

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia



Faculté de Médecine
Département de Médecine



THESE

Pour l'Obtention de Doctorat en Sciences Médicales

**Caractéristiques et devenir des thrombopénies
Immunes primaires de l'adulte (TIP)
nouvellement diagnostiquées au CHU de Bejaia**

Soutenue par

Docteur Zahia BRAHIMI

Maître Assistante en hématologie CHU de Bejaia

Le 15 décembre 2024

Directeur de Thèse

Pr LAKHDARI Nordine service d'hématologie CHU de Bejaia

Membres du Jury

Président	Pr RAMAOUN Mohamed	Faculté de Médecine de Blida
Rapporteur	Pr LAKHDARI Nordine	Faculté de Médecine de Bejaia
Examineur	Pr NEKKAL Salim	Faculté de Médecine d'Alger
Examineur	Pr HAMOUDA Hakim	Faculté de Médecine de Sétif
Examineur	Pr OUAÏL Djamel Eddine	Faculté de Médecine de Bejaia

Année universitaire 2024/2025.

DÉDICACE

A la mémoire de mon père, mes frères et beau père, j'aurais aimé que vous soyez parmi nous pour partager ma réussite et progression, mais le destin en a décidé autrement.

Mon père, ta sagesse et ta force m'accompagnent dans chaque pas que je fais.

Malek, ton soutien inoubliable dans mes études m'a propulsée à cette étape.

Zahir, je n'oublierai jamais ton sourire.

Khali Ali, tu as remplacé mon père pendant un moment puis tu es aussi parti...Ta sagesse illumine toujours mon chemin.

Cette thèse est pour vous, en mémoire de tous vos sacrifices.

Je vous porterai toujours dans mon cœur.

Que dieu vous accorde sa miséricorde.

A **ma douce maman**, aucun hommage ne pourra exprimer le respect, la gratitude que je porte pour toi. Sans toi, je ne serai jamais arrivée jusque-là.

Ton amour, tes sacrifices, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

Que dieu te garde pour moi et te procure longue vie et santé.

REMERCIEMENTS

Je n'aurais jamais pu réaliser ce travail ni franchir cette période de ma carrière sans l'aide d'un grand nombre de personnes, Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes qui m'ont encouragée et soutenue.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude à mon directeur de thèse, le **Professeur Lakhdari Nordine**, pour son encadrement, sa patience, sa disponibilité tout au long de ce travail et ses conseils qui ont contribué à l'aboutissement de ce projet. Recevez, Monsieur, mes sincères remerciements.

Merci aux membres du Jury d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Au président du Jury, **Professeur Ramaoun Mohamed**, vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect. Mes premiers pas en hématologie ont été guidés par vous, c'est avec vous que j'ai appris à reconnaître les cellules et aboutir à un diagnostic. Je vous remercie pour votre enseignement et votre rigueur pédagogique durant mon résidanat. Veuillez accepter, cher maître, mon estime et mon profond respect.

Au **Professeur Nekkhal Salim**, je suis contente et honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Je tiens à vous remercier vivement et chaleureusement. Merci pour votre encadrement durant mon résidanat et vos encouragements. Durant mes périodes de doute vous étiez là à me booster en me disant « tu es faite pour l'hématologie, continue ainsi! », ce jour là sera gravé dans ma mémoire et le mérite vous revient aujourd'hui si j'ai pu arriver jusque- là.

Au **Professeur Hamouda Hakim**, je suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et d'avoir consacré du temps à sa lecture.

Veuillez trouvez ici l'expression de mes profonds remerciements.

Au **Professeur Ouail Djamel Eddine**, votre rigueur scientifique m'a toujours servi d'exemple, vous me faites honneur de juger mon travail, recevez ici mes respects et remerciements.

Je voudrai également remercier toute l'équipe d'hématologie du CHU Béni Messous.

Des remerciements particuliers pour celle que j'ai toujours considérée comme une deuxième mère, **Professeure Kerrar**, merci pour votre soutien et votre affection. A **Hadjira** qui était là à m'encourager et me à soutenir.

A **Malha**, sans ton aide précieuse, je n'aurais jamais pu accomplir ce travail.

Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral, notamment aux docteurs **Touati, Takka, Ouamrane, Tabet, Djouadi, Baouche, ainsi que tous les résidents**, sans oublier l'équipe **paramédicale et administrative** : Samira, Tina, Hawa, Sonia, Fouzia, Samia, Samra, Djamilia et tous les autres.

Ma reconnaissance va également à mon **cher mari** : merci pour ton amour, ta tendresse et l'aide précieuse que tu m'apportes. Merci d'être là, de m'avoir épaulée et réconfortée dans les moments difficiles.

À mes enfants, mes lumières du jour : **Yani et Thamila**, que dieu vous garde et vous bénisse.

À ma chère **belle-mère et tante**, merci pour tes prières et ton soutien.

À **mon cher frère** et à **mes tendres sœurs**, je vous souhaite beaucoup de bonheur.

À mes oncles, nièces, neveux, ainsi qu'à toute ma famille et ma belle-famille.

À tous mes malades, je vous souhaite un prompt rétablissement.

À tous mes **enseignant(e)s** que j'ai eus depuis ma scolarisation.

À toutes les personnes qui, dans l'ombre, ont contribué à la réalisation de mon travail.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des iconographies

Chapitre I : Introduction et problématique	1
Chapitre II : Partie théorique	4
I. Définition - Généralités	5
II. Epidémiologie	6
III. Historique	9
IV. Physiopathologie	11
IV.1. Mégacaryopoïèse et cycle de vie des plaquettes	11
IV.2. Mécanismes physiopathologiques de la TIP.....	12
IV.2.1. Destruction périphérique des plaquettes.....	12
IV.2.1.1. Réponse humorale et anticorps antiplaquettaires	12
IV.2.1.2. Destruction des plaquettes par les macrophages spléniques.....	14
IV.2.1.3. Rôle de l'immunité cellulaire et implication des lymphocytes T.....	15
IV.2.1.4. Dysrégulation de la réponse immunitaire.....	15
IV.2.2. Défaut de production médullaire	16
IV.2.2.1. Origine immunologique	16
IV.2.2.2. Stimulation médullaire insuffisante	16
IV.2.3. Facteurs environnementaux.....	17
IV.2.4. Prédisposition génétique.....	18
V. Diagnostic	19
V.1. Diagnostic clinique	19
V.1.1. Circonstances de découverte	19
V.1.2. Interrogatoire	20
V.1.3. Examen physique.....	21
V.1.4. Classification des manifestations hémorragiques	23
V.1.5. Evaluation du risque et de la gravité du syndrome hémorragique	25

V.2. Diagnostic para-clinique.....	26
V.2.1. Les examens systématiques	27
V.2.1.1. Hémogramme	27
V.2.1.2. Frottis sanguin.....	28
V.2.1.3. Bilan d'hémostase	28
V.2.1.4. Electrophorèse des protéines sériques	28
V.2.1.5. Sérologie HIV et hépatite B et C	29
V.2.1.6. Bilan hépatique	29
V.2.1.7. Les anticorps antinucléaires	29
V.2.1.8. Exploration de la fonction thyroïdienne	30
V.2.1.9. Groupage sanguin et agglutinines irrégulières (RAI)	30
V.2.1.10. Autres examens biologiques	30
V.2.2. Examens en fonction du contexte	30
V.2.2.1. Myélogramme	30
V.2.2.2. La recherche d'anticorps anti phospholipides ..	31
V.2.2.3. Recherche d'antigène d'helicobacter pylori (HP).....	31
V.2.2.4. Echographie et doppler abdominal.....	32
V.2.2.5. Dosage des anticorps anti plaquettes	32
V.2.2.6. Étude de la durée de vie des plaquettes	32
V.2.2.7. Autres examens.....	33
V.2.3. Examens inutiles	33
V.3. Diagnostic différentiel.....	34
V.3.1. Les fausses thrombopénies à l'EDTA	34
V.3.2. Les autres causes de thrombopénies	34
V.3.2.1. Les thrombopénies centrales	34
V.3.2.2. Les thrombopénies périphériques	34
V.3.2.2.1. Les thrombopénies par consommation	34
V.3.2.2.2. Les thrombopénies liées à une anomalie de répartition	35
V.3.2.2.3. Thrombopénie liée à l'Héparine	35
V.3.2.2.4. Les thrombopénies immunologiques secondaires	35
V.3.3. Les purpuras vasculaires.....	36
V.3.4. Les purpuras thrombopathiques	37
V.3.4.1. Thrombopathies constitutionnelles	37
V.3.4.2. Thrombopathies acquises	37
VI. Formes cliniques	37
VI.1. Formes selon le terrain	37
VI.1.1. TIP de l'enfant	37
VI.1.2. Forme du sujet âgé.....	38

VI.1.3. La thrombopénie immune de la femme enceinte	38
VI.2. Formes évolutives	39
VI.3. Formes selon la gravité	39
VII. Pronostic	40
VIII. Traitement	42
VIII.1. Les objectifs du traitement	42
VIII.2. Critères de réponse au traitement	43
VIII.3. Les moyens thérapeutiques	44
VIII.3.1. La Corticothérapie	44
VIII.3.1.1. La prédnisone	45
VIII.3.1.2. La dexaméthasone	45
VIII.3.1.3. La methylprednisolone en bolus	46
VIII.3.2. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	46
VIII.3.3. Immunoglobulines polyclonales anti rhésus (D) d'origine humaine	47
VIII.3.4. La splénectomie	48
VIII.3.5. Anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab)	50
VIII.3.6. Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine : Romiplostim et Eltrombopag	53
VIII.3.7. La Dapsone	55
VIII.3.8. Le Danazol	56
VIII.3.9. Les immunosuppresseurs	56
VIII.3.9.1. Azathioprine	56
VIII.3.9.2. Alcaloïdes de la pervenche	57
VIII.3.9.3. Cyclophosphamide	57
VIII.3.9.4. La ciclosporine A	57
VIII.3.9.5. Mycophenolate Mofetil (MMF)	57
VIII.3.10. Les transfusions de plaquettes	58
VIII.3.11. Eradication de l'Hélicobacter pylori	58
VIII.3.12. Transfusion du facteur VII recombinant	58
VIII.3.13. Traitements adjuvants	58
VIII.3.13.1. L'acide tranexamique	58
VIII.3.13.2. Acétate de desmopressine	58
VIII.3.14. Mesures générales et éducation thérapeutique du patient (ETP)	59
VIII.3.15. Perspectives thérapeutiques	59
VIII.3.15.1. Inhibition de la phagocytose	59
VIII.3.15.1.1. Fostamatinib	59
VIII.3.15.1.2. Inhibiteurs de BTK	60
VIII.3.15.2. Inhibition du récepteur néonatal de la portion Fc des immunoglobulines (FcRn)	60

VIII.3.15.3. Thérapies ciblant les lymphocytes B et les plasmocytes	61
VIII.3.15.4. Thérapies ciblant les lymphocytes T	61
VIII.3.15.5. Inhibition de la voie classique du complément	62
VIII.3.15.6. Amélioration de la thrombopoïèse	62
VIII.4. Indications thérapeutiques	63
VIII.4.1. Abstention et surveillance clinique et biologique	63
VIII.4.2. Indication du traitement au cours de la TIP	63
VIII.4.2.1. Traitement des urgences hémorragiques ..	63
VIII.4.2.1.1. Indications d'hospitalisation ..	63
VIII.4.2.1.2. Traitement d'urgence ..	63
VIII.4.2.2. Traitement de première ligne ..	64
VIII.4.2.3. Traitements de seconde et de troisième ligne	65
VIII.4.2.4. Traitement de la TIP réfractaire	67
VIII.4.2.5. Traitement de la TIP au cours de la grossesse ..	67
VIII.4.2.6. Taux de plaquettes et risque hémorragique	68
VIII.4.2.7. Amélioration de la qualité de vie	70
Chapitre III : Partie pratique	72
I. Introduction	72
II. Objectifs	73
II.1. Objectif principal ..	73
II.2. Objectifs secondaires	73
III. Patients et méthodes	73
III.1.Type et durée de l'étude	73
III.2. Population d'étude	73
III.2.1. Echantillon ..	74
III.2.2 Critères d'inclusion ..	74
III.2.3. Critères de non inclusion ..	74
III.3. Méthodes	74
IV. Analyse statistique	80
V. Résultats	82
V.1. Recrutement.....	82
V.2. Caractéristiques épidémiologiques des patients	82

V.2.1. Répartition des patients selon le sexe	82
V.2.2. Répartition des patients selon l'âge	82
V.2.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe	83
V.2.4. Répartition des patients selon l'activité professionnelle	84
V.2.5. Lieu de résidence	85
V.3. Etude des antécédents	86
V.3.1. Antécédents personnels	86
V.3.1.1. Antécédents personnels pathologiques	86
V.3.1.2. Prise de toxique	87
V.3.1.3. Infection récente	87
V.3.2. Antécédents familiaux	87
V.4. Caractéristiques cliniques des patients	87
V.4.1. Circonstances de découverte	87
V.4.2. Délai de diagnostic	88
V.4.3. Les caractéristiques cliniques	89
V.4.3.1. Le syndrome hémorragique	89
V.4.3.1.1. Type et localisation	89
V.4.3.1.2. Répartition des patients selon le syndrome hémorragique et le sexe	91
V.4.3.1.3. Répartition des patients selon le syndrome hémorragique et l'âge	91
V.4.3.1.4. Syndrome hémorragique selon le sexe et l'âge	92
V.4.3.2. Score hémorragique au diagnostic	93
V.4.3.2.1. Le score hémorragique et l'âge	93
V.4.3.2.2. Le score hémorragique et le sexe	94
V.4.3.2.3. Répartition des patients selon le score hémorragique, l'âge et le sexe	95
V.4.3.3. La forme clinique OMS	95
V.4.3.3.1. Forme clinique et âge	96
V.4.3.3.2. Forme clinique et sexe	97
V.4.3.3.3. Forme clinique OMS et score de Khellaf	97
V.4.3.4. Syndrome tumoral	97
V.4.3.5. Le syndrome infectieux	97
V.4.3.6. Autres signes	97
V.5. Les caractéristiques biologiques	98
V.5.1. L'hémogramme	98

V.5.1.1. Le taux de plaquettes au diagnostic	98
V.5.1.1.1. Taux de plaquettes en fonction du sexe	99
V.5.1.1.2. Taux de plaquettes en fonction de l'âge	100
V.5.1.2. Taux d'hémoglobine	100
V.5.1.2.1. Taux d'hémoglobine et sexe	101
V.5.1.2.2. Taux d'Hémoglobine et âge	102
V.5.1.2.3. Caractéristiques des patients anémiques	102
V.5.1.3. Le taux de globules blancs (GB)	103
V.5.2. Résultats du frottis sanguin	104
V.5.3. Les données du myélogramme	104
V.5.4. Les autres paramètres biologiques	105
V.6. L'endoscopie digestive (FOGD)	107
V.7. Les données radiologiques	107
V.8. Traitement	108
V.8.1. Abstention Thérapeutique	109
V.8.1.1. Caractéristiques des patients en abstention thérapeutique	109
) Age et sexe	109
) Score hémorragique	109
) La forme clinique	109
) Taux de plaquettes	110
V.8.2. Traitement au diagnostic	112
V.8.2.1. Caractéristiques des patients traités au diagnostic	112
) Age et sexe	112
) Score hémorragique	112
) Formes cliniques	112
) Taux de plaquettes	112
V.8.3. Evaluation des traitements	113
V.8.3.1. Type de traitement de première ligne	113
V.8.3.1.1. Les corticoïdes	114
V.8.3.1.1.1. Evaluation de l'ensemble des patients traités par corticothérapie orale (CO)	115
➤ Evaluation à J 21	115
➤ Profil évolutif aux différents temps du traitement corticoïde (CO)	118
V.8.3.1.1.2. Evaluation des patients traités par des bolus de corticoïdes	119
V.8.3.1.1.3. Evaluation des patients traités par la Dexamethasone per os	120

V.8.3.1.1.4. Profil évolutif selon la corticothérapie reçue en 1 ^{ère} intention	120
V.8.3.1.2. Les Immunoglobulines (IgIV)	121
V.8.3.2. Evaluation de traitement de première ligne	121
V.8.4. Les rechutes	122
V.8.4.1. Délai de rechute	122
V.8.4.2. Rechute et âge	122
V.8.4.3. Rechute en fonction du score hémorragique et la forme clinique	122
V.8.4.4. Rechute en fonction du taux de plaquettes au diagnostic	123
V.8.4.5. Traitement des rechutes	123
V.8.5. Traitement de deuxième ou troisième ligne	123
V.8.5.1. Rituximab	124
V.8.5.2. Danazol	125
V.8.5.3. Agonistes des récepteurs de TPO.....	125
V.8.5.4. Splénectomie	125
V.8.6. Complications liées aux traitements	126
V.9. Devenir des patients	127
V.9.1. Statut des patients suivis ..	127
V.9.2. Evénements	127
V.10. Facteurs prédictifs de chronicité	127
V.10.1. Analyse univariée des facteurs prédictifs de chronicité	128
V.10.2. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de chronicité	130
V.11. Survie globale.....	130
Discussion	132
Conclusion	155
Recommandations	157
Bibliographie	159
Annexes	185
Résumé	193

Abstract 194

..... 195

Liste des abréviations

AC	Anticorps
AAN	Anticorps Antinucléaires
ANA	Antinuclear Anticorps
APL	Anticorps Antiphospholipides
Ag	Antigène
AHAI	Anémie Hémolytique AutoImmune
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARTPO	Agonistes des Recepteurs de la TPO
ASH	American Society of Hematology
ADCC	Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
ANOVA	Analysis of Variance
ARN	Acide Ribo Nucleique
ACTH	Adreno Cortico Tropic Hormone
BAFF	Bcell Activator Factor of TNF Family
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
CAC	Centre Anti Cancer
CagA	cytotoxin associated gene A
CARMEN	Cytopénies Auto-immunes Registre Midi-pyrénée
CD	Corticodépendance
CDC	Cytotoxicité dépendante du complément
CFU - GEMM	Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Monocyte Megakaryocyte
CIVD	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CMV	Cytomégalovirus
CO	Corticothérapie Orale
CTC	Corticoïdes
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigène
CPS	Culot Plaquettaire Standard
CTL	Lymphocyte T Cytotoxic
DICV	Déficit Immunitaire Commun Variable
EBV	Epstein Bar Virus
elt	Elément
EPO	Erythropoïétine
EPP	Electrophorèse des protéines
ETP	Education Thérapeutique
FOGD	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
FcRn	Récepteur Fc néonatal
GB	Globule Blanc
G/L	Giga/Litre
GP	Glycoprotéine
GM - CSF	Granocyte Monocyte Cell Stem Factor
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Hépatite B Virale
Hb	Hémoglobine
hbts	habitants
HP	Hélicobacter Pylori
HTA	Hyper Tension Artérielle
HTP	Hyper Tension Portale
HLA	Humain Leucocyte Antigen
HIC	Hémorragie Intra Crânienne
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC	Intervalle de Confiance
IgG	Immunoglobuline G
IgIV	Immuno Globuline Intra Veineuse
IL	Interleukine
INF	Interféron
IPP	Inhibiteur de Pompe à Proton
IWG	Inetrnational Working Group
ITP	Immun Thrombocyto Penia
IBLS	ITP Bleeding Score
LB	LymphocytesB
LEMP	Leuco Encephalite Multifocale Progressive
LES	Lupus érythémateux systémique

LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LS	Lupus Systémique
LT	Lymphocyte T
MAI	Maladie Auto-Immune
MAIPA	Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigen
MAT	Microangiopathie Thrombotique
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MK	Mégacaryocytes
MICA	Gène A associé au Complexe HLA
MMF	Mycophénolate Mofétil
MPL	Récepteur de thrombopoïtine
NK	Natural Killer
PPE	Purpura Pétéchial et Ecchymotique
PTAI	Purpura thrombopénique auto immun
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PDF	Produits de Dégradation du Fibrinogène
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RC	Réponse Complète
RG	Réponse Globale
ROR	Rougeole Oreillons Rubéole
RP	Réponse Partielle
SAPL	Syndrome des Anti PhosphoLipides
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SO	Stress Oxydatif
SMOG	Skin Mucosae Organe Gradation
Syk	Spleen tyrosine Kinase
TCA	Temps de Céphaline Activé
TDA	Test Direct à l'Anti globuline
TCD	Test de Coombs Direct
TG	Thrombopénie Gestationnelle
TH	T Helper
TIP	Thrombopénie Immune Primaire
Treg	T régulateurs
TP	Taux de Prothrombine
TPO	Thrombo Poïtine
TPO - R	Récepteur de la TPO
TSH	Thyroïd Stimulating Hormone
UK-ITP	United Kingdom Immune ThrombocytoPenia
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus d'Immunodéficiencce Humaine
VMP	Volume Plaquettaire Moyen

Liste des tableaux

Tableau 1 : Epidémiologie de la thrombopénie immunologique de l'adulte	7
Tableau 2 : Les médicaments impliqués dans le déclenchement d'une thrombopénie.	20
Tableau 3 : Définition des manifestations hémorragiques sur la base de l'examen physique.	24
Tableau 4 : Score hémorragique selon l'OMS et la terminologie commune.	25
Tableau 5 : Score hémorragique de M. Khellaf et al.	26
Tableau 6 : Examens à demander devant une TIP.	27
Tableau 7 : Thrombopénies immunologiques secondaires.	36
Tableau 8 : Classification OMS.	40
Tableau 9 : Facteurs influençant le choix de traitement de seconde ligne.	66
Tableau 10 : Chiffre de plaquettes et actes invasifs.	69
Tableau 11 : Recrutement par année.	82
Tableau 12 : répartition des patients selon les tranches d'âge.	83
Tableau 13 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.	84
Tableau 14 : Répartition des patients selon la profession.	85
Tableau 15 : Répartition des patients selon la résidence.	85
Tableau 16 : Récapitulatif des antécédents personnels pathologiques.	86
Tableau 17 : Répartition des patients selon le délai diagnostique.	88
Tableau 18 : Type et localisation du saignement.	90
Tableau 19 : Répartition des patients selon le syndrome hémorragique et le sexe.	91
Tableau 20 : Répartition du syndrome hémorragique en fonction des tranches d'âge.	91
Tableau 21 : répartition du syndrome hémorragique en fonction des tranches d'âge chez les hommes.	92
Tableau 22 : Répartition du syndrome hémorragique en fonction des tranches d'âge chez les femmes.	92
Tableau 23 : Répartition des patients selon le score de Khellaf en fonction des tranches d'âge.	94
Tableau 24 : Répartition des patients en fonction du score hémorragique et le sexe.	94
Tableau 25 : Score hémorragique en fonction de la tranche d'âge 60 ans et le sexe.	95
Tableau 26 : Répartition des patients en fonction des formes cliniques OMS.	95
Tableau 27 : Répartition des patients selon la forme clinique et les tranches d'âge.	96
Tableau 28 : Répartition des patients en fonction de la forme clinique et le sexe.	97
Tableau 29 : Répartition des patients selon le seuil de thrombopénie.	98
Tableau 30 : Taux de plaquettes selon le sexe	99
Tableau 31 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes et l'âge.	100
Tableau 32 : Répartition des patients selon le seuil de plaquettes 20 G/L et la limite d'âge 60 ans.	100
Tableau 33 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.	101
Tableau 34 : Répartition des patients en fonction de l'hémoglobine et le sexe.	101
Tableau 35 : Résultats du frottis sanguin.	104
Tableau 36 : Résultats du myélogramme.	105
Tableau 37 : Résultats du bilan immunologique.	106
Tableau 38 : Taux de plaquettes des patients en abstention thérapeutique.	110
Tableau 39 : Tableau regroupant les caractéristiques des patients en abstention.	111
Tableau 40 : Score hémorragique des patients traités au diagnostic.	112
Tableau 41 : Formes cliniques des patients traités au diagnostic.	112
Tableau 42 : Taux de plaquettes des patients traités au diagnostic.	113
Tableau 43 : type de traitement de première ligne.	113
Tableau 44 : Profil évolutif des patients à J 21 de corticoïdes.	115
Tableau 45 : Profil évolutif des patients à J 21 sous corticothérapie orale en fonction du sexe.	116
Tableau 46 : Evaluation à J 21 en fonction de l'âge.	116
Tableau 47 : Evaluation à J 21 en fonction de la limite d'âge 60 ans.	117
Tableau 48 : Evaluation à J 21 en fonction du score hémorragique.	117
Tableau 49 : Taux de plaquettes au traitement.	118
Tableau 50 : Profil évolutif des patients à J21 en fonction du seuil de la thrombopénie au diagnostic.	118

Tableau 51 : Réponse Thérapeutique à la CO aux différents temps.	118
Tableau 52 : Evolution de taux de plaquettes sous bolus de solumedrol.	119
Tableau 53 : Réponses sous bolus.	119
Tableau 54 : Profil évolutif sous Dexaméthasone PO.	120
Tableau 55 : Aspects évolutifs selon la forme de corticothérapie reçue.	120
Tableau 56 : Résultats des traitements de première ligne.	122
Tableau 57 : la rechute en fonction de l'âge.	122
Tableau 58 : Rechute en fonction du score hémorragique au diagnostic.	123
Tableau 59 : Rechute en fonction de seuil de la thrombopénie.	123
Tableau 60 : Evaluation des résultats du Rituximab aux différentes phases.	124
Tableau 61 : Complications de la corticothérapie.	126
Tableau 62 : Statut des patients suivis.	127
Tableau 63 : Evolution des patients selon la phase du PTI.	127
Tableau 64 : Analyse univariée : Facteurs non significatifs de risque d'évolution chronique.	128
Tableau 65 : Facteurs significatifs de risque d'évolution chronique.	129
Tableau 66 : Tableau récapitulatif des données épidémiologiques des différentes séries.	133
Tableau 67 : Tableau comparatif du mode de révélation entre les différentes séries.	135
Tableau 68 : Tableau comparatif du taux de syndrome hémorragique entre les différentes séries.	136
Tableau 69 : Tableau comparatif des caractéristiques du syndrome hémorragique entre les différentes séries.	137
Tableau 70 : Tableau comparatif de taux de plaquettes entre les différentes séries.	139
Tableau 71 : Tableau comparatif des résultats de la corticothérapie à J 21.	143
Tableau 72 : Tableau comparatif des résultats du Rituximab.	146
Tableau 73 : Tableau récapitulatif des résultats des différents traitements.	149

Liste des figures

Figure 1 : Régulation de la mégaryocytopoïèse par thrombopoïétine.....	12
Figure 2 : Physiopathologie de la TIP.....	14
Figure 3 : Résumé des différents mécanismes physiopathologiques de La TIP.....	17
Figure 4 : physiopathologie de la thrombopénie immunologique.....	19
Figure 5 : Réponses thérapeutiques au cours de la TIP.....	44
Figure 6 : La rate dans la pathogenèse de la TIP.....	50
Figure 7 : Mode d'action du Rituximab.....	52
Figure 8 : Mécanisme d'action de la TPO et des agonistes de TPO.....	55
Figure 9 : Mécanisme d'action de Fostamatinib.....	60
Figure 10 : Sites d'action des différents traitements.....	62
Figure 11 : Stratégie thérapeutique du TIP en fonction du score hémorragique de Khellaf.....	65
Figure 12 : Stratégie thérapeutique au cours de la TIP de l'adulte.....	69
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.....	82
Figure 14 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	83
Figure 15 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	84
Figure 16 : Répartition des patients selon le mode de découverte.....	87
Figure 17 : Circonstances de découverte selon l'âge au diagnostic.....	88
Figure 18 : Répartition des cas selon le type de syndrome hémorragique.....	90
Figure 19 : Répartition des patients selon le score hémorragique de Khellaf.....	93
Figure 20 : Répartition des patients selon le score hémorragique et les tranches d'âges.....	93
Figure 21 : Répartition des patients selon le score de Khellaf en fonction des tranches d'âge.....	94
Figure 22 : Répartition des patients en fonction de la forme clinique.....	96
Figure 23 : Répartition des patients selon le seuil de la thrombopénie.....	98
Figure 24 : Répartition des patients selon la numération plaquettaire et le sexe.....	99
Figure 25 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et le sexe.....	102
Figure 26 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une anémie.....	102
Figure 27 : Répartition des patients selon le taux de GB.....	103
Figure 28 : Algorithme thérapeutique de première ligne.....	108
Figure 29 : Score hémorragique des patients en abstention.....	109
Figure 30 : Formes cliniques des patients en abstention.....	109
Figure 31 : Type de traitement de 1 ^{ère} ligne.....	114
Figure 32 : Evolution des patients à J 21 sous corticoïdes.....	115
Figure 33 : Profil évolutif à j21 sous corticothérapie orale en fonction du score hémorragique.....	117
Figure 34 : Profil évolutif selon la corticothérapie reçue en 1 ^{ère} intention.....	121
Figure 35 : Récapitulatif des traitements.....	126
Figure 36 : Survie globale.....	130

Liste des iconographies

Image 1 : Purpura pétéchiial et ecchymotique.....	22
Image 2 : Vibices.....	22
Image 3 : Epistaxis.....	22
Image 4 : Bulles endo-buccales.....	22
Image 5 : Hémorragie rétinienne.....	22
Image 6 : Hémorragie intracrânienne.....	22

INTRODUCTION
ET
PROBLÉMATIQUE

Introduction et problématique :

La thrombopénie immune primaire (TIP), anciennement appelée « purpura thrombopénique idiopathique (PTI) », ou auto-immun (PTAI) est une thrombopénie acquise, définie comme une numération plaquettaire < 100 G/L, causée par une destruction immunitaire des plaquettes, en absence de toute autre cause sous-jacente et/ou de maladie associée. Par conséquent, le diagnostic de TIP est un diagnostic d'exclusion **(1)**.

