement.

La sévérité est donc définie sur un critère clinique et non biologique.

8.2. PRONOSTIC :

8.2.1. ETABLIR LE PRONOSTIC :

- Apprécier le risque hémorragique :

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique plus que par la profondeur de la thrombopénie. D'une manière générale la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée et ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation) est plus rare qu'au cours des thrombopénies par insuffisance médullaire et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur. Les indications d'une imagerie cérébrale doivent être très larges, dès lors qu'il existe un signe clinique d'appel.

- **Chez l'adulte**, le risque hémorragique peut être apprécié par le score de KHELLAF. 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 G/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 dès 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 cortico sensibilité et/ou d'une réponse à un traitement par Ig IV 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...).

- **Chez l'enfant** : le risque hémorragique est apprécié par le score de Buchanan, 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 G/L, incite à la prudence, à la période initiale du diagnostic.

8.2.2. DATER L'ANCIENNETE DU PTI :

Comme cela a déjà été souligné, dater l'ancienneté du PTI a une influence importante sur le pronostic et les indications thérapeutiques. En effet, 80% des enfants vont guérir dans l'année suivant le diagnostic alors qu'à l'inverse, 60 à 70% des adultes vont évoluer vers une forme chronique. Il faut donc se garder de proposer trop précocement des traitements « radicaux » tels que la splénectomie devant un PTI nouvellement diagnostiqué ou dans une forme persistante (moins d'un an d'évolution). Quel que soit l'âge, les facteurs prédictifs de chronicité le plus souvent identifiés sont une symptomatologie hémorragique absente ou insidieuse au diagnostic initial et un nombre de plaquettes modérément abaissé. De plus, chez l'enfant, un âge supérieur à 10 ans au diagnostic est également un facteur de risque de passage à la chronicité.

9. TRAITEMENT :

9.1. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PTI

PRIMAIRE :

9.1.1. OBJECTIFS :

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

9.1.2. EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE :

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales. Elle est assortie d'une information pouvant en particulier porter sur :

- **Les précautions simples qui peuvent éviter la survenue de saignements plus graves :**
 - Les activités sportives à risque de traumatisme sont déconseillées mais il faut insister sur le fait que toutes les activités sportives ne sont pas contre-indiquées et chez l'enfant, il faut absolument maintenir un mode de vie le plus proche possible de la normale, moyennant quelques précautions (comme par exemple le port du casque lors de la pratique du vélo, etc...).
 - Ne pas prendre d'aspirine ainsi que tous les médicaments contenant de l'aspirine (hormis indication cardio-vasculaire formelle à dose anti aggrégante après évaluation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé). De même, la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. En revanche, en cas de douleur, la prise de paracétamol est sans risque.
 - D'une manière plus générale, le patient doit signaler à son médecin la présence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament.
 - Le brossage des dents doit être prudent. Les soins dentaires doivent être encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde et les avulsions dentaires interdites.
 - Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.
 - Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique. L'utilité de la vaccination antipneumococcique n'est pas contestable et tout particulièrement chez les splénectomisés. Cette vaccination repose désormais sur le vaccin Prevenar13® suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumo23® en soulignant qu'il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est vivement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de splénectomie. Les

vaccinations contre Haemophilus influenzae par le vaccin ACT-HIB et contre le méningocoque sont également conseillées en cas de splénectomie. Chez l'enfant, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste.

- Eviter la consommation d'alcool en quantité importante
 - Une information par le médecin spécialiste est souhaitable si une grossesse est envisagée.
 - Faire part au médecin spécialiste du recours à une contraception, afin que soit proposée la solution la plus adaptée à chaque cas.
- **Les signes annonciateurs d'une hémorragie grave que le patient doit connaître et dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence :**
- Purpura important et extensif ;
 - Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent ;
 - Saignements spontanés des gencives ou dans la bouche ;
 - Présence de sang dans les selles (rectorragie ou méléna) ou dans les urines ;
 - Céphalée ou douleur abdominale intenses et prolongées ;
 - Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots ;
 - Hématomes importants pour des traumatismes minimes ;
 - Malaise, accès de pâleur.

Les patients, les parents et l'enfant, s'il est en âge de comprendre, seront formés à la recherche, et au signalement au médecin référent des signes hémorragiques, y compris au niveau de la cavité buccale, en les informant du caractère plus sévère des hémorragies muqueuses. Pour les plus petits enfants, des signes hémorragiques peuvent être recherchés de façon quotidienne lors de la toilette.

- **Information du patient :**

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste pourra remettre au patient le livret d'information sur le PTI rédigé par les centres de référence de l'adulte et de l'enfant et téléchargeable sur les sites www.pti-ahai.fr ou www.cerevance.org. Il pourra être proposé au patient ou à ses parents dans les formes pédiatriques de se rapprocher des associations de malades dont les coordonnées figurent en tête de ce document.

9.1.3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

9.1.3.1. ABSTENSION THERAPEUTIQUE AVEC SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE :

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

- Cette valeur peut être **diminuée** à un seuil à définir au cas par cas par le médecin spécialiste dès lors qu'il n'existe pas de comorbidité ou d'activité professionnelle ou sportive à risque de traumatisme en particulier chez l'enfant où une thrombopénie

profonde entre 10 et 30G/L est le plus souvent peu symptomatique. Une telle abstention thérapeutique est d'autant plus facile à adopter que le patient répond aux corticoïdes et/ou à un traitement par Ig IV, ces traitements pouvant alors être transitoirement administrés en cas de survenue d'une complication hémorragique ou pour faire remonter transitoirement les plaquettes avant un acte invasif. Un recul suffisant pour apprécier la tendance hémorragique du patient concerné peut aussi aider à limiter les interventions thérapeutiques.

- Ce seuil peut être au contraire **augmenté** à 50 G/L (ou à un seuil à définir par le médecin spécialiste) :
 - En cas de comorbidité en particulier celles majorant le risque d'accident hémorragique (insuffisance rénale, HTA mal équilibrée, malformation vasculaire connue, etc...);
 - En cas de prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (antiagrégant plaquettaire, anticoagulant);
 - Chez le sujet âgé notamment après l'âge de 70 ans;
 - En cas de nécessité d'acte chirurgical;
 - En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.

***Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie (avis d'experts) :**

- Détartrage dentaire $\geq 20-30 \times 10^9/L$
- Extractions dentaires ≥ 30 à $50 \times 10^9/L$
- Anesthésie dentaire régionale $\geq 30 \times 10^9/L$
- Chirurgie mineure $\geq 50 \times 10^9/L$
- Chirurgie majeure $\geq 80 \times 10^9/L$
- Neurochirurgie majeure et chirurgie de la chambre postérieure de l'œil $\geq 100 \times 10^9/L$

9.1.3.2. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :

9.1.3.2.1. Indications à un traitement au cours du PTI :

- Syndrome hémorragique marqué (score de Buchanan ≥ 3 chez l'enfant) quel que soit le nombre de plaquettes, contexte ou comorbidité augmentant le risque hémorragique ;
- Nombre de plaquettes < 30 G/L avec saignement ou en cas de risque hémorragique chez l'adulte mais ce seuil peut occasionnellement être abaissé ;
- Nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ et prise d'un traitement perturbant l'hémostase : anti-agrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 70 ans ;
- Chez l'enfant, en l'absence de manifestations hémorragiques, certaines équipes ne proposent un traitement que lorsque le nombre de plaquettes est < 10 G/L.
- Avant un geste chirurgical ;
- En fin de grossesse pour préparation à l'accouchement.

9.1.3.2.2. Traitements de première ligne (enfants et adultes) :

- **Objectif** : les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement (et temporairement) le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie < 30 G/L avec saignement ou risque de saignement. Ces traitements ont un effet limité dans le temps, et ils n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI.

- **Chez l'adulte :**

○ **Corticothérapie :**

- La **prednisone** à 1mg/kg/j pendant 3 semaines avec décroissance progressive jusqu'à l'arrêt en 3 à 7 jours. (La **prednisolone** doit être évitée en raison d'une moins bonne biodisponibilité).
- La **dexaméthasone** per os à la dose de 40mg/j pendant 4 jours a une efficacité proche et potentiellement un peu plus rapide. Elle apparaît bien tolérée et constitue une alternative possible. Comme la prednisone, elle ne modifie pas à terme (6 à 12 mois) l'évolution du PTI.
- La **Méthylprednisolone** IV peut être proposée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/j sans dépasser 1g à J1 à renouveler éventuellement à J2 et J3. Elle est efficace dans plus de 80% des cas mais avec un effet très transitoire, ce qui incite à prescrire au décours une cure de prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21j.

Il n'y a pas lieu de traiter préventivement l'ostéoporose cortisonique en cas de traitement corticoïdes de moins d'1 mois. Les corticoïdes sont généralement efficaces (70% de réponse en moyenne) mais de manière transitoire et il est clairement démontré qu'ils n'influencent pas l'histoire de la maladie. Une corticothérapie prolongée est donc formellement déconseillée car elle est grevée d'un risque élevé d'effets secondaires sans bénéfice sur le pronostic à long terme. La rechute du PTI à l'arrêt des corticoïdes imposent de recourir aux traitements de seconde ligne et ne doit pas déboucher sur la reprise d'une corticothérapie prolongée. Les corticoïdes sont aussi utiles en courte cure au cours du PTI persistant ou chronique pour augmenter transitoirement le nombre de plaquettes.

○ **Perfusion d'Ig IV :**

Elle est indiquée chez l'adulte uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes :

- Saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie avec un score hémorragique >8 ;
- Traitement des accidents hémorragiques aigus graves ;
- Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient cortico-résistant avec plaquettes < 30 G/L (seuil requis variable) ;
- Préparation à l'accouchement chez une femme connue comme étant cortico-résistante (seuil souhaité >50G/L pour l'accouchement et >75G/L pour réaliser une péridurale) ;
- Contre-indication avérée aux corticoïdes : diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection bactérienne évolutive ou infection virale contre-indiquant l'utilisation des corticoïdes (herpès oculaire, zona...).

Ce traitement a une remarquable efficacité (80% des cas), rapide (1 à 3 jours) mais toujours transitoire limitée à 1 à 4 semaines au maximum. Du fait de son coût mais également de ses effets secondaires qui ne sont pas nuls, il doit donc être réservé aux situations où le syndrome hémorragique est menaçant ayant un score hémorragique supérieur à 8.

Chez l'adulte, la dose est de 1 g/kg/j à J1. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance et en l'absence de remontée des plaquettes. Cette seconde injection doit être administrée dès J2 dans les formes avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Ce schéma thérapeutique permet une ascension plus

rapide des plaquettes que le schéma à 0,4g/kg pendant 5 jours à réserver aux patients à risque d'insuffisance rénale (patients âgés ou ayant un des facteurs de risque suivant : fonction rénale perturbée, diabète, obésité, insuffisance cardiaque, prise de médicaments néphrotoxiques). Les Ig IV, n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI. Il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1 mg/kg/j pendant les 18j suivant les perfusions d'Ig IV augmente significativement la durée de la réponse.

- **Perfusion intraveineuse d'Anti-D :**

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

- **Chez l'enfant :**

- En l'absence de **syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan 0 à 2) et si le nombre de plaquettes est supérieur à 10G/L,

Aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme, ou une lésion susceptible de saigner et/ou si les conditions géographiques ou socio-économiques d'accès aux soins sont précaires ou si l'enfant est âgé de moins de 1 an. L'abstention thérapeutique peut ainsi être proposée durant plusieurs semaines ou mois pour les PTI persistants ou chroniques, avec un accompagnement adapté, en attendant la guérison spontanée de la maladie.

- Lorsqu'il existe un **syndrome hémorragique sévère** (score de Buchanan ≥ 3), ou que le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L, ou lorsque le contexte géographique ou socio-économique est défavorable ou si l'enfant est âgé de moins de 1 an,

Un traitement se justifie et l'on peut utiliser soit les corticoïdes sous la forme de prednisone (4 mg/kg/j 4j en 2 prises/j ou 2 mg/kg/j pendant une semaine puis arrêt sur 2 semaines) ou dexaméthasone *per os* à la dose de 10 mg/m²/j pendant 4j, soit les Ig IV (0,8 à 1g/kg à J1±J3 en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution). L'effet des Ig IV sur le nombre de plaquettes est un peu plus rapide que celui des corticoïdes.

Une amélioration clinique des signes hémorragiques est parfois constatée, alors que le nombre de plaquettes reste bas, ce qui est l'objectif recherché. L'association d'une courte corticothérapie de 4j à une perfusion d'Ig IV est également possible dans les formes les plus sévères.