C'est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte **(2)**. Son incidence annuelle est de 3,9/100 000 habitants et sa prévalence est entre 4,5 et 9,5/100 000 habitants **(3)**.

La TIP chez l'adulte est d'installation insidieuse et évolue généralement sur le mode chronique. Un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L, n'entraîne généralement pas de manifestations hémorragiques sauf en cas de comorbidités et de polymédication et la survie est superposable à celle de la population générale, par contre le risque hémorragique est accru si le taux de plaquettes est au dessous de 30 G/L **(4,5)**. Les saignements les plus graves sont habituellement observés lorsque les plaquettes sont inférieures à 10 G/L, surtout en cas d'âge très avancé et en particulier lorsque les patients sont exposés à un traitement anticoagulant **(6)**.

La mortalité globale reste faible, elle touche moins de 2 % des patients, mais augmente considérablement avec l'âge, notamment après 60 ans. Plusieurs facteurs concourent à cette augmentation, les plus fréquents sont les événements hémorragiques surtout viscéraux et les infections liées aux immunosuppresseurs et à la corticothérapie au long cours **(4)**.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la TIP sont multiples, le plus évoqué est la destruction périphérique des plaquettes par des anticorps qui reconnaissent les complexes glycoprotéiques, mais également liés à une mégacaryopoïèse qualitativement ou quantitativement imparfaite et inadaptée **(7, 8)**.

La présentation clinique est variable d'un individu à l'autre, d'un caractère asymptomatique à la présence de manifestations hémorragiques diverses (purpura pétéchial, ecchymoses, hématomes..) **(8)**. Un score hémorragique est établi en fonction du saignement.

L'international working Group (**IWG**) a subdivisé la TIP en 3 groupes (**9**) :

-) TIP nouvellement diagnostiquée : 0 - 3 mois.
-) TIP persistante de 3 - 12 mois.
-) TIP chronique évoluant depuis plus de 12 mois par rapport à la date de diagnostic.

L'histoire de la maladie est le plus souvent intermittente, avec des remissions entrecoupées de rechutes plus ou moins brutales et sévères (**10**).

Actuellement, la prise en charge est bien codifiée sur la base de recommandations d'experts (**9,11,12**). Elle est adaptée en fonction de l'importance des hémorragies et au terrain (comorbidités), c'est donc la sévérité du syndrome hémorragique plus que le chiffre de plaquettes qui conditionne les indications thérapeutiques. Les rechutes et les formes corticodépendantes et réfractaires de la TIP posent un problème thérapeutique (**10**).

L'American Society of Hematology (ASH) a formulé des recommandations sur la prise en charge initiale de la TIP des adultes et des enfants nouvellement diagnostiqués (**13, 14**).

La mise en route d'un traitement doit être envisagée lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/L ou en cas de saignement quel que soit le chiffre de plaquettes (**15**).

Le traitement de première ligne, repose sur les corticoïdes seuls ou associés aux immunoglobulines en cas de syndrome hémorragique important (**6, 16**).

Le traitement de la TIP persistante n'est pas bien codifié, plusieurs traitements ont été proposés : les androgènes, l'antiD, anti CD20, la Dapsone (**17**). Malgré le développement de nouvelles voies thérapeutiques, la splénectomie était le traitement de référence au cours de la phase chronique avec une réponse complète estimée à 66 % (**18 - 20**).

La meilleure connaissance de la physiopathologie de la thrombopénie immune primaire a été à l'origine de développement des agonistes de récepteur de la thrombopoïétine (**21**).

De nouvelles thérapeutiques ciblant les récepteurs Fc des cellules présentatrices d'antigènes et ses voies de signalisation sont en cours de développement (**21**).

Bien que d'énormes progrès aient été réalisés dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la TIP, la problématique de traitement des formes chroniques et réfractaires n'est pas résolue. Une thérapeutique adaptée à ces formes dès le diagnostic améliorera leur pronostic.

Les études qui visent à identifier dès le diagnostic de la TIP, des facteurs prédictifs de sévérité de la maladie et de passage à la chronicité, vont permettre un recours plus précoce à des thérapeutiques utilisées actuellement en 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne **(6)**.

A ce jour, ces facteurs font l'objet de débat et controverses, reflétant la complexité et l'hétérogénéité de cette pathologie. De nombreuses études ayant exploré ce domaine chez l'enfant ont montré différents facteurs : l'âge ≥ 11 ans, le sexe masculin, le début insidieux, absence d'infection, un taux de plaquettes ≥ 20 G/L,etc.

Ces travaux demeurent insuffisants chez l'adulte, laissant des questionnements non résolus dans la compréhension des mécanismes impliqués dans cette évolution.

Il nous a paru intéressant d'évaluer la prise en charge de la thrombopénie immune primaire de l'adulte sur le plan diagnostique, thérapeutique, évolutif et rechercher des facteurs probables d'évolution chronique.

PARTIE THÉORIQUE

I. Définition - Généralités :

La TIP est une maladie immunologique acquise caractérisée par un taux de plaquettes dans le sang inférieur à 100 G/L avec ou sans manifestations hémorragiques, en l'absence de toute autre cause sous-jacente ou de maladies associées **(2,9)**.

Evolution de la terminologie :

L'abréviation ITP provient historiquement du terme «idiopathic thrombocytopenic purpura». La TIP a été longtemps considérée comme idiopathique.

Un article publié en 2006 dans Blood a comparé les définitions et les critères utilisés dans les différentes études et a démontré que ces derniers sont largement discordants pour évaluer les caractéristiques des patients et déterminer les réponses **(22)**. Cette discordance rend la comparaison des essais cliniques peu fiable.

L'absence fréquente de purpura au cours de la pathologie, (un tiers des patients pouvant être asymptomatiques), et les nouvelles connaissances sur la nature auto-immune de la maladie, ont mené un groupe d'experts internationaux à se réunir formant un groupe international (International Working Group : **IWG**) et à adopter la nouvelle dénomination de Thrombocytopenie Immune Primaire : TIP, Immune Thrombocyto Penia : ITP **(9)**.

Cette nouvelle terminologie définit également les notions de TIP primaire, secondaire, les phases évolutives, la sévérité et les critères de réponse au traitement **(9)**.

Un seuil prédéfini et uniforme de plaquettes en dessous 100 G/L est établi pour le diagnostic sur la base des études cohortes prospectives sur des sujets sains avec une numération plaquettaire entre 100 et 150 G/L. Ce taux est fréquemment retrouvé chez des personnes apparemment en bonne santé. Une thrombopénie modérée voire sévère est seulement retrouvée dans 6,9 % après un suivi de 10 ans **(23, 24)**.

L'IWG a classé la TIP en 3 phases en fonction de l'évolution **(9)** :

-) On parle de TIP **nouvellement diagnostiquée** au cours des 3 premiers mois suivant le diagnostic.
-) de TIP persistante entre 3 et 12 mois.
-) Et de TIP **chronique** après 1 an d'évolution.

La TIP Primaire : se définit en opposition à la TIP secondaire, c'est-à-dire lorsque aucune étiologie n'est retrouvée. Il n'existe alors ni facteur déclenchant ni pathologie sous-jacente **(22)**. Chez les adultes, la TIP primaire constitue environ 80 % des patients diagnostiqués.

La TIP secondaire : est qualifiée ainsi lorsque une pathologie sous-jacente est retrouvée, il 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 **(25)**.

II. Epidémiologie :

La connaissance de l'épidémiologie de la thrombopénie immune a beaucoup progressé grâce au suivi de cohortes cliniques prospectives incluant de larges effectifs et des cohortes populationnelles à partir de bases de données. C'est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte **(25, 26)**.

Les études sur l'incidence et la prévalence sont rares, et proviennent principalement d'analyses de populations européennes et nord-américaines.

) Prévalence :

la prévalence de TIP est sous-estimée dans plusieurs études **(25–29)** à cause de biais de sélection. Elle a été estimée à 9,5 pour 10^5 habitants aux Etats-Unis en 2004 **(28, 29)**.

En 2011, L'estimation de prévalence était de 50,3 pour 10^5 habitants dans une enquête populationnelle conduite au Royaume-Uni en utilisant une base de données de recherche en médecine générale (Clinical Practice Research Database CPRD) **(26)**. La prévalence en France est estimée à 1 cas pour 10 000 habitants en 2009.

) Incidence :

Une quinzaine d'études ont eu pour objectif de mesurer l'incidence de TIP, toutes ont été conduites en Europe du Nord sauf une étude menée au Koweït et une menée aux États Unis d'Amérique. L'incidence vraie est mal connue **(30)**.

Les estimations d'incidence annuelle de TIP nouvellement diagnostiqué varient entre 1,6 à 3,9 pour 10^5 habitants chez l'adulte **(25, 31 - 33)**.

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

Les données les plus fiables proviennent de deux enquêtes populationnelles effectuées à partir de bases de données médico-administratives dans lesquelles les patients atteints de TIP étaient identifiés par des codes diagnostiques validés. La première de ces études a été conduite dans une base de données de soins primaires britannique, Clinical Practice Research Database (CPRD) et a inclu 1145 patients incidents en 15 ans (1990 - 2005), mesurant une incidence de la TIP à 3,9 pour 10⁵ habitants/an **(26, 27)**. La seconde étude, conduite dans les bases de l'assurance maladie française a incluse 3771 patients incidents entre juillet 2009 et juin 2011, mesurant l'incidence du TIP nécessitant des soins à 2,9 pour 10⁵ habitants/an **(33)**.

L'incidence plus faible observée par rapport à l'étude britannique s'explique par le fait que cette étude n'incluait que les patients requérant un traitement ou une hospitalisation pour TIP et ne prenait donc pas en compte les cas de TIP peu sévères. Au Danemark l'incidence annuelle de la TIP a été estimée à 2,68 pour 10⁵ habitants **(31)**.

Tableau 1 : Epidémiologie de la thrombopénie immunologique de l'adulte

Etude	Pays	Type/Période	Effectif	Incidence (/100 000 habitants)	Prévalence
Fredriksen et schmidt (154)	Danemark	Rétrospective 1973 - 1995	221	2,25	
Neylon et al (30)	Angleterre	Prospective 1993 - 1999	245	1,6	
Abrahamson et al (39)	Royaume uni	Rétrospective 1992 - 2005	840	3,9	
Segal et Powe (3)	USA (Maryland)	Rétrospective 2002	454		5,6
Feudjo-Tepie (29)	USA	Rétrospective 2002 - 2006	4943		20
Bekadja et al (34)	Algérie	2017 - 2018	1746	0,85	5,65

En Algérie :

Une étude nationale récemment menée et publiée à l'EHA (European Hematology Association) en 2021, a concerné des patients nouvellement diagnostiqués sur une période allant du

1 septembre 2017 au 31 août 2018 et recensant 1746 patients adultes, a retrouvé une incidence de 0,85/100 000 habitants et une prévalence de 5,65 par 10⁵ habitants **(34)**

D'autres études éparses le plus souvent monocentriques ont été réalisées :

) Un travail de thèse au CHU Béni Messous (Kerrar, 2018) portant sur la stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique de la thrombopénie immune primaire chez l'adulte **(35)**.

) Une thèse au service de médecine interne Rouiba (Semoud, 2021) : Evaluation de la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte dans un service de médecine interne **(36)**.

) Une thèse au CAC de Blida (Brahimi, 2022) : Application du score hémorragique pour le traitement de la thrombopénie immunologique de l'adulte **(37)**.

) d'autres études fragmentaires ont été réalisées :

- Aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs du purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'adulte série monocentrique de 648 patients (Brahimi, Abad) : présentée au XIV^{ème} congrès maghrébin d'hématologie **(38)**.

) **Age et sexe :**

Deux études populationnelles réalisées au Royaume-Uni et en France ont démontré qu'il y a une répartition bimodale de l'incidence de la maladie avec un pic modéré chez les enfants entre 1 et 5 ans et un pic majeur après 60 ans **(39)**.

La TIP est une maladie qui touche essentiellement l'adulte jeune avec une moyenne d'âge entre 15 et 40 ans et une prédominance féminine avec un ratio femme/hommes de 2,6 **(33)**. Cette prédominance féminine tend à se modérer avec l'âge puisqu'un rapport F/H égal à 1,3 est retrouvé après l'âge de 60 ans **(40)**.

L'incidence et la prévalence augmentent avec l'âge au Danemark et au Royaume-Uni, l'incidence est estimée à 1,6 pour 10⁵ hbts avant l'âge de 60 ans, elle passe à 4,1 pour 10⁵ hbts après cet âge. Cette tendance à une incidence plus élevée après l'âge de 60 ans est également retrouvée dans l'étude britannique **(30)**.

Ces résultats ont été aussi retrouvés dans l'étude nationale Algérienne, l'incidence passe de 0,5 chez les personnes âgées de 15 à 35 ans, à 2,4/100 000 hbts/an chez les patients de plus de 75 ans. La prévalence augmente de 3,2 chez les patients âgés de 15 à 25 ans à 11,9/100 000 habitants pour les âges de 65 à 75 ans **(34)**.

III. Historique :

En 1735, Paul Wherlhof, dans son livre (De Variolis et Anthracibus), décrit pour la première fois l'existence d'hémorragies cutanéomuqueuses post-infectieuses, qu'il avait appelées à l'époque (purpura hemorrhagica) **(41)**.

En 1883 et en 1887, Krauss et Denys avaient observé la diminution des plaquettes chez des malades atteints de purpura hémorragique. Vers 1899, Hénoch différencia le purpura sec (simple dry) du purpura avec hémorragie cutanéomuqueuse (wet purpura) **(41)**.

C'est vers le début du 20^{ème} siècle, que les auteurs ont commencé à s'intéresser au PTI, et surtout à sa physiopathologie et très rapidement, on s'est rendu compte que l'apparition des pétéchies pouvaient être secondaires à la fois à une réduction du taux des plaquettes et à des lésions des parois vasculaires. Le rôle de la rate restait inconnu même après la première splénectomie en 1916.

En 1938, Troland et Lee ont décrit une substance extraite de la rate, qu'ils nommèrent «Thrombocytopen » et qui avait induit chez le lapin une thrombopénie transitoire **(42)**.

En 1951, Harrington avait observé l'apparition d'un purpura, qui s'est résolu spontanément après 3 semaines, chez un enfant né d'une mère atteinte de purpura thrombopénique. Il conclut à l'existence d'un facteur humoral anti-plaquettes transmis de mère en fils **(41)**.

Cet auteur s'injecta lui-même avec 9 volontaires, le sérum d'un patient atteint de PTI. Tous développèrent de façon transitoire une thrombopénie dont 1 seul fut splénectomisé par la suite. Harrington avait donc conclu, secondairement, au rôle de la rate en plus de l'existence d'un facteur immunologique plasmatique **(43)**.

Ces données furent confirmées par Stéphanie M et d'autres auteurs quelques années plus tard. En 1965, Shulman et Al, identifièrent ce facteur antiplaquettaire qui avait les caractéristiques d'une immunoglobuline IgG **(41)**. La caractérisation de ces anticorps a été poursuivie par de nombreux auteurs comme Mc Millan Carpathin et Siskind en 1969 et Muller Echlardi en 1975 **(41)**.

En 1982, Van Leewen et al ont été les premiers à prouver l'existence des auto-anticorps dans la forme chronique du PTI et plus tard, le rôle des glycoprotéines GP IIb/IIIa comme première cible de ces auto-anticorps **(44)**.

C'est en 1987 que deux études simultanées de Mc Millan aux USA et de Kiefel ont permis de détecter la présence des anticorps liés aux plaquettes et d'autres libres dans le plasma **(45, 46)**.

Plus récemment, Semple et Al en 1996 ont découvert l'existence d'une dysrégulation de la réponse immune; d'un changement qualitatif des cellules T activées et des cellules NK, ainsi que des différentes cytokines **(47)**.

Le traitement du PTI a connu une importante évolution.

En 1916, Kaznelson et Schloffer ont réalisé la 1^{ère} splénectomie. Les résultats furent satisfaisants, et de là, la splénectomie fut considérée comme le traitement de référence du PTI.

En 1951 les corticoïdes ont commencé à être utilisés à côté de l'ACTH et certains agents immunosuppresseurs. Plusieurs études furent entreprises dans ce sens prouvant le rôle des corticoïdes **(41)**.

En 1980, Barandun, a introduit les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) dans le traitement du PTI, leur efficacité fut ensuite démontrée par plusieurs études. C'est Fehr en 1982 qui s'intéressa aux modes d'action des IgIV, annonçant un blocage probable du récepteur Fc des macrophages, Ce qui a amené Lambach en 1985 à introduire le traitement par IgIV même si le mécanisme n'était pas clairement identifié **(45)**.

Par la suite d'autres découvertes sont apparues ce qui a facilité une bonne compréhension des aspects physiopathologiques.

Les progrès de la biologie moléculaire et la thérapie ciblée ont ensuite ouvert la voie pour l'utilisation d'anticorps monoclonaux et de thrombopoiétine (TPO).

Le développement de molécules mimant l'action de la TPO endogène a débuté à la fin des années 1990 et a connu aux débuts quelques déboires. Deux TPO recombinantes ont d'abord été étudiées mais l'apparition des anticorps neutralisants la TPO endogène à forte homologie de séquence avec les molécules recombinantes a causée des thrombopénies sévères **(48)**.

Les agonistes du récepteur de la TPO qui, bien que capables d'activer le récepteur de la TPO, n'ont pas d'homologie de séquence avec la TPO endogène évitant ainsi le développement d'anticorps neutralisants sont ensuite découverts **(49)**.

Les recherches apportent chaque jour de nouvelles données sur le PTI.

IV. Physiopathologie :

IV.1. Mégacaryopoïèse et cycle de vie des plaquettes :

Le corps humain produit près de 100 milliards de plaquettes par jour, ce qui donne une concentration d'environ 150 000 à 400 000 plaquettes par microlitre du sang, elles sont produites par les mégacaryocytes (MK) dans la moelle osseuse. Les plaquettes circulent pendant 7 à 10 jours, près des 2/3 des plaquettes sont dans le sang et 1/3 dans la rate **(50)**.

La thrombopoïétine (TPO) est l'hormone clé responsable de la production des plaquettes. Elle est principalement synthétisée dans le foie et stimule les mégacaryocytes à produire des plaquettes dans la moelle osseuse via le récepteur TPO-MPL **(51, 52)**.

La TPO nouvellement fabriquée par les hépatocytes, est libérée dans la circulation sanguine, elle est incorporée dans les plaquettes circulantes via MPL. Cela constitue une boucle de rétroaction inhibitrice dans laquelle le nombre de plaquettes est inversement corrélé à la quantité de TPO atteignant la moelle osseuse pour stimuler la production de nouvelles plaquettes.

Lors d'une **thrombopénie**, le nombre de récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-R) libres susceptibles de fixer la TPO diminue et s'en suit par une augmentation de la concentration plasmatique en TPO. Par conséquent on aura une activation de la production de TPO et donc stimulation de la thrombocytopoïèse.

En cas de **thrombocytose**, le nombre de récepteurs est important, la quantité de TPO liée est augmentée. De ce fait, la concentration en TPO circulante est diminuée et donc il y aura moins de stimulation de la thrombocytopoïèse **(53)**.

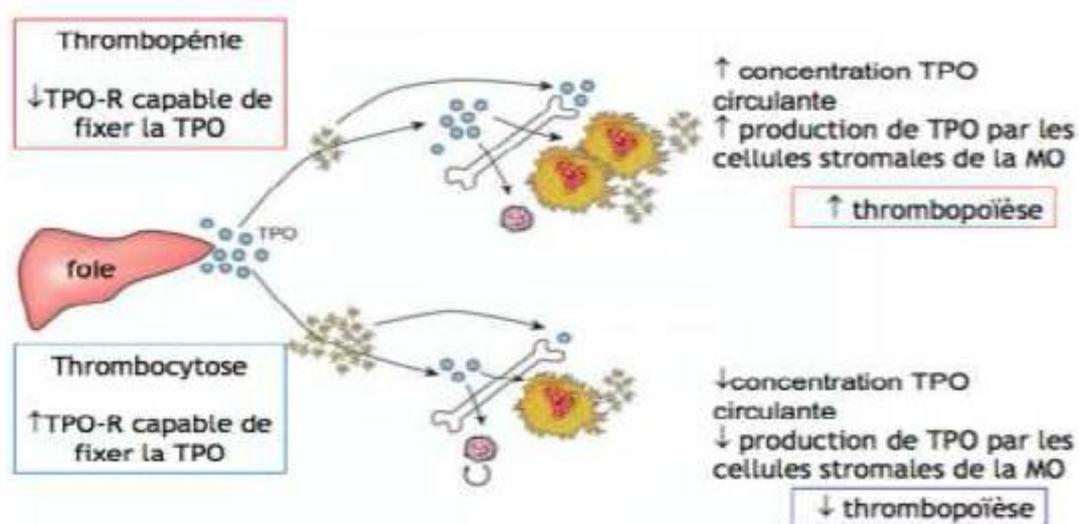


Figure 1 : Régulation de la mégaryocytopoïèse par thrombopoïétine (52).

IV.2. Mécanismes physiopathologiques de la TIP :

La TIP est une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes, notamment au niveau de la rate. Cependant, malgré un faible nombre de plaquettes, la mégacaryopoïèse n'est pas toujours augmentée, reflétant une implication centrale dans sa physiopathologie.

La physiopathologie est complexe et implique 3 mécanismes :

-) Destruction périphérique des plaquettes.
-) Diminution de la production centrale.
-) Facteurs génétiques et environnementaux.

IV.2.1. Destruction périphérique des plaquettes :

IV.2.1.1. Réponse humorale et anticorps antiplaquettaires :

L'implication de la réponse humorale contre les plaquettes est connue depuis les années cinquantes quand Harrington et ses collaborateurs ont observé que les sérums de patients atteints de TIP induisaient une thrombopénie lorsqu'ils les ont perfusés à des volontaires sains (54).

Il a été démontré que ces auto-anticorps dirigés contre les plaquettes sont des IgG et ciblent divers glycoprotéines plaquettaires, notamment la GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), GPIb/IX (récepteur du facteur Von Willebrand) et moins fréquemment GPIa/IIa (récepteur du collagène) et GPIV (55).

En pratique clinique, le test MAIPA permet la détection des anticorps antiplaquettaires chez les patients atteints de TIP : anti GPIIb/IIIa dans 66,7 % des cas, anti GPIb/IX dans 60 % des cas, GPIa/IIa dans 40,6 % des cas et GPIV dans 26,9 % des cas. Des anticorps anti-GPV ont récemment été détectés chez les patients atteints de TIP : ils étaient associés aux anti-GPIb/IX dans la plupart des cas et étaient les seuls anticorps antiplaquettaires décelés uniquement chez 2,9 % des patients. Cependant, chez 30 à 40 % des patients, aucun anticorps n'est détecté **(56)**.

La fixation des auto-Ac est responsable d'une destruction des plaquettes par divers mécanismes : phagocytose par les macrophages, cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC) et dans une moindre mesure, cytotoxicité dépendante du complément (CDC) **(56)**.

L'activation des lymphocytes B (LB) et la sécrétion des auto-AC se fait via l'interaction de CD40-CD154, au niveau des centres germinatifs lymphoïdes, l'interaction entre LB et LT a lieu préférentiellement au niveau de la rate où les LT expriment fortement CD154, une fraction de ces LB et LT auto réactifs gagnera la circulation sanguine sous forme de lymphocytes mémoires.

Le CD154 est exprimé de façon plus importante à la surface des plaquettes au cours de la TIP, et stimule la production d'auto-Ac par les LB auto-réactifs, cette interaction constituant un phénomène d'auto-amplification ou de pérennisation de la réponse auto-immune **(57)**.

La maturation et la stimulation des LB est médiée par la cytokine BAFF (B cell Activator Factor of TNF Family) dont les taux sériques sont élevés au cours de la TIP (15 fois plus importante), la BAFF est exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les neutrophiles et se lie à plusieurs récepteurs (BAFF-R, BCMA et TACI) exprimés principalement à la surface des lymphocytes B. La stimulation du récepteur BAFF-R joue un rôle dans le développement et la survie des lymphocytes B **(58, 59)**.

Une activation de la voie classique du complément par les sérums des patients atteints de TIP est observée dans 50 % à 60 % des cas, évaluée par le dépôt du complément sur les plaquettes **(60)**.

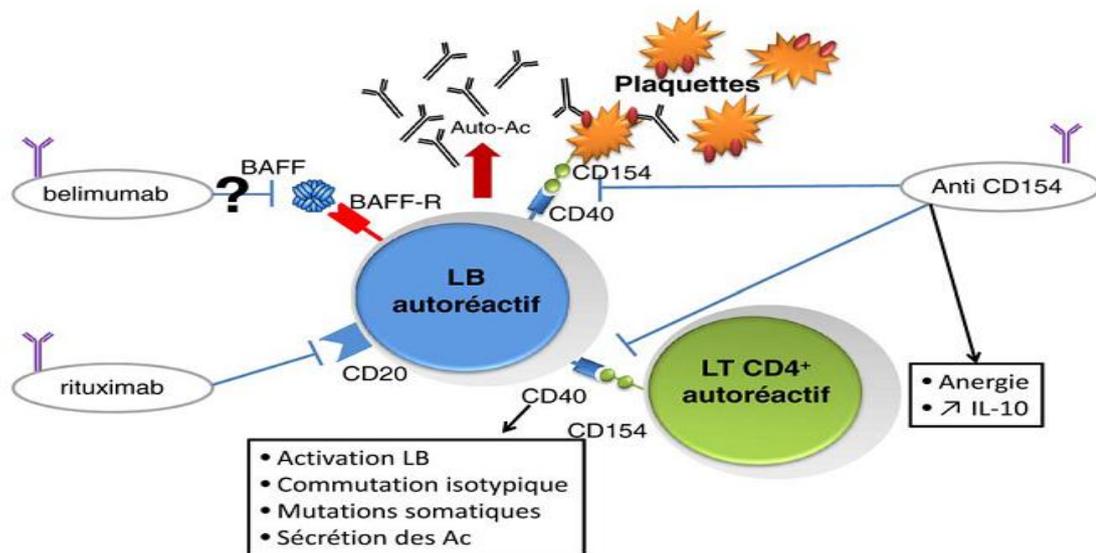


Figure 2 : Physiopathologie de la TIP (60).

IV.2.1.2. Destruction des plaquettes par les macrophages spléniques :

La rate joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la TIP. La fixation des auto anticorps à la surface des plaquettes favorise leur phagocytose et leur destruction par les macrophages spléniques essentiellement, secondairement par les macrophages hépatiques et médullaires (61).

Les macrophages spléniques jouent un rôle prépondérant dans le maintien de la réponse auto-immune au cours de la TIP, en induisant in vitro la prolifération de lymphocytes T (LT) spécifiques anti GPIIb/IIIa. Ils jouent également le rôle des cellules présentatrices d'antigène (CPA) (61).

Les cellules dendritiques et les macrophages, subissent une hyperactivation mise en évidence par des taux sériques élevés de facteurs de croissance des macrophages et des mégacaryocytes (GM-CSF) et une surexpression de la molécule CD86 (marqueur de maturation de cellules dendritiques) (62).

IV.2.1.3. Rôle de l'immunité cellulaire et implication des lymphocytes T :

) Rôle des lymphocytes CD8 + :

Seulement 60 % des patients atteints de TIP ont des auto-anticorps détectables suggérant un mécanisme non médié par les anticorps **(56)**. Des cellules TCD8 + cytotoxiques ont été trouvées dans la circulation des patients, elles sont capables de lyser directement les plaquettes in vitro et peuvent s'accumuler dans la moelle osseuse, où elles peuvent inhiber la thrombopoïèse **(56)**. En effet, l'expression des granzymes et la perforine y est augmentée à la surface des lymphocytes TCD8 +. L'apoptose et la cytotoxicité médiée par la perforine/granzyme constituent une voie importante par laquelle les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) détruisent les plaquettes autologues **(63)**.

Les CTL pourraient constituer une cible raisonnable pour une stratégie thérapeutique **(63)**.

) Rôle des lymphocytes T Helper CD4 + folliculaires :

Les lymphocytes T Helper CD4 + folliculaires pourrait inciter les cellules B auto réactives à se différencier et à sécréter des auto-anticorps IgG.

Des clones de lymphocytes T CD4 reconnaissant les anticorps GPIIb/IIIa ont été détectés dans la rate et le sang des patients atteints de TIP.

Il existe un déséquilibre TH1/TH2 en faveur de TH1 caractérisé par une augmentation de la production d'interféron alpha et une diminution de la sécrétion d'interleukine IL4 par les lymphocytes T, la perturbation du ratioTH1/TH2 contribue à la stimulation de l'immunité cellulaire **(64)**.

IV.2.1.4. Dysrégulation de la réponse immunitaire :

Au cours de la TIP, il existe une rupture de la tolérance périphérique, qui pourrait être liée à un déficit quantitatif ou qualitatif en lymphocytes T régulateurs (T reg) **(65)**. Cette sous population lymphocytaire CD4 + exprime de façon constitutive et intense le CD25, la chaîne alpha du récepteur de l'IL2 et le facteur de transcription FOXP3 (Forkhead box p3), qui joue un rôle primordial dans leur genèse et dans la maturation de leur fonction immunosuppressive en périphérie **(66)**.

Certains auteurs observent un déficit quantitatif en T reg **(65, 66)**, cette anomalie est corrigée après traitement par corticoïdes ou Rituximab; à l'inverse d'autres auteurs notent des taux similaires chez les patients atteints de la TIP et les sujets sains. Cependant tous les auteurs rapportent un déficit qualitatif des T reg se traduisant par une diminution de leur capacité à inhiber la prolifération des lymphocytes T effecteurs.

En résumé, les cellules T jouent également un rôle crucial dans la TIP. En effet, des sous-ensembles de cellules T anormaux, notamment un nombre réduit de Tregs et des profils Th17, Th1/Th2 déséquilibrés, ainsi que la présence de cellules T CD8 + cytotoxiques constituent les mécanismes cellulaires de la pathogenèse de la TIP **(66, 67)**.

IV.2.2. Défaut de production médullaire :

IV.2.2.1. Origine immunologique :

Les mégacaryocytes présentent à leur surface des sites glycoprotéiques IIb/IIIa et GPIb/IX sur lesquels se fixent les auto anticorps entraînant une diminution de leur nombre et de leur maturation du fait de l'apoptose induite par la fixation de ces auto anticorps et d'une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) **(68, 69)**.

Par ailleurs la cytotoxicité des lymphocytes TCD8 + a été avancée du fait de l'augmentation de leur nombre au niveau médullaire **(70)**. D'autre part, la présence d'auto anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine a été détectée chez les patients présentant un lupus dont la prévalence est de 11,6 % et de 8,3 % au cours de la TIP **(71)**.

IV.2.2.2. Stimulation médullaire insuffisante :

La thrombopoïétine (TPO) active les mégacaryocytes en se liant au récepteur de la TPO (cMpl), également exprimé par les plaquettes, ainsi le pool de plaquettes circulantes participe directement à leur régulation : en cas de thrombopénie, la quantité de la TPO atteignant les mégacaryocytes est élevée, stimulant ainsi la production des plaquettes, tandis qu'en cas de thrombocytose, de grandes quantités de TPO se lient aux plaquettes, ne laissant que de petites quantités de TPO libre pour stimuler les mégacaryocytes **(72)**.

Au cours de la TIP, la production de la TPO est inappropriée, on observe une faible concentration comparativement aux sujets atteints de thrombopénie centrale. En fait le pool de plaquettes atteignant la circulation est proche de celle des sujets sains, permettant la liaison de grandes quantités de TPO aux plaquettes qui sont rapidement détruites, entraînant ainsi une thrombopénie par un raccourcissement de leur durée de vie. Il en résulte une concentration plus faible de TPO (**73, 74**).

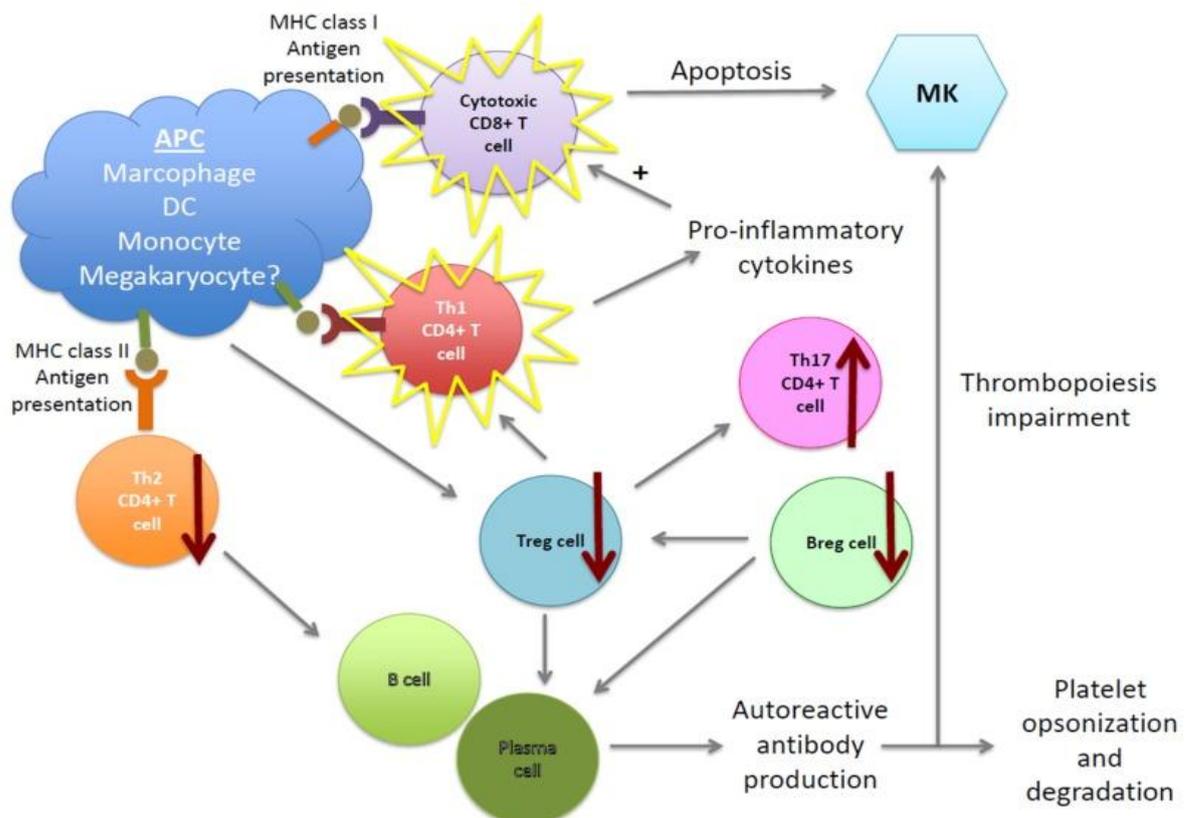


Figure 3 : Résumé des différents mécanismes physiopathologiques de La TIP (56).

IV.2.3. Facteurs environnementaux :

La TIP peut être déclenchée par plusieurs infections virales (hépatite C, HIV, CMV, EBV) ou bactériennes (**75, 76**). De multiples mécanismes sont impliqués :

-)] Effet cytopathogène direct dirigé contre les mégacaryocytes qui expriment le CD4 pour le VIH (**76, 77**).
-)] Une stimulation polyclonale des lymphocytes B pour l'EBV.

J) Autres mécanismes impliqués : ce sont les phénomènes de mimétisme moléculaire dont une protéine (CagA) exprimée par certaines souches d'HP partagerait les mêmes déterminants antigéniques que les glycoprotéines plaquettaires **(78, 79)**.

Ces phénomènes sont bien identifiés pour la particule virale Gp 120 du VIH **(80)**. D'autres complexes immuns peuvent se fixer à la surface des plaquettes entraînant leur destruction au cours des hépatites B et C.

Le stress oxydatif (SO) peut être également impliqué dans la pathogénèse de la TIP. En effet, le SO conduit à une dérégulation des cellules B et T et à la production d'auto-anticorps, une augmentation du taux sérique d'oxydants et la diminution d'antioxydants ont été rapportées. Cependant, il n'existe pas encore de preuve directe que les plaquettes de la TIP expriment des antigènes modifiés par l'oxydation **(81 - 83)**.

Peu d'études ont abordé l'implication du SO dans la TIP. Le tout premier rapport a été démontré en 1984 par Ohno et al. Dans les années 1990, l'acide ascorbique, un antioxydant bien connu, a été utilisé pour le traitement de la TIP, 7 patients sur 11 (63,6 %) ayant répondu positivement. Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats **(84)**.

IV.2.4. Prédisposition génétique :

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, au cours de la TIP, il n'existe que peu d'arguments en faveur de l'implication génétique liée aux antigènes leucocytaires humains HLA. En effet, seule une association faible avec le HLA DR4 (DRB1*0410) a été montrée dans la population japonaise **(85)**. Par ailleurs, il a été rapporté une élévation plus importante du taux d'anticorps fixés à la surface des plaquettes chez les patients qui sont porteurs des allèles HLA B8 et DR3 **(86)**.

Récemment, il a été découvert qu'un polymorphisme de MICA (gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité. MICA est un ligand d'un récepteur situé à la surface des cellules NK **(87)**.

L'existence d'un polymorphisme du promoteur de BAFF a également été mise en évidence au cours de la TIP, comme dans plusieurs autres maladies auto-immunes. La mutation observée chez 28 % des patients atteints de TIP contre 10 % des sujets sains semble réguler positivement les réponses immunitaires indépendamment des LT **(59)**.

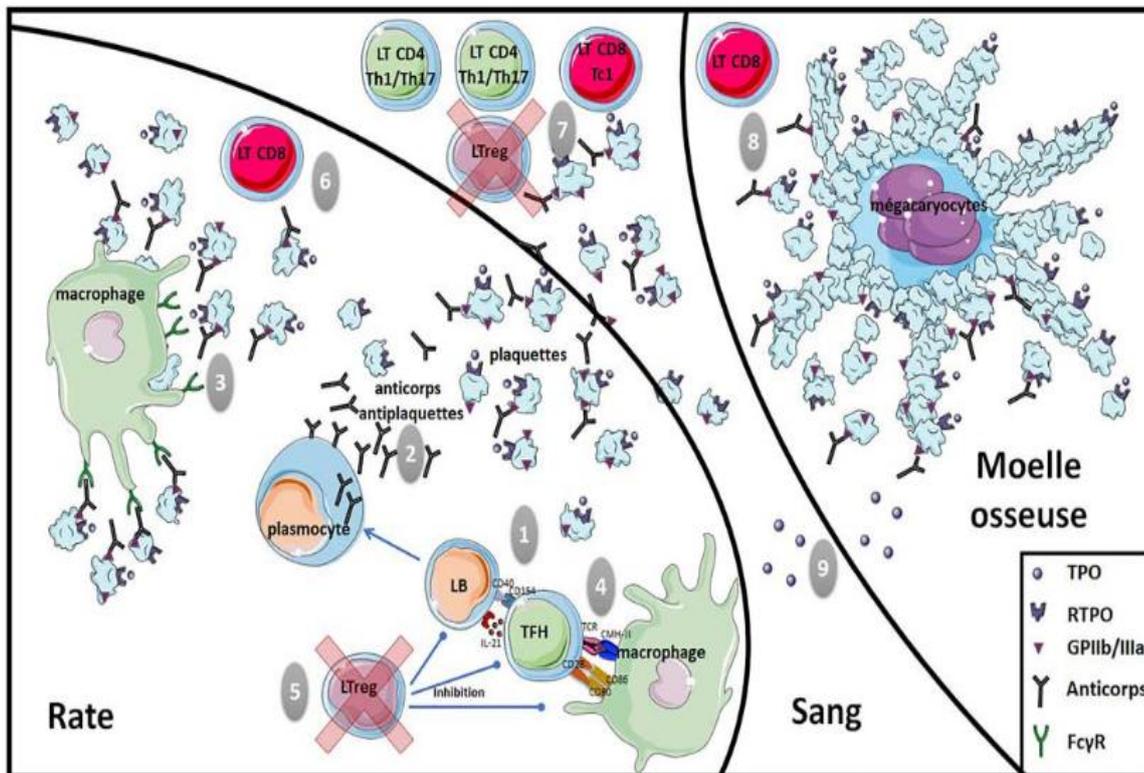


Figure 4 : physiopathologie de la thrombopénie immunologique (88).

V. Diagnostic :

V.1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic de la TIP est un diagnostic d'exclusion. Il est posé chez les patients ayant une thrombopénie < 100 G/L sans cause évidente devant un interrogatoire minutieux, un examen physique, une analyse du frottis sanguin et un bilan étiologique complet (89, 90).

V.1.1. Circonstances de découverte :

Chez l'adulte, le début est le plus souvent insidieux. La thrombopénie peut être découverte fortuite suite à un examen systématique car dans la majorité des cas, le patient est asymptomatique, ou révélée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux de gravité moyenne à importante qui survient lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 30 G/L (91), plus rarement par une hémorragie viscérale qui fait la gravité de la maladie.

V.1.2. Interrogatoire :

Il représente un temps capital du diagnostic positif de la TIP. Il permet de préciser l'ancienneté et le contexte de survenue (intervention chirurgicale, extraction dentaire, ...), de rechercher une histoire personnelle de syndrome hémorragique apparue tôt dans l'enfance ou de thrombopénie familiale et éliminer ainsi une thrombopénie constitutionnelle (92). Il permet également d'éliminer certaines causes secondaires telle qu'une prise médicamenteuse, ou toxique, une intoxication à l'alcool, un comportement à risque d'infection VIH ou hépatite virale et la notion de vaccination récente pouvant être inductrice de thrombopénie (93,94). Il recherchera aussi des signes cliniques orientant vers une maladie de système. Les principaux médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques sont détaillés dans le **Tableau 2 (94, 95)**.

Tableau 2 : Les médicaments impliqués dans le déclenchement d'une thrombopénie (94).

Famille thérapeutique	Médicaments impliqués (DCI)
Héparines	Héparine non fractionnée, (HBPM)
Antiagrégants plaquettaires AntiGPII/IIIa	Abciximab, aspirine, eptifibatiden, tirofiban
Quidiquiniques	Quinine, quinidine
Antibiotiques Antifongiques	Amphotéricine B, etambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
Anti-hypertenseurs Anti-arythmiques Diurétiques	Alpha-methyl-dopa, alprénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprenolol
Antalgiques, AINS, médicaments antirhumatismaux	Diclofénac, D-penicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
Chimiothérapies Immunosupresseurs Immunothérapie	Fludarabine, oxaliplatine ciclosporine, interféron alpha anti CD20
Anticonvulsifs Psychotropes	Diazepam, carbamazepine, halopéridol, lithium, Acide valproïque
Anti-histaminiques Anti-ulcéreux	Cimetidine, ranitidine, oméprazole

V.1.3. Examen physique :

Les manifestations hémorragiques sont variables d'un malade à l'autre, allant d'un syndrome hémorragique cutané localisé à une hémorragie viscérale grave, mettant en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital **(96)**. Les saignements dans la TIP sont hétérogènes, imprévisibles et probablement basés sur un ensemble de facteurs de risque.

Cependant 20 à 30 % des adultes avec une TIP nouvellement diagnostiquée ne présentent aucun symptôme hémorragique.

Le syndrome hémorragique est d'apparition souvent spontanée, survenant habituellement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/L **(97)**. Les hémorragies cutanées sont les plus fréquentes, elles réalisent le plus souvent un purpura pétéchial parfois ecchymotique. Les hémorragies muqueuses sont représentées essentiellement par des épistaxis, des gingivorragies, bulles hémorragiques endobuccales, hématomes, parfois les ménométrorragies peuvent être le seul symptôme.

Les hémorragies viscérales sont rares, leur présence est un signe de gravité nécessitant une thérapeutique urgente. Elles peuvent être digestives, pulmonaires, urinaires, rétiniennes ou cérébro-méningées menaçant le pronostic vital. L'hémorragie rétinienne lors de l'examen du fond d'œil est annonciatrice d'hémorragies graves, surtout chez le sujet âgé.

L'examen physique ne retrouve pas de signes associés, notamment infectieux ou tumoral évoquant une hémopathie maligne. En présence de splénomégalie, le diagnostic de TIP est remis en cause et d'autres étiologies tels un lupus ou une hémopathie lymphoïde sont à rechercher.

L'hémorragie intracrânienne (HIC) est la complication la plus redoutée de la TIP, elle survient chez environ 1,54 % des patients et est la cause la plus fréquente de décès et associée à un taux de mortalité d'environ 34 % **(98)**.



Image 1 : Purpura pétychial et ecchymotique (99)



Image 2 : Vibices (99)



Image 3 : Epistaxis (100)



Image 4 : Bulles endo-buccales (101)

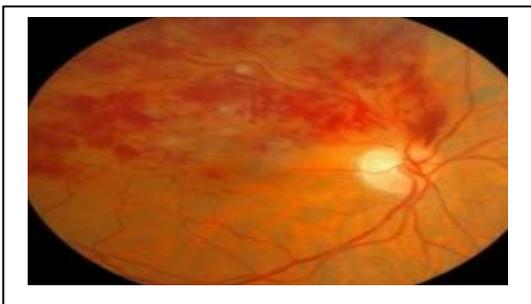


Image 5 : Hémorragie rétinienne (102).

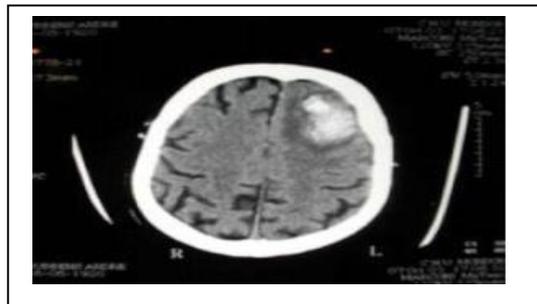


Image 6 : Hémorragie intracrânienne (102).

Les autres signes :

) **La fatigue** : De nombreux patients atteints de TIP se plaignent de fatigue. Ce symptôme est sous-estimé, survenant chez 22 à 39 % des adultes. Les mécanismes de cette fatigue ne sont pas bien élucidés mais en partie, des niveaux élevés de cytokines inflammatoires sont retrouvés (32).

Dans une étude, des analyses uni variées ont démontré que la présence de fatigue n'était pas corrélée à la durée de la pathologie, ni à l'âge ou le sexe, mais plutôt à la thrombopénie, au traitement par les stéroïdes, aux saignements et plusieurs autres facteurs (103 - 106).

) Des troubles dépressifs et cognitifs ont été également rapportés.

) Les thromboses :

Des études récentes suggèrent que les patients atteints de TIP présentent un risque accru de thrombose. Sarpatwari et al ont observé que le rapport de risque ajusté pour les événements thromboemboliques veineux, artériels ou combinés chez les patients atteints de TIP était de 1,58, 1,37 et 1,41 respectivement **(107)**.

Les mécanismes sous-jacents au développement paradoxal de la thrombose chez les patients atteints de TIP sont incertains. L'incidence des anticorps antiphospholipides (APL) est augmentée chez ces patients, ce qui augmente le risque de thromboses **(108)**.

D'autres facteurs peuvent contribuer au développement de la thrombose : des taux élevés de microparticules pro thrombotiques dérivées des plaquettes et l'activation du complément sur les plaquettes revêtues d'anticorps. En plus de la maladie et des facteurs liés au patient, les traitements de la TIP tels que les ARTPO et la splénectomie pourraient également augmenter ce risque **(109,110)**.

V.1.4. Classification des manifestations hémorragiques :

L'IWG conseille une définition précise des manifestations hémorragiques touchant la peau et les muqueuses visibles **(Tableau 3)**. Pour les autres manifestations, (méléna, hématurie ou saignement gastro-intestinal), des définitions standards doivent être adoptées **(111)**.

Les manifestations hémorragiques ont été regroupées en trois grands domaines appelés SMOG : la peau (S : Skin), les muqueuses visibles (M) et les organes (O); avec une gradation de la gravité de 0 à 3 ou 4, le grade 5 correspondant à une hémorragie fatale **(111)**.

Tableau 3 : Définition des manifestations hémorragiques sur la base de l'examen physique (111).

Site de saignement	Manifestation	Définition
Peau (épiderme et derme)	Pétéchies	Décoloration rouge (récente) ou violacée (quelques jours) de la peau d'un diamètre de 0,5 à 3 mm qui ne s'efface pas à la vitropression et qui n'est pas palpable
Ecchymoses (macule purpurique, ecchymoses ou contusions)	Tache plate, arrondie ou irrégulière rouge, bleue, violacée ou vert jaunâtre, plus grosse qu'une pétéchie. L'élévation indique la propagation d'un hématome sous-jacent dans les couches superficielles de la peau	
Peau (tissu sous cutané)	Hématome	Accumulation de sang localisée bombée, souvent avec décoloration de la peau sus-jacente
Muqueuses visibles	Pétéchies, macules purpuriques et ecchymoses	Idem que pour la peau
Bulle, vésicule	Lésion visible surélevée, à paroi mince et circonscrite contenant du sang. Chaque bulle (>5mm) est plus grosse qu'une vésicule. Les bulles; les vésicules et les cloques doivent être comptées ensembles comme des bulles.	
Epistaxis	Tout saignement du nez, peut être antérieur ou postérieur, uni ou bilatéral	
Gingivorragies	Tout saignement des gencives	
Hémorragie sous conjonctivale	Décoloration rouge vif sous la conjonctive au début, peut prendre l'apparence d'une ecchymose au fil du temps	
Muscles et tissus mous		
Hématomes	Toute collection de sang visible, palpable ou révélée par imagerie	

V.1.5. Evaluation du risque et de la gravité du syndrome hémorragique :

Le traitement de la TIP dépend de la sévérité du syndrome hémorragique. De nombreux scores ont été développés pour évaluer la sévérité du saignement :

- échelle de saignement de TIP (IBLS = ITP Bleeding Scale) est un nouveau système d'évaluation des saignements comprenant 11 grades **(112)**.

- Le score de saignement ITP-2016 **(113)**.

- Echelle de saignement OMS **(114)** : la plus utilisée selon les recommandations **(111)**.

Tableau 4 : Score hémorragique selon l'OMS et la terminologie commune (114).

Grade	Définition
0	Aucun signe hémorragique
I (Sans transfusion)	Pétéchies Petits hématomes ; ecchymose (< 10cm) Saignement muqueux (bouche ; nez) Epistaxis (< 1h; sans traitement) Hémorragie sous conjonctivale Saignement génital (en dehors des menstruations, pas plus de 2 changes par jour)
II (Avec transfusion)	Hématomes ; ecchymoses > 10cm Epistaxis (> 1h ou ayant nécessité un méchage) Hémorragie rétinienne sans déficience visuelle Saignement génital (en dehors des menstruations, plus de 2 changes par jour) Méléna, hématémèse ; hémoptysie, hématurie, réctorragie Saignement aux points de ponction Saignement musculaires et articulaires
III	Epistaxis Saignement muqueux (bouche, nez) Saignement génital Méléna, hématémèse ; hémoptysie, hématurie, réctorragie Saignement aux points de ponction Saignement musculaires et articulaires
IV (atteinte fonctionnelle permanente potentiellement mortelle)	Hémorragie rétinienne avec déficience visuelle Hémorragie cérébroméningée Saignement d'autres organes avec déficience fonctionnelle (muscles, articulations, reins, poumon,...)

Le clinicien peut quantifier le syndrome hémorragique du patient sur le plan clinique en s'appuyant sur un autre score décrit par M. Khellaf. Il est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie et permet au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient en fonction de la gravité du tableau clinique (115).

Tableau 5 : Score hémorragique de M. Khellaf et al. (115).

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

V.2. Diagnostic para-clinique :

Le diagnostic de la TIP reste un diagnostic d'exclusion, Il ya un panel d'examens à faire pour éliminer une cause secondaire, ces examens sont classés par ordre de pertinence :

-) Examens systématiques.
-) Examens à réaliser en fonction du contexte
-) Examens inutiles.

Les recommandations publiées par le groupe d'experts français du purpura thrombopénique immunologique en 2009 et actualisées en 2017 sont détaillées dans le **Tableau 6** suivant (116) :

Tableau 6 : Examens à demander devant une TIP (116).

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
<ul style="list-style-type: none"> - NFS sur tube citraté si doute, cas de fausse thrombopénie à l'EDTA. - Frottis sanguin au doigt analysé par l'hématologiste biologiste. - Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des immunoglobulines. - Sérologies VIH. - Sérologies des hépatites B et C. - Bilan hépatique. - Anticorps antinucléaires. - et anticorps antithyroïdiens. - Créatinine. - TP, TCA, fibrinogène. - Groupe sanguin. - Agglutinines irrégulières dans les formes sévères. 	<ul style="list-style-type: none"> - Myélogramme +/- caryotype. - Recherche d'un anticoagulant circulant. - Anticorps anticardiolipines. - Recherche d'une infection par <i>Helicobacter</i> (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles). - Echographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée. - Immunophénotypage des lymphocytes circulants. - Immunoélectrophorèse des protéines sériques. - Durée de vie isotopique des plaquettes. - Anticorps anti-plaquettes par MAIPA. 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de saignement. - Dosage du complément. - Dosage de la TPO et recherche de plaquettes réticulées.

V.2.1. Les examens systématiques :

V.2.1.1. Hémogramme :

L'hémogramme est l'examen de référence, il met en évidence une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/L, le plus souvent inférieure à 30 G/L. Il permet de quantifier et de qualifier les différentes lignées sanguines (plaquettaire, érythrocytaire et leucocytaire).

Les automates d'hématologie permettent d'obtenir une grande précision dans le comptage des plaquettes. Toutefois, certaines causes d'erreur ou artéfacts sont encore possibles et ne doivent pas être méconnues : des petites plaquettes peuvent être prises pour des débris cellulaires. Les schizocytes ou les microcytes peuvent être confondus avec des plaquettes. Une fausse thrombopénie par agglutination à l'EDTA doit être éliminée en pratiquant les prélèvements sur tube citraté et un frottis au doigt **(117, 118)**.

Une anémie ferriprive peut être associée en cas de saignements importants, le taux de réticulocytes permettra de trancher entre une diminution de production ou une anémie par spoliation **(119)**. Le taux de globules blancs est normal. Une polynucléose, une hyperlymphocytose peuvent être quelques fois observées lors d'une infection récente.

En résumé, l'analyse de l'hémogramme révèle les résultats suivants :

-) Thrombopénie isolée inférieure à 100 G/L sans atteinte des autres lignées.
-) Morphologie et taille des plaquettes normales.
-) Volume moyen plaquettaire (**VPM**) normal voire légèrement augmenté, reflet de la présence de plaquettes jeunes.
-) Autres lignées (érythrocytaire et leucocytaire) sont normales (en quantité et qualité), une polynucléose réactionnelle peut être observée.
-) Taux d'hémoglobine normal sauf en cas d'hémorragies importantes.

V.2.1.2. Frottis sanguin :

L'hémogramme est couplé systématiquement à un examen du frottis sanguin qui permettra une meilleure analyse qualitative en appréciant la forme, la taille et la présence éventuelle d'agrégats plaquettaires. L'analyse du frottis sanguin est indispensable à la recherche de schizocytes dont la présence de 3 à 30 % orienterait vers une micro angiopathie thrombotique (MAT) et de cellules blastiques orientant vers une leucémie aigüe. Dans la TIP : les plaquettes sont de morphologie normale, le VPM peut être légèrement élevé **(119)**.

V.2.1.3. Bilan d'hémostase :

L'étude de l'hémostase est sans anomalies au cours de la TIP. Elle est réalisée dans le but d'exclure une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA), du fibrinogène, de produits de dégradation de fibrinogène et les D-Dimères **(119)**.

V.2.1.4. Electrophorèse des protéines sériques (EPP) :

L'électrophorèse des protides sériques avec dosage pondéral des Immunoglobulines peut révéler une hypogammaglobulinémie définie par un taux d'Ig inférieur à 7 g/l faisant suspecter un déficit immunitaire commun variable (DICV), qui se manifeste en général dès le jeune âge par des infections à répétition essentiellement pulmonaires et des cytopénies auto-immunes **(120)**.

L'EPP permet aussi dans le cas d'un déficit en IgA de contre-indiquer le traitement par immunoglobulines polyvalentes pouvant entraîner l'apparition d'Ac anti-IgA.

Cet examen peut aussi révéler l'existence d'un pic monoclonal orientant vers une hémopathie lymphoïde. Dans le cas d'une TIP, l'EPP ne présente pas d'anomalie **(116)**.

V.2.1.5. Sérologie HIV et hépatite B et C :

La sérologie (HIV, HCV et HVB) doit être systématique et effectuée, même en l'absence de facteurs de risque évidents. En cas de suspicion de primo-infection par le VIH, la sérologie du VIH doit être couplée à une recherche d'antigénémie P24, qui se positive plus précocement. Ces virus peuvent être associés à d'authentiques thrombopénies classées dans ce cas comme secondaires. Le contrôle de ces infections associées à une thrombopénie, entraîne une rémission hématologique complète **(76)**.

V.2.1.6. Bilan hépatique :

Un bilan hépatique complet doit être systématique afin de vérifier l'absence d'hépatopathie à l'origine de la thrombopénie. Ce bilan est basé sur un dosage des transaminases (ASAT,ALAT), des phosphatases alcalines (PAL), des gamma-GT et de la bilirubine **(116)**.

V.2.1.7. Les anticorps antinucléaires (ANA) :

La recherche d'anticorps antinucléaires fait appel à une technique d'immunofluorescence indirecte. Lorsque cette recherche est positive, on réalise un test ELISA qui permettra d'identifier les ANA détectés et de mettre en évidence des maladies auto-immunes comme un lupus érythémateux systémique (LES, LS) ou un syndrome de Gougerot-Sjögren **(121)**.

Les ANA sont retrouvés dans 15 à 20 % des cas de TIP de l'adulte au diagnostic. Leur présence est associée à un passage à la chronicité de la TIP **(122)**.

La fréquence de la thrombopénie au cours du Lupus, varie entre 7 et 30 % selon la littérature. Le diagnostic de TIP dans le contexte de LS reste un diagnostic d'exclusion. La thrombopénie peut survenir à distance, avec un intervalle moyen de deux ans environ.