- Pour **les PTI persistants ou chroniques** retentissant sur la qualité de vie, avec des signes cliniques ou hématologiques de sévérité (Buchanan ≥ 3 ou nombre de plaquettes inférieur à 10 G/L),

En concertation avec le pédiatre spécialiste, un traitement par Ig IV toutes les 3 semaines peut être proposé pour 2 à 4 mois, pour passer un cap de risque hémorragique, à réévaluer. De même, avant une situation programmée à risque hémorragique (chirurgie, endoscopie, etc...), une perfusion d'Ig IV 0,8 g/kg ou une courte cure de corticoïdes sur 4j peuvent être proposées à la demande.

- En cas de **syndrome hémorragique menaçant** (score de Buchanan 4 ou 5), L'association de la prednisone aux Ig IV, ou le traitement par corticoïdes à plus forte dose associé aux Ig IV sont justifiés. Une transfusion de plaquettes doit également être administrée dans les formes avec menace vitale immédiate.

- **Perfusion intraveineuse d'anti-D,**
Chez l'enfant de Rhésus D⁺, sans anémie, non splénectomisé, une dose unique d'anti-D (50µg/kg) peut être considérée comme une option de première ligne, avec une efficacité et une tolérance comparable aux Ig IV.

- **Chez l'enfant comme chez l'adulte :**

Une corticothérapie prolongée à forte dose est formellement déconseillée car elle n'a pas d'influence sur l'évolution à long terme de la maladie et expose le patient à des effets secondaires graves.

9.1.3.2.3. Traitements des urgences vitales (enfant et adulte) :

Ce sont les patients présentant un saignement au niveau du système nerveux central ou du tube digestif (ou intra-abdominal) et/ou des voies génito-urinaires avec retentissement hémodynamique ou déglobulisation significative dans ces 2 dernières situations ou en préparation à une intervention chirurgicale urgente chez un malade sévèrement thrombopénique.

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

- **Transfusion de plaquettes :**

Les transfusions de plaquettes sont habituellement jugées comme peu ou pas efficaces au cours du PTI car les plaquettes transfusées sont détruites en quelques heures et le rendement transfusionnel à 24h est le plus souvent nul. Elles sont cependant formellement indiquées dans les situations d'urgence vitale car elles peuvent avoir un effet hémostatique immédiat, surtout lorsqu'elles sont administrées en association avec les corticoïdes et les Ig IV, et ce même en l'absence d'augmentation significative du chiffre de plaquettes. Il est indiqué de répéter les transfusions de plaquettes toutes les 8h tant que le seuil de plaquettes n'est pas atteint. Ce seuil est à discuter au cas par cas avec le spécialiste et est variable selon les situations. Même en l'absence de rendement transfusionnel, le maintien des transfusions de plaquettes est indiqué dès lors que le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu en vue d'obtenir un effet hémostatique.

- **Ig IV :**

Elles seront administrées à la dose de 1g/kg à J1 à répéter à J2.

- **Corticoïdes :**

La **méthylprednisolone** à la dose de 15mg/kg/j sans dépasser 1g est préférée à la **prednisone** à la dose de 1mg/kg/j en répétant les bolus à J2 et à J3 avec ensuite un relais par la prednisone.

- **Les alcaloïdes de la pervenche :**

On préfère la **vinblastine** à la dose de 5 à 10 mg (en IV strict car risque de nécrose cutanée si extravasation du produit) (hors-AMM) à la **vincristine** (AMM) à la dose de 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg en raison d'une meilleure tolérance de la vinblastine notamment digestive. Une nouvelle injection 10j plus tard pourra être discutée au cas par cas en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Chez l'enfant les doses sont respectivement de 1 mg/m² sans dépasser 2 mg pour la vincristine et de 6 mg/m² sans dépasser 4 mg pour la vinblastine.

Les principaux effets secondaires sont liés à la neuropathie périphérique (paresthésie, constipation...).

- **Facteur VII activé (utilisation hors AMM) :**

Ce traitement extrêmement coûteux n'a été rapporté comme efficace sur les signes hémorragiques que dans des observations isolées. Son utilisation peut cependant être envisagée précocement, en association avec les transfusions de plaquettes, dans des situations d'extrême gravité avec mise en jeu immédiat du pronostic vital, en concertation avec le médecin spécialiste. La très courte demi-vie, le risque potentiel de thrombose et le coût élevé sont des facteurs limitants.

- **Agonistes du récepteur à la TPO : (hors AMM)**

Ce traitement peut être utilisé d'emblée à forte dose soit par 75mg/j d'eltrombopag chez l'adulte soit par romiplostim en S/C hebdomadaire par 10 µg/kg chez l'adulte ou chez l'enfant. Un tel traitement peut être envisagé uniquement dans les formes les plus graves avec échec des mesures thérapeutiques antérieures et après avis spécialisé et/ou pluridisciplinaire. Le délai d'action peut être de quelques jours avec une amélioration des symptômes hémorragiques qui précède souvent l'amélioration du taux de plaquettes, il est possible de continuer le traitement par agonistes de la TPO jusqu'à normalisation clinique et du nombre de plaquettes, en prenant garde au risque de thromboses.

- **Rituximab :**

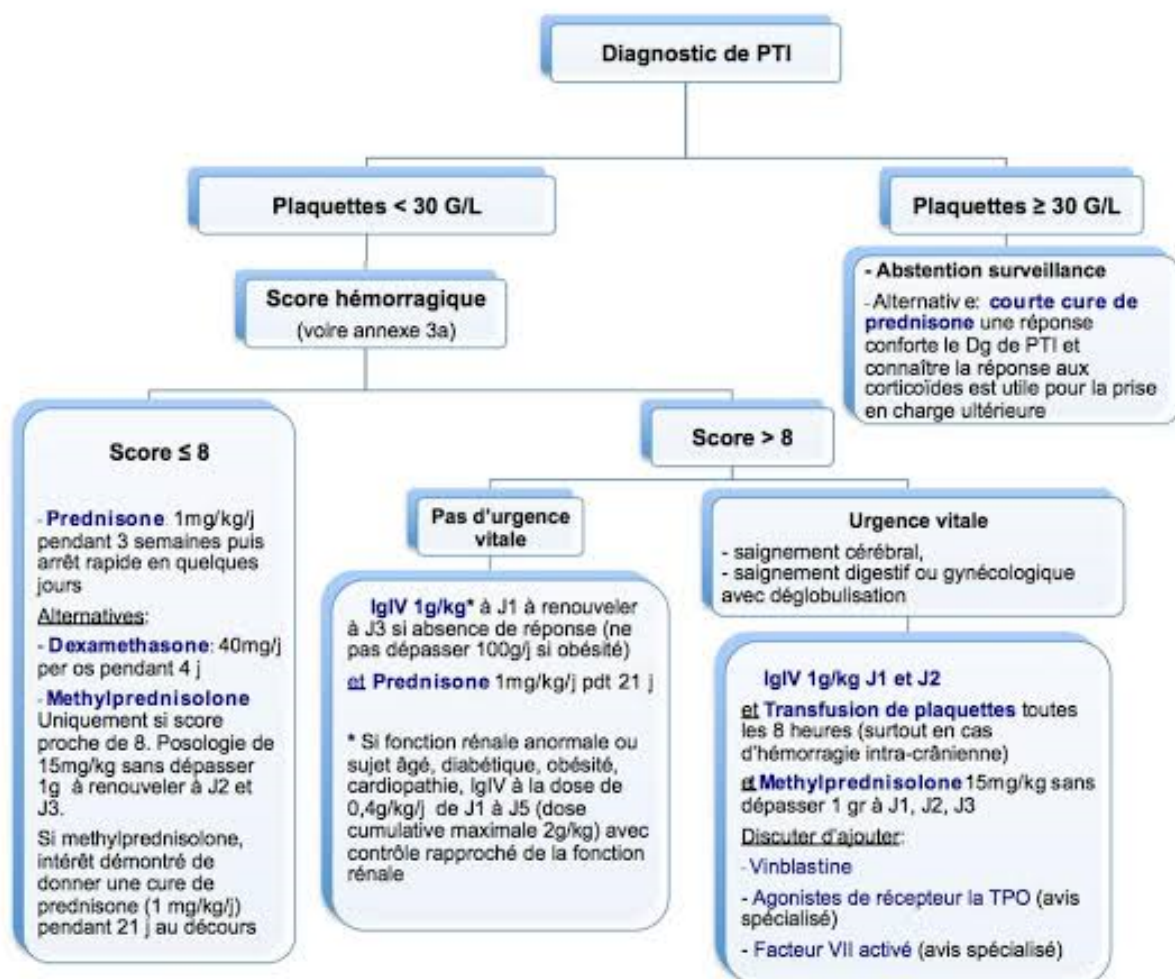
De même, un traitement par rituximab peut être rapidement envisagé en cas d'échec des mesures thérapeutiques précédentes et ce bien que l'efficacité attendue ne soit pas immédiate.

- **Mesures générales :**

En cas d'urgence, il faut :

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

Traitement de 1^{ère} ligne au cours du PTI de l'adulte (incluant la prise en charge des situations d'urgence)



9.1.3.2.4. Traitements de seconde ligne (enfants et adultes) :

- **Objectif** : L'objectif des traitements de seconde ligne est de maintenir durablement un nombre de plaquettes > 30 G/L, voire > 50 G/L selon les cas.

- **Traitement chirurgical : splénectomie**

Il s'agit du seul traitement dont le caractère curateur est actuellement établi chez l'enfant comme chez l'adulte avec un taux de succès attendu de 65%. Il existe un risque de rechute évalué à 15% mais qui peut n'être que transitoire. En dehors des très rares situations d'urgence vitale avec résistance aux autres traitements (à discuter avec les spécialistes), *la splénectomie ne doit être considérée qu'après au moins 12 mois d'évolution* puisqu'il persiste avant ce délai des chances de guérison spontanée, chez l'enfant comme chez l'adulte. Chez l'enfant, la recommandation est d'attendre un âge supérieur à 5 ans et l'échec d'une ou deux lignes de traitements préalables en raison d'une majoration du risque infectieux de la splénectomie chez le petit enfant.

Réalisée par coelioscopie de préférence. D'éventuelles rates accessoires doivent également être retirées. La splénectomie augmente le risque d'infection grave voir fulminante à germes encapsulés, en particulier à pneumocoque et ce risque accru perdure tout le long de la vie. Ces infections peuvent en effet être de survenue très tardive plusieurs décennies après le geste, ce qui nécessite impérativement le respect à vie de mesures de prévention adaptées en n'oubliant pas la vaccination en particulier antipneumococcique qui doit idéalement être réalisée au moins 15 jours avant le geste chirurgical. La splénectomie expose également à un risque accru sur long terme de thrombose veineuse et/ou artérielle qui doit inciter à la prescription d'une anticoagulation prophylactique en cas de situation à risque (intervention chirurgicale, immobilisation, etc...). Il est important de sensibiliser le patient aux risques d'infections et de thromboses et une carte d'information doit lui être remise.

- **Traitements médicaux de seconde ligne chez l'enfant et chez l'adulte :**

La stratégie thérapeutique doit être discutée au cas par cas et doit être personnalisée. Certaines associations de traitements s'accompagnent d'un risque accru de toxicité infectieuse. Certains traitements qui peuvent avoir une efficacité retardée nécessitent d'être évalués sur une durée parfois prolongée de 3-4 mois, en s'aidant de dosages pharmacologiques lorsqu'ils sont disponibles et validés pour en optimiser l'équilibre bénéfique/risque, en particulier chez l'enfant.

- **Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) :**

Le **romiplostim** et l'**eltrombopag** ont obtenu l'AMM dans l'indication PTI chronique, chez l'adulte y compris chez le patient non splénectomisé. L'eltrombopag a obtenu l'AMM chez l'enfant de plus d'un an atteint de PTI chronique, et les études sont en cours pour le romiplostim.

Leur mode d'action est fondé sur une stimulation du récepteur de la TPO (principal facteur de croissance et de différenciation *in vivo* de la lignée mégacaryocytaire). N'ayant pas le même site de fixation au niveau du récepteur de la TPO, ceci pourrait expliquer pourquoi en cas d'inefficacité de l'un des deux agonistes, il existe 50% de chance d'obtenir une réponse à l'autre agoniste en cas de changement d'agoniste « switch ». Les agonistes de la TPO peuvent entraîner des dépôts réticuliniques médullaires mais les dernières données sont rassurantes, cette complication apparaissant rare et réversible à l'arrêt du traitement. Les agonistes du récepteur de la TPO doivent être évités chez des patients ayant des antécédents de thrombose et leur innocuité à long terme en cas d'administration très prolongée reste à démontrer.

○ **Azathioprine (Imurel) :**

Agent immunosuppresseur, il est utilisé habituellement dans la prévention du rejet de greffe et dans différentes maladies auto-immunes et inflammatoires. La dose habituelle est de 2 mg/kg/j. L'efficacité de ce traitement est lente, ce qui nécessite de le poursuivre au moins 3 à 6 mois avant de conclure à un échec. Son utilisation relève d'un avis spécialisé. L'azathioprine a l'AMM dans le PTI de l'enfant et de l'adulte. Chez l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. Un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé. La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.