Plus rarement dans 3 à 16 % des cas la thrombopénie peut précéder le diagnostic de LS dans un intervalle pouvant aller jusqu'à dix ans **(123)**. Cette éventualité est l'une des raisons justifiant la recommandation faite de rechercher systématiquement la présence d'ANA au diagnostic de TIP **(124)**.

V.2.1.8. Exploration de la fonction thyroïdienne :

Le bilan thyroïdien est basé sur un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des anticorps anti-thyroïde (anticorps anti-péroxydase, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-récepteurs de la TSH) à la recherche d'une dysthyroïdie et plus particulièrement une thyroïdite auto-immune. Des TIP développent une hyperthyroïdie clinique dans 8 à 14 % des cas ou des anticorps anti thyroglobulines. Une légère thrombopénie a été observée chez les sujets présentant une dysthyroïdie qui se normalise souvent avec la restauration de la fonction thyroïdienne **(125)**.

V.2.1.9. Groupage sanguin et agglutinines irrégulières (RAI) :

En cas de thrombopénie profonde, la détermination du groupe sanguin du patient est systématique. La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doit être réalisées en urgence si le patient présente une anémie et si un traitement par anti-D est envisagé **(119)**.

V.2.1.10. Autres examens biologiques :

-) **Bilan rénal** : Afin de vérifier la fonction rénale du patient, dosage de la créatinine.
-) **Test direct à l'anti globuline (TDA)** : Ou test de COOMBS direct.

Il est réalisé dans le but d'éliminer un syndrome d'Evans associant une TIP à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI). Dans une étude prospective nord-américaine incluant 205 patients le test de Coombs est positif dans 22 % des cas **(126)**.

V.2.2. Examens en fonction du contexte :**V.2.2.1. Myélogramme :**

La réalisation du myélogramme a fait l'objet de controverses. Il était systématique auparavant, ses indications se sont réduites suite aux recommandations de l'IWG, il n'est plus systématique au cours de la forme typique **(127 - 129)**.

C'est le seul examen qui permet d'exclure une hémopathie maligne. Selon les recommandations de l'International Working Group (IWG), il est indiqué si **(130)** :

-) Age supérieur à 60 ans.
-) présence d'une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies).
-) Anomalies des autres lignées, anomalies au frottis sanguin.
-) Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes ou IgV).
-) Avant splénectomie.

Dans le cas d'une TIP, les mégacaryocytes sont non dysmorphiques (ou il existe des dysmorphies de moins de 10 %) et sont présents à tous les stades de maturation, les lignées leucocytaires et érythrocytaires sont normales.

Le myélogramme est souvent couplé à un caryotype médullaire pour éliminer un syndrome myélodysplasique. Une biopsie médullaire n'est réalisée que dans les cas exceptionnels où le myélogramme ne permet pas de conclure.

V.2.2.2. La recherche d'anticorps anti phospholipides (APL) :

Le syndrome des antiphospholipides se caractérise par des complications thromboemboliques et obstétricales.

Le rôle pathogénique des anticorps antiphospholipides (APL) chez les patients atteints de TIP n'est pas clair. Les APL sont retrouvés chez 38 à 46 % des patients et leur présence est un facteur de risque d'évolution vers un SAPL (45 %), d'où l'intérêt de les rechercher au diagnostic **(131, 132)**.

V.2.2.3. Recherche d'antigène d'helicobacter pylori (HP) :

Le rôle d'HP dans la genèse de la TIP est rapporté dans plusieurs études. Le mécanisme de la thrombopénie au cours de l'infection par l'helicobacter pylori reste obscure et plusieurs causes ont été évoquées dont la production d'anticorps dirigés contre l'HP en réaction croisée avec les glycoprotéines plaquettaires.

Des études récemment menées au Japon et en Italie ont rapporté des remissions partielles voire complètes après éradication de la bactérie chez des patients atteints de TIP **(133 - 135)**. Une revue systématique de 25 études a révélé une réponse complète dans 42,5 % avec une réponse globale de 50,3 % **(136)**.

Ces résultats ne sont pas retrouvés dans des études américaines et françaises. En France, une étude monocentrique prospective incluant 60 patients a été menée pour apprécier la prévalence de l'infection à HP au sein d'un groupe d'adultes atteints de TIP, et d'étudier l'effet de l'éradication de cette infection sur le taux de plaquettes **(133, 134)**. Un taux de 30 à 36 % d'infection à HP au sein de la population étudiée a été retrouvé, néanmoins elle n'a pas montré d'efficacité d'éradication d'HP. Ces résultats sont conformes à ceux retrouvés aux USA, en Espagne et au Royaume-Uni **(134)**.

L'efficacité du traitement éradicateur constatée au Japon et en Italie semblerait être liée à une forte prévalence du portage HP mais aussi à des caractéristiques génétiques des souches d'HP présentes dans ces deux pays **(136)**.

Bien que des résultats controversés ressortent de ces différentes études, le dépistage d'HP reste pertinent au cours d'un bilan de TIP et doit être envisagé chez les adultes présentant des symptômes digestifs avec une TIP typique. Ce dépistage se fait par le test respiratoire à l'urée (BREATH TEST) ou le test antigénique des selles, ou sérologie HP **(136)**.

V.2.2.4. Echographie et doppler abdominal :

L'échographie abdominale (couplée d'un doppler de la veine porte) est réalisée à la recherche d'une splénomégalie ou des signes d'HTP et permet d'éliminer une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme. Elle doit être réalisée de façon systématique si une splénectomie est envisagée, en plus elle permet de rechercher des rates accessoires et autres organomégalies **(116)**.

V.2.2.5. Dosage des anticorps anti plaquettes :

Il s'agit de tests qui recherchent la présence d'Ac anti plaquettes dirigés principalement contre les glycoprotéines IIb/IIIa qui expriment les épitopes reconnus par la plupart des autoanticorps responsables de la TIP. Ces anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont détectés grâce au test MAIPA (Monoclonal Antibody specific Immobilisation of Platelet Antigen) qui repose sur un principe d'immunocapture. Ce test pose des problèmes de faux positifs (20 %). C'est pourquoi il est inutile sauf en cas de difficulté pour établir le diagnostic de TIP **(137)**.

V.2.2.6. Étude de la durée de vie des plaquettes :

Cet examen consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la radioactivité pour déterminer la durée de vie des plaquettes et confirmer la nature périphérique de la thrombopénie. C'est un examen lourd et coûteux et doit être réservé aux situations où le mécanisme de la thrombopénie est peu clair et/ou intriqué **(138 - 141)**.

La durée de vie moyenne de plaquettes est de 6 - 8 jours, elle est réduite à 2 - 3 jours en cas de thrombopénie périphérique. Cet examen permet également de déterminer le lieu de séquestration des plaquettes (splénique ou hépatique), ce qui le rend utile, pour guider les indications thérapeutiques notamment avant splénectomie **(140)**.

V.2.2.7. Autres examens :

) **Immunoélectrophorèse des protéines sériques** : si l'électrophorèse des protéines sériques est anormale.

) **Recherche d'un anticoagulant circulant** : en cas de suspicion de SAPL ou maladie de système.

) **Immunophénotypage des lymphocytes circulants** : L'immunophénotypage des lymphocytes circulants est réalisé en cas d'hyperlymphocytose afin d'éliminer un syndrome lymphoprolifératif (la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes) **(142)**.

V.2.3. Examens inutiles :

Ces examens ne sont ni standardisés, ni validés et n'ont donc actuellement pas d'application en dehors de travaux de recherche.

) **Dosage du complément.**

) **Dosage de la thrombopoïétine** : Il n'est pas de pratique courante, permet de différencier 2 situations au cours de la TIP : La réduction de la production centrale des mégacaryocytes où la thrombopoïétine est augmentée et une augmentation de la destruction périphérique des plaquettes (thrombopoïétine normale) **(143)**.

) **Recherche de plaquettes réticulées** : Ce sont des plaquettes jeunes qui contiennent de l'ARN, elles sont augmentées en cas de thrombopénie périphérique, l'ARN est coloré en orange par le thiazole, la mesure se fait par cytométrie en flux.

Ces tests ne sont pas encore standardisés et leur disponibilité est limitée **(144)**.

Au terme de cette démarche, il est habituellement facile de poser le diagnostic de TIP sur les éléments suivants **(119)** :

) Absence de prise médicamenteuse potentiellement responsable de thrombopénie.

) Examen clinique normal en dehors du syndrome hémorragique et notamment absence d'organomégalie.

) Thrombopénie < 100 G/L, isolée sans autres anomalies de la numération et du frottis sanguin.

) Absence d'anomalies de l'hémostase.

- Le myélogramme (s'il est réalisé) montre une moelle riche en mégacaryocytes (MK) dans la majorité des cas, mais peuvent être rares, sans signes de dysmyélopoïèse.
- L'enquête ne révèle aucune autre pathologie sous-jacente.

V.3. Diagnostic différentiel :

Aucun examen ne permet de poser le diagnostic de certitude de TI primaire, on doit exclure toutes les autres causes de thrombopénie avant de conclure au diagnostic.

V.3.1. Les fausses thrombopénies à l'EDTA :

Il faudrait vérifier la numération plaquettaire sur tube citraté et frottis sanguin **(117)**.

V.3.2. Les autres causes de thrombopénies :

V.3.2.1. Les thrombopénies centrales :

Constituent les premiers diagnostics différentiels à écarter. Elles peuvent être facilement éliminées car les autres lignées sont atteintes, c'est le cas des leucémies aiguës, des aplasies médullaires, des myélodysplasies ou bien de métastases médullaires. Le myélogramme dans ces cas apporte le diagnostic **(119)**.

V.3.2.2. Les thrombopénies périphériques :

V.3.2.2.1. Les thrombopénies par consommation :

) La CIVD :

La CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur : sepsis grave, cancer, pathologies obstétricales, leucémie aiguë myéloïde à promyélocytes, accident d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire.

Le diagnostic biologique reste assez facile à déterminer devant les importants désordres des marqueurs de la coagulation : thrombopénie, diminution du taux de la prothrombine (TP), diminution du fibrinogène et présence de produits de dégradation de la fibrine (PDF) avec un taux élevés de D-dimères **(145)**.

) Les microangiopathies thrombotiques (MAT) :

On regroupe sous le terme de microangiopathies thrombotiques, le purpura thrombotique thrombopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschcowitz et le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Le PTT est dû à la formation de microthromboses disséminées entraînant une consommation des plaquettes et une hémolyse mécanique des globules rouges. Il est lié à un déficit d'une protéine ADAMTS 13, dont le rôle est de cliver les polymères du facteur de Willebrand.

Sur le plan biologique, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë et à une anémie hémolytique mécanique. La présence en grand nombre sur le frottis sanguin de schizocytes, qui sont des globules rouges fragmentés, témoigne du caractère mécanique de l'hémolyse **(146)**.

V.3.2.2.2. Les thrombopénies liées à une anomalie de répartition :

Elles sont dues à un hypersplénisme, dont la cause la plus fréquente est l'existence d'une hypertension portale **(119)**.

V.3.2.2.3. Thrombopénie liée à l'Héparine :

Le mécanisme est également immuno-allergique, mais les caractéristiques cliniques sont très différentes. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisée et s'installent dans les formes sévères 10 à 25 jours après le début du traitement.

La thrombopénie est souvent inférieure à 50 G/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 rares, elle 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 la mise en évidence des anticorps anti plaquettes héparine-dépendants en présence du facteur 4 plaquettaire (anticorps anti-PF4) **(147, 148)**.

V.3.2.2.4. Les thrombopénies immunologiques secondaires :

La thrombopénie secondaire peut être déclenchée par des médicaments ou d'autres maladies. Environ 20 % de toutes les thrombopénies sont secondaires.

Les principales causes sont **(75 - 77)** :

) Les maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, LS, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite auto-immune et autres).

-) Les maladies inflammatoires de l'intestin MICI (colite ulcéreuse, maladie de Crôhn).
-) Les déficits immunitaires (par exemple : DICV).
-) Les hémopathies malignes : Myélodysplasies et lymphomes, LLC (2 à 5 % des patients atteints de LLC ont un PTI secondaire), après une allogreffe de cellules souches.
-) Les tumeurs solides.
-) Les infections virales (virus Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), virus de l'hépatite B et C (VHB, VHC), virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et certains médicaments.
-) L'existence d'un allo-anticorps (thrombopénie néonatale allo-immune et purpura post-transfusionnel) : surviennent habituellement d'une façon brutale, sévère et souvent associées à un syndrome hémorragique important. La transfusion ou la grossesse peut entraîner l'émergence d'allo-anticorps anti-plaquettes qui sont responsables de thrombopénies néonatales, ou d'un purpura post-transfusionnel.

Tableau 7 : Thrombopénies immunologiques secondaires (75).

Bactéries	Scarlatine, coqueluche, infections bactériennes sévères
Virus	Rubéole, Rougeole, Varicelle, Oreillon, gastroentérites virales, mononucléose infectieuse, hépatites A, B
Maladies thyroïdiennes	Maladie de Basedow, Hashimoto
Maladies hématologiques	Hémopathies lymphoïdes chroniques, lymphomes, Biermer, Erythroblastopénie
Autres	Maladie de Crohn, sarcoidose, Sjogren

V.3.3. Les purpuras vasculaires :

Les lésions ont un caractère palpable et infiltré, le plus souvent pétéchial. Il n'y a pas de thrombopénie et les tests de coagulation sont normaux. Il peut s'agir d'un purpura par fragilité vasculaire.

V.3.4. Les purpuras thrombopathiques :

V.3.4.1. Thrombopathies constitutionnelles :

-) Thrombasthénie de Glanzmann due à un déficit en GP IIb/IIIa.
-) Syndrome de Bernard et Soulier : c'est un défaut d'agrégation plaquettaire dû à un déficit en GP Ib.
-) Syndrome des plaquettes grises ou maladie du pool vide **(149)**.

V.3.4.2. Thrombopathies acquises :

Elles compliquent les maladies suivantes : cirrhoses, myélome multiple, syndromes myéloprolifératifs, cardiopathies cyanogènes ou après la prise de certains médicaments (Antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ...etc) **(150)**.

VI. Formes cliniques :

VI.1. Formes selon le terrain :

VI.1.1. TIP de l'enfant :

L'incidence de la TIP chez l'enfant est estimée de 4,0 à 5,3 pour 100 000 enfants/an. Elle apparaît à tout âge, le plus souvent entre 2 - 10 ans avec un pic entre 2 - 5 ans.

L'histoire naturelle du TIP chez les enfants diffère significativement de celle des adultes. Le début est brutal, généralement précédé quelques semaines plus tôt par une infection virale ou une vaccination telle que le vaccin ROR (contre les oreillons, la rougeole et la rubéole).

L'évolution est favorable en 2-6 semaines de façon spontanée ou favorisée par le traitement chez 85 % des enfants. La chronicité survient dans environ 20 % des cas. Le risque de décès par hémorragie mortelle est < 1 % des cas.

Il faut éliminer une thrombopénie constitutionnelle, en particulier si le début est précoce; la thrombopénie est modérée; de découverte fortuite; s'il existe des antécédents familiaux ou si la thrombopénie ne répond pas aux traitements de première ligne (corticoïdes, IgIV). L'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes) peut orienter le diagnostic **(151 - 153)**.

VI.1.2. Forme du sujet âgé :

La TIP chez l'adulte de plus de 65 ans représente 30 % des formes de l'adulte. Cette forme impose un myélogramme à la recherche d'un syndrome myélodysplasique.

La prise en charge de la TIP du sujet âgé est délicate vu l'existence de comorbidités associées et d'une iatrogénie plus importante et une réponse thérapeutique différente **(154 - 157)**.

VI.1.3. La thrombopénie immune de la femme enceinte :

L'incidence de la TIP pendant la grossesse est de 1 à 10 par 10 000 femmes, elle représente environ 5 % des thrombopénies au cours de la grossesse. Seul un tiers des cas sont connues au préalable et les deux tiers sont diagnostiqués au cours de la grossesse **(158)**.

Elle nécessite un traitement dans 30 % des cas et peut être primaire ou associée à une pathologie auto-immune **(159)**.

Lorsque la thrombopénie est modérée et survient pour la première fois, le plus souvent il s'agit d'une thrombopénie gestationnelle (TG), qui n'aura pas d'influence sur la grossesse.

La thrombopénie gestationnelle est 100 fois plus fréquente que la TIP et se corrige en post partum.

Les modifications pro-coagulantes du système hémostatique pendant la grossesse (hypercoagulabilité liée à l'élévation physiologique des facteurs de coagulation et une diminution de l'activité fibrinolytique et du taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation), jouent un rôle dans la réduction du risque hémorragique chez les femmes enceintes atteintes de TIP, qui est estimé à 16 - 22 % et qui est inférieur à celui des femmes non enceintes atteinte de TIP. Les hémorragies maternelles ou néonatales graves sont rares lorsque ces grossesses sont prises en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée **(160)**.

Malgré la rareté des complications hémorragiques, l'incidence de perte fœtale est plus élevée chez les femmes qui ont été diagnostiquées pour TIP avant la grossesse (11,2% contre 3,9% chez les femmes dont le diagnostic a été posé au cours de la grossesse) **(161)**.

Dans le passé, la césarienne était recommandée en supposant que le traumatisme à la naissance et le risque hémorragique chez le nouveau-né étaient plus faibles qu'avec l'accouchement par voie basse **(160)**. Il est actuellement admis que la perte sanguine est moins importante par voie basse quelque soit le degré de la thrombopénie **(162)**.

Les recommandations des anesthésistes français concluent à un seuil de 75 G/L pour réaliser une péridurale **(163)**.

Le nouveau-né peut également être affecté par la TIP de la mère du fait de la transmission placentaire des anticorps antiplaquettaires ; ce risque varie de 5 à 10 %. Les saignements intracérébraux surviennent chez moins de 1,5 % des nouveau-nés et la mortalité néonatale est inférieure à 1 % **(164 - 166)**.

Immédiatement après l'accouchement, si le nouveau-né a moins de 20×10^9 plaquettes/L ou en cas de signes hémorragiques, des IgIV et/ou des stéroïdes sont indiqués. La numération plaquettaire doit être vérifiée jusqu'à une semaine après l'accouchement, car elle peut ne pas atteindre son nadir qu'après quelques jours **(165, 166)**.

VI.2. Formes évolutives :

-) **TIP nouvellement diagnostiquée** : l'évolution dure depuis de moins de 3 mois.
-) **TIP persistante** : la durée d'évolution est comprise entre 3 et 12 mois de diagnostic
-) **TIP chronique** : durée d'évolution est supérieure à 12 mois après le diagnostic. L'évolution de la forme chronique se fait par poussées.
-) **TIP réfractaire** : absence de réponse à la splénectomie.
-) **La rechute** : perte de la réponse après un délai variable **(09)**.

VI.3. Formes selon la gravité :

La gravité de TIP est définie cliniquement par le score hémorragique de Khellaf et la classification de l'OMS qui stratifie La TIP selon la sévérité clinique qui définit 4 formes cliniques **(Tableau 8) (09)** :

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

Tableau 8 : Classification OMS (09).

<p>Classification system</p> <p>ITP is classified as :</p> <p>Class 1 :No symptoms</p> <p>Class 2 : Mild symptoms:bruising and petechial.Occasional minor epistaxis</p> <p>Very little interference with daily living.</p> <p>Class 3 : Moderate</p> <p>More severe skin and mucosal lesions. More trouble some epistaxis and menorrhagia.</p> <p>Class 4 : Severe</p> <p>Bleeding episodes-menorrhagia,epistaxis,melena requiring, transfusion or hospitalization</p> <p>Symptoms interfering seriously with the quality of life</p>
--

VII. Pronostic :

La TIP est une maladie bénigne caractérisée par une tolérance clinique des thrombopénies même sévères. Les complications mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie cérébro-méningée, digestive, ...) sont relativement rares.

Il n'y a aucune preuve claire d'une corrélation directe entre la thrombocytopénie et les hémorragies, les saignements dans la TIP sont hétérogènes, imprévisibles et probablement basés sur un ensemble de facteurs de risque. Il n'existe aucun modèle de stratification de risque validé **(13)**.

D'une manière générale la présence d'hémorragies muqueuses traduit une tendance hémorragique plus marquée. La survenue d'accidents hémorragiques graves est rare (2,9 % au diagnostic et 0,6 % au cours du mois suivant) **(167)**.

Il y a presque 10 ans, le risque de saignement sévère était rapporté à 3 % chez les enfants et à plus de 70 % chez les adultes âgés de plus de 60 ans; depuis et sous l'effet de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées, le risque est passé respectivement à 0 % et 13 % **(37)**.

Facteurs prédictifs de chronicité :

Contrairement à l'enfant, peu d'études ont étudié les facteurs prédictifs de chronicité de la TIP chez l'adulte et leurs résultats sont variables. Les facteurs prédictifs d'évolution et de réponse aux thérapeutiques connus sont : **(168 - 172)**.

-) L'absence de facteur déclenchant infectieux.
-) Le début insidieux.
-) L'âge avancé.
-) Un chiffre de plaquettes plus élevé au diagnostic ($> 10\ 000/\text{mm}^3$) et l'absence de syndrome hémorragique.
-) La présence d'une gammapathie monoclonale bénigne associée (MGUS) serait un facteur de risque de chronicité **(173)**.
-) Un échec du traitement initial ou une corticodépendance avec une thrombopénie persistante à 3 mois sont des facteurs de mauvais pronostic **(169)**.
-) Dans une étude récente, il a été retrouvé, qu'un taux élevé d'éosinophiles sur le frottis sanguin et médullaire est associé à des formes aiguës de TIP, à l'inverse un taux élevé de polynucléaire neutrophiles est associé à une forme chronique.

VIII. Traitement :

La décision thérapeutique dans la TIP est basée sur le risque de saignement, sa gravité (score de Khellaf), les facteurs de risque tel que : l'âge, l'HTA, La fonction, et la préférence des patients.

La prise en charge de la TIP chez l'adulte est plus complexe que chez l'enfant car la plupart des cas évoluent vers la chronicité avec un risque hémorragique plus élevé.

VIII.1. Les objectifs du traitement :

Le traitement de la TIP a beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies sur la base d'études prospectives contrôlées.

Le traitement de première ligne de la TIP nouvellement diagnostiquée est désormais bien codifié et consensuel.

La place des différentes thérapeutiques utilisées en deuxième ligne notamment la splénectomie, le Rituximab et les ARTPO reste débattue.

Le traitement doit contrôler immédiatement et rapidement une hémorragie potentiellement mortelle et réduire les symptômes d'hémorragie muqueuse **(174)**.

Étant donné que les saignements importants sont rares **(167)**, l'objectif standard est d'augmenter le nombre de plaquettes pour atteindre un minimum de 20 à 30 G/L et il n'est pas nécessaire de le normaliser **(90)**.

Les études ont permis de déterminer les patients qui doivent être traités, et de définir des objectifs individualisés, personnalisés et adaptés à leurs caractéristiques (âge, comorbidités, prise de traitement anticoagulant et/ou antiagrégant, risque hémorragique et thrombotique, risque infectieux, mode de vie et activités professionnelles et physiques...) **(14)** et ont pour objectif l'amélioration de la qualité de vie qui n'est pas altérée seulement par le saignement, mais aussi par les effets secondaires du traitement **(90, 175)**.

Afin d'améliorer la prise en charge, des recommandations de l'ASH ont été publiées. Leur point commun est de ne pas sur traiter les patients; le seuil de 30 G/L est considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri de complications hémorragiques **(13, 14)**.

Le traitement doit avoir une toxicité minimale et vise à améliorer la qualité de vie des patients en tenant compte des valeurs, des préférences et des attentes des patients. L'avis des patients est capital dans la plupart des recommandations, notamment en ce qui concerne la

splénectomie, le souci d'éviter un traitement médical au long cours ou le souhait d'obtenir une réponse durable **(90)**.

Les objectifs varient selon les phases évolutives de la maladie :

) **A la phase aiguë :**

En cas de thrombopénie < 30 G/L et/ou hémorragie, le but du traitement est d'augmenter rapidement le taux de plaquettes. Ce seuil peut être augmenté à 50 G/L chez le patient âgé, en cas de comorbidités, de traitement anticoagulant ou antiagrégant, il est donc important d'apprécier le syndrome hémorragique plus que le degré de la thrombopénie. Pour cela un score hémorragique doit être établi afin de poser l'indication thérapeutique **(115)**.

) **A la phase chronique :**

Le but du traitement est d'obtenir de façon durable un taux de plaquettes > 30 G/L, ou si terrain à risque supérieur à 50 G/L afin de mettre le patient à l'abri de complications graves.

VIII.2. Critères de réponse au traitement :

L'International Working Group (IWG) a précisé des critères de définition de la réponse aux différents traitements de la TIP **(9)** :

) **Réponse complète (RC)** : définie par une numération plaquettaire ≥ 100 G/L.

) **Réponse (R) ou Réponse partielle (RP)** : définie par une numération plaquettaire ≥ 30 G/L ou dédoublement du nombre de plaquettes initial en l'absence de saignement.

) **Echec thérapeutique (NR)** est défini par une numération plaquettaire < 30 G/L ou absence de dédoublement du nombre de plaquettes initial ou persistance du syndrome hémorragique.

) **Rechute** : il y'a une réponse mais rechute après un délai variable.

La durée de la réponse est mesurée à partir de la réalisation de la 1^{ère} réponse complète ou partielle.

) **La corticodépendance** est définie comme la nécessité d'une administration continue ou répétée de corticoïdes pour maintenir un taux de plaquettes > 30 G/L et éviter les saignements.

) **La TIP réfractaire** est définie comme une TIP n'ayant pas répondu à la splénectomie.

Les patients non splénectomisés sont définis comme répondeurs ou non répondeurs.

Proposed criteria for assessing response to ITP treatments	
Quality of response	
•	CR: Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and absence of bleeding
•	R: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least 2-fold increase the baseline count and absence of bleeding
•	Time to response: Time from starting treatment to time of achievement of CR or R
•	NR: platelet count $< 30 \times 10^9/L$ or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding
•	Loss of CR or R: Platelet count below $100 \times 10^9/L$ or bleeding (from CR) or below $30 \times 10^9/L$ or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding (from R)
Timing of assessment of response to ITP treatments	
•	Variable, depends on the type of treatment
Duration of response	
•	Measured from the achievement of CR or R to loss of CR or R
•	Measured as the proportion of the cumulative time spent in CR or R during the period under examination as well as the total time observed from which the proportion is derived
Corticosteroid-dependence	
•	The need of ongoing or repeated doses administration of corticosteroids for at least 2 months to maintain a platelet count at or above $30 \times 10^9/L$ and/or to avoid bleeding (patients with corticosteroid-dependence are considered non responders)
Supplemental outcomes (whenever possible)	
•	Bleeding symptoms measured by a validated scale (requires additional studies)
•	Health-related quality of life assessment measured by a validated instrument (requires additional studies)

Figure 5 : Réponses thérapeutiques au cours de la TIP (9).

VIII.3. Les moyens thérapeutiques :

VIII.3.1. La Corticothérapie :

) Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est probablement multifactoriel allant d'un effet vasoprotecteur à faible dose, à un effet immunosuppresseur à fortes doses.

Les corticoïdes agissent en inhibant l'action du système de phagocytose macrophagique et la fixation de l'auto anticorps sur les plaquettes, avec probablement une diminution de la production de ces anticorps et accélération de leur catabolisme. Ils augmentent également la résistance capillaire (90, 119, 176).

Les corticostéroïdes restent le traitement de première intention le plus couramment utilisé pour la TIP, incluant la prédnisone, la méthylprednisolone par voie parentérale et la dexaméthasone (17, 119, 153).

Le taux de plaquettes augmente généralement en quelques jours après le début du traitement. Au moins 80 % des patients atteints de TIP répondent initialement, bien que la plupart d'entre eux rechutent lors de la dégression.

VIII.3.1.1. La prédnisone :

La prédnisone à la dose de 1 à 2 mg/kg/j reste le traitement conventionnel standard initial en première ligne dans la TIP nouvellement diagnostiquée. Les guidelines actuelles de l'ASH, déconseillent l'utilisation de glucocorticoïdes au-delà de 6 semaines et le recommandent lorsque le taux de plaquettes est < 30 G/L ou si syndrome hémorragique, pendant 21 jours avec arrêt rapide en quelques jours **(2, 90)**.

Dans 75 % des cas (répondeurs) le taux de plaquettes augmente à partir du 2^{ème} jour, et le syndrome hémorragique régresse en 24 - 48 heures. La réponse est obtenue après 7 - 10 jours, mais elle n'est prolongée que dans 15 % des cas. L'absence d'augmentation significative des plaquettes après 3 semaines de traitement est considérée comme un échec. La poursuite de ce traitement au-delà de ce délai doit être proscrite car elle n'influence pas l'évolution à long terme de la maladie et expose à des complications, telles que l'HTA, le diabète, ostéoporose, syndrome dépressif et l'immunodépression, exposant à des infections opportunistes **(177, 178)**.

Mazzucconi et collaborateurs ont comparé la prédnisone à la dose de 0,5 mg/kg/j à une forte dose de 1,5 mg/kg/j n'ont pas noté de différence significative en réponse maintenue (30 % vs 36 %) **(179)**. Belluci et al ont rapporté une réponse similaire parmi les patients ayant reçu 0,25 mg/kg/j par rapport à ceux qui ont reçu 1 mg/kg/j **(180)**.