○ **Cyclophosphamide (utilisation hors AMM) :**

Agent alkylant puissant causant de nombreux effets indésirables avec en particulier un rôle carcinogène clairement démontré au niveau vésical, mais également un effet leucémogène à long terme, un risque de myélosuppression et un risque d'aménorrhée ou d'azoospermie définitives qui rendent son utilisation difficile chez les sujets jeunes. Son utilisation relève donc d'un avis spécialisé et doit être réservée aux rares formes de PTI sévères réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne. Les risques oncologiques le contre-indiquent chez l'enfant sauf au cours des très rares formes très sévères résistantes.

○ **Ciclosporine A (utilisation hors AMM) :**

La ciclosporine A est utilisée à la dose de 2,5 à 4 mg/kg/j au cours du PTI, soit seule, soit en association avec la prednisone. Chez l'adulte, la sévérité des effets secondaires potentiels (HTA, insuffisance rénale, nombreuses interactions médicamenteuses) incite à réserver ce traitement aux patients réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne, et après avis spécialisé. Chez l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. Un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé ; la durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.

○ **Danazol (utilisation hors AMM) :**

Le danazol est un agoniste des androgènes. Ce traitement de fond peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie. Il serait plus efficace chez le sujet âgé et nécessite d'être administré de façon prolongée (jusqu'à 1 an pour certains) avant de conclure à son inefficacité. Il est utilisé à une posologie ≤ 400 mg/j. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'adénome de prostate ou de cancer de prostate et a une toxicité hépatique surtout en cas d'utilisation prolongée. Un rôle carcinogène hépatique a en effet été suspecté mais non formellement démontré. Il peut avoir un effet virilisant très gênant, en particulier chez l'enfant (y compris le petit garçon) et chez la femme jeune. Enfin il peut entraîner des accidents thrombotiques.

○ **Dapsone (utilisation hors AMM) :**

La dapsone est un sulfamide antilépreux qui agirait au cours du PTI en partie par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Elle entraîne en effet une hémolyse modérée qui serait à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps. Elle agirait également par un effet immunomodulateur via l'IL8. Le délai d'action est habituellement de 2 à 4 semaines. Il peut s'agir d'une solution d'attente après échec d'un traitement de première ligne avant

d'envisager une éventuelle splénectomie. Comme le danazol, il a néanmoins peu de chance d'être efficace chez des patients atteints d'un PTI sévère réfractaire à la splénectomie. En cas de réponse, le maintien d'une faible dose permet parfois d'obtenir des réponses très prolongées. Ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD et d'intolérance connue aux sulfones. Un dosage de l'activité G6PD est donc recommandé avant d'instaurer le traitement. La dose habituelle chez l'adulte ou le grand enfant est d'un comprimé à 100 mg/j. Le principal effet secondaire observé dans 7% des cas est un risque d'hypersensibilité cutanée se manifestant par de la fièvre, une éruption cutanée diffuse et parfois des adénopathies et pouvant dans les formes les plus sévères donner un tableau de syndrome « DRESS ». Le patient doit être averti de ce risque. Le pronostic est très favorable dès lors que l'arrêt du traitement est rapide. La Co-prescription initiale d'une courte corticothérapie en début de traitement limiterait ce risque. La surveillance biologique consiste à dépister l'apparition d'une hémolyse importante et à surveiller les transaminases. La ferritinémie doit être dosée périodiquement car la dapsonsone contient du fer. Enfin il existe un risque de méthémoglobinémie pouvant justifier pour certaines équipes une surveillance de la méthémoglobinémie.

○ **Hydroxychloroquine (utilisation hors AMM) :**

Elle est efficace lorsque le PTI complique l'évolution du lupus ou lorsqu'il existe des anticorps antinucléaires à un titre significatif (> 1/160). En association avec la prednisone à faible dose, elle permet en effet d'obtenir une augmentation significative du chiffre de plaquettes qui ne survient souvent qu'après plus de 3 à 4 mois de traitement. En l'absence de réponse initiale, il faut donc se garder d'interrompre trop rapidement le traitement. En revanche, elle n'a jamais fait la preuve de son efficacité au cours du PTI primaire chez l'adulte.

○ **Mycophénolate mofétil (utilisation hors AMM) :**

Cet immunosuppresseur est habituellement utilisé dans la prévention du rejet de greffe cardiaque, rénale ou hépatique et dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes. Il est administré à dose progressivement croissante pour atteindre la dose habituelle de 1000mg x2/j. Il est mieux toléré que le cyclophosphamide au plan infectieux mais des accidents infectieux opportunistes sévères (néphropathie associée au virus BK et leuco encéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC) ont été rapportés de même qu'une toxicité hématologique (cytopénies). Il est formellement contre-indiqué chez la femme allaitante et chez la femme enceinte et des mesures d'informations spécifiques doivent être délivrées aux femmes en âge de procréer. Son utilisation relève d'un avis spécialisé et doit être réservée aux formes les plus sévères réfractaires à la splénectomie et aux autres thérapeutiques. Chez l'enfant, il peut être utilisé à la posologie de 600mg/m² x2/j ; c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie ; un suivi des paramètres pharmacocinétiques est recommandé. La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.

- **Rituximab MABTHERA (recommandation temporaire d'utilisation délivrée par l'ANSM chez l'enfant comme chez l'adulte) :**

C'est un anticorps monoclonal (anti-CD20) dirigé contre les LB. Ce traitement permet d'obtenir une réponse initiale rapide dans un délai de 2 à 8 semaines, même chez des patients en échec de splénectomie. Les rechutes sont fréquentes avec un taux de réponse de 40% à 2 ans et 20 à 30% à 5 ans. Le profil de tolérance est satisfaisant. Les craintes initiales concernant le risque

d'infection mortelle du système nerveux central à virus JC rapportées au cours d'autres maladies auto-immunes n'ont pas été confirmées au cours du PTI.

- Les effets indésirables connus sont :
 - Pendant l'administration du produit : un risque allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance hémodynamique rapprochée pendant et quelques heures après la perfusion, en particulier lors de la première injection. Ce risque est partiellement prévenu par l'administration d'une prémédication par 100mg de méthylprednisolone IV qui en l'absence de contre-indication doit être systématique. Il existe également au décours de la perfusion du médicament un risque rare de maladie sérique.
 - Un risque non évalué mais probablement très faible de tératogénicité justifie la mise en place d'une contraception orale tout au long du traitement et en théorie pendant 12 mois après son arrêt.
 - Le risque de neutropénie retardée habituellement transitoire et non symptomatique. Ce risque est très rare lorsque le rituximab est utilisé au cours des maladies auto-immunes.
 - Des hypogammaglobulinémies prolongées parfois retardées de plusieurs années après l'injection pouvant être en rapport avec un déficit immunitaire commun variable ou chez l'enfant avec un ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) révélé par l'injection de rituximab. Il est recommandé de réaliser de manière annuelle et pendant plusieurs années après l'administration du produit une électrophorèse des protéides ou un dosage pondéral des immunoglobulines.
 - Un risque infectieux faible mais nécessitant un suivi post-traitement prolongé. Il existe un risque de réplication virale chez les patients porteur du virus de l'hépatite B chez qui ce traitement est contre-indiqué. La vérification du statut sérologique vis-à-vis du virus de l'hépatite B est donc nécessaire avant traitement. Un traitement antiviral préventif est conseillé par certains quand le patient est porteur d'anticorps anti-HBs.

Le schéma thérapeutique initial était de 4 perfusions de 375mg/m² à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines mais il a été démontré chez l'adulte que l'administration de deux injections à 14 jours d'intervalle d'une dose fixe de 1000mg indépendante du poids était aussi efficace et bien tolérée. Ce schéma d'administration en 2 injections est désormais conseillé.

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

Si ce traitement est administré chez un patient non splénectomisé, il est nécessaire de vacciner le patient avant avec le vaccin Prevenar 13® suivi 2 mois plus tard par une injection de Pneumo23®. Si la situation ne permet pas d'attendre 2 mois, on se contentera d'administrer le Prevenar13® en essayant d'attendre au moins 15 jours avant d'injecter la première dose de rituximab. On associera une vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* (ACT-HIB) et contre les différents sérotypes de méningocoques chez les sujets jeunes. Les vaccins viraux vivants sont contre-indiqués au cours du traitement par rituximab.

Chez l'enfant, les données d'équilibre bénéfiques/risques sont comparables. Il est recommandé de compléter le bilan immunitaire, en milieu spécialisé, à la recherche d'un déficit immunitaire primitif, avant de commencer un traitement par le rituximab. Le schéma thérapeutique habituel reste de 4 perfusions de 375mg/m² à raison d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines mais comme chez l'adulte, pour les grands enfants de plus de 40kg, un schéma de 1000mg en 2 injections à 14 jours d'intervalle, peut être proposé. Une substitution par Ig IV peut être nécessaire pendant quelques mois en cas de survenue d'une hypogammaglobulinémie profonde secondaire qui devra systématiquement être recherchée, et qui peut révéler un déficit immunitaire primitif sous-jacent (ALPS, autre...).

9.1.3.2.5. Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'adulte :

Au décours des traitements de première ligne, la stratégie à adopter en cas de rechute n'est pas parfaitement codifiée ni consensuelle. Le traitement de référence des formes chroniques évoluant depuis plus de 12 mois a longtemps été la splénectomie mais l'apparition de nouvelles voies thérapeutiques, a profondément modifié la stratégie thérapeutique. En revanche, l'indication des immunosuppresseurs est désormais plus rare et ces traitements sont habituellement réservés à l'échec des thérapeutiques précédentes, splénectomie comprise. Ce dernier point est cependant discutable et dans certains pays comme la Grande Bretagne, certaines équipes préfèrent utiliser les immunosuppresseurs et en particulier le MMF avant la splénectomie.

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

9.1.3.2.6. Stratégie d'utilisation des traitements de seconde ligne chez l'enfant :

Chez l'enfant, une guérison spontanée du PTI est longtemps possible, même dans les formes chroniques. En l'absence de signe de gravité clinique ou hématologique, les traitements de première ligne peuvent être proposés pendant de nombreux mois ou années.

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

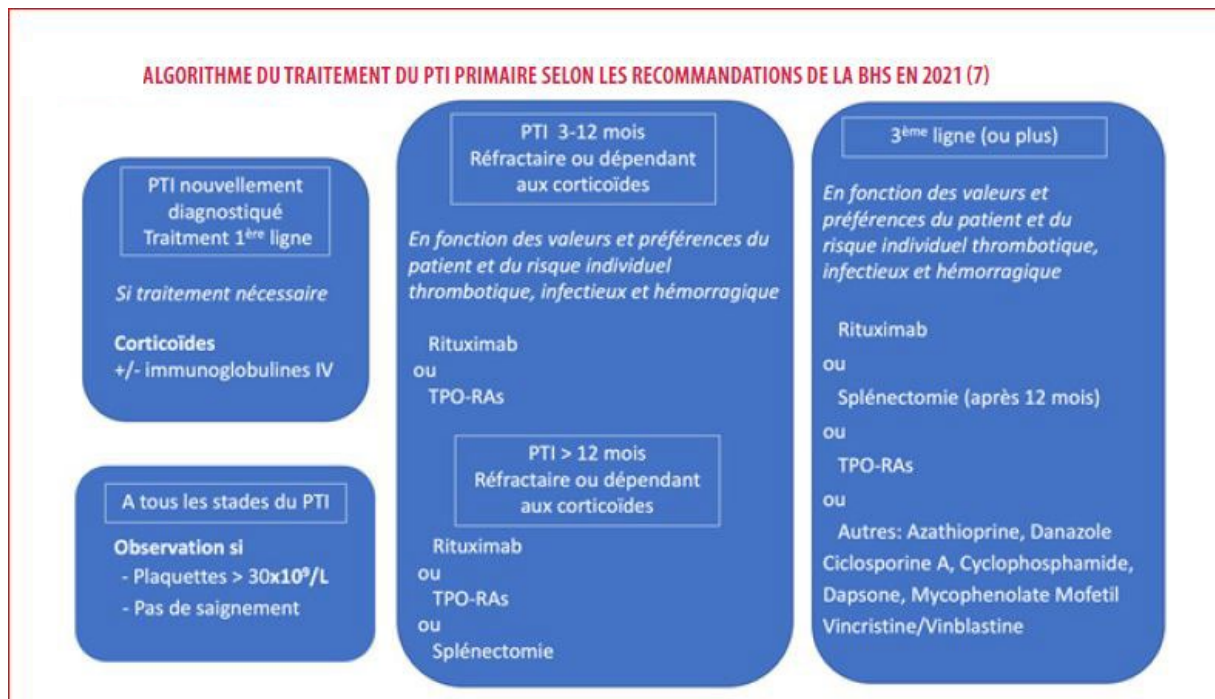
9.1.3.2.7. Traitements adjuvants à visée symptomatique (enfants et adultes) :

- **Acide tranexamique :**

Cet agent hémostatique peut-être utile notamment en cas de règles abondantes chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L.

- **Acétate de desmopressine (Minirin®) (utilisation hors AMM) :**

Il permettrait de diminuer les saignements muqueux. Il est nécessaire d’avoir au préalable éliminé une maladie de Willebrand de type II_b.



9.2. GRANDES LIGNES DU TRAITEMENT AU COURS DU PTI ASSOCIE A D'AUTRES PATHOLOGIES :

9.2.1. LUPUS :

Une thrombopénie peut compliquer l'évolution d'un lupus. Elle est alors parfois associée à une anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chaud, constituant alors un syndrome d'Evans. Le traitement repose alors en priorité sur l'hydroxychloroquine associée à la prednisone à faible dose (moins de 0,15 mg/kg/j). Il faut souligner que l'hydroxychloroquine met souvent plusieurs mois pour agir et qu'il ne faut donc pas interrompre trop rapidement le traitement en l'absence de réponse initiale. Avant de conclure à l'inefficacité de l'hydroxychloroquine, il est utile de vérifier son dosage sérique permettant ainsi de s'assurer que l'observance thérapeutique est correcte. En cas d'échec de l'hydroxychloroquine, le rituximab (RTU) est une option efficace et bien tolérée. En cas d'échec, la place respective des agonistes du récepteur de la TPO, de la splénectomie et des immunosuppresseurs est débattue et sera discutée au cas par cas. Il faut souligner que les agonistes du récepteur de la TPO doivent être utilisés avec prudence au cours du lupus en raison d'un risque potentiel de thrombose, surtout s'il existe des anticorps antiphospholipides à fort titre. De même, la splénectomie doit être évitée en raison d'un risque infectieux et de risques de thrombose très probablement majorés dans ce contexte, en particulier en présence d'anticorps antiphospholipides. Il a d'autre part été suspecté que la splénectomie pourrait majorer le risque de poussée lupique et de vascularite ce qui conduit de nombreuses équipes à proposer l'utilisation des immunosuppresseurs avant la splénectomie en considérant cette dernière comme un traitement de dernier recours. Dans les situations d'urgence, les Ig IV et les corticoïdes à forte dose ont une efficacité similaire à celle observée au cours du PTI primaire.

9.2.2. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) :

Une thrombopénie habituellement modérée (voisine de 100 G/L) est fréquente au cours du SAPL. Elle ne justifie habituellement pas de mesures thérapeutiques particulières. Rappelons que le seuil de plaquettes souhaité pour autoriser sans crainte un traitement par antiagrégant ou par anticoagulant est de 50 G /L. Lorsque la thrombopénie est profonde et justifie un traitement, les mesures thérapeutiques sont identiques à celles proposées au cours du lupus en évitant les agonistes du récepteur de la TPO et la splénectomie. Le Danazol devra également être évité en raison du risque thrombogène. Chez un patient atteint de SAPL ayant déjà thrombosé et chez qui l'indication des anticoagulants est requise, les agonistes de la TPO ne sont pas formellement contre-indiqués dès lors que le malade est correctement anti-coagulé. En cas d'indication des anticoagulants, rappelons également qu'il faut encore privilégier l'utilisation des antivitamines K par rapport à celle des anticoagulants directs dont l'utilisation n'est pas validée au cours du SAPL.

9.2.3. DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (DICV) DE L'ADULTE :

Les cytopénies auto-immunes sont les plus fréquentes complications auto-immunes qui peuvent être observées au cours du DICV. Ce groupe hétérogène de pathologies commence à être mieux caractérisé sur le plan génétique, ce qui peut donner lieu à des thérapeutiques spécifiques. La corticothérapie et les Ig IV restent les traitements de première ligne en cas d'urgence. En revanche, les Ig IV à dose substitutive ne sont habituellement pas efficaces sur la thrombopénie. En cas de PTI persistant ou chronique, la corticothérapie prolongée est formellement déconseillée. Le rituximab est remarquablement efficace mais expose à une

aggravation de l'hypogammaglobulinémie, donc il est indispensable de mettre en route un traitement substitutif par immunoglobulines, même si le patient n'a pas présenté jusqu'ici de complications infectieuses. La splénectomie doit en théorie être évitée en raison d'une potentielle augmentation du risque de sepsis fulminant à germes encapsulés, même si ce risque théorique n'a pas été confirmé par les données de la littérature.

9.2.4. DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF DE L'ENFANT :

Une cytopénie auto immune peut révéler ou compliquer l'évolution d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant qu'il convient de rechercher en cas de contexte clinique évocateur ou avant toute escalade thérapeutique. En particulier un ALPS (auto immune lymphoproliférative syndrome) lié à un défaut d'apoptose, est suspecté devant une lymphoprolifération ganglionnaire d'allure réactionnelle, d'une splénomégalie et d'une hypergammaglobulinémie. Dans ce contexte, le rituximab est déconseillé car il s'accompagne d'une hypogammaglobulinémie résiduelle prolongée, la splénectomie est déconseillée car elle s'accompagne d'un excès de sepsis à pneumocoques, et le traitement repose en priorité sur les immunosuppresseurs.

9.2.5. INFECTION PAR VIH :

Depuis le développement des traitements antiviraux hautement actifs, les cas de PTI associés à l'infection par le VIH sont devenus beaucoup plus rares. Le traitement repose en priorité sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux. Dans les rares cas où malgré ces mesures, le PTI reste actif, la splénectomie est possible, efficace et globalement bien tolérée. Le rituximab peut être utilisé mais doit être évité, en particulier lorsqu'il existe une maladie de Kaposi associée à une infection par HHV8. Nous n'avons pas de données solides sur la sécurité d'emploi et l'efficacité des agonistes du récepteur de la TPO dans ce contexte.

9.2.6. INFECTION PAR VHC :

Les liens potentiels entre infection par le VHC et PTI sont incertains, de nombreuses thrombopénies considérées comme immunologiques pouvant être simplement satellites d'une fibrose hépatique. En cas de thrombopénie profonde d'allure immunologique, le traitement repose en priorité sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux. Dans les rares cas où malgré ces mesures, le PTI reste actif, la splénectomie est possible, efficace et globalement bien tolérée. Elle expose cependant à un risque de thrombose porte, surtout s'il existe une hépatopathie sévère associée. De même, plusieurs études ont montré l'efficacité de l'eltrombopag (agonistes du récepteur de la TPO) dans ce contexte mais avec une majoration du risque de thrombose porte.

9.3. GROSSESSE ET PTI :

Une aggravation du PTI est observée à partir du deuxième trimestre, et la nécessité de faire remonter les plaquettes à un seuil supérieur à 50 à 75 G/L au moment de l'accouchement justifie d'administrer un traitement, surtout en fin de grossesse. Il existe de plus un risque de thrombopénie néonatale. Il faut néanmoins souligner que les accidents hémorragiques graves sont rares et que dans près de 90% des cas, le statut évolutif du PTI 6 mois après l'accouchement est similaire à celui observé avant la grossesse. Une grossesse est donc possible chez la grande majorité des patientes atteintes de PTI mais le désir de grossesse devra être discuté. Pendant la grossesse, le risque d'hémorragie fœtale est exceptionnel et le risque d'hémorragie maternelle n'est pas augmenté. Les indications thérapeutiques rejoignent donc

celles utilisées en dehors de la grossesse et il faut absolument éviter une escalade thérapeutique inutile. En revanche, il est nécessaire d'anticiper afin qu'au moment de l'accouchement, la numération plaquettaire soit à un chiffre minimal de 75G/L permettant la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité ou à minima de 50 G/L pour limiter les risques d'hémorragie de la délivrance. 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement, une patiente n'ayant pas un nombre de plaquettes suffisant recevra selon le degré de corticosensibilité : soit un traitement par prednisone orale 1 mg/kg/j, soit un traitement par Ig IV 1 g/kg/j J1 éventuellement renouvelable à cette même dose à J3, éventuellement associé à une courte cure de corticoïdes. La voie d'accouchement doit être conditionnée uniquement par des raisons gynéco-obstétricales. Les manœuvres traumatisantes pour l'enfant (dont il est impossible de prédire le niveau de thrombopénie in utero) sont à éviter : surtout ventouses et à un moindre degré forceps, électrodes de scalp. Les médicaments destinés à traiter la thrombopénie maternelle en période pré et périnatale (corticoïdes, Ig IV) n'ont pas d'effet démontré sur une éventuelle thrombopénie fœtale et néonatale. Un traitement par Dapsone ou hydroxychloroquine initié avant la grossesse et efficace peut être maintenu pendant celle-ci. Certains traitements sont contre-indiqués et en particulier les agonistes du récepteur de la TPO en raison que ces traitements passent la barrière placentaire. L'utilisation du rituximab est également déconseillée compte tenu du risque d'hypogammaglobulinémie néo-natale. Une thrombopénie néonatale toujours transitoire est observée dans 10 à 20% des cas et doit être systématiquement recherchée chez le nouveau-né à la naissance puis avant le 5^{ème} jour en raison du risque retardé, même lorsque la mère a un antécédent de PTI considéré comme guéri. Le facteur de risque de survenue d'une thrombopénie néonatale le mieux démontré est un épisode de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure. La sévérité du PTI est également associée à un risque plus élevé de thrombopénie néonatale de même que dans certaines études, un antécédent de splénectomie. Celle-ci est rarement compliquée de saignement et régresse toujours en quelques semaines mais elle peut justifier un traitement par Ig IV ± transfusion de plaquettes lorsqu'elle est inférieure à $20 \times 10^9/L$.

9.4. VACCINATIONS :

Le programme vaccinal obligatoire d'un enfant atteint de PTI doit être autant que possible respecté. L'utilisation de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints de PTI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé. La question de la vaccination par le ROR, chez un enfant non immunisé, ou qui n'a reçu qu'une injection, est à discuter au cas par cas. Avant une splénectomie ou un traitement par le rituximab, une vaccination antipneumococcique est fortement recommandée ainsi qu'une vaccination anti-Haemophilus et anti-méningococcique (en particulier chez l'enfant pour le méningocoque). Le recours à d'autres vaccins inactivés n'est pas formellement contre-indiqué mais en l'absence de données disponibles dans la littérature, toute question inhérente à la vaccination doit être discutée au cas par cas. Concernant la vaccination antigrippale, il faut souligner qu'une étude faite suggère un caractère protecteur de cette vaccination sur la survenue du PTI.

9.5. SUIVI DU PURPURA THROMBOPENIQUE

IMMUNOLOGIQUE CHRONIQUE :

9.5.1. OBJECTIFS :

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

9.5.2. RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS :

La fréquence de suivi doit être adaptée à l'état clinique. Chez les patients stables avec ou sans traitement (plaquettes supérieures à 30 G/L), la surveillance est tous les 2 à 3 mois. Dans les cas difficiles, l'augmentation de la fréquence des consultations pourra être nécessaire.

9.5.3. SURVEILLANCE PARACLINIQUE :

9.5.3.1. SUIVI DU PTI :

La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par le terrain, l'importance de la thrombopénie et l'existence de signes hémorragiques et peut aller d'une surveillance très rapprochée (1 à 2 fois par semaine en période instable) jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients stables. Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser une NFS en cas de saignement ou avant chaque manœuvre invasive et de commenter cette NFS avec un médecin qui connaît sa pathologie.

9.5.3.2. SUIVI DU TRAITEMENT PAR CORTICOIDES OU PAR IMMUNOSUPPRESSEURS :

- Kaliémie, glycémie, croissance chez l'enfant et minéralisation osseuse
- Fonction rénale ou hépatique
- Dosage pondéral d'Ig G, A, M et pour certains patients phénotypage lymphocytaire (indication non systématique). La surveillance annuelle du dosage pondéral des immunoglobulines est très importante chez les patients ayant reçu du rituximab car des hypogammaglobulinémies profondes symptomatiques et survenant parfois plus de 2 ans après l'administration du produit ont été rapportées, y compris chez des patients chez qui le rituximab est très efficace. De même les réponses aux vaccins peuvent être évaluées (sérologies post vaccinales, selon les cas)

9.5.3.3. SURVEILLANCE DE L'EMERGENCE D'UNE AUTRE MALADIE AUTO-IMMUNE OU D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF :

Si des anticorps anti-nucléaires sont présents de manière isolée au moment du diagnostic de PTI sans critères pour un lupus systémique ouvert, une surveillance est nécessaire car l'émergence d'un lupus systémique est possible au cours de l'évolution. Une évaluation clinique et un contrôle annuel des données immunologiques sont souhaitables. L'apparition de manifestations infectieuses répétées et insolites, d'une pathologie d'organe dysimmunitaire (poumon, intestin, système nerveux central ou périphérique), d'une hypogammaglobulinémie, quoique plus rare dans un PTI isolé, que dans une anémie hémolytique auto-immune ou un syndrome d'Evans, doit faire évoquer un DICV ou autre déficit immunitaire primitif, et adresser le patient dans une équipe spécialisée.