VIII.3.1.2. La dexaméthasone :

Une étude menée entre Janvier 2011 et Mai 2014, a comparé l'efficacité et l'innocuité de la dexaméthasone à forte dose et la prédnisone dans une cohorte de 265 patients présentant une TIP nouvellement diagnostiquée. Un bras des patients randomisés ont reçu de la dexaméthasone 40 mg/j per os pendant 4 jours, l'autre bras de la prédnisone standard 1mg/kg/j pendant 4 semaines **(181)**. Les résultats de cette étude montrent que la dexaméthasone apporte une réponse plus efficace et plus rapide avec une réponse globale initiale plus élevée de 82,1 % versus 67,4 % et une réponse complète à 59,5 % vs 26,8 %.

Par conséquent la forte dose de Dexaméthasone pourrait devenir une approche corticoïde préférée pour la 1^{ère} ligne de traitement. Il a été démontré que les cures répétées de Dexaméthasone pourraient donner de meilleurs résultats à long terme **(182 - 184)**.

L'existence d'une contre-indication aux corticoïdes, un diabète ou une hypertension artérielle, peut conduire à privilégier une autre voie thérapeutique, telle que les IgIV.

Il est important de surveiller de près les patients pour détecter d'éventuels effets secondaires des glucocorticoïdes comme l'hypertension, l'hyperglycémie, les troubles du sommeil et de l'humeur, l'ulcère gastrique, la myopathie, le glaucome et l'ostéoporose.

VIII.3.1.3. La méthylprednisolone en bolus :

Elle est utilisée dans la TIP avec syndrome hémorragique sévère à la dose de 15 mg/ kg en bolus j1 - j2 - j3 sans dépasser 1g/j puis relais par la prédnisone à raison de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines. Une efficacité est observée dans 80 % des cas dans un délai variable de 4 à 8 jours **(185,186)**.

VIII.3.2. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) :

) Mécanisme d'action :

Le principal mécanisme d'action est la saturation des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines situés sur les cellules macrophagiques, empêchant ainsi l'élimination des plaquettes recouvertes d'anticorps. D'autres mécanismes sont évoqués : interaction avec les lymphocytes T et le système de complément.

Les IgIV ont été introduites dans le traitement de la TIP dans les années 1980. Imbach et al ont été les premiers à proposer le rôle des IgIV dans le traitement de la thrombopénie **(187)**.

Elles sont préparées par purification à partir d'un pool de plasmas de donneurs sains. Le taux de plaquettes augmente en 24 à 48 heures chez 65 % à 80 % des patients traités par IgIV, La durée de réponse est rarement supérieure à 10 - 14 jours **(188)**. L'efficacité des IgIV est supérieure à la méthylprednisolone à forte dose **(189)**. Les schémas de traitement initiaux de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours, ont été remplacés par un schéma de dose plus élevée de 1 g/kg par jour pendant 1 ou 2 jours voir même 2 g/kg.

La capacité de ce traitement à guérir la TIP est controversée, des perfusions répétées ont été proposées comme traitement d'entretien et ont parfois donné des rémissions persistantes. la place d'un tel traitement est contestée, notamment en raison de son coût plus élevé **(190)**.

La prescription des IgIV ne doit donc pas être systématique, mais réservée aux situations d'urgence et dans les formes les plus sévères. L'utilisation d'un score hémorragique pourrait aider à mieux définir les patients devant relever en priorité d'un traitement par IgIV.

La tolérance immédiate est en règle bonne si la vitesse de perfusion est lente. Une toxicité rénale réversible est possible, en particulier dans les situations à risque suivantes : sujets âgés, diabète, insuffisance rénale préexistante, insuffisance cardiaque ou prise concomitante de médicaments néphrotoxiques. Dans ces situations, il est préférable de diminuer les doses quotidiennes et d'espacer les injections **(174)**.

VIII.3.3. Immunoglobulines polyclonales anti rhésus (D) d'origine humaine :

L'anti-RhD a été préparé à l'origine pour prévenir la maladie hémolytique chez les nouveau-nés. Depuis 1983, il est utilisé avec succès dans le cadre de TIP aigue et chronique. L'anti-Rh D est composé d'immunoglobuline G (IgG) préparée à partir du plasma de donneurs humains Rh D négatifs immunisés à plusieurs reprises **(191,192)**.

Les Ig anti-RhD se lient aux érythrocytes Rh-positifs et ces derniers recouverts d'anticorps inhibent de manière compétitive la destruction des plaquettes recouvertes d'anticorps en se liant et en occupant les récepteurs Fc sur les phagocytes de la rate. L'Anti-D n'est donc efficace que chez les patients Rh positifs non splénectomisés **(193, 194)**.

Avant d'initier ce traitement, les patients doivent être typés au Rh et avoir un test d'antiglobuline direct. Le traitement avec la dose de 50 µg/kg peut entraîner une augmentation du taux de plaquettes $> 50 \times 10^9/L$ chez près de 80 % des patients, mais nécessite 48 à 72 heures pour une réponse cliniquement significative. La dose de 75 µg/kg au lieu de 50 µg/kg augmente le taux global de plaquettes comparable à celle des immunoglobulines et La durée de la réponse au traitement anti-RhD est habituellement plus longue, en moyenne 21 jours. L'anti-RhD peut donc être une alternative efficace à la place de ces dernières, et peut réduire le besoin de splénectomie **(195, 196)**.

Certains effets secondaires fréquemment rencontrés liés à la perfusion sont la fièvre, les frissons, les nausées et les maux de tête. La prémédication par paracétamol ou corticostéroïdes est recommandée pour réduire ce risque. Un autre effet défavorable important est une baisse de l'hémoglobine secondaire à l'hémolyse. Habituellement, la chute de l'hémoglobine ne dépasse pas 2g/dl. Cependant, des épisodes potentiellement mortels d'hémolyse intravasculaire sévère et de coagulation intravasculaire disséminée après l'administration d'anti-RhD ont également été rapportés **(197, 198)**. Ce produit doit être utilisé avec précaution, et donné par voie sous cutanée **(199,200)**.

VIII.3.4. La splénectomie :

La rate joue un rôle central dans la physiopathologie de la TIP car il s'agit d'un site important de production des auto-anticorps anti-plaquettes et le lieu principal de destruction des plaquettes opsonisées. La splénectomie est efficace dans 60 à 65 %, 5 - 10 ans après splénectomie **(201)**. Le taux de plaquettes augmente rapidement chez 80 % des patients. Ces faits expliquent qu'elle soit le « gold standard » historique du traitement de la TIP chronique. C'est l'option qui fournit le plus de guérison. Elle est considérée comme le traitement de 2^{ème} ligne pendant des décennies **(201 - 203)**. Actuellement elle est réalisée après une évolution de 12 mois car une guérison spontanée peut se voir pendant cette période.

La revue systématique de 23 articles incluant 1223 patients a enregistré 72 % de réussite à 5 ans **(204)**. La méta analyse de 135 séries entre 1966 et 2004 a révélé une réponse complète dans 66% des cas **(205)**. Les rechutes sont observées spécialement au cours des 2 premières années, elles sont parfois liées à la présence d'une rate accessoire laissée en place pendant l'intervention **(206, 207)**.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueurs cliniques ou biologiques prédictifs de la réponse à la splénectomie **(203)**. des facteurs possibles étudiés pour la réponse sont : l'âge, la durée de la maladie, les réponses aux traitements de première intention, la durée de vie plaquettaire, ainsi que le site de destruction des plaquettes **(208)**.

Il est possible de prédire, au moins en partie, son efficacité en réalisant une scintigraphie avec les plaquettes marquées à l'indium 111, qui montre que dans 40 % des cas la destruction est en dehors de la rate. Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés par d'autres auteurs, remettant en cause l'intérêt de la réalisation systématique de cette exploration avant splénectomie **(209, 210)**.

La splénectomie peut encore entraîner des rémissions à long terme., le risque de complications est considérable **(211)**. Elle est devenue l'option thérapeutique la moins acceptée car d'autres traitements médicaux sont disponibles et peuvent éviter sa morbidité **(212)**.

Vu qu'aucun traitement ne donne un taux comparable de réponses prolongées **(209)**, un outil prédictif individuel fiable pour la réponse plaquettaire post-splénectomie serait d'une grande pertinence pour la prise en charge de la TIP **(138)**.

La splénectomie peut être réalisée selon deux méthodes distinctes : une méthode conventionnelle : la laparotomie pratiquée à ciel ouvert par incision abdominale et une méthode «mini-invasive» par de petites incisions laparoscopiques; considérée comme le gold standard (moins traumatisante, moins de douleurs en postopératoire, risque infectieux minime et la durée de convalescence est courte) ce qui réduit le coût **(213 - 218)**.

La recherche de rates accessoires et leur ablation par cœlioscopie est plus précise et plus efficace **(206, 207)**.

Cependant la splénectomie n'est pas sans risque, des complications liées à la chirurgie ont été rapportées dans environ 25 % des cas, y compris un taux de mortalité de 1 % **(219)**.

Le risque d'infections graves est élevé **(220 - 222)** avec un taux de mortalité d'environ 40-50% durant les 3 premières années post splénectomie et sont principalement due à l'infection par le *Streptococcus pneumoniae*, *Meningococcus meningitidis* et *Haemophilus influenzae*. Ce risque persiste à très long terme même après 20 ans voir 40 ans **(223)**. Les patients splénectomisés devraient avoir des vaccinations contre le pneumocoque, le méningocoque et l'*Haemophilus influenzae* et un rappel tous les 5 ans **(224)**.

Même si une antibioprofylaxie est systématique chez l'enfant, elle reste discutée chez l'adulte. En effet, compte tenu des données épidémiologiques et de la diminution du risque infectieux en cas de bonne observance, l'antibioprofylaxie reste recommandée et repose sur l'utilisation de pénicilline V **(225)**. L'éducation thérapeutique du patient et son information sur le risque potentiel des complications infectieuses est nécessaire afin de les prévenir **(226, 227)**.

En cas de fièvre, le patient devrait recevoir immédiatement des antibiotiques à large spectre efficaces contre le pneumocoque par voie parentérale (céphalosporine de 3^{ème} génération).

L'autre complication de la splénectomie est les événements thromboemboliques : la réelle incidence est mal connue, leur physiopathologie reste débattue et multifactorielle, il est impossible de proposer des mesures de prévention basées sur des preuves solides. Une des hypothèses avancées pour expliquer la majoration du risque thrombotique après splénectomie est la perte du rôle de filtre de la rate avec une augmentation de la quantité de microparticules circulantes d'origine plaquettaire et érythrocytaire ayant des propriétés pro-thrombotiques **(228)**.

L'âge avancé, l'utilisation des corticoïdes et l'existence de facteurs de risque vasculaire majorent le risque de survenue de thromboses. La thrombocytose persistante après splénectomie entraîne un état thrombogène avec risque de thromboses vasculaires chez 10 % des cas **(228)**.

Le taux de thromboses est plus élevé au cours de la 1^{ère} année, il est 2,7 fois plus élevé dans la TIP que dans la population du même âge **(229)**. Ces complications thromboemboliques sont potentiellement mortelles, des études sur l'anticoagulation prophylactique en post splénectomie pour prévenir de tels événements sont non décisives **(230)**.

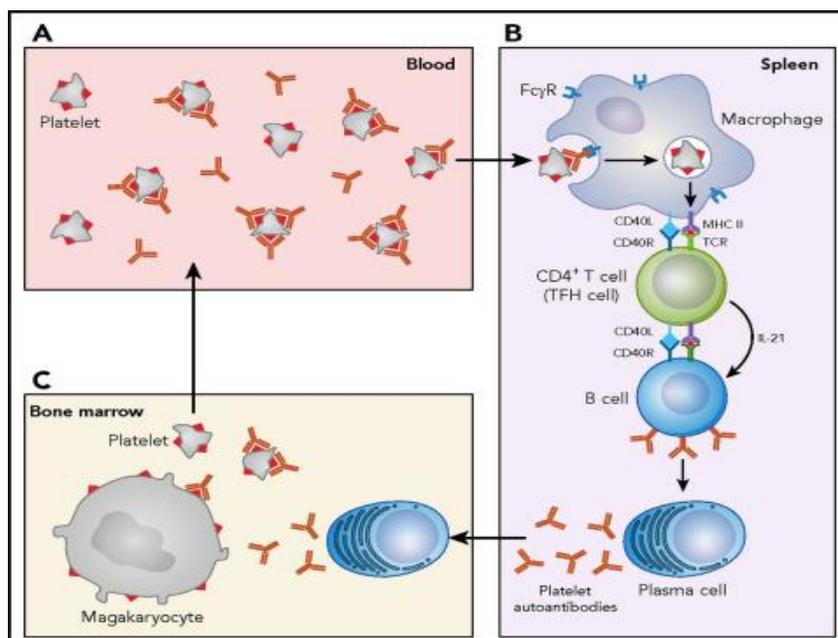


Figure 6 : La rate dans la pathogenèse de la TIP (203).

VIII.3.5. Anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) :

Le lymphocyte B joue un rôle important dans la physiopathologie de la TIP par la production d'auto-anticorps. Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique, il se lie à l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B entraînant leur déplétion.

Les mécanismes de déplétion des lymphocytes B après une perfusion du Rituximab font intervenir la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et l'apoptose induisant donc un effet direct sur la production des auto-anticorps **(231)**.

D'autres mécanismes sont impliqués, en effet le Rituximab pourrait restaurer le nombre et la fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg) **(232 - 234)**.

Il y a plus de 10 ans, Stasi et al, dans le cadre d'une étude prospective ouverte ont administré le Rituximab à 25 adultes atteints de PTI chronique, selon le schéma de perfusion utilisé pour les lymphomes, un taux de réponse globale de 52 % a été rapporté **(235)**.

Au vu de ces résultats encourageants, d'autres auteurs ont mené plusieurs études qui ont confirmé l'efficacité à court terme du Rituximab dans le traitement de la TIP, avec un taux de réponse globale de 62,5 % qui a duré de 2 à 48 mois **(236 - 238)**.

La majorité des preuves de son efficacité proviennent d'études observationnelles sans bras comparateur, son efficacité par rapport aux autres traitements ne peut être déterminée **(239)**. Malheureusement, les taux de réponse à long terme ne sont pas aussi bons que la splénectomie avec une réponse soutenue de ~20 % à 5 ans **(240)**.

Un registre prospectif français de 248 patients adultes atteints de TIP traitées par Rituximab montrent un pourcentage de répondeurs persistants à 5 ans de 28 % **(241)**.

L'anti CD20 est utilisé hors AMM chez les patients présentant une TIP sévère persistante ou chronique **(236)** et proposé avant splénectomie vu les comorbidités qui la contre indiquent et le refus croissant des patients. Donc le Rituximab apparaît comme une alternative à la splénectomie **(242, 243)**.

La dose et les modalités d'administration font actuellement l'objet de travaux, les premières études ont utilisé 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m², des doses beaucoup plus faibles sont également efficaces mais exposent à des rechutes plus précoces **(244)**.

Une étude française suggère que le schéma posologique de deux injections de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle utilisé au cours d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus serait aussi efficace au cours de la TIP **(245, 246)**.

D'autres études ont conclu à un taux de réponse supérieur si la Dexaméthasone est associée au Rituximab **(247, 248)**. Les mécanismes de résistance à ce traitement sont étudiés, les facteurs prédictifs de réponse ne sont pas encore clairement identifiés, seuls le jeune âge et une évolution courte de la maladie ont été associés à une meilleure réponse **(249)**.

La tolérance à long terme est acquise et les inquiétudes initiales concernant les risques infectieux qui avaient été soulevées au départ ont été levées. Les toxicités comprennent des réactions à la perfusion, des maladies sériques et une suppression immunitaire prolongée. Les patients doivent subir un dépistage de l'hépatite B avant de recevoir le Rituximab en raison du risque de réactivation virale **(251)**.

Les préoccupations concernant l'utilisation de l'anti-CD20 incluent également le développement de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui est plus observée au cours de traitement des lymphomes **(251)**. Sur un registre prospectif Français incluant 248 patients, sur 5 ans aucun cas de LEMP n'a été enregistré **(241)**.

Une hypogammaglobulinémie est aussi observée au cours de l'utilisation de cette thérapeutique **(241)**. Si ce traitement est administré chez un patient non splénectomisé, il est recommandé de vacciner le patient 2 semaines avant le traitement par anti CD20 contre le pneumocoque et l'Haemophilus Influenzae et contre le méningocoque au cas où il serait nécessaire d'effectuer secondairement une splénectomie. Avant de débiter ce traitement, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination **(252, 253)**.

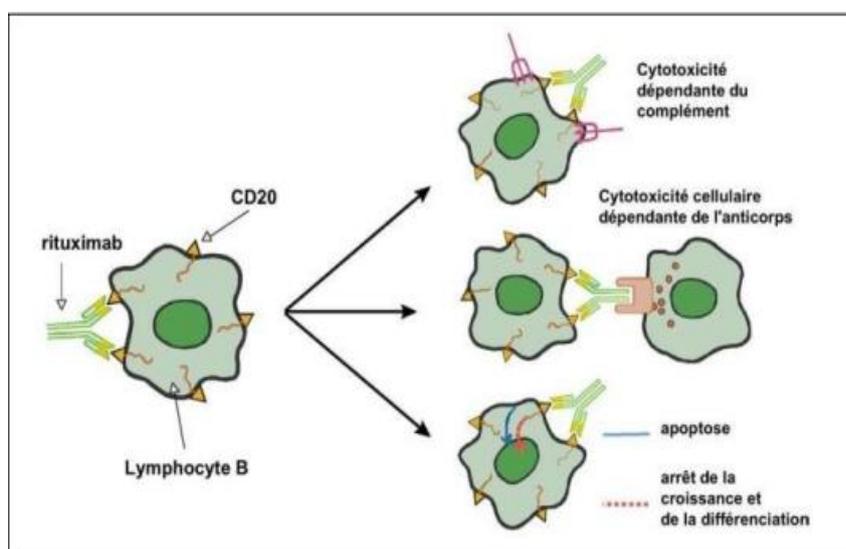


Figure 7 : Mode d'action du Rituximab (254).

VIII.3.6. Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine : Romiplostim et Eltrombopag

L'utilisation des agonistes des récepteurs de thrombopoïétine constitue une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement de la TIP puisqu'ils sont les seuls à cibler le défaut de production plaquettaire.

A partir de 1990, deux TPO recombinantes ont été synthétisées (la RhTPO et le PEG-rHuMGDF), malheureusement les laboratoires ont fait face à un échec important vu l'apparition d'anticorps anti-TPO résultants d'une immunisation croisée entre les molécules recombinantes et la TPO endogène. Ainsi de petites molécules non peptidiques ont été développées ne présentant pas d'homologie de structure avec la TPO, ce qui permet d'éviter le risque de survenue d'anticorps anti-TPO et pouvant simuler l'activité de la thrombopoïétine endogène, il s'agit de deux molécules : le Romiplostim du laboratoire Amgen et l'Eltrombopag du GlaxoSmithKline ou (GSK) **(49)**.

Ils ont une efficacité similaire de 70 à 80 % de réponse à court terme avec plus de 50 % de réponses prolongées et soutenues **(255, 256)**.

) Romiplostim (Nplate®):

C'est un oligopeptide de synthèse couplé au fragment Fc des immunoglobulines (peptibody), produit à partir de cellules de la bactérie *Escherichia coli* et agit par compétition avec la TPO sur la partie extra-membranaire du récepteur. Il a obtenu l'AMM européenne en 2009 chez l'adulte et en 2019 chez l'enfant. En Algérie, il a eu l'AMM en 2015 et commercialisé en 2016. Il est administré par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire avec une posologie allant de 1 à 10 µg/kg. Son efficacité a été démontrée chez les patients splénectomisés et non splénectomisés **(257)**. Un taux global de réponse plaquettaire (plaquettes > 50 x 10⁹/L) a été observé chez 79 % des patients splénectomisés et chez 88 % des non splénectomisés **(89)**.

Le Romiplostim est globalement bien toléré et permet une amélioration de la qualité de vie des patients. Une méta-analyse de plusieurs études cliniques évaluant le Romiplostim dans la TIP a rapporté ainsi, des effets secondaires souvent bénins chez la plupart des patients tels que des pharyngites, asthénie, céphalées **(258, 259)**.

) Eltrombopag (Revolade®) :

C'est une petite molécule non peptidique qui interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain. Elle est administrée par voie orale de façon quotidienne, à la posologie de 25,50 ou 75 mg. Les comprimés d'Eltrombopag doivent être pris au moins 4h avant ou après la prise de

produits tels que des antiacides, produits laitiers et compléments alimentaires contenant des cations polyvalents (fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium, zinc).

Selon l'étude EXTEND, 62 % des patients ont une réponse sur le taux de plaquettes, sans avoir recours à un traitement complémentaire, mais 4 % seulement des patients maintenaient une réponse à l'arrêt du traitement. 58 % des patients ont rapporté des effets secondaires de faible grade (céphalées, de pharyngites et autres infections des voies respiratoires supérieures)(**260-262**).

Une surveillance des transaminases est indiquée en cas de traitement par les agonistes de la thrombopoïétine du fait du risque de cytolysse qui est régressive à l'arrêt du traitement. Une autre complication est l'apparition de thrombose qui est rare.

Par ailleurs, il y a un risque de myélofibrose avec dépôts de réticuline chez 3 - 4 % des patients traités. Cette complication est rare et réversible à l'arrêt du traitement (**263 - 265**).

En raison de l'existence de différences concernant leur site de fixation sur le récepteur de la TPO, de leurs voies d'administration ou de leurs profils de tolérance, un passage ou « switch » d'un ARTPO à l'autre peut être réalisé dans certaines situations, en particulier en cas d'absence d'efficacité, de fluctuations plaquettaires, ou de la survenue d'effets indésirables (**266**).

Dans une étude française incluant 46 patients ayant réalisé un « switch », 46 % des patients en échec du Romiplostim présentaient une réponse sous Eltrombopag, alors que 80 % des patients en échec de l'Eltrombopag présentaient une réponse sous Romiplostim, avec stabilisation du taux de plaquettes chez 55 % de ces patients et dans tous les cas une bonne tolérance au deuxième ARTPO utilisé (**266 - 268**).

Outre les incertitudes qui demeurent sur la tolérance à très long terme de ces produits en cas d'utilisation très prolongée, plusieurs éléments limitent leur utilisation à large échelle : leur coût élevé et leur effet purement « suspensif », une rechute survient dans la grande majorité des cas dans les 10 jours après l'interruption du traitement. Cependant dans de rares cas, les agonistes de la TPO pourraient induire une « tolérance immunologique » et entraîner une rémission durable de la maladie en favorisant l'expansion de populations de LT régulateurs (**269, 270**).

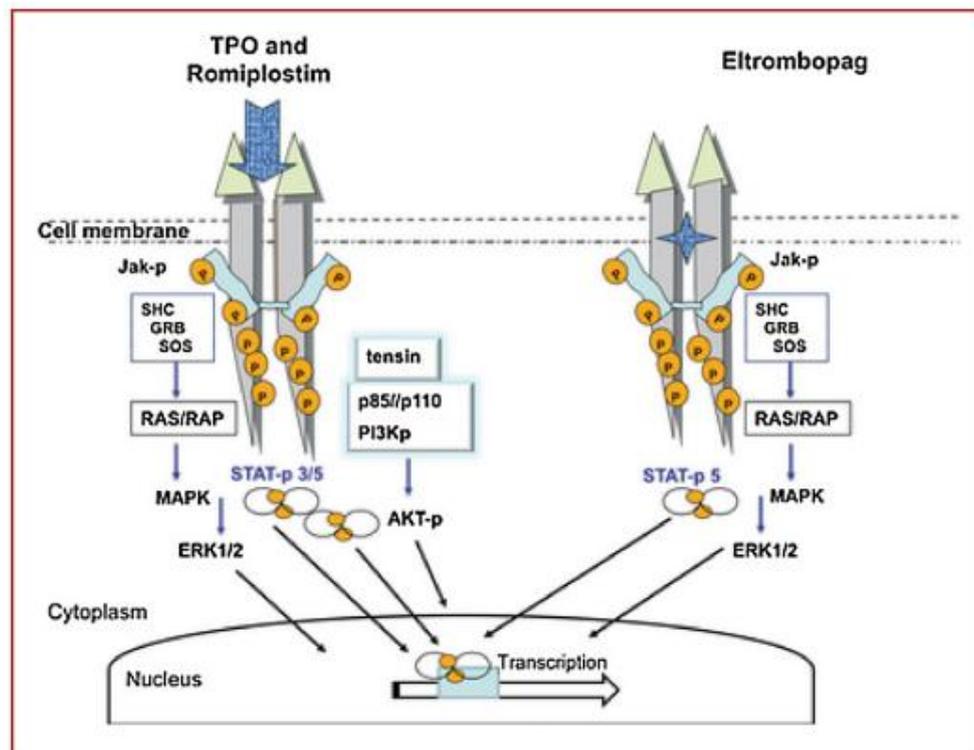


Figure 8 : Mécanisme d'action de la TPO et des agonistes de TPO (271).

VIII.3.7. La Dapsone :

La Dapsone est un sulfamide anti lépreux qui agirait au cours de la TIP de la même manière que les Anti-D, en créant une hémolyse modérée en guise de diversion phagocytaire occupant les macrophages spléniques au lieu de détruire les plaquettes opsonisées.

La HAS française préconise son utilisation hors-AMM dans le cadre d'une TIP, à dose de 25mg à 100 mg par jour. Son efficacité est prouvée dans une étude prospective chez 66 patients en phase chronique, une réponse est obtenue chez 33 patients (50 %) dont 13 en rémission complète, et 60,6 % ont maintenu leurs résultats pendant une durée moyenne de 12,5 mois. Cependant, les patients splénectomisés ont un taux de réponse plus faible (272). Elle est utilisée en attente d'une splénectomie après un échec d'un traitement de 1^{ère} ligne.

La Dapsone est une alternative efficace et peu coûteuse. Les effets secondaires incluent l'hémolyse, l'hépatotoxicité, des éruptions cutanées et réactions d'hypersensibilité (273 - 275).

VIII.3.8. Le Danazol :

Le Danazol est une molécule anti-gonadotrope de synthèse, dérivé de l'éthistérone stéroïde synthétique, utilisée dans le traitement de l'endométriose. Dans la TIP, il agit par modulation des récepteurs Fc des macrophages et par modification des sous populations lymphocytaires. Dans une étude menée par Liu et al sur 319 patients atteints de TIP traitées par Danazol, le taux de réponse globale était de 65 %, 21 % des patients ont présenté des effets indésirables modérés et seulement 1 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires **(276)**.

La HAS recommande l'utilisation hors-AMM du Danazol dans le cadre d'une TIP, il est administré par voie orale à une posologie de 10 - 15 mg/kg/j (600 à 800 mg/j), son efficacité est tardive (après 3 à 4 mois) et requiert la poursuite du traitement pendant plusieurs mois avant de conclure à un échec. En cas de réponse, le traitement sera poursuivi à dose réduite à 400 ou 200 mg jusqu'à au moins 12 mois puis arrêté progressivement **(277)**. Plus la durée du traitement par Danazol est longue, meilleurs sont les résultats **(278)**.

La réponse est influencée par le sexe, l'âge ainsi que le statut splénectomie ou pas, les personnes âgées et les femmes non splénectomisées semblent mieux répondre **(279, 280)**. Le Danazol est une bonne alternative à la splénectomie chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes **(280)**. Ce traitement est contre indiqué en cas d'adénome et de cancer de la prostate **(276, 277)**. Les effets secondaires incluent la masculinisation due à ses effets androgènes ainsi que l'hépatotoxicité et les éruptions cutanées **(281)**.

VIII.3.9. Les immunosuppresseurs :

VIII.3.9.1. Azathioprine :

C'est un analogue de la purine. Il agit en empêchant la production de clones de lymphocytes T auto réactifs. Il a eu l'AMM dans la TIP en 2004, et administré à la dose de 2 mg/kg/j avec une posologie maximale à 150 mg/j sur une durée de 3 à 6 mois. L'Azathioprine donne une réponse chez environ 40 à 60 % des patients réfractaires aux corticostéroïdes avec un temps médian pour obtenir une réponse d'environ 4 mois. Une rechute peut survenir une fois la dose diminuée ou arrêtée **(282)**. La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif. Les effets secondaires sont la leucopénie et l'hépatotoxicité. C'est le seul immunosuppresseur qui peut être administré chez la femme enceinte **(283 - 285)**.

VIII.3.9.2. Alcaloïdes de la pervenche :

Ils interfèrent dans le métabolisme des acides nucléiques et inhibent l'immunité humorale et cellulaire. La vincristine est utilisée, hors AMM à la dose de 2 mg en IV une fois par semaine. La vinblastine est administrée à la dose de 0,1 mg/kg chaque 3 à 6 semaines, le taux de réponse est de 60 % **(286, 287)**.

VIII.3.9.3. Cyclophosphamide :

C'est un agent alkylant de la famille des moutardes azotés aux effets immunomodulateurs. Il est utilisé hors AMM dans le traitement de la TIP et administré par voie intraveineuse ou orale à la dose de 1 - 1,5 g/m² toutes les 4 semaines, Les réponses nécessitent généralement 1 à 3 mois de traitement, et sont observées chez 85 % des cas **(288)**.

Ce produit est indiqué dans les formes graves. Les effets secondaires sont la cystite hémorragique, l'infertilité, la cancérogénicité et la tératogénicité **(288 - 290)**.