9.6. CRITERES DE REPONSE AU TRAITEMENT :

9.6.1. REPONSE COMPLETE :

La réponse au traitement est complète lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 100.000/mm³ en l'absence de saignement.

9.6.2. REPONSE PARTIELLE :

La réponse partielle au traitement est définie par un taux de plaquettes compris entre 30.000/mm³ et 100.000/mm³ en l'absence de saignement, avec au moins un doublement du chiffre plaquettaire initial.

9.6.3. ABSENCE DE REPONSE :

L'absence de réponse au traitement est définie par la persistance d'un taux de plaquettes inférieur à 30.000/mm³, ou par l'absence de doublement du taux de plaquettes initial ou par la persistance de signes hémorragiques.

9.6.4. PTI REFRACTAIRE :

Le PTI réfractaire est défini comme un PTI primaire résistant à la splénectomie ou rechutant après splénectomie et requérant un traitement (PTI sévère ou à risque de saignement). La réponse au traitement est alors définie par l'obtention d'un taux de plaquettes suffisant pour prévenir la survenue d'un saignement.

PARTIE PRATIQUE

10. MATERIEL ET METHODE :

Nous avons réalisé une étude rétrospective s'étendant sur une période de 6 ans allant de janvier 2015 à décembre 2020 ; portant sur des dossiers de 84 patients atteints de PTI, hospitalisés au service d'hématologie CHU Tlemcen.

Le diagnostic de PTI a été retenu devant la présence d'un purpura pétéchial et/ou ecchymotique, une thrombopénie inférieure à 150.000plq/mm³, la présence de mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté au myélogramme avec absence d'une étiologie évidente.

Le critère de réponse au traitement était l'élévation du taux de plaquettes dépassant 50.000plq/mm³ avec un délai de réponse variable. L'échec du traitement a été retenu devant un taux de plaquettes qui reste inférieur à 50.000plq/mm³ au-delà de deux semaines.

Les facteurs étudiés étaient : le mode de début, les antécédents personnels hémorragiques à type de purpura ou de saignement antérieurs, l'existence d'un facteur déclenchant, l'âge, le sexe, la présence d'une hémorragie initiale, le taux initial des plaquettes, la prescription initiale des corticoïdes et leur échec (absence d'élévation du taux de plaquettes), le recours aux immunoglobulines, la splénectomie, l'abstention thérapeutique initiale.

11. OBJECTIFS :

11.1. OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluation de la réponse thérapeutique au MABTHERA chez les personnes atteintes de purpura thrombopénique idiopathique.

11.2. OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Enumération des facteurs de risques immunologiques dans le PTI.
- Etablir les caractéristiques épidémiologiques du PTI.

12. RESULTATS :

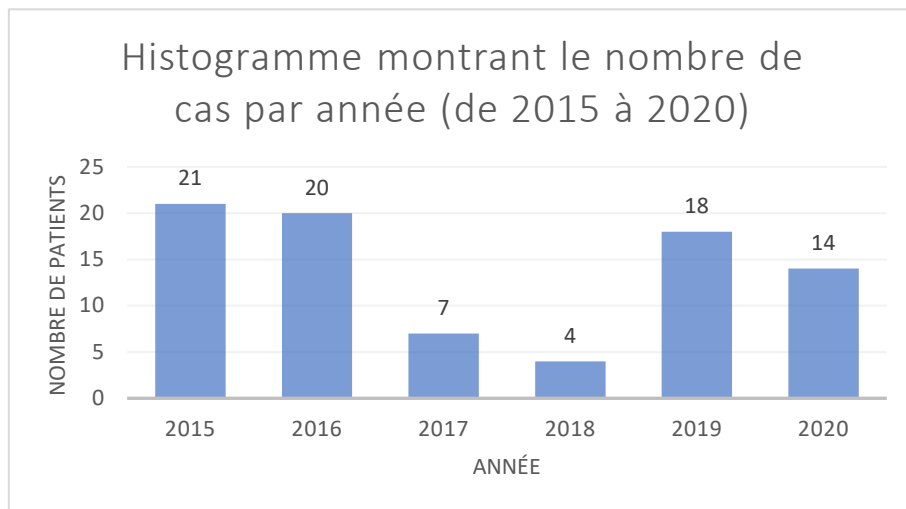
Nous avons effectué une étude rétrospective descriptive à propos de la réponse thérapeutique au MABTHERA (Rituximab) sur un échantillon de 84 patients allant de l'année 2015 jusqu'à 2020 au niveau du Service d'hématologie CHU TLEMEN ; les résultats obtenus sont reportés ci-dessous :

12.1. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE :

12.1.1. INCIDENCE DU PTI :

On note ici le nombre de cas observés sur une période de 6 ans allant de 2015 jusqu'à 2020

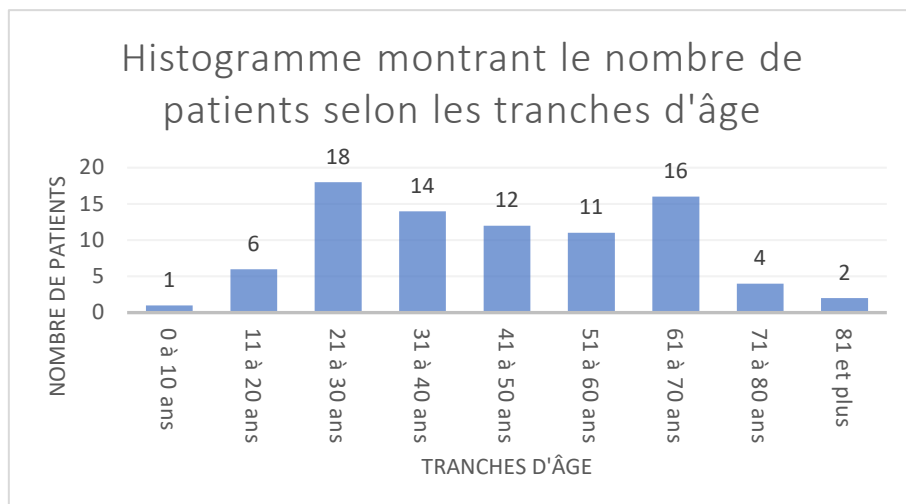
Année	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de cas	21	20	7	4	18	14
Total	84					



12.1.2. REPARTITION SELON LES TRANCHES D'ÂGE :

Sur notre série de 84 patients on note que l'âge moyen du diagnostic est de **43 ans**.

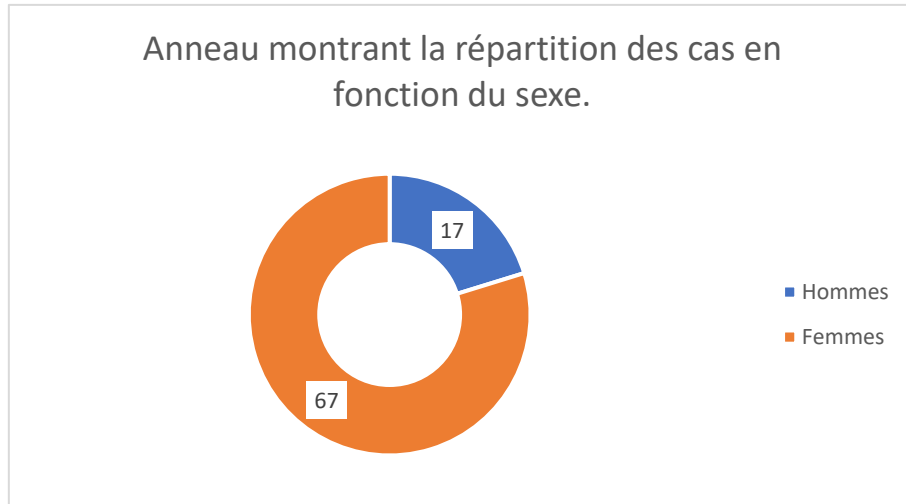
Tranche d'âge	0 à 10 ans	11 à 20 ans	21 à 30 ans	31 à 40 ans	41 à 50 ans	51 à 60 ans	61 à 70 ans	71 à 80 ans	81 et plus
N ^{bre} de cas	1	6	18	14	12	11	16	4	2
%	1,19%	7,14%	21,43%	16,67%	14,28%	13,10%	19,05%	4,76%	2,38%



12.1.3. REPARTITION DES CAS EN FONCTION DU SEXE :

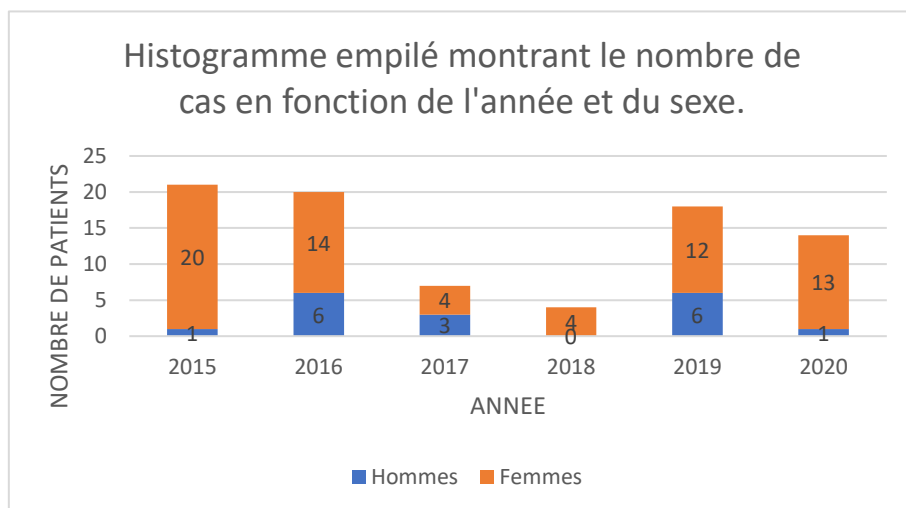
On note dans notre étude 67 femmes représentant un pourcentage de 79,8% et 17 hommes représentant 20,2% de l'échantillon.

- Le sexe ration est de : 4 Femmes pour 1 Homme.



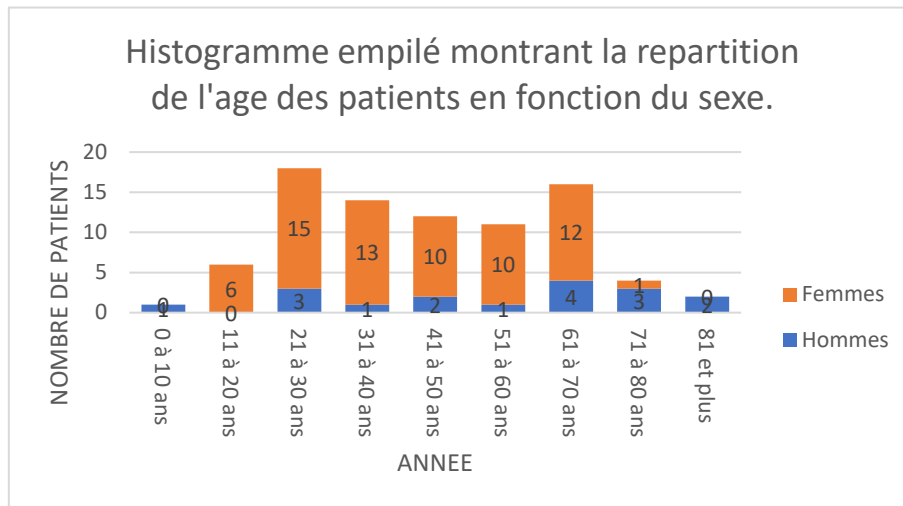
12.1.4. NOMBRE DE CAS EN FONCTION DE L'ANNEE ET DU SEXE :

Année	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Hommes	1	6	3	0	6	1
Femmes	20	14	4	4	12	13



12.1.5. REPARTITION DE L'AGE DES PATIENTS EN FONCTION DU SEXE :

Tranche d'âge	0 à 10 ans	11 à 20 ans	21 à 30 ans	31 à 40 ans	41 à 50 ans	51 à 60 ans	61 à 70 ans	71 à 80 ans	81 et plus
Hommes	1	0	3	1	2	1	4	3	2
Femmes	0	6	15	13	10	10	12	1	0



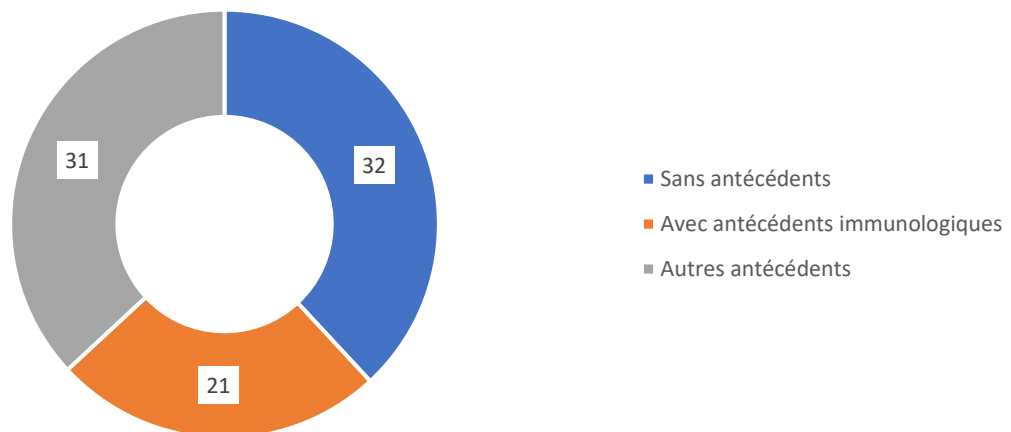
12.2. AU DIAGNOSTIC :

12.2.1. POURCENTAGE DES PATIENTS AYANT DES ANTECEDENTS IMMUNOLOGIQUES :

Sur notre échantillon, on note :

- 32 patients n'ayant aucun antécédent personnel médical ou chirurgical, c'est-à-dire un taux de 38% ;
- 21 patients avec des antécédents auto-immuns de type Diabète type 2, Dysthyroïdie... ce qui représente 25% de l'échantillon ;
- Et enfin 31 patients avec d'autres antécédents médicaux ou 37% de notre échantillon.

Anneau montrant le pourcentage des patients ayant des antécédents immunologiques

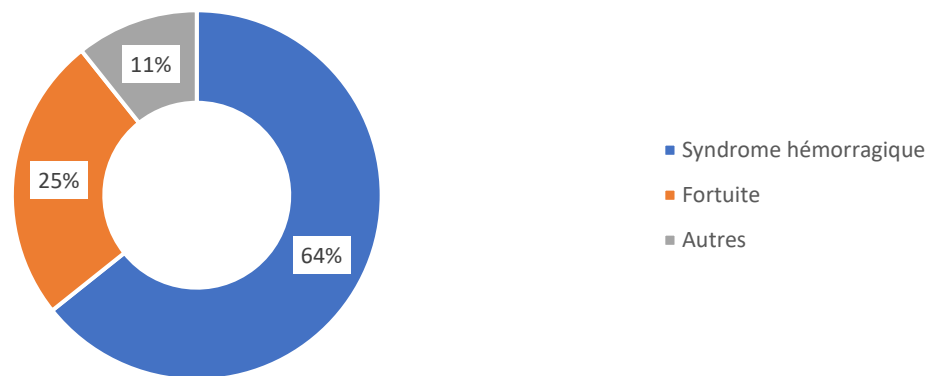


12.2.2. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU MODE DE DECOUVERTE DE LA MALADIE :

Sur notre échantillon on a noté différents modes de découverte de la maladie, on cite :

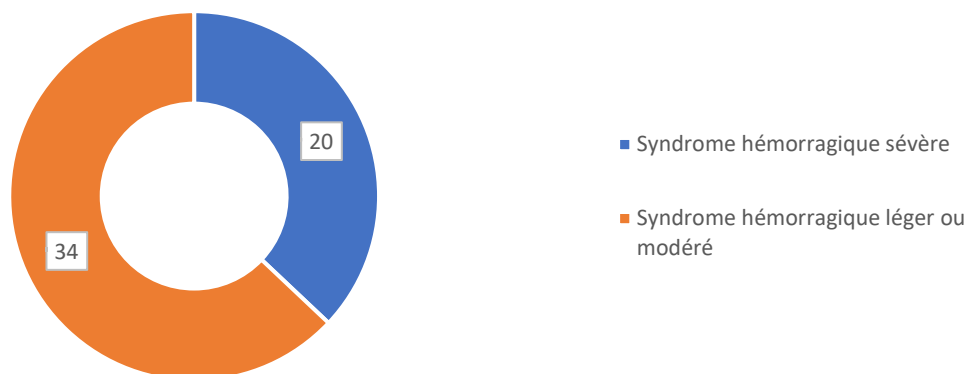
- 64% (54 cas) par un syndrome hémorragique ;
- 25% (20 cas) de découvertes fortuites ;
- Et enfin 11% (9 cas) qui ont présenté d'autres modes de découverte.

Anneau montrant le pourcentage des patients en fonction du mode de découverte de la maladie.



On a noté aussi sur notre échantillon que parmi les 54 cas présentant un syndrome hémorragique comme mode de découverte de la maladie, 20 cas ou 37% de cette population ont eu un syndrome hémorragique sévère comme première manifestation de leur maladie.

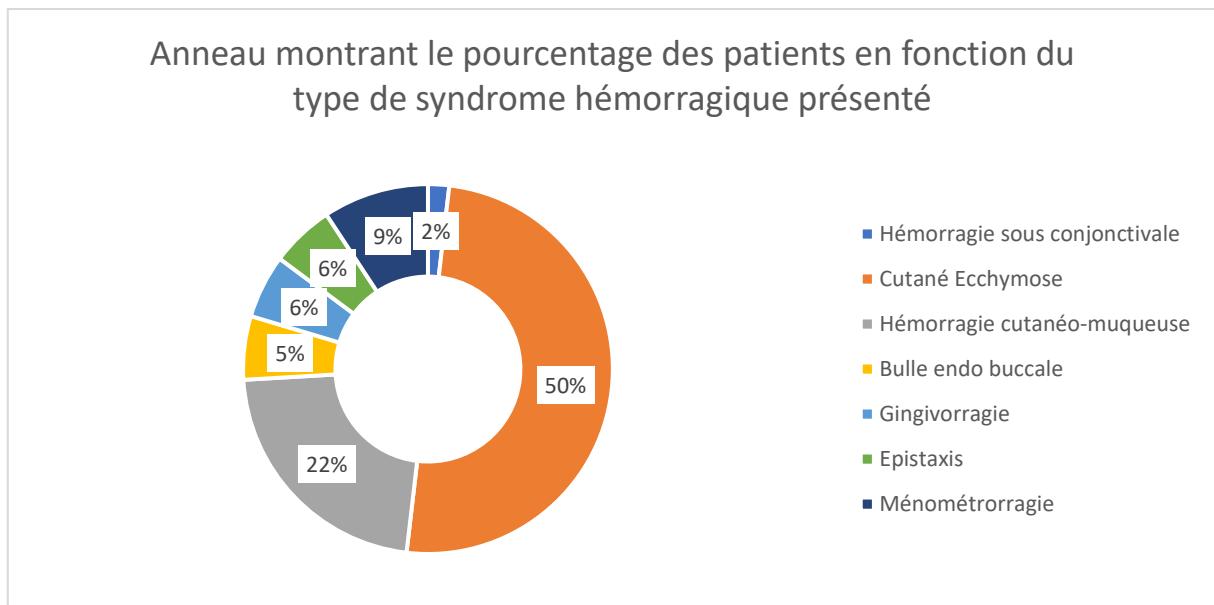
Anneau montrant la répartition des patients en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique présenté



12.2.3. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE SYNDROME HEMORRAGIQUE PRESENTE :

Sur les 54 patients ayant présenté un syndrome hémorragique, on a noté comme type de syndrome hémorragique :

- Hémorragie sous conjonctivale : 1 Cas ;
- Cutané (Ecchymose) : 27 Cas ;
- Hémorragie cutanéomuqueuse : 12 Cas ;
- Bulle endo buccale : 3 Cas ;
- Gingivorragie : 3 Cas ;
- Epistaxis : 3 Cas ;
- Ménométrorragie : 5 Cas.

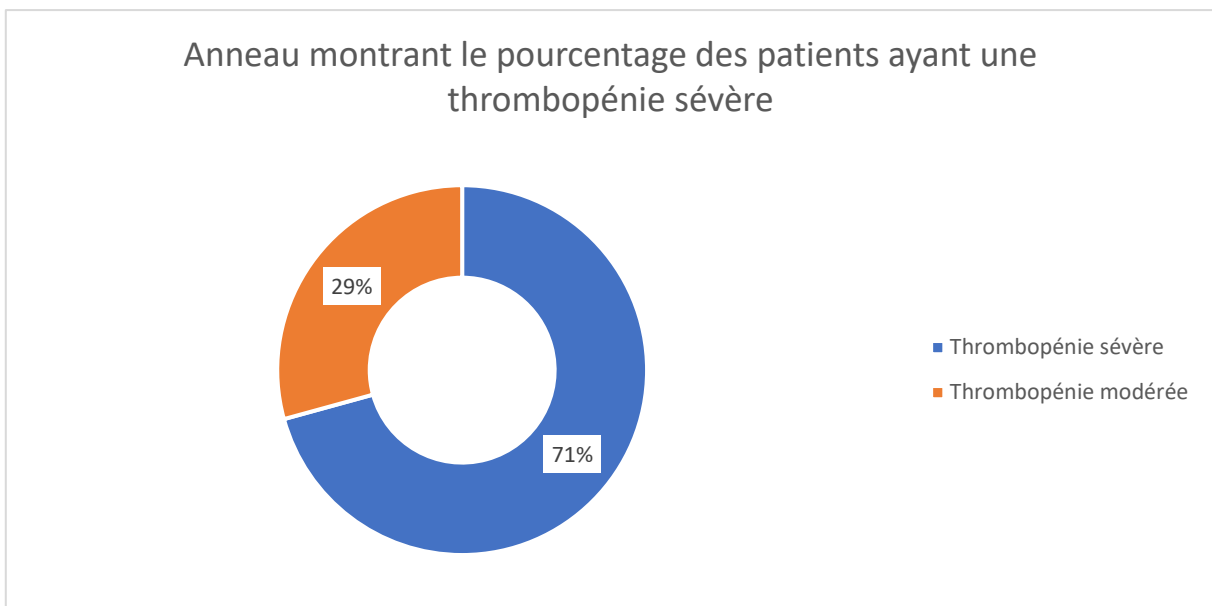
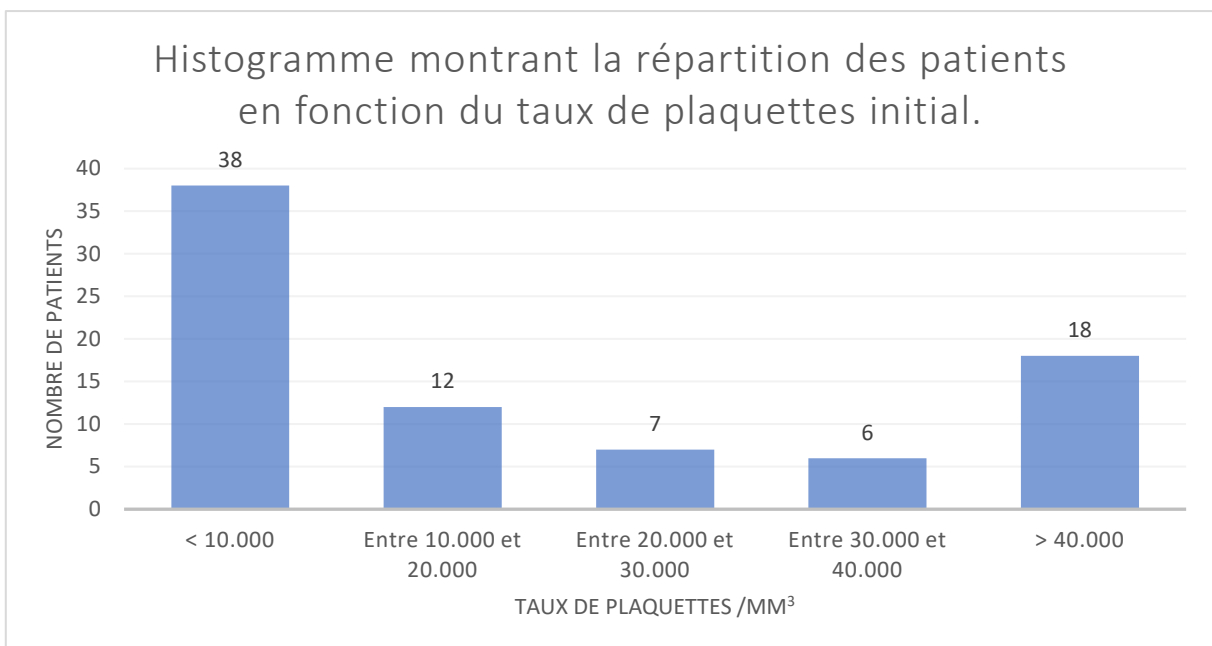


12.2.4. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TAUX DE PLAQUETTES INITIAL :

Le taux de plaquettes initial de notre échantillon varie de 0 à 140.000plq/mm³

- On note par ailleurs 71% de thrombopénie sévère < 30.000plq/mm³ parmi les patients.