VIII.3.9.4. La ciclosporine A :

Elle supprime la fonction des lymphocytes T, inhibe l'activation induite par l'antigène CD4(+) des lymphocytes T, la production d'interleukine 2 et d'autres cytokines. La ciclosporine A est utilisée hors AMM à la dose de 2,5 à 4 mg / kg par jour au cours de la TIP, soit seule, soit en association avec la prédnisone sur une durée d'environ 4 mois **(291 - 293)**.

La réponse globale a été observée chez 40 à 55 % des patients **(294)**. 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 **(292)**. La Ciclosporine semble représenter un traitement de sauvetage raisonnable dans la TIP réfractaire grave **(293)**.

VIII.3.9.5. Mycophenolate Mofetil (MMF) :

Le Mycophenolate Mofetil est un médicament immunosuppresseur utilisé hors AMM dans la TIP. C'est un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase dans la synthèse de la guanine qui joue un rôle dans le développement des lymphocytes T et des lymphocytes B. Il est utilisé en seconde ligne dans les TIP sévères réfractaires et permet d'obtenir une réponse dans près de 50 % dont 25 % de RC **(295, 296)**.

Il s'administre progressivement de 250 mg jusqu'à atteindre une dose usuelle de 01 g /j en 02 prises. Les effets secondaires sont la myélosuppression, les anomalies électrolytiques, l'hyperglycémie et un risque de néoplasie **(297)**.

VIII.3.10. Les transfusions de plaquettes :

Le recours à la transfusion des plaquettes n'est justifié que s'il y a une mise en jeu du pronostic vital, car elles seront détruites par les auto-anticorps, leur efficacité est liée à leur effet hémostatique immédiat même en l'absence d'augmentation significative du chiffre de plaquettes surtout lorsqu'elles sont administrées en association avec les corticoïdes et les Ig IV dans le cadre de la totale thérapie **(298)**.

VIII.3.11. Eradication de l'Hélicobacter pylori :

Lorsque la recherche d'H. Pylori s'avère positive, le traitement de 1^{ère} intention comportera une association d'antibiotiques : amoxicilline, clarithromycine, métronidazole, pendant 10 jours avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) **(299, 300)**.

VIII.3.12. Transfusion du facteur VII recombinant :

Ce Traitement extrêmement coûteux est rapporté comme efficace dans des observations isolées, il peut être utilisé hors AMM dans des situations d'extrême gravité (totale thérapie) en association avec des transfusions de plaquettes **(116)**.

VIII.3.13. Traitements adjuvants :

VIII.3.13.1. L'acide tranexamique :

Cet agent hémostatique peut être utile, notamment en cas de règles abondantes ou détartrage dentaire chez des patientes ayant une thrombopénie inférieure à 30 G/L. Chez l'adulte, la dose est selon les cas à traiter de 2 à 4 g/24h à répartir en 2 ou 3 prises soit 4 à 8 comprimés par jour par voie orale **(301)**.

VIII.3.13.2. Acétate de desmopressine :

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

VIII.3.14. Mesures générales et éducation thérapeutique du patient (ETP) :

Il s'agit de mesures pour éviter le saignement et améliorer la qualité de vie des patients atteints de TIP :

- Suspendre les traitements antiagrégants ou anticoagulants susceptibles d'entraîner une thrombopénie.
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.
- Eviter les sports violents ainsi que tout acte exposant à un traumatisme.
- Proscrire les gestes à risque (pose d'une voie centrale et sondage urinaire).
- Les soins dentaires doivent être prudents, encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde.
- La contraception est recommandée dans les formes sévères avec ménorragies.
- Toute vaccination doit être discutée sauf la vaccination anti-pneumococcique avant splénectomie.
- Contrôle de la tension artérielle et de la glycémie.
- Si une grossesse est envisagée, elle doit être programmée.
- Les métiers à risques doivent être proscrits et un aménagement de poste est à envisager.

VIII.3.15. Perspectives thérapeutiques :

L'élargissement des immunothérapies ciblées est en cours d'exploration dans la TIP. Des agents qui modulent l'activation ou la suppression immunitaire, pourraient être utilisés pour restaurer l'équilibre immunitaire. De plus des anticorps monoclonaux spécifiquement conçus pour interférer avec des voies immunitaires clés dans la TIP sont en développement **(21)**.

VIII.3.15.1. Inhibition de la phagocytose :

VIII.3.15.1.1. Fostamatinib :

La tyrosine kinase de la rate (Syk : spleen tyrosine kinase) joue un rôle essentiel dans la phagocytose, par les macrophages, des plaquettes recouvertes d'auto anticorps **(302)**.

Le Fostamatinib est un inhibiteur de Syk approuvé dans la TIP aux États-Unis, sur la base des essais cliniques montrant un taux de réponse d'environ 43 % chez les patients réfractaires, avec une réponse prolongée chez 18 % des cas **(303, 304)**.

La dose initiale est de 100 mg en 2 prises journalières puis augmentation à 150 mg deux fois par jour en cas de non réponse. L'échec est défini par la non augmentation de la numération plaquettaire après 4 semaines de traitement à la dose de 150 mg 2 fois par jour. Les effets secondaires sont majoritairement représentés par la diarrhée chez 31 % des patients et l'hypertension chez 28 % des cas (305).

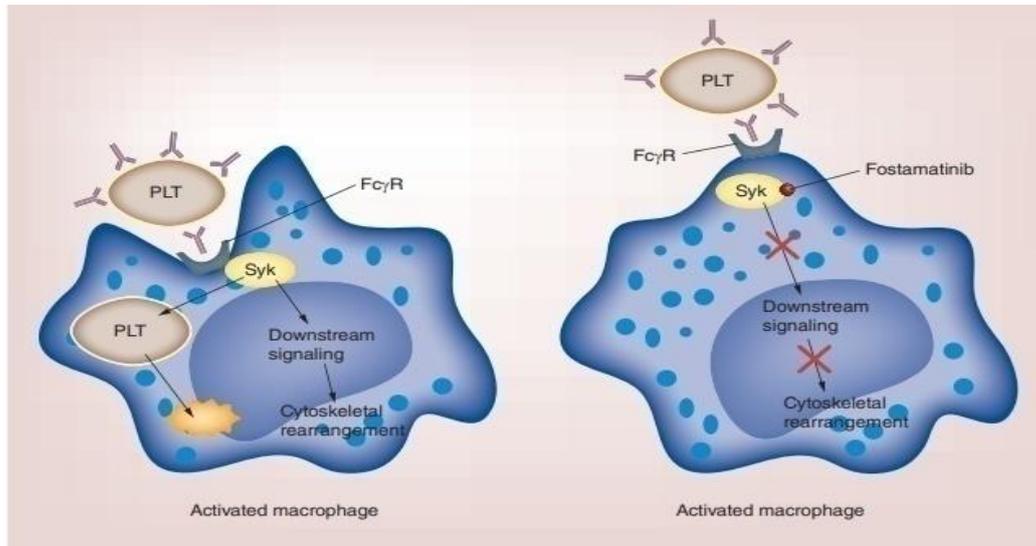


Figure 9 : Mécanisme d' action de Fostamatinib (304).

VIII.3.15.1.2. Inhibiteurs de BTK :

La BTK intervient dans les réponses immunitaires innées et adaptatives, en plus d'être une molécule de signalisation dans les maladies immunitaires.

Le Rilzabrutinib est un inhibiteur de BTK administré per os, qui a la capacité de bloquer les cellules immunitaires inflammatoires, d'éliminer la signalisation d'auto-anticorps destructeurs et d'empêcher la production de nouveaux auto-anticorps. Il a montré des résultats prometteurs dans une étude de phase I/II, avec un bon profil de tolérance et une réponse obtenue chez 40 % des patients atteints de TIP chronique et réfractaire (306).

VIII.3.15.2. Inhibition du récepteur néonatal de la portion Fc des immunoglobulines (FcRn) :

Le FcRn joue un rôle majeur dans la prolongation de la durée de vie des IgG et de l'albumine, en les protégeant du catabolisme intracellulaire, augmentant ainsi leur demi-vie. Le FcRn est exprimé par les cellules endothéliales de divers organes et se lie aux IgG et à l'albumine, les redirigeant vers la circulation sanguine (307).

Des inhibiteurs du FcRn ont été développés :

) le Rozanolixizumab : un anticorps monoclonal qui inhibe le recyclage et accélère l'élimination des immunoglobulines G (IgG) circulantes, y compris les auto anticorps IgG pathogènes, les essais ont montré une bonne tolérance et une réponse chez 50 % des patients atteints de TIP **(308, 309)**.

) Le Nipocalimab ou Efgartigimod : une portion Fc modifiée d'IgG efficace dans 38 % des cas dans des études de phase II **(310)**.

VIII.3.15.3. Thérapies ciblant les lymphocytes B et les plasmocytes :

La non réponse au Rituximab, en partie due à l'émergence de plasmocytes à longue durée de vie dans un microenvironnement enrichi en BAFF a suscité l'intérêt d'une association de Rituximab avec le Belimumab, une thérapie monoclonale ciblant le BAFF.

Cette thérapie combinée a montré une diminution spectaculaire des plasmocytes spléniques dans un essai clinique avec une réponse obtenue chez 80 % des 15 patients atteints de TIP recevant cette thérapie combinée, par rapport aux taux de réponse de 40 % à 50 % avec le Rituximab seul **(311)**. Un autre anticorps monoclonal, Ianalumab, ciblant les récepteurs BAAF est en cours d'essai dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle, comparant l'association de cet anticorps aux stéroïdes en première intention vs stéroïdes et placebo dans les TIP (étude VAYHIT1).

Une autre façon d'épuiser les plasmocytes auto réactifs à longue durée de vie est l'utilisation d'inhibiteurs du protéasome, tels que le Bortézomib, autorisé dans le myélome multiple. Son efficacité au cours de la TIP a été démontrée dans un case report en rechute, cependant d'autres essais cliniques sont nécessaires pour confirmer ce résultat **(312)**.

De même, des anticorps monoclonaux dirigés contre des clusters des plasmocytes tels que CD38 pourraient être intéressants. Le Daratumumab, une thérapie anti-CD38, a montré son efficacité dans une étude de cas de TIP réfractaire **(313)**.

VIII.3.15.4. Thérapies ciblant les lymphocytes T :

Vu l'implication des TH dans la physiopathologie de la TIP, via la production d'IL-21 et les interactions via CD40 exprimé par les LB, de nouvelles stratégies pourraient être d'antagoniser l'IL-21 **(313)**, ou de bloquer les interactions CD40/CD154 **(315)**. Cependant, les études utilisant un anticorps anti-CD154 ont dû être interrompues compte tenu de la survenue de thromboses.

Outre l'inhibition des lymphocytes T auto réactifs, la restauration des fonctions immunosuppressives des Treg ou leur expansion pourrait être une alternative. Une faible dose d'IL-2, testée chez des patients atteints de diverses maladies auto-immunes a montré une augmentation des Treg activés circulants sans expansion des lymphocytes T effecteurs.

La chidamide, un inhibiteur d'histone désacétylase, augmente les fonctions immunosuppressives des Treg et convertit les cellules T effectrices en Treg in vitro, conduisant à l'amélioration de la TIP (316).

VIII.3.15.5. Inhibition de la voie classique du complément :

Le Sutimlimab, est un inhibiteur de C1, il a la capacité d'inverser l'activation classique de la voie du complément in vitro. Les premiers résultats d'une étude de phase I menée sur 12 patients avec TIP ont montré une réponse dans les 24 heures suivant la perfusion dans 42 % des cas, une réponse complète dans 33 % des cas, une réponse prolongée dans 42 % des cas et aucun problème de tolérance, d'où l'intérêt de développer cette nouvelle stratégie thérapeutique dans la TIP (317).

VIII.3.15.6. Amélioration de la thrombopoïèse :

Avec des mécanismes d'action similaires à ceux d'Eltrombopag, l'Avatrombopag et Lusutrombopag ont fait preuve d'innocuité et d'efficacité. L'Avatrombopag a une efficacité similaire aux autres ARTPO avec une bonne tolérance (318). Le Lusutrombopag est pour l'instant indiqué dans les thrombopénies associées aux hépatopathies chroniques (319).

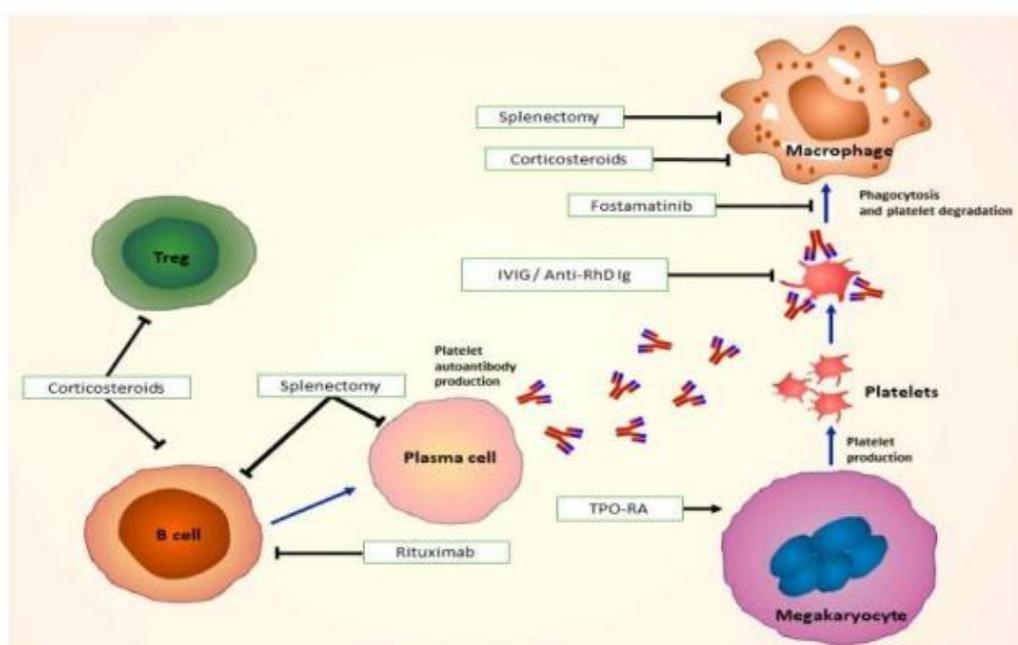


Figure 10 : Sites d'action des différents traitements (320).

VIII.4. Indications thérapeutiques :

VIII.4.1. Abstention et surveillance clinique et biologique :

Chez les adultes présentant une TIP nouvellement diagnostiquée et un taux de plaquettes ≥ 30 G/L et asymptomatiques, les guidelines de l'ASH recommandent une abstention avec surveillance **(6)**. Ce seuil peut être augmenté à 50 G/L en cas de :

-) Comorbidités en particulier celles majorant le risque d'accident hémorragique : insuffisance rénale, HTA mal équilibrée, malformation vasculaire connue, etc....
-) Prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (anti- agrégant plaquettaire, anticoagulant).
-) Nécessité d'acte chirurgical.
-) En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.
-) Chez le sujet âgé, notamment après l'âge de 60 ans **(119)**.

VIII.4.2. Indication du traitement au cours de la TIP :

VIII.4.2.1. Traitement des urgences hémorragiques :

VIII.4.2.1.1. Indications d'hospitalisation :

Un patient présentant une thrombopénie sévère peut être traité en ambulatoire si le syndrome hémorragique est modéré. L'hospitalisation est justifiée en cas de comorbidités ou par le contexte social (patient isolé ou peu compliant) même si le syndrome hémorragique est peu important et en cas d'hémorragie sévère surtout viscérales à type d'hématurie, d'hémorragie digestive, rétinienne ou cérébrale **(17)**.

VIII.4.2.1.2. Traitement d'urgence :

En cas de syndrome hémorragique sévère toutes les thérapeutiques visant à augmenter rapidement le taux de plaquettes sont utilisées : Immunoglobulines à raison de 1g /kg j1 (+/-j2) et à répéter à j3 en cas de non réponse, associées à un bolus de corticoïdes à raison de 15 mg /kg/ j1-j2-j3, avec transfusion de plaquettes, vinblastine à raison de 5 mg/m² sans dépasser 8 mg. En cas d'impasse thérapeutique administration de facteur VII activé **(321 - 323)**.

Les recommandations pour le traitement des saignements actifs dans la TIP sont basées sur de petites études observationnelles et des études contrôlées randomisées sont nécessaires. Malgré un délai d'action retardé (> 5 jours), le consensus international recommande l'utilisation des ARTPO en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital si les premiers traitements par corticoïdes,

IgIV et la transfusion de plaquettes n'augmentent pas le taux de plaquettes. Une splénectomie d'urgence peut être discutée dans certains cas **(90)**.

VIII.4.2.2. Traitement de première ligne :

Les guidelines actuelles recommandent une numération plaquettaire de 20 à 30 G/L comme valeur seuil. En plus de la numération plaquettaire, d'autres facteurs liés au patient peuvent aider à déterminer le risque hémorragique, comme l'âge, les événements hémorragiques antérieurs, les comorbidités (hypertension artérielle, maladie cérébrovasculaire, insuffisance rénale ou hépatique, traitement concomitant par anticoagulants ou anti agrégant plaquettaire, interventions chirurgicales) et style de vie (activités sportives à risque tel les sports de combat).

Une numération plaquettaire plus élevée (> 50 G/L) doit être envisagée pour cette catégorie de patients **(11, 17, 90)**.

La décision de traiter une TIP doit faire l'objet d'un accord du patient qui doit être informé sur les avantages et les effets secondaires des différentes options de traitement **(14)**.

Les corticoïdes et les IgIV sont les 2 principales armes de 1^{ère} ligne **(11)**, utilisés séparément ou en combinaison, le choix de l'une ou l'autre des options est basé sur la sévérité du tableau clinique du patient et plus particulièrement sur le score hémorragique de Khellaf **(115)**.

-) On administre une corticothérapie par voie orale si le score hémorragique est ≤ 3 .
-) Par voie intraveineuse, si le score hémorragique est compris entre 3 et 8.
-) Si le score hémorragique est supérieur à 8 : association de perfusions intraveineuses d'immunoglobulines et des corticoïdes.

la corticothérapie au long cours doit être proscrite car elle n'influence pas l'évolution à long terme de la maladie et expose à des effets secondaires **(11)**.

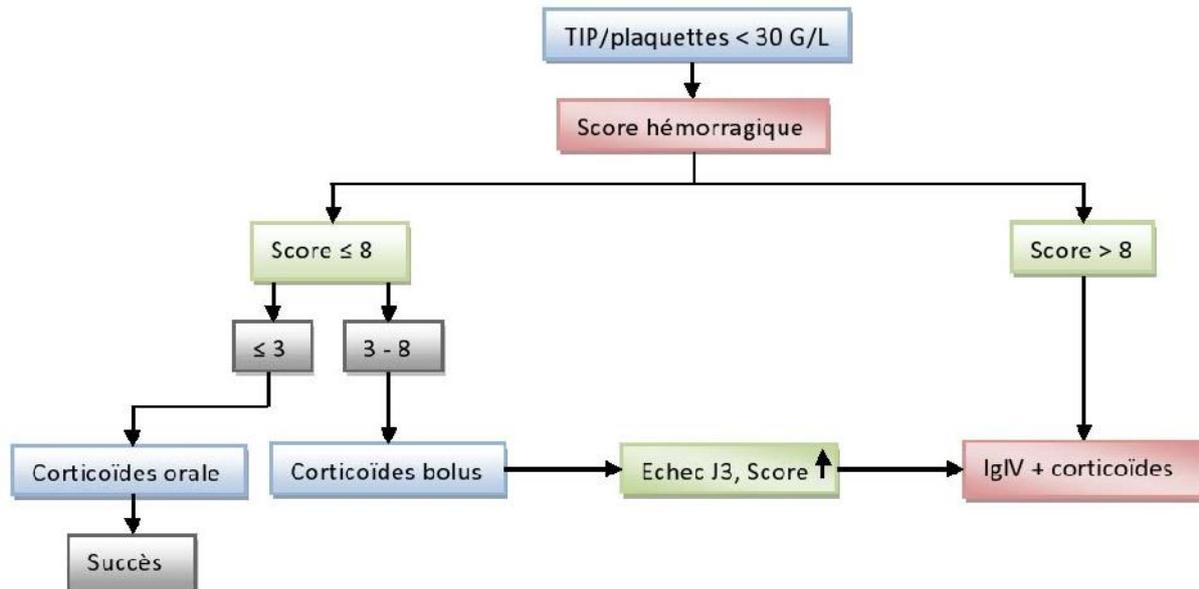


Figure 11 : Stratégie thérapeutique du TIP en fonction du score hémorragique de Khellaf (115).

VIII.4.2.3. Traitements de seconde et de troisième ligne :

En cas d'échec aux traitements de première intention ou en cas de rechute, des traitements de deuxième ligne sont nécessaires pour gérer la maladie. Avant de les prescrire, le médecin devra se baser sur plusieurs paramètres qui sont : l'historique des saignements et leur sévérité, les comorbidités associées, les attentes du patient et l'observance de celui-ci vis-à-vis des traitements médicamenteux. Ces traitements comprennent principalement la splénectomie, le Danazol, les immunosuppresseurs, le Rituximab et les ARTPO (17, 90).

Le traitement de référence des formes chroniques évoluant depuis plus de 12 mois a longtemps été la splénectomie, mais l'apparition de nouvelles voies thérapeutiques, en particulier le Rituximab et les agonistes de récepteur de la TPO a profondément modifié la stratégie thérapeutique.

Tableau 9 : Facteurs influençant le choix de traitement de seconde ligne (116).

Facteurs pouvant être pris en compte dans le choix du traitement de deuxième ligne	Traitement de seconde ligne			
	Splénectomie	Rituximab	Agonistes de récepteur de la TPO	Dapsone ou Danazol
Avis et préférences du patient	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient ayant une durée d'évolution ≤ 1an	Non	-	-	-
Comorbidités sévères	Non	-	Oui	-
Patient très âgé	Non	-	-	-
Troubles cognitifs si patient âgé	-	-	Préférer Romiplostim à l'Eltrombopag	-
Espérance de vie limitée	Non		Oui	
Antécédents d'infection sévère, Hypogammaglobulinémie, exposition antérieure à une corticothérapie prolongée et immunosuppresseurs	A éviter	A éviter	Oui	-
Antécédents ou facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles	A éviter	oui	A éviter	A éviter pour la Danazol
Site de séquestration splénique ou hépatosplénique aux épreuves isotopiques si elles sont réalisées	Oui	-	-	-

VIII.4.2.4. Traitement de la TIP réfractaire :

L'objectif du traitement est d'obtenir un taux de plaquettes > 20 à $30 \times 10^9/L$ pour assurer l'hémostase, tout en minimisant les effets indésirables des médicaments. Le choix du traitement se fait en fonction de l'âge, des comorbidités, de la disponibilité des médicaments, du coût et des préférences du patient **(324)**.

Plusieurs médicaments ont démontré leur efficacité (bien que non systématique) dans la TIP réfractaire. Il s'agit du Danazol, la Dapsone, l'Azathioprine, le Cyclophosphamide, les alcaloïdes de la Vinca, la cyclosporine A et le Mycophenolate Mofetil.

Lorsqu'une monothérapie ne permet pas d'obtenir une réponse plaquettaire durable, la combinaison d'agents ayant des mécanismes d'action différents a été proposée **(250, 282)**. Il est important de reconsidérer le diagnostic de TIP en cas de non réponse aux thérapeutiques proposées **(130, 250)**.

VIII.4.2.5. Traitement de la TIP au cours de la grossesse :

Il n'existe pas d'études comparant le traitement à l'absence du traitement ou les différents traitements chez les femmes enceintes, et toutes les données sont basées sur des études observationnelles **(90)**.

Le traitement initial de la TIP au cours de la grossesse est identique aux femmes non enceintes **(325)**. Cependant, la prise en charge est particulière en raison des inquiétudes concernant la tératogénicité de certains médicaments **(11)**.

L'utilisation de l'anti-D est limitée. Azathioprine, alcaloïdes de la pervenche, Rituximab, Danazol, agonistes de la thrombopoïétine ainsi que d'autres médicaments immunosuppresseurs ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

Les femmes qui ne présentent pas de manifestations hémorragiques et dont la numération plaquettaire est $> 30 \times 10^9/L$ ne nécessitent aucun traitement tant que l'accouchement n'est pas imminent **(325)**. Les corticoïdes et les immunoglobulines sont le traitement de 1^{ère} ligne des femmes enceintes ayant une TIP **(326)**, bien qu'ils peuvent augmenter la prise du poids, induire une hyperglycémie, exacerber l'hypertension et contribuer à une issue défavorable de la grossesse **(325)**.

En cas de TIP nouvellement diagnostiquée au cours de la grossesse, Les corticostéroïdes à faible dose pendant une courte durée sont le traitement de première intention, et sont considérés comme efficaces et sans danger pour la mère. Cependant une étude rétrospective portant sur 98 patientes suggère que les corticoïdes pourraient être moins efficaces pendant la grossesse, avec une réponse dans 40 % des cas. Nous commençons généralement par administrer de la prédnisone ou de la prednisolone par voie orale à faible dose (10 - 20 mg par jour, sans dépasser pratiquement 30 mg/j) **(327)**. En l'absence de réponse aux corticoïdes, ou effets secondaires ou en préparation de l'accouchement, les IgIV sont indiquées. Ces dernières sont efficaces et les perfusions sont bien tolérées **(326, 328)**.

L'anti-D IV chez les femmes Rh (D) positives non splénectomisées semble être bien toléré (par la mère et le fœtus) et est efficace au cours des deuxième et troisième trimestre selon les résultats d'une étude pilote **(329)**.

Il est actuellement admis que la césarienne est réalisée en cas d'indication obstétricale seulement quelque soit le degré de la thrombopénie.

VIII.4.2.6. Taux de plaquettes et risque hémorragique :

✓ Le taux de plaquettes recommandé au cours de certains gestes hémorragiques :

Avant un geste invasif ou chirurgical, les experts ont proposé des seuils qui doivent être discutés au cas par cas. Le chiffre de plaquettes et actes invasifs d'après les recommandations du British Committ Of Standard in Haematology **(12)** sont détaillées dans le **Tableau 10**.

✓ En cas d'indication d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant :

Il est conseillé d'obtenir un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L avant d'autoriser un traitement par antiagrégants ou anti vitamines K.

Tableau 10 : Chiffre de plaquettes et actes invasifs (12).

Type de chirurgie	Taux de plaquettes G/L
Détartrage dentaire	≥ 20 - 30
Extraction simple	≥ 30
Extraction complexe	≥ 50
Bloc dentaire régional	≥ 30
Chirurgie mineure	≥ 50
Chirurgie majeure	≥ 80
Neurochirurgie majeure	≥ 100
Traitement antiagrégant ou anticoagulant (un traitement antiagrégant, warfarine ou un anticoagulant oral spécifique)	≥ 30 - 50
Traitement antiagrégant et anticoagulant Traitements antiagrégants ou un traitement antiagrégant associé à la warfarine ou à un anticoagulant oral spécifique	≥ 50 - 70

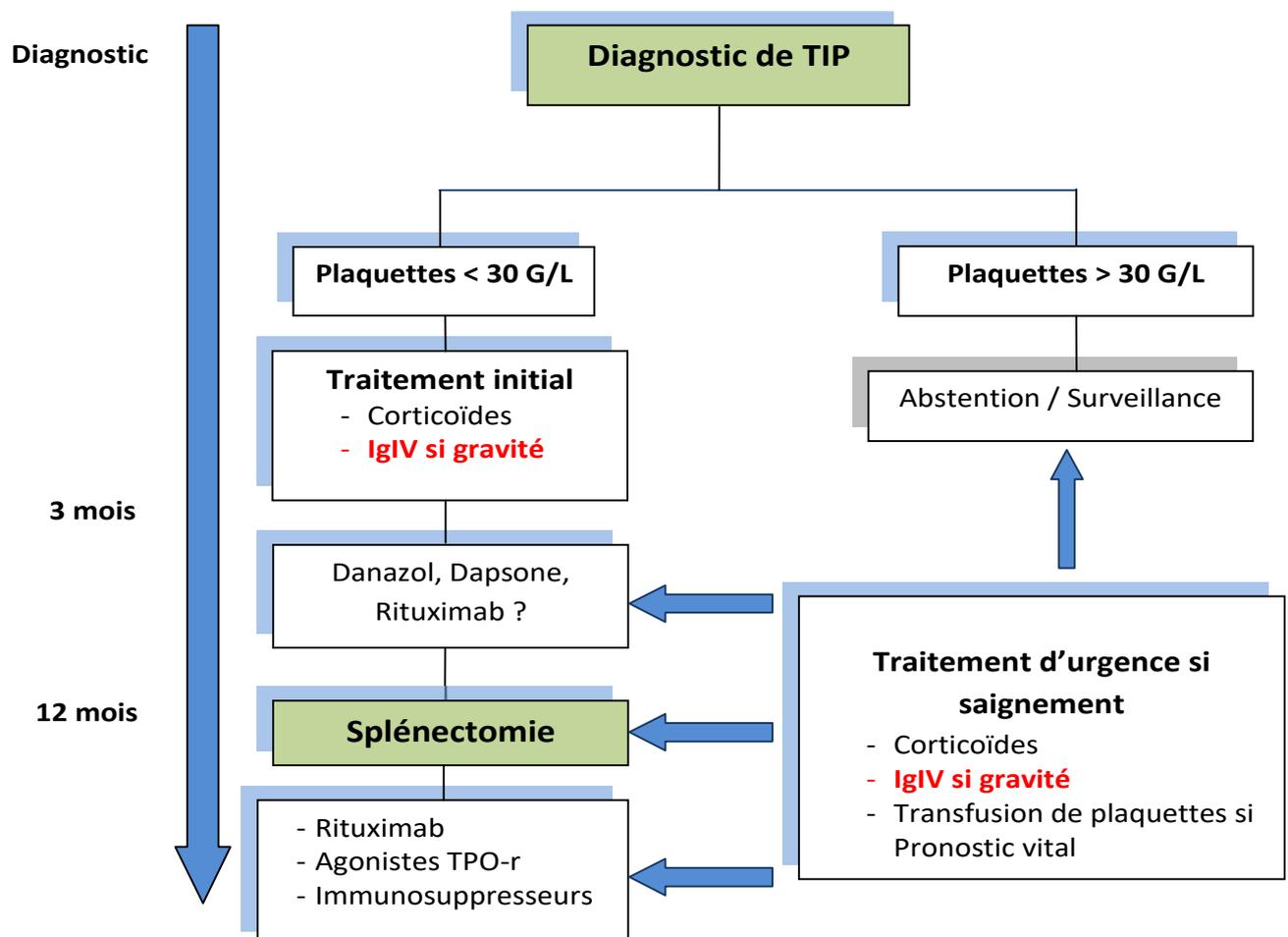


Figure 12 : Stratégie thérapeutique au cours de la TIP de l'adulte (116).

VIII.4.2.7. Amélioration de la qualité de vie :

L'amélioration de la qualité de vie doit faire partie des objectifs du traitement. Les variations de taux de plaquettes peuvent être source d'anxiété, même si les manifestations hémorragiques sont minimales n'inquiétant pas le médecin, elles peuvent avoir un impact considérable sur la vie du patient qui a peur de saigner davantage. La prise de poids, les lipodystrophies, la virilisation, le régime alimentaire et le risque infectieux sont en rapport avec le traitement **(103)**. De plus les bilans, les hospitalisations altèrent l'activité professionnelle ou scolaire et doivent être pris en compte dans la démarche diagnostique. L'efficacité thérapeutique doit tenir compte de la qualité de vie de ces patients.

L'éducation thérapeutique selon l'OMS, vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Il est nécessaire d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de TIP, en expliquant au malade et à l'entourage, la maladie, les traitements, les effets secondaires et les faire participer aux soins **(105)**.

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

La TIP est la cytopénie auto-immune la plus fréquente, avec une incidence entre 5 et 10 pour 100 000 habitants par an. Elle est de $1,6/10^5$ habitants avant l'âge de 60 ans et de $4,1/10^5$ après cet âge.

L'augmentation de l'incidence après 60 ans, pose le problème de prise en charge dans cette catégorie d'âge en raison des comorbidités et d'une iatrogénie plus importante.

Cette pathologie occupe une place quotidienne en consultation d'hématologie et aux urgences médicales en cas de saignement.

Elle est bénigne, mais peut mettre en jeu le pronostic vital en cas d'hémorragie grave. De plus elle influe de manière négative sur la qualité de vie des malades et elle est associée à un stress physique et psychosocial.

La TIP de l'adulte pose un problème de prise en charge en raison de passage à la chronicité dans près de 60 % des cas et la fréquence des rechutes et des formes réfractaires.

Certains traitements utilisés en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne ou après splénectomie, prennent une place croissante en première ligne malgré l'absence d'AMM pour certains et ce grâce aux nouvelles études qui montrent leur efficacité. Bien que ces thérapeutiques soient coûteuses et souvent non disponibles. Par conséquent la splénectomie qui était considérée pendant longtemps comme le gold standard, est devenue l'option thérapeutique la moins réalisée pour la TIP, du fait de sa morbidité et surtout le refus par les patients.

En raison de l'impact sur la vie quotidienne, il est important de prédire l'évolution de la maladie et définir des facteurs cliniques et biologiques de passage à la chronicité au moment du diagnostic. Ceci pour envisager une prescription précoce et plus rationnelle en première ligne de thérapeutiques utilisées souvent en deuxième ou troisième ligne; dans le but d'améliorer le pronostic de l'affection, éviter le passage à la phase chronique et donc les sur traitements.

Contrairement à l'enfant, où ce sujet est fréquemment traité, chez l'adulte peu de travaux ont étudié les facteurs prédictifs de chronicité.

En Algérie, plusieurs études sur la TIP sont faites concernant le profil épidémiologique, évolutif et thérapeutique des patients.

Les facteurs d'une évolution chronique retrouvés dans le travail de Semoud (Rouiba, 2021) sont nombreux, bien que dans la littérature, ils sont hétérogènes et font débat.

Quel est le devenir des TIP dans la région de Bejaia ? Quels facteurs sont associés à la chronicité ?

Pour cela nous proposons un travail prospectif descriptif observationnel sur les TIP primaires nouvellement diagnostiquées au centre hospitalo-universitaire de Bejaia.

II. Objectifs :

II.1. Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques et le devenir des patients adultes qui présentent une thrombopénie immune primaire nouvellement diagnostiquée.

II.2. Objectifs secondaires :

-)] Apprécier l'efficacité des traitements de 1^{ère} ligne et de 2^{ème} ligne.
-)] Calculer le taux de rémission et de passage à la chronicité.
-)] Evaluer les facteurs prédictifs d'une évolution chronique.
-)] Déterminer si les antécédents familiaux de pathologie auto-immune sont associés à un risque élevé de développer une TIP.

III. Patients et méthodes :

III.1. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, descriptive, observationnelle, menée au service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire de Bejaia entre Janvier 2021 et juin 2024.

Date de point : 30/06/2024.

III.2. Population d'étude :

Le recrutement est fait à partir du Janvier 2021 au niveau des consultations spécialisées de notre service, des EPH et des médecins hématologistes libéraux de la région. Il a concerné une cohorte de patients adultes présentant une TIP nouvellement diagnostiquée.

Une fiche pour le recueil des données a été établie (détaillée en annexe I).

Le dernier patient recruté a plus d'une année d'évolution (pour surveiller le passage ou non à la forme chronique).

III.2.1. Echantillon :

Selon une étude rétrospective qui a fait l'objet d'un mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine, réalisée sur les TIP diagnostiquées entre 2012 et 2018 au CHU de Bejaia (**330**), le recrutement annuel moyen des patients est de 18 cas par an. Le nombre prévisible de patients à inclure dans cette cohorte prospective est approximativement de 60.

Le recrutement est consécutif (en continu), incluant tous les cas de TIP nouvellement diagnostiquées de janvier 2021 à Mai 2023 et répondants aux critères d'inclusion et de non inclusion.

Ainsi **70** cas, ont été intégrés dans notre étude.

III.2.2 Critères d'inclusion :

Patients adultes âgés de 16 ans et plus présentant une TIP primaire nouvellement diagnostiquée selon les critères d'IWG et les recommandations internationales (annexe II).

III.2.3. Critères de non inclusion :

-) Antécédents de thrombopénie auto-immune (PTI chronique).
-) Femmes enceintes car leur diagnostic et leur évolution sont différents.
-) Les thrombopénies secondaires.

III.3. Méthodes :

Les patients sont recrutés en fonction de leur ordre d'arrivée, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion. Parfois les patients sont adressés avec un diagnostic déjà établi dans d'autres structures.

Les malades sont vus en consultation, l'hospitalisation est indiquée dans les formes graves.

A l'inclusion, pour chaque patient :

- Un interrogatoire très détaillé avec un examen clinique complet et des explorations paracliniques pour confirmer le diagnostic de TIP (diagnostic d'exclusion) est réalisé.

- **Critères pour le diagnostic de la TIP** : le diagnostic de TIP est retenu si :
 -) Thrombopénie < 100 G/L acquise isolée (pas d'anomalies des autres lignées)
 -) Présence ou absence de syndrome hémorragique clinique.
 -) Absence d'organomégalie.
 -) Pas de cause sous-jacente ou pathologie associée (prise médicamenteuse, toxique, infectieuse, maladie auto-immune, myélodysplasie, syndrome lymphoprolifératif....).
- La pratique du myélogramme répond aux recommandations internationales chez les patients diagnostiqués dans notre consultation : âge > 60 ans, autres anomalies de l'hémogramme, organomégalie et échec au traitement.
- Pour déterminer la sévérité clinique et orienter les indications thérapeutiques, nous avons utilisé le score hémorragique de Khellaf et la forme clinique OMS (**Tableaux 5 et 8**).
- Un bilan pré thérapeutique est réalisé.
- Les indications thérapeutiques et l'évaluation des réponses se font selon les recommandations et les définitions internationales.
- **A 12 mois** : décrire l'évolution selon les phases du PTI (Chronique ou non chronique).
- Rechercher les complications liées aux traitements.
- L'évaluation thérapeutique de tous les patients est faite à la date de point : **30 juin 2024**.

Le recueil des informations est fait à partir des dossiers médicaux des patients et comporte les données de l'état civil, des antécédents personnels et familiaux, les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques. Le support est une fiche de renseignements préétablie qui intègre les éléments suivants :

1. L'identification du patient : nom, prénom, âge, sexe, résidence, origine et profession.

2. Les données cliniques :

➤ **Anamnestiques :**

- Antécédents personnels de syndrome hémorragique.
- Antécédents pathologiques (comorbidités, HTA, diabète).
- Antécédents familiaux.
- Histoire de la maladie.
- Motif de consultation et circonstances de découverte.
- Délai symptôme-diagnostic.
- Notion de prise médicamenteuse ou d'exposition aux toxiques.

- Episode infectieux précédant le diagnostic.
- Signes cliniques orientant vers une maladie de système.

➤ **Examen clinique :**

- Rechercher et typer le syndrome hémorragique : un syndrome hémorragique cutané : purpura, ecchymoses ou vibices et/ou un saignement muqueux à type de gingivorragies, épistaxis, bulles hémorragiques ou viscérale à type d'hémorragie digestive, hématurie, ménorragies ou hémorragie cérébro-méningée.
- Recherche de signes de retentissement hémodynamique.
- Classification des patients selon le score hémorragique de Khellaf et la forme clinique OMS.

3. Les données paracliniques :

➤ **A visée diagnostique positif :**

- Hémogramme complet et frottis sanguin au doigt pour confirmer la thrombopénie et apprécier la morphologie des plaquettes.
- Myélogramme selon les recommandations.

➤ **A visée étiologique :**

- Bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène.
- Bilan rénal : Urée, créatinine sanguine.
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PA, bilirubine totale, gamma GT.
- Sérologies virales HIV, HVB, HVC.
- Bilan inflammatoire : VS, CRP, fibrinogène.
- Bilan immunologique : AAN, APL,
- Bilan thyroïdien: TSH, Ac antithyroïdiens.
- Electrophorèse des protéines sériques.
- Radiographie du thorax.
- Echographie abdomino pelvienne.
- Recherche d'HP si signe d'appel digestif.

➤ **Un bilan pré thérapeutique :**

- Groupage sanguin phénotypé.
- Bilan biochimique : glycémie, le taux d'urée, de créatinine, un bilan hépatique et un ionogramme sanguin.

4. Les données thérapeutiques :

➤ Avant de commencer le traitement, expliquer au patient :

- Le caractère souvent bénin de la maladie.
- Insister sur l'intérêt du bilan étiologique.
- Les risques hémorragiques, les modalités du traitement, leurs effets secondaires.

➤ Préciser le type de traitement au diagnostic et au cours de l'évolution.

4.1. Le choix du traitement :

Il est fait selon les habitudes du service, la disponibilité des traitements tout en se rapprochant des recommandations internationales :

- Abstention chez les patients ayant une numération plaquettaire > 30 G/L et asymptomatiques
- La décision thérapeutique est basée sur le risque de saignement, sa gravité, les facteurs liés au patient tel que : l'âge, l'HTA, le type d'activité et la préférence des patients.

4.2. Les objectifs du traitement :

- **A la phase aiguë**, c'est augmenter rapidement le taux de plaquettes à un seuil > 30 G/L, ou au-delà de 50 G/L en cas de comorbidités (prise d'anticoagulants).
- **A la phase chronique**, c'est obtenir de façon durable un taux de plaquettes > 30 G/L ou > 50 G/L en cas de terrain à risque afin de mettre le patient à l'abri de complications hémorragiques graves.

4.3. Les différentes thérapeutiques :

➤ **Les corticoïdes :**

- La prédnisone est utilisée dans les formes minimales, modérées avec un score < 8, à la dose de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines puis dégression et arrêt sans dépasser 06 semaines de traitement.
- La Methylprédnisolone est utilisée à la dose de 15 mg/kg/j sans dépasser 1 g/jour J1, J2, J3, dans les formes sévères, avec un score hémorragique > 8, suivie de prédnisone orale.

- La dexaméthasone est utilisée seule, à la dose de 40 mg/j per os pendant 04 jours dans les formes modérées ou associées aux immunoglobulines dans les formes sévères.
- **Les immunglobulines** : sont utilisées à la dose de 1 g/kg/j J1 dans les formes sévères, renouvelées en cas de non réponse à J2 et/ou J3.
- **Le Rituximab** : souvent utilisé dans la phase persistante après vaccination (anti méningococcique, antipneumococcique, antihémophilus) précédé d'une prémédication (antihistaminique, paracétamol, corticoïdes). Utilisé souvent selon le schéma de 1g J1, J15, parfois selon le schéma de 04 injections une fois/semaine (375 mg/m²).
- **Le Danazol** : est utilisé à la dose de 10 mg/kg/j pendant au moins 3 mois après échec aux corticoïdes et au Rituximab.
- **La splénectomie** : est proposée aux patients en phase chronique au-delà de 12 mois.

4.4. Evaluation de la réponse :

-) La réponse dite globale est définie par un taux de plaquettes > 30 G/L.
-) La réponse complète est définie par l'absence de signe hémorragique et une numération plaquettaire > 100 G/L à deux reprises à au moins 7 jours d'intervalle.
-) La réponse partielle est définie par un taux de plaquettes > 30 G/L et < 100 G/L ou dédoublement de taux de plaquettes.
-) l'échec thérapeutique est défini par la persistance d'un taux de plaquettes < 30 G/L ou du syndrome hémorragique, ou par l'absence de doublement du taux de plaquettes initial.
-) Une TIP chronique est définie par une durée d'évolution supérieure ou égale à 12 mois.
-) La corticodépendance est définie comme la nécessité d'une administration continue ou répétée de corticoïdes pour maintenir un taux de plaquettes > 30 G/L et éviter les saignements.
-) TIP réfractaire : échec à la splénectomie.
-) La rechute est définie par la récurrence après un délai variable de réponse.

5. Les données évolutives :

5.1. Protocole de suivi et critères d'évaluation :

5.1.1. Evaluation clinique :

L'examen clinique va apprécier l'évolution du syndrome hémorragique, sa régression, sa stabilisation ou son aggravation avec apparition de nouvelles lésions.

- Dans les formes sévères, les patients sont hospitalisés et surveillés quotidiennement.
- Les formes minimales ou modérées, sous prednisone sont suivies à J0, J21, chaque mois jusqu'à 06 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à un an, ensuite tous les 6 mois.
- Les patients mis sous dexaméthasone sont évalués à J8 ou plutôt si persistance de syndrome hémorragique puis surveillance mensuelle jusqu'à 06 mois ensuite /3 mois puis chaque 6 mois.

Des consignes sont données aux patients pour consulter à tout moment en cas de nécessité.

5.1.2. Evaluation des effets secondaires des thérapeutiques instaurées :

Peser le malade, prise de la TA, rechercher le syndrome polyuropolydipsique, une modification de l'humeur, une acné, un hirsutisme ou de lipodystrophies.

5.1.3. Evaluation biologique : à chaque consultation

- L'hémogramme est fait à J21 ou J30 et à la fin de la dégression, pour les patients sous prédnisone.
- Il est réalisé à J2, J3, j7 pour les patients sous bolus de methylprednisolone.
- A J8 pour les patients sous dexaméthasone.
- Et à J2 ou J3 si le patient est mis sous immunoglobulines.
- Une glycémie, un bilan rénal, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin et un bilan phosphocalcique sont pratiqués tous les mois.

5.2. L'évolution des patients au terme de l'étude va être précisée.

IV. Analyse statistique :

-) l'analyse a été faite sur le logiciel SPSS version 20.
-) Les graphes sont réalisés sous Excel 2010.
-) Les tests statistiques utilisés sont les suivants :
 - Calcul des moyennes et de l'écart type.
 - Comparaison de 2 variables qualitatives (catégorielles) par les tests de khi2 ou test exact de Fisher.
 - Comparaison des moyennes : test de Student et ANOVA.
 - Le seuil de signification a été fixé à 5 %, ainsi, une différence est dite significative si p est inférieur à 0,05.
 - Les facteurs associés avec une évolution chronique ont été identifiés grâce à des modèles de régression logistique univariés avec un taux de signification $< 0,20$ et la mesure de l'association est représentée par l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95 %.
 - Une analyse multivariée est ensuite réalisée par régression logistique avec une signification à 5% et un IC à 95 %.

RÉSULTATS

V. Résultats :

V.1. Recrutement :

Le recrutement a commencé en Janvier 2021, le dernier patient est recruté en Mai 2023.

70 patients sont recrutés.

Tableau 11 : Recrutement par année.

Année	Nombre de patients
2021	24
2022	33
2023	13
Total	70

V.2. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

V.2.1. Répartition des patients selon le sexe :

L'étude comporte 70 patients : 48 femmes et 22 hommes, soit respectivement 69 % et 31 %.

Le ratio F/H est de 2,18. Il ya 2 fois plus de femmes que d'hommes.

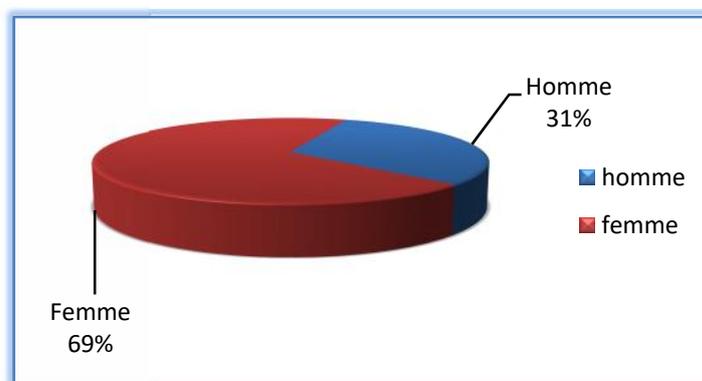


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.

V.2.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge de la population globale étudiée est de 45 ans \pm 18,9, avec des âges extrêmes de 16 et 90 ans. La médiane est à 45 ans.

Nous avons réparti les patients selon les tranches d'âge illustrées dans le tableau ci-dessous, puis nous avons spécifié la tranche d'âge de plus de 60 ans pour la suite des analyses.

Tableau 12 : répartition des patients selon les tranches d'âge.

Age (ans)	Nombre	Pourcentage
< 20 (16 - 19)	7	10,0
20 - 29	10	14,3
30 - 39	9	12,9
40 - 49	15	21,4
50 - 59	8	11,4
60 - 69	14	20,0
70 - 79	5	7,1
80 - 90	2	2,9
Total	70	100,0

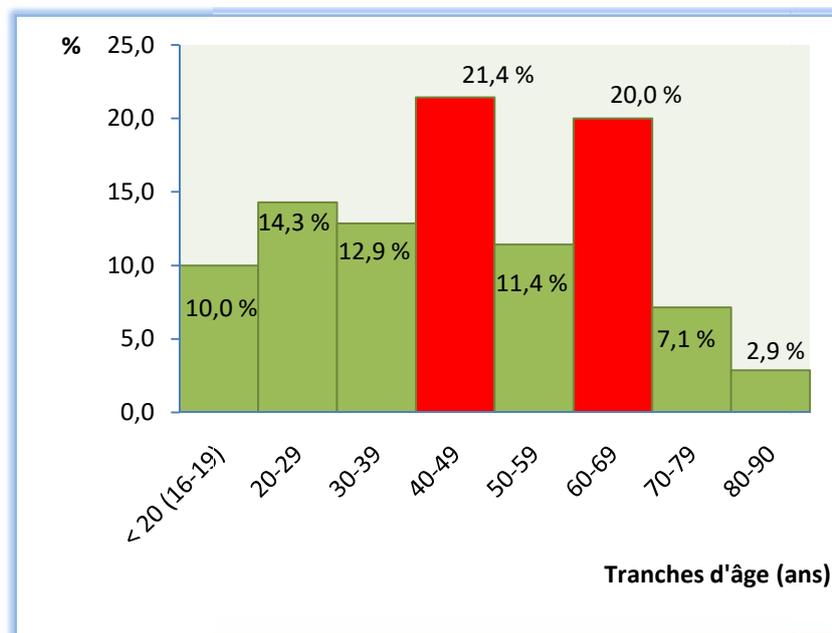


Figure 14 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Les tranches d'âges qui semblent être les plus touchées se situent entre 40-49 ans (21,4 %) et 60-69 ans (20 %). Les patients âgés de 60 ans et plus représentent 30 % de l'ensemble de la série.

V.2.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

L'âge moyen des patientes de sexe féminin est de $44,3 \pm 16,2$ ans avec des âges extrêmes de 16 et 78 ans et une médiane à 44,5 ans.

L'âge moyen des patients de sexe masculin est de $49,5 \pm 23,8$ ans avec des âges extrêmes de 16 et 90 ans et une médiane à 47,5 ans.

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Classe d'âge (ans)	Homme		Femme		P
	Nombre	%	Nombre	%	
< 20 (16 - 19)	4	57	3	43	0,36
20 - 29	2	20	8	80	
30 - 39	2	22	7	78	
40 - 49	3	20	12	80	
50 - 59	2	25	6	75	
≥ 60	9	43	12	57	
Total	22		48	100	

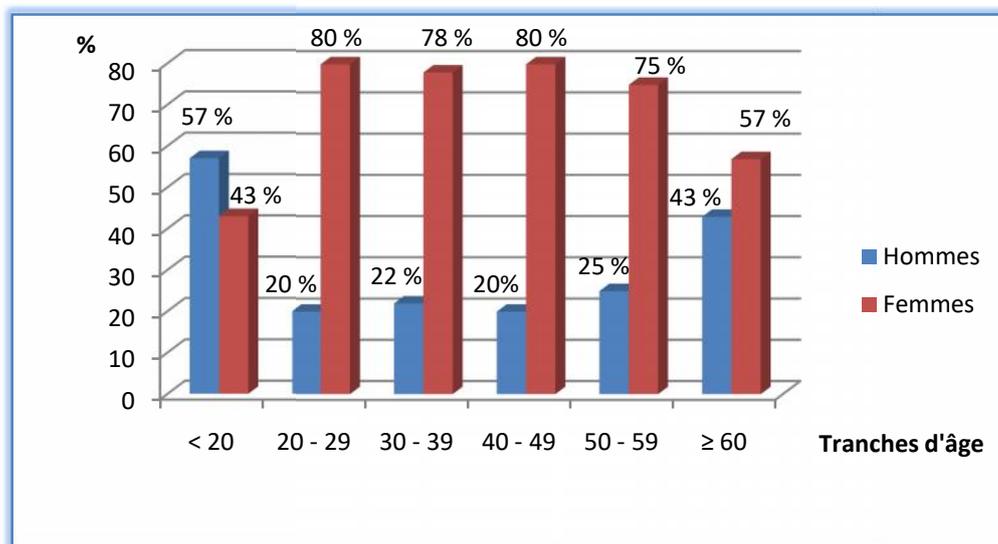


Figure 15 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Le ratio F/H avant 60 ans est de **2,76**, après 60 ans, il est de **1,33**.

Un pic de fréquence est observé chez les femmes dans les tranches d'âge 20 - 59 ans, mais sans différence statistiquement significative selon le sexe entre les différentes classes d'âge (**p = 0,36**).

Il n'y a pas de différence entre les moyennes d'âge des deux sexes (**p = 0,30**).

V.2.4. Répartition des patients selon l'activité professionnelle :

20 patients seulement sont actifs, les professions sont détaillées dans le tableau ci-dessous (N° 14).

78 % des patients sans profession sont des femmes.

Tableau 14 : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Effectifs	Pourcentage
Agents de sécurité	3	4,3
Coiffure	2	2,9
Couturière	1	1,4
Enseignants	3	4,3
Etudiants	2	2,9
Agents administratifs	3	4,3
Infirmières	2	2,9
Maçons	3	4,3
Policier	1	1,4
Sans profession	50	71,3
Total	70	100,0

V.2.5. Lieu de résidence :

La majorité des malades réside dans la wilaya de Béjaïa, les autres proviennent de la wilaya limitrophe (Bouira).

Tableau 15 : Répartition des patients selon la résidence.

Lieu de résidence	Nombre	Pourcentage	
Wilaya de Bejaia	Bejaïa	13	19
	Amizour	10	14
	Akbou	8	11
	Aokas	5	7
	Kherrata	4	6
	Seddouk	3	4
	Sidi-Aïch	3	4
	Tichy	2	3
	Timezrit	2	3
	Barbacha	2	3
	El Kseur	2	3
	Ouzellaguen	2	3
	BeniMaouche	1	1,4
	Chemini	1	1,4
	Derguina	1	1,4
	Souk El-Ténine	1	1,4
Tazmalt	1	1,4	
Limitrophe wilaya	Bouira	9	13
Total	70	100	

V.3. Etude des antécédents :

V.3.1. Antécédents personnels :

V.3.1.1. Antécédents personnels pathologiques :

Un antécédent personnel pathologique est retrouvé chez 37 % des patients (26 patients) avec parfois plusieurs antécédents chez un seul patient.

- Le Diabète et l'HTA sont retrouvés respectivement chez 10 % et 14 % des cas.
- Un antécédent de maladie auto-immune à type de thyroïdite auto-immune est retrouvé chez 6 patients, dont un cas est associé à une maladie de Biermer.
- La dysthyroïdie est l'antécédent le plus fréquemment retrouvé dans 23 % des cas (16 patients), 10 patients sont en hypothyroïdie sous hormones thyroïdiennes dont 2 patientes ont subi une thyroïdectomie.
- 2 cas d'antécédent de cardiopathie.
- Un cas de néoplasie mammaire dont La TIP est survenue 19 mois après le traitement.
- Un cas d'IRC dialysé est répertorié.

Tableau 16 : Récapitulatif des antécédents personnels pathologiques.

Antécédents	Nombre	Pourcentage
HTA	10	14 %
Diabète	7	10 %
Maladies autoimmunes (MAI)	6	8,5 %
Biermer	1	
Thyroïdite	6	
Dysthyroïdie	16	23%
Cardiopathie	2	3 %
Stéatose hépatique	3	4 %
Neurologie	3	4 %
AVC	1	
Alzheimer	1	
Epilepsie	1	
Cataracte	1	1,4 %
Insuffisance rénale	1	1,4 %
Néoplasie	1	1,4 %
Autres	11	16%
Asthme	3	
Hypertrophie de la prostate	3	
Sarcoïdose	1	
Hyperprolactinémie	1	
Nodule thyroïdien	1	
Tuberculose pulmonaire	1	
Zona	1	
Psoriasis	1	
Antécédent chirurgical	7	10 %

V.3.1.2. Prise de toxique :

Il n'a pas été retrouvé une exposition à un toxique connu.

V.3.1.3. Infection récente :

La notion d'infection virale précédant le diagnostic est retrouvée chez 03 patients dont une varicelle, un covid 19 et 01 grippe saisonnière.

03 cas d'infections bactériennes avec 2 pyélonéphrites et un cas d'angine sont retrouvées.

V.3.2. Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux retrouvés sont :

- Un antécédent familial de néoplasie dans 12 cas.
- Un antécédent familial de maladie auto-immune chez 06 patients dont 5 cas de PTI et un cas de Biermer.

V.4. Caractéristiques cliniques des patients :**V.4.1. Circonstances de découverte :**

La thrombopénie est révélée par un syndrome hémorragique chez 51 patients (73 %).

Elle est de découverte fortuite chez 19 patients (27 %), suite à des bilans pratiqués dans le cadre de suivi d'une pathologie sous jacente (15 patients) ou pour autres motifs de consultation (asthénie, céphalées, vertiges) chez les 4 patients restants.

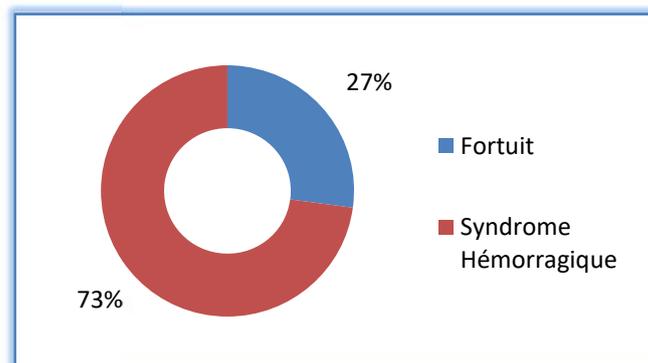


Figure 16 : Répartition des patients selon le mode de découverte.

) Circonstances de découverte et âge :

Le syndrome hémorragique est la circonstance diagnostique la plus fréquente de la TIP quel que soit la tranche d'âge.