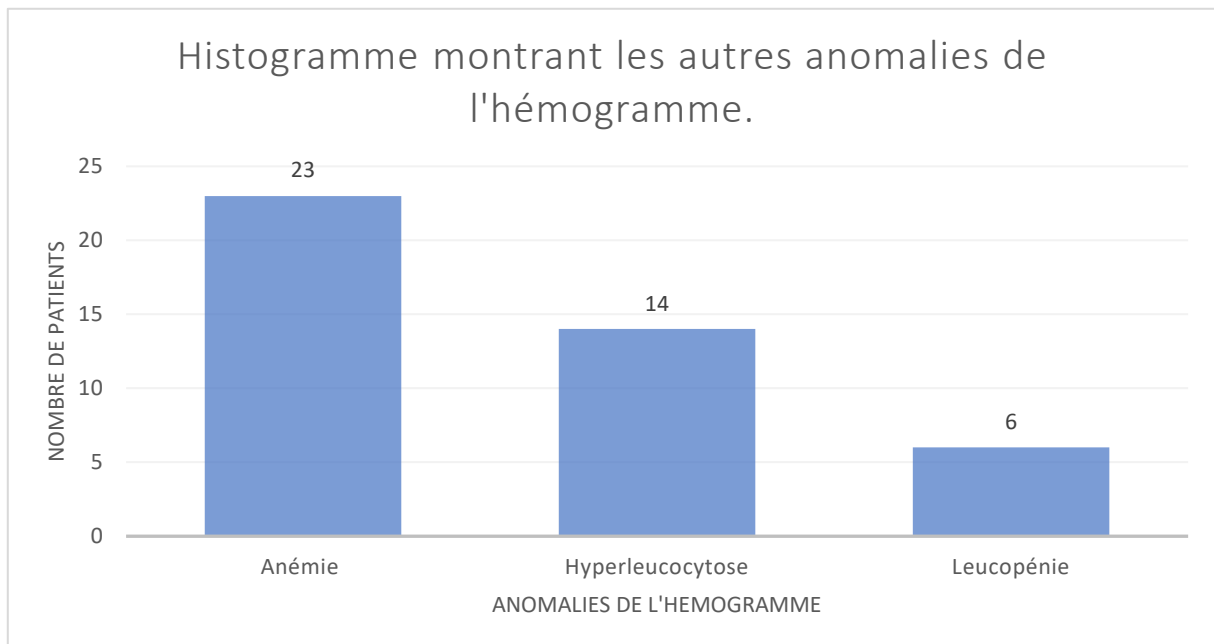
Type	Thrombopénie sévère			Thrombopénie modérée	
	<10.000	Entre 10.000 et 20.000	Entre 20.000 et 30.000	Entre 30.000 et 40.000	> 40.000
Taux de plaquettes /mm ³					
Nombre de patients	38	13	7	6	18
%		71%		29%	



12.2.5. AUTRES ANOMALIES DE L'HEMOGRAMME :

On note également :

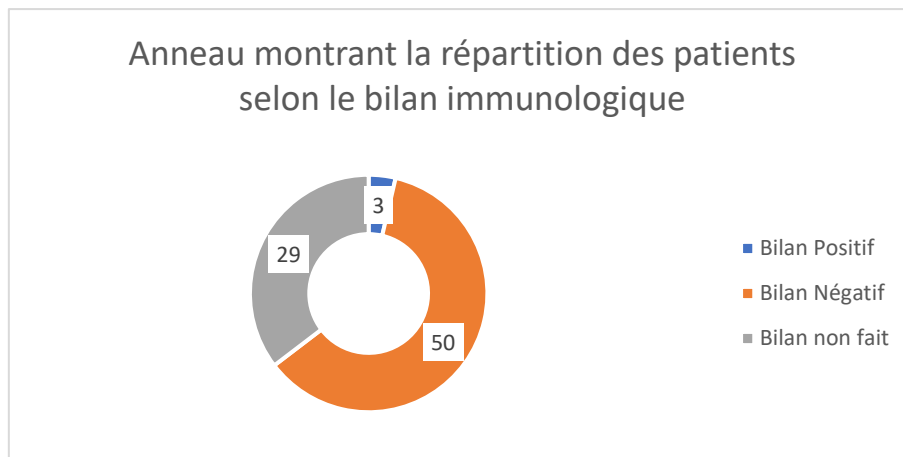
- 23 cas d'anémie ;
- 14 cas d'hyperleucocytose ;
- 6 cas de leucopénie.



12.2.6. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE BILAN IMMUNOLOGIQUE :

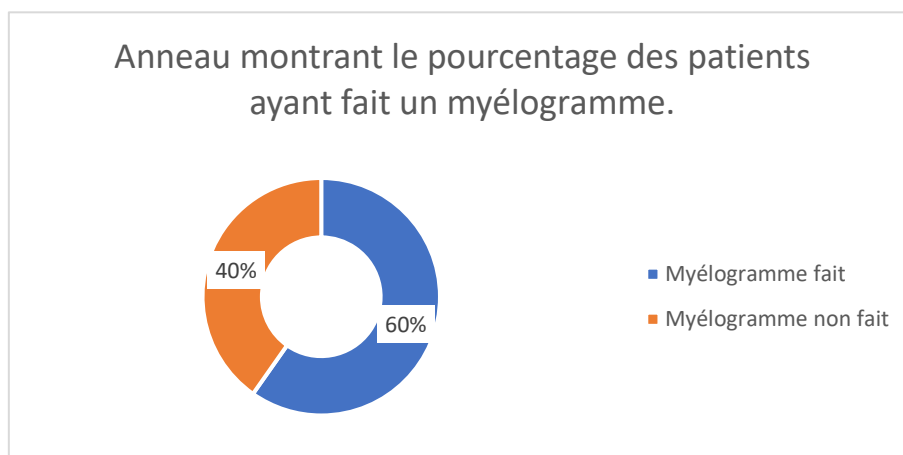
Selon la négativité ou la positivité du bilan immunologique, on a noté :

- Bilan Négatif : 50 Cas ;
- Bilan Positif : 3 Cas ;
- Bilan non fait : 29 Cas.



12.2.7. POURCENTAGE DES PATIENTS AYANT FAIT UN MYÉLOGRAMME :

- Myélogramme fait : 49 patients soit 60% ;
- Myélogramme non fait : 33 patients soit 40%.



12.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

12.3.1. TRAITEMENT DE 1^{ère} LIGNE :

Sur notre échantillon, on note 74 patients ayant bénéficié d'un traitement de 1^{ère} ligne représentant 90% et 8 patients en abstention thérapeutique c'est-à-dire 10%.

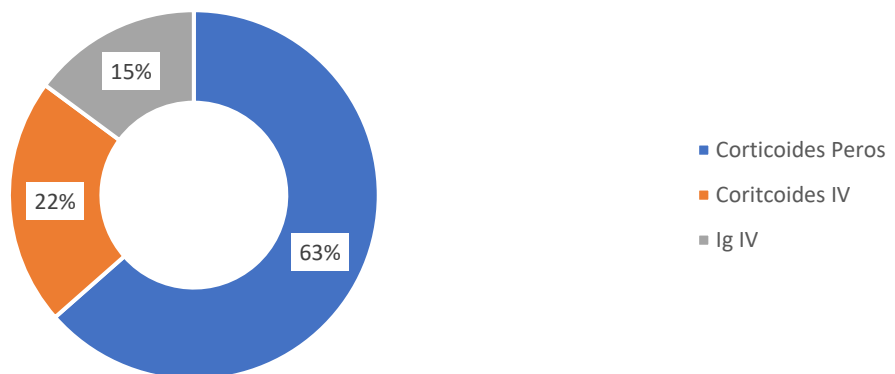
Anneau montrant les pourcentages des patients ayant reçu le traitement de 1^{ère} ligne.



12.3.1.1. TYPES DE TRAITEMENT :

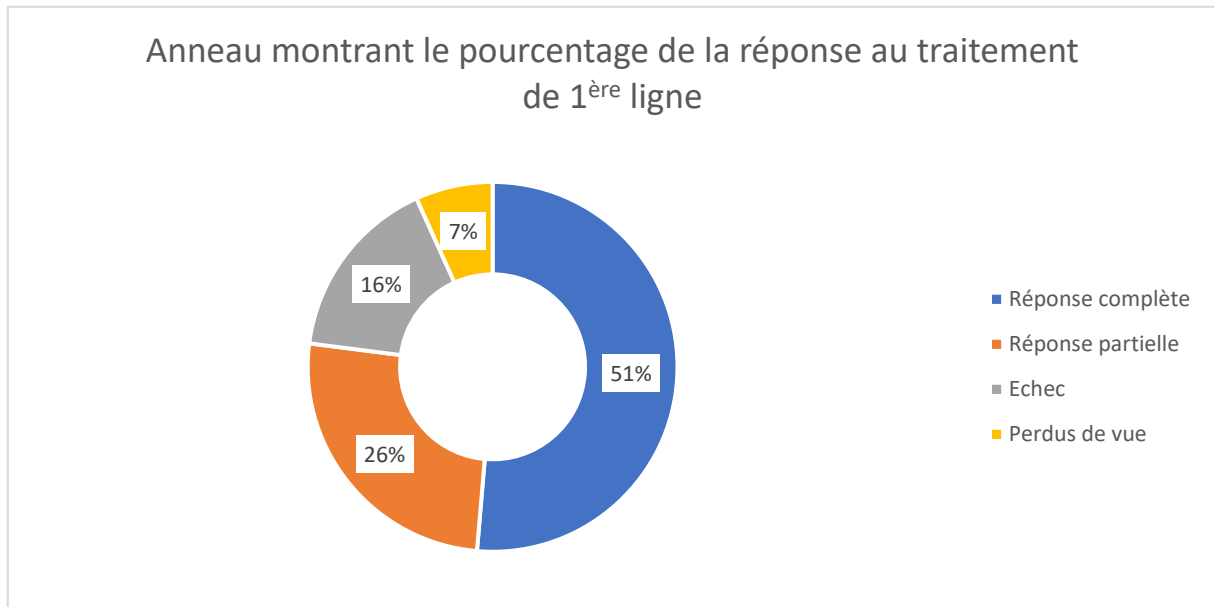
- Corticoïdes peros : 47 Patients, soit 63% ;
- Corticoïdes IV : 16 Patients, soit 22% ;
- Ig IV : 11 Patients, soit 15%.

Anneau montrant les pourcentages des types de traitements reçus en 1^{ère} ligne.



12.3.1.2. REPONSE AU TRAITEMENT :

<i>Réponse au traitement</i>	<i>R. Complète</i>	<i>R. Partielle</i>	<i>Echec</i>	<i>Perdus de vue</i>
<i>Nombre de patients</i>	38	19	12	5
<i>%</i>	51%	26%	16%	7%



12.3.1.3. DUREE DE REMISSION :

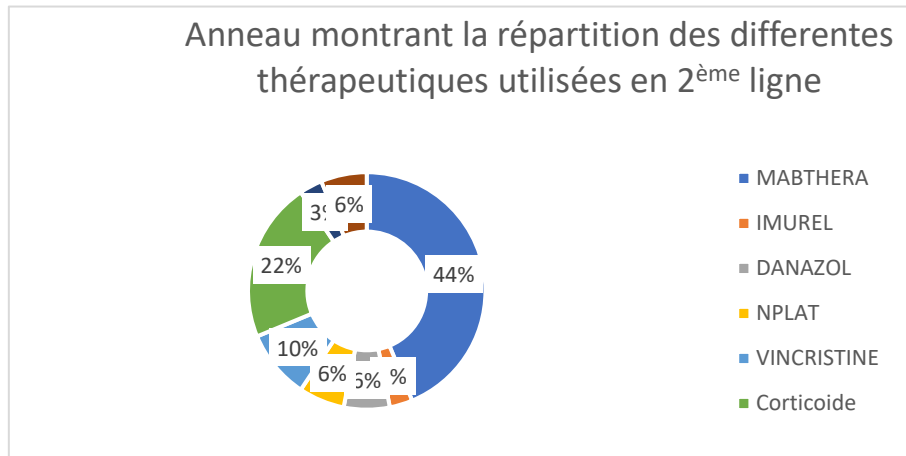
Sur notre échantillon de 74 patients ayant reçu un traitement de 1^{ère} ligne avec rémission complète, on note 32 patients qui ont rechuté dans un délai allant de 1 mois jusqu'à 8ans et 2 mois avec une moyenne de 21 mois pour l'ensemble des patients.

12.3.2. TRAITEMENT DE 2^{ème} LIGNE :

On note 32 patients ayant bénéficié d'une 2^{ème} lignée thérapeutique (à cause de l'échec du traitement de 1ere ligne ou rechute)

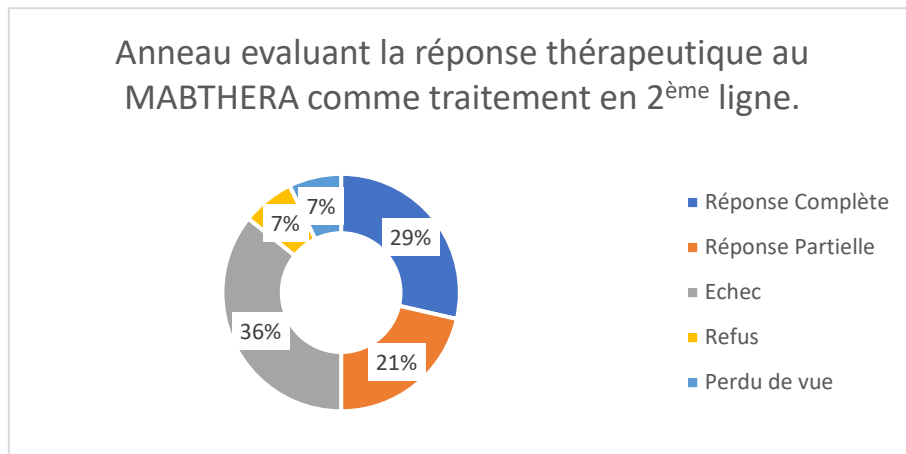
12.3.2.1. TYPES DE TRAITEMENT :

- MABTHERA : 14 Patients soit 44%.
- Autres molécules : 16 Patients soit 50%.
- Splénectomie : 2 Patients soit 6%.



12.3.2.2. EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE AU MABTHERA (Rituximab) :

Réponse au traitement	R. Complète	R. Partielle	Echec	Refus	Perdus de vue
Nombre de patients	4	3	5	1	1
%	29%	21%	36%	7%	7%



12.3.2.3. DUREE DE REMISSION :

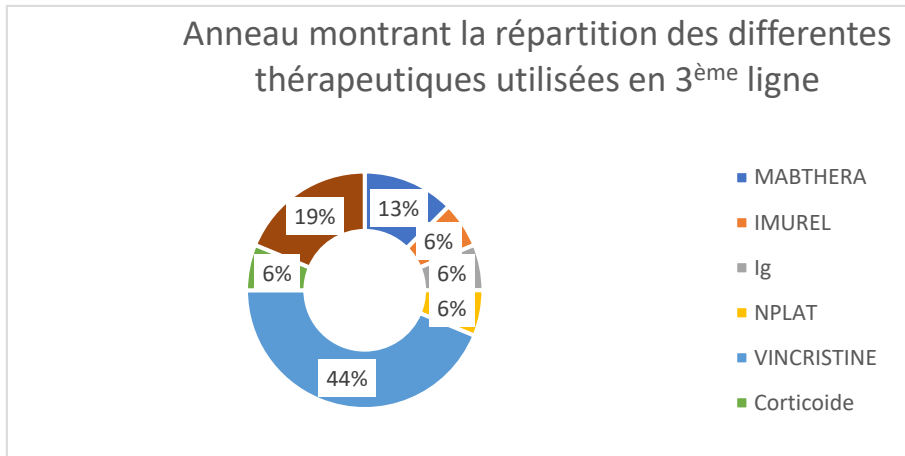
En ce qui concerne le traitement de 2^{ème} ligne le délai de rechute pour les 32 patients traités s'étend entre 14 jours et 1 mois avec une moyenne de 25 jours pour l'ensemble de cette population.

12.3.3. TRAITEMENT DE 3^{ème} LIGNE :

On note 16 patients ayant bénéficié d'un traitement de 3^{ème} ligne

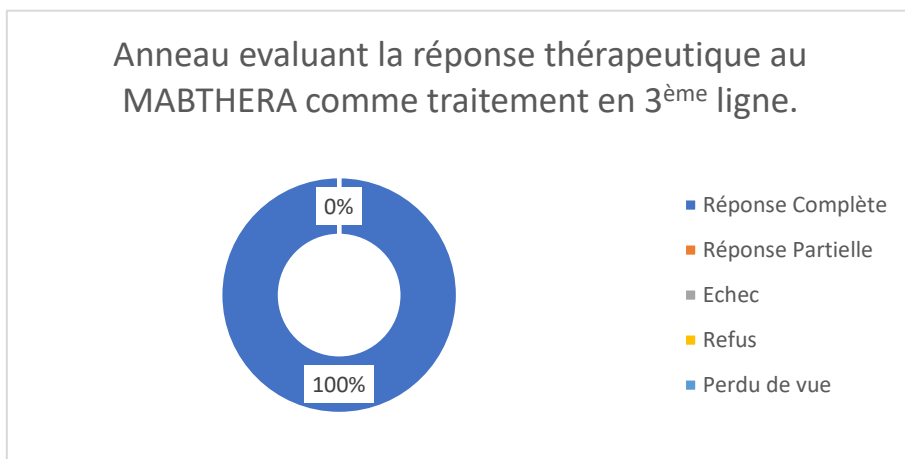
12.3.3.1. TYPES DE TRAITEMENT :

- MABTHERA : 2 soit 13%.
- Autres molécules : 11 soit 68%.
- Splénectomie : 3 Patients soit 19%.



12.3.3.2. EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE AU MABTHERA (Rituximab) :

Réponse au traitement	R. Complète	R. Partielle	Echec	Refus	Perdus de vue
Nombre de patients	2	0	0	0	0
%	100%	0%	0%	0%	0%



12.3.3.3. DUREE DE REMISSION :

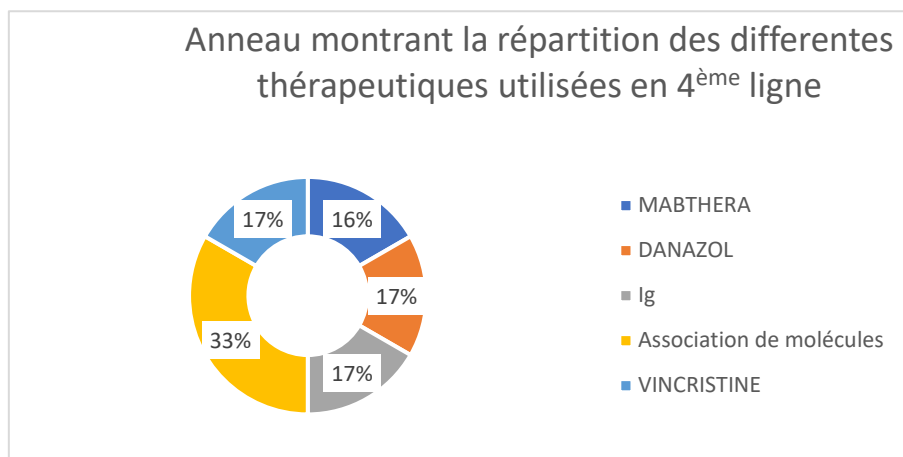
En ce qui concerne le traitement de 3^{ème} ligne le délai de rechute pour les 16 patients traités s'étend entre 11 jours et 6 mois avec une moyenne de 78 jours pour l'ensemble de cette population.

12.3.4. TRAITEMENT DE 4^{ème} LIGNE :

On note 06 patients ayant bénéficié d'un traitement de 4^{ème} ligne

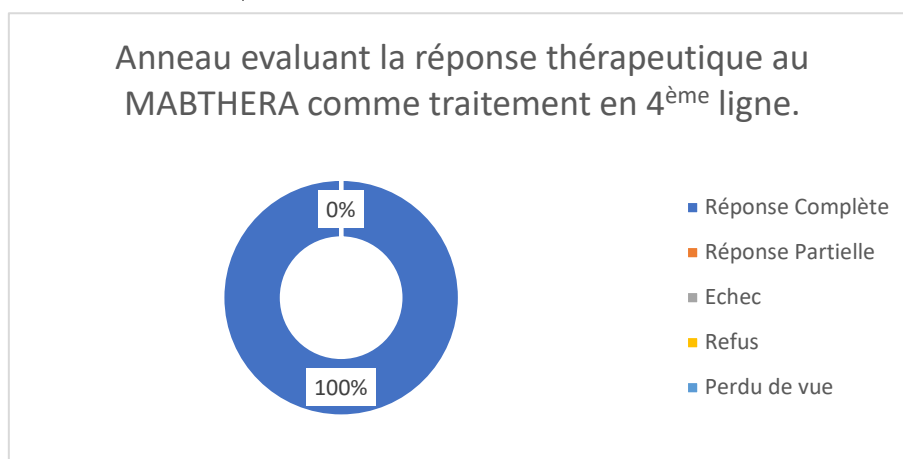
12.3.4.1. TYPES DE TRAITEMENT :

- MABTHERA : 1 Patient soit 16%.
- Autres molécules : 5 Patients soit 84%.
- Splénectomie : 0.



12.3.4.2. EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE AU MABTHERA (Rituximab) :

Réponse au traitement	R. Complète	R. Partielle	Echec	Refus	Perdus de vue
Nombre de patients	1	0	0	0	0
%	100%	0%	0%	0%	0%



12.4. EFFETS SECONDAIRES DU MABTHERA :

01 patiente a rapporté la notion d'infections ORL à répétitions avec une fragilité dentaire dus à l'utilisation de cette molécule.

13. DISCUSSION :

Dans notre étude, nous avons noté une atteinte à prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H) de 4/1. Ceci concorde avec ce qui est communément rapporté dans la littérature, où le PTI est une pathologie qui touche les deux sexes avec une prédominance féminine.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 43 ans. Ce moyen est identique dans la série de Marrakech où une étude rétrospective portant des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique pris en charge dans le service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 9 ans allant de Janvier 2008 à Décembre 2016 ; Dans la littérature, il est de 56 ans.

Les sujets dont l'âge se situe entre 21 et 30 ans ont été les plus touchés dans notre étude, dans la série de Marrakech il est entre 40 et 60 ans. Dans la littérature, les tranches d'âge les plus touchés sont celles de plus de 60 ans et la tranche d'âge entre 1 et 5 ans

Dans notre étude, le mode de révélation de la maladie était le syndrome hémorragique chez 64%. Il a été retrouvé chez 78,26% des patients dans la série de Marrakech. Dans la littérature la fréquence du syndrome hémorragique au diagnostic varie vaguement entre 28% et 84%.

Dans notre étude, 90% de nos patients ont été traités par corticostéroïdes en 1^{ère} intention, dans la série de Marrakech tous les patients ont été traités par CTC en 1^{ère} intention.

Une réponse est survenue chez 77%. Il s'agit d'une réponse complète chez 51% des cas, et d'une réponse partielle chez 26% des cas. Dans la série de Marrakech une réponse complète chez 87% avec 35RC et 52RP. Dans la littérature, la corticothérapie permet une normalisation du chiffre des plaquettes dans 60% des cas.

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

Le Rituximab a été utilisé chez 44% de nos patients comme traitement de 2^{ème} ligne et à 22% dans la série de Marrakech

Une étude rétrospective observationnelle, descriptive réalisée sur des patients diagnostiqués PTI et leur prise en charge dans l'ensemble du CHU de Bordeaux. De 2010 à 2015

Ainsi, une plus importante utilisation des immunoglobulines polyvalentes en première ligne a été observé surtout chez l'enfant et une utilisation préférentielle du rituximab et des agonistes de la TPO chez les sujets âgés. Les adultes plus jeunes présentaient une moins bonne réponse thérapeutique. Les sujets les plus âgés avaient un score hémorragique plus élevé, ont des moëlles plus pauvres et présentaient plus souvent une dysmégacaryopoïèse. Enfin, ils évoluaient moins vers la chronicité que les autres groupes d'adultes.

Ainsi, les patients âgés plus de 75 ans présentaient des tableaux plus sévères que dans les autres tranches d'âge.

14. CONCLUSION :

Le PTI est une affection réputée bénigne avec possibilité de rémission spontanée. Malgré son caractère bénin, le PTI reste une maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité étaient le début insidieux de la maladie, les antécédents hémorragiques personnels et l'échec d'une abstention thérapeutique initiale.

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

La principale manifestation clinique de PTI est le saignement cutanéomuqueux.

15. BIBLIOGRAPHIE :

- Tarik Chaara. Caractéristiques du Purpura Thrombopénique Immunologique selon l'âge. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01649823
- PNDS, PTI de l'enfant et de l'adulte, mai 2017
- CARNIEL A. Place des nouvelles molécules dans la prise en charge thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique [Thèse de doctorat]. Nancy (FR) : Université de LORRAINE ; 2013