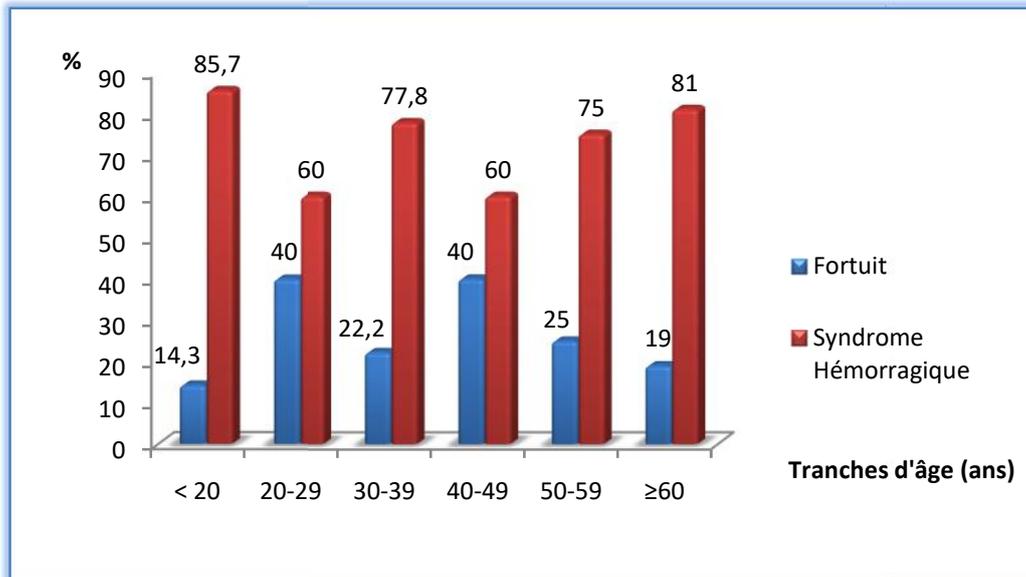


Figure 17 : Mode de découverte selon l'âge au diagnostic.

V.4.2. Délai de diagnostic :

Le délai diagnostique est le temps écoulé entre la date d'apparition du syndrome hémorragique et la date de la première consultation (patients symptomatiques).

Pour les formes fortuites, il est difficile d'établir un délai de diagnostic en raison de la difficulté de dater le début de la thrombopénie (patients asymptomatiques).

La moyenne de délai diagnostique est de 14 +/- 20 jours malgré les signes hémorragiques avec des extrêmes de 1 à 120 jours. Le délai est inférieur à une semaine (7 jours) chez 21 patients (30 %), et supérieur à une semaine chez 30 cas (43 %).

Tableau 17 : Répartition des patients selon le délai diagnostique.

Délai diagnostique	N	%
< 7 jours	21	30
≥ 7 jours	30	43
Fortuit	19	27
Total	70	100

V.4.3. Les caractéristiques cliniques :

V.4.3.1. Le syndrome hémorragique :

L'examen clinique retrouve un syndrome hémorragique chez 54 patients soit 77 % de la population étudiée puisque chez 03 patients, la découverte était fortuite mais à l'examen clinique on trouve un syndrome hémorragique.

V.4.3.1.1. Type et localisation :

Le syndrome hémorragique cutané domine le tableau clinique (91%) associant dans des proportions diverses (**Tableau 18**) :

- Purpura pétéchial et ecchymotique : 30 cas (56 %).
- Purpura ecchymotique : 12 cas (22 %).
- Purpura pétéchial : 7 cas (13 %).

Le syndrome hémorragique muqueux est retrouvé chez 35 patients (65 %), il s'agit de :

- Gingivorragies : 13 cas (24 %).
- Bulles hémorragiques endobuccales : 15 cas (28 %).
- Epistaxis : 10 cas (18,5 %).
- Des saignements gynécologiques (ménorragies et métrorragies) chez 7 des 48 femmes incluses.
- Hémorragie sous conjonctivale dans 4 cas (7,4 %).

Un syndrome hémorragique cutanéomuqueux est noté chez 32 patients (59 %).

Les hémorragies viscérales sont mises en évidence chez 07 patients (13 %), se sont des :

- Hémorragies digestives dans 4 cas (7,4 %).
- Hématurie chez 4 patients (7,4 %).
- L'examen du fond d'œil révèle une hémorragie rétinienne chez 1 patient.

Aucune hémorragie cérébro-méningée n'est observée.

Tableau 18 : Type et localisation du saignement.

Type et localisation du saignement		Nombre	Pourcentage
Cutané 49 (91 %)	Purpura pétéchiol et ecchymotique	30	56
	Pétéchies	7	13
	Ecchymoses	12	22
Muqueux 35 (65 %)	Bulles endobuccales	15	28
	Gingivorragies	13	24
	Epistaxis	10	18,5
	Gynécologiques	7	13
	Hémorragies sous conjonctivales	4	7,4
Viscéral 7 (13 %)	Saignement digestif	4	7,4
	Hématurie	4	7,4
	Hémorragie rétinienne	1	1,8
	Hémorragie cérébro-méningée	0	0

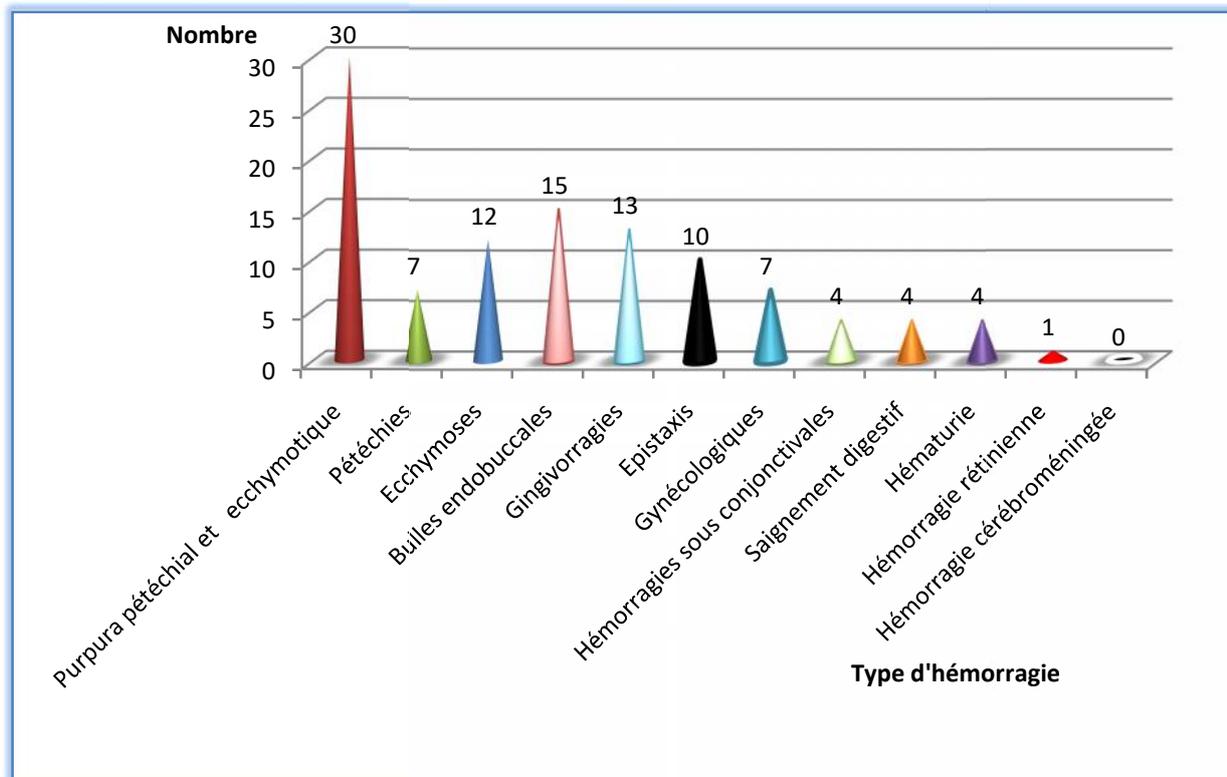


Figure 18 : Répartition des cas selon le type de syndrome hémorragique.

La population est répartie en 02 groupes selon la présence ou l'absence de syndrome hémorragique :

- 54 patients présentent un syndrome hémorragique à l'examen clinique (51 patients ont consulté pour des hémorragies, chez les 03 autres patients, la thrombopénie a été de découverte fortuite et l'examen physique avait retrouvé des ecchymoses non constatés par les patients).

- 16 malades sont asymptomatiques.

V.4.3.1.2. Répartition des patients selon le syndrome hémorragique et le sexe :

Un syndrome hémorragique est retrouvé chez 16 hommes (73 %) et 38 femmes (79 %).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition de syndrome hémorragique selon le sexe ($p = 0,38$).

Tableau 19 : Répartition des patients selon le syndrome hémorragique et le sexe.

Syndrome hémorragique	Homme		Femme		P
	N	%	N	%	
Oui	16	73	38	79,1	0,38
Non	6	27	10	20,8	
Total	22	100	48	100	

V.4.3.1.3. Répartition des patients selon le syndrome hémorragique et l'âge :

Le syndrome hémorragique est observé avec la même fréquence quel que soit la tranche d'âge considérée ($p=0,91$). (Tableau 20). Il est présent à la même fréquence chez les sujets de plus de 60 ans et dans les autres tranches d'âge ($p = 0,76$).

Tableau 20 : Répartition de syndrome hémorragique en fonction des tranches d'âge.

Tranches d'âge (ans)	Syndrome hémorragique		P
	Présent	Absent	
	N (%)	N (%)	
< 20 (16 - 19)	6 (86 %)	1 (14 %)	0,91
20 - 29	8 (80 %)	2 (20 %)	
30 - 39	7 (78 %)	2 (22 %)	
40 - 49	10 (67 %)	5 (33 %)	
50 - 59	6 (75 %)	2 (25 %)	
≥ 60	17 (81 %)	4 (19 %)	
Total	54 (77 %)	16 (23 %)	

V.4.3.1.4. Syndrome hémorragique selon le sexe et l'âge :

Le syndrome hémorragique est présent dans toutes les tranches d'âge chez les deux sexes.

($p = 0,55$).

Chez les hommes, 16/22 patients ont un syndrome hémorragique (72 %), dont 37 % sont âgés de plus de 60 ans, mais sans différence statistiquement significative ($P = 0,66$) (Tableau 21).

Chez les femmes, le syndrome hémorragique est présent dans toutes les tranches d'âge, sans différence significative ($p = 0,41$) (Tableau 22).

Tableau 21 : répartition du syndrome hémorragique en fonction des tranches d'âge chez les hommes.

Hommes	Tranches d'âge (ans)	Syndrome hémorragique				P = 0,66
		Présent		Absent		
		N	%	N	%	
	< 20	3	18,7	1	16,6	
	20 - 29	1	6,3	1	16,6	
	30 - 39	2	12,5	0	0	
	40 - 49	2	12,5	1	16,6	
	50 - 59	2	12,5	0	0	
	≥ 60	6	37,5	3	50	
Total		16	100	6	100	

Tableau 22 : Répartition du syndrome hémorragique en fonction des tranches d'âge chez les femmes.

Femmes	Tranches d'âge (ans)	Syndrome hémorragique				P = 0,42
		Présent		Absent		
		N	%	N	%	
	< 20	3	7,9	0	0	
	20 - 29	7	18,4	1	10	
	30 - 39	5	13,2	2	20	
	40 - 49	8	21,1	4	40	
	50 - 59	4	10,5	2	20	
	≥ 60	11	28,9	1	10	
Total		38	100	10	100	

V.4.3.2. Score hémorragique au diagnostic :

La moyenne du score hémorragique est de 5,33 +/- 5, avec des extrêmes de 0 et 22 et une médiane à 4.

La majorité des patients (soit 52 patients) ont un score ≤ 8 (74 %).

Parmi les patients qui ont présenté un syndrome hémorragique, 18 ont un score de khellaf > 8 .

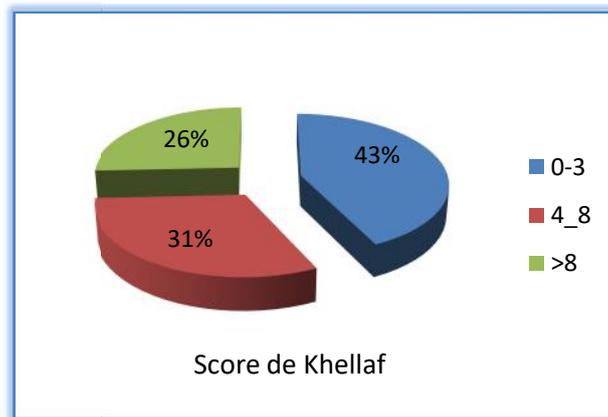


Figure 19 : Répartition des patients selon le score hémorragique de Khellaf.

V.4.3.2.1. Le score hémorragique et l'âge :

Quel que soit la tranche d'âge, il existe plus de patients avec un score ≤ 8 (Figure 20).

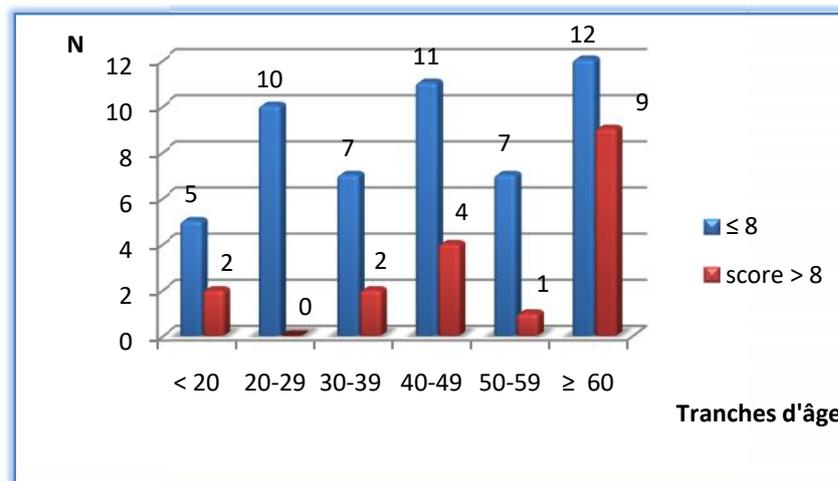


Figure 20 : Répartition des patients selon le score hémorragique et les tranches d'âges

Parmi les malades qui ont un score élevé (> 8), 50 % sont âgés de plus de 60 ans avec une différence statistiquement significative ($p = 0,041$). (Tableau 23, Figure 21).

Tableau 23 : Répartition des patients selon le score de Khellaf en fonction des tranches d'âge.

Tranches d'âge (ans)	Score de Khellaf				P = 0,041
	≤ 8		> 8		
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
< 20	5	9,6 %	2	11 %	
20 - 29	10	19 %	0	0 %	
30 - 39	7	13,4 %	2	11 %	
40 - 49	11	21 %	4	22 %	
50 - 59	7	13,4 %	1	5,5 %	
≥ 60	12	23 %	9	50 %	
Total	52	100	18	100	

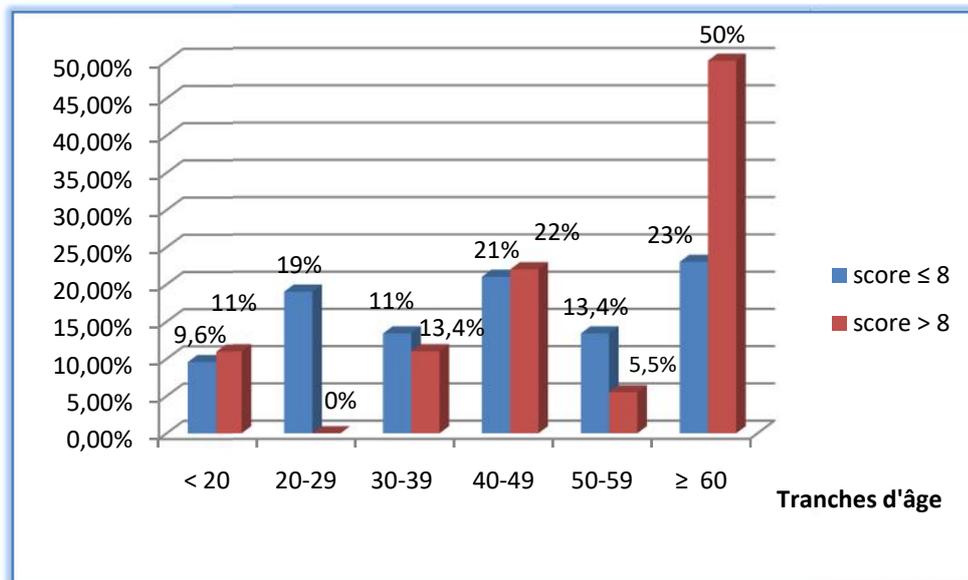


Figure 21 : Répartition des patients selon le score de Khellaf.

V.4.3.2.2. Le score hémorragique et le sexe :

Tableau 24 : Répartition des patients en fonction du score hémorragique et le sexe.

Sexe	Score hémorragique				P
	≤ 8		> 8		
	N	%	N	%	
Homme	16	72,7 %	6	27,3 %	0,52
Femme	36	75,0 %	12	25,0 %	

le score hémorragique est observé à la même fréquence entre les deux sexes (**p = 0,52**).

V.4.3.2.3. Répartition des patients selon le score hémorragique, l'âge et le sexe :

Chez les hommes de moins de 60 ans, le score < 8 prédomine (75 % vs 25%), à partir de 60 ans, un score élevé > 8 est observé à une fréquence de 83 %, avec une différence statistiquement significative (**p = 0,013**) (Tableau 25).

Chez les femmes, le score ne diffère pas en fonction de l'âge (**p = 0,44**).

Tableau 25 : Score hémorragique en fonction de la tranche d'âge 60 ans et le sexe.

Age	Homme				Femme			
	Score ≤ 8		Score > 8		Score ≤ 8		Score > 8	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Age < 60 ans	12	75	1	17	28	77,8	8	66,7
Age ≥ 60 ans	4	25	5	83	8	22,2	4	33,3
	P = 0,013				P = 0,44			

V.4.3.3. La forme clinique OMS :

La forme clinique OMS tient compte de l'examen physique.

La forme modérée représente un tiers (1/3) de la série, la forme sévère représente 30 %.

Les formes asymptomatiques et sévères, sont observées avec une fréquence sans différence statistiquement significative (23 % vs 30 %) **P = 0,63**.

Tableau 26 : Répartition des patients en fonction des formes cliniques OMS.

Formes cliniques	Nombre	%
Asymptomatique	16	23
Minime	10	14
Modérée	23	33
Sévère	21	30
Total	70	100

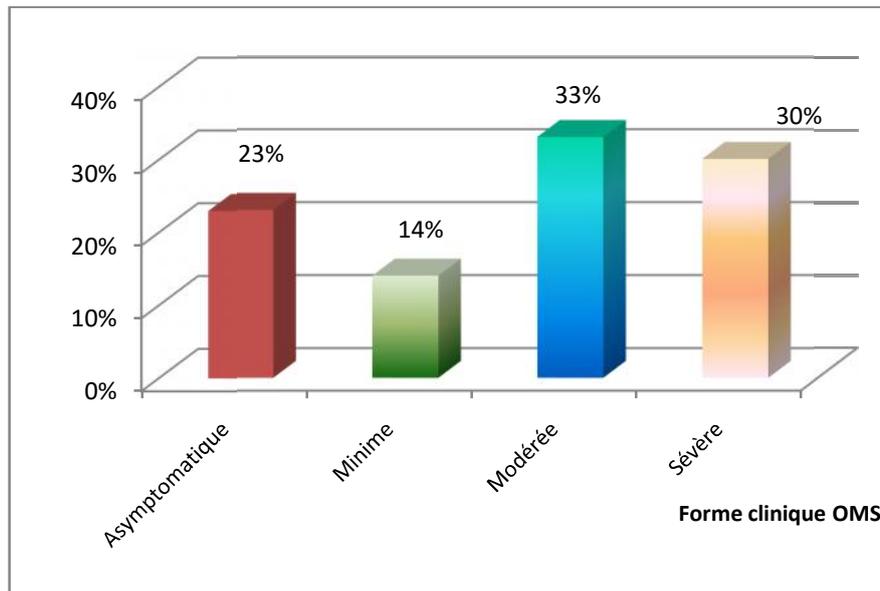


Figure 22 : Répartition des patients en fonction de la forme clinique.

V.4.3.3.1. Formes cliniques et âge :

Tableau 27 : Répartition des patients selon la forme clinique et les tranches d'âge.

Classe d'âge (ans)	Formes cliniques		Total
	Non sévères	Sévères	
< 20	5 (10,2 %)	2 (9,5 %)	7
20 - 29	10 (20,4 %)	0 (0 %)	10
30 - 39	6 (12,2 %)	3 (14,3 %)	9
40 - 49	10 (20,4 %)	5 (23,8 %)	15
50 - 59	6 (12,3 %)	2 (9,5 %)	8
≥ 60	12 (24,5 %)	9 (42,9 %)	21
Total	49 (100)	21 (100)	70

La différence des fréquences n'est pas statistiquement significative pour les formes non sévères (asymptomatiques, minimies et modérées) en fonction des tranches d'âge ($p = 0,29$).

Une forme clinique sévère est observée chez 43 % des patients de plus de 60 ans, mais sans différence significative ($p = 0,15$).

V.4.3.3.2. Formes cliniques et sexe :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de forme clinique en fonction du sexe (**P = 0,81**).

Tableau 28 : Répartition des patients en fonction de la forme clinique et le sexe.

Forme clinique (OMS)	Homme		Femme	
	N	%	N	%
Asymptomatique	6	27	10	21
Minime	2	9	8	17
Modérée	7	32	16	33
Sévère	7	32	14	29
Total	22	100	48	100

Les formes non sévères sont prédominantes dans les deux sexes.

La différence des fréquences des formes asymptomatiques et minimales n'est pas statistiquement significative entre les deux sexes (**p = 0,79**).

Il en est de même pour les formes sévères (32 % vs 29 %) (**p = 0,89**) et modérées (32 % vs 33 %) (**p=0,46**).

V.4.3.3.3. Forme clinique OMS et score de Khellaf :

Tous les patients ayant des formes cliniques sévères selon l'OMS, ont un score > 8 (**p = 0,00**) et le score hémorragique moyen de ces formes est de 11.

V.4.3.4. Syndrome tumoral :

Aucun syndrome tumoral n'a été retrouvé ; ni de splénomégalie palpable.

V.4.3.5. Le syndrome infectieux :

Un syndrome infectieux est retrouvé chez 6 patients, il s'agit de 2 cas de pyélonéphrite, 2 cas de grippe, un cas d'angine et une varicelle.

V.4.3.6. Autres signes :

Un syndrome anémique avec pâleur cutanéomuqueuse et asthénie sont retrouvés chez 12 patients. Des troubles neurologiques à type de fourmillements et paresthésies chez 2 cas.

V.5. Les caractéristiques biologiques :

V.5.1. L'hémogramme :

V.5.1.1. Le taux de plaquettes au diagnostic :

Le taux de plaquettes au diagnostic est compris entre 0 et 95 G/L, avec un taux moyen de $18,37 \pm 22,10$ G/L et une médiane de 10,50 G/L.

L'écart type négatif est expliqué par la grande dispersion des plaquettes autour de la moyenne et la grande variation de taux de plaquettes.

En fonction des différents seuils de la thrombopénie, nos patients sont répartis comme suit (**Tableau 29**) :

Tableau 29 : Répartition des patients selon le seuil de thrombopénie.

Taux de plaquettes (G /L)	N	Pourcentage
< 10	32	45,7
10 - 19	19	27,1
20 - 29	5	7,1
30 - 50	6	8,6
> 50	8	11,4
Total	70	100,0

- 73 % des patients ont un taux de plaquettes < 20 G /L, parmi eux 46 % ont moins de 10 G/L.
- 7 cas (10 %) ont un taux de plaquettes = 0 G/L.
- Prés de 80 % des patients ont un taux < 30 G/L.

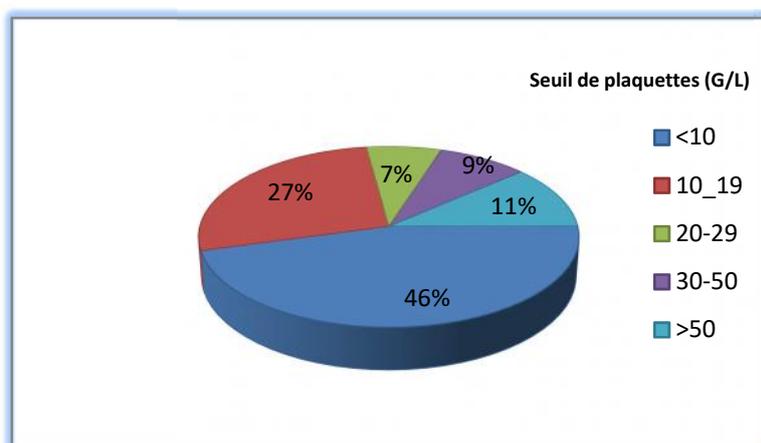


Figure 23 : Répartition des patients selon le seuil de la thrombopénie.

V.5.1.1.1. Taux de plaquettes en fonction du sexe :

Le taux de plaquettes moyen chez les patients de sexe masculin est de 12 +/-16 G/L avec des extrêmes allant de 0 à 57 G/L et une médiane de 5 G/L.

Le taux de plaquettes moyen chez les femmes est de 21 +/- 23 G/L avec des extrêmes de 0 à 95 G/L et une médiane de 11 G/L.

Tableau 30 : taux de plaquettes selon le sexe

Taux de plaquettes (G/L)	Homme	Femme	
Moyenne	12 +/- 16	21 +/- 23	P = 0,13
Extrêmes	0 - 57	0 - 95	
Médiane	5	11	

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les taux moyens des plaquettes observés dans chaque sexe (**p = 0,13**).

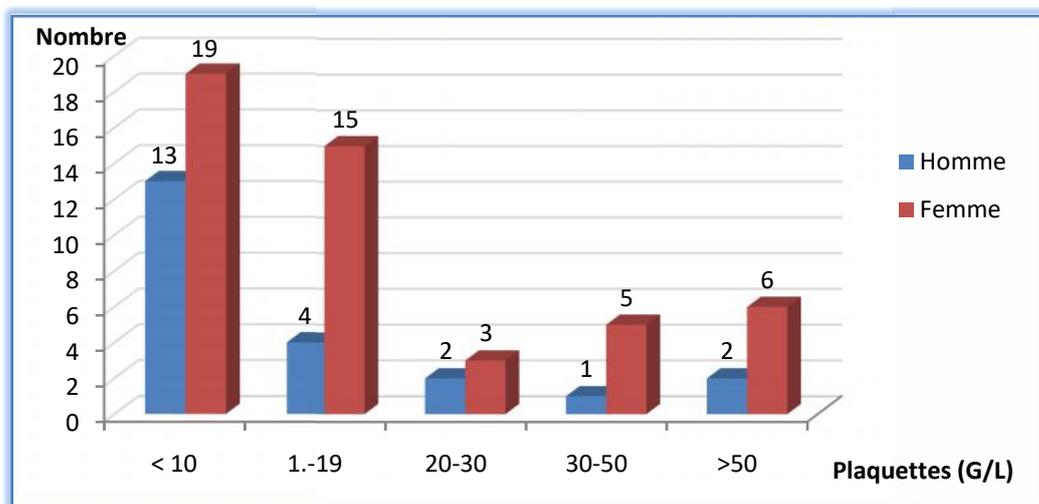


Figure 24 : Répartition des patients selon la numération plaquettaire et le sexe.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative selon la sévérité (seuil) du taux de plaquettes entre les deux sexes (**p = 0,53**).

Un pic de fréquence est noté dans les 2 sexes en cas de thrombopénie inférieure à 10 G/L mais la différence n'est pas statistiquement significative (**p = 0,19**).

V.5.1.1.2. Taux de plaquettes en fonction de l'âge :

Tableau 31 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes et l'âge.

Tranches d'âge (ans)	Taux de plaquettes (G/L)										P
	< 10		10 - 19		20 - 30		30 - 50		> 50		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
< 20	5	15,6	1	5,3	0	0	1	16,7	0	0	P = 0,96
20 - 29	4	12,5	2	10,5	1	20	2	33,3	1	12,5	
30 - 39	4	12,5	2	10,5	1	20	0	0	2	25	
40 - 49	5	15,6	6	31,6	1	20	2	33,3	1	12,5	
50 - 59	3	9,5	2	10,5	1	20	1	16,7	1	12,5	
≥ 60	11	34,3	6	31,6	1	20	0	0	3	37,5	
Total	32	100	19	100	5	100	6	100	8	100	

Il n'y a pas de différence significative de la numération plaquettaire selon les tranches d'âge (**p = 0,96**).

Dans la tranche d'âge de plus de 60 ans, 18 patients / 21, soit 81 %, ont un taux de plaquettes < 20 G/L, mais la différence n'est pas statistiquement significative selon la limite d'âge de 60 ans pour les seuils de 20 G/L (**p = 0,32**).

Tableau 32 : Répartition des patients selon le seuil de plaquettes 20 G/L et la limite d'âge 60 ans.

Age	Plaquettes < 20 G/L	Plaquettes > 20 G/L	Total
< 60 ans	34 (69 %)	15 (31 %)	49 (100 %)
≥ 60 ans	17(81 %)	4(19 %)	21 (100 %)

V.5.1.2. Taux d'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine varie de 7,2 à 16 g/dl avec un taux moyen de 12,34 g/dl, un écart type de 1,91 g/dl et une médiane à 12,45 g/dl.

La majorité des patients (n = 64), soit 91 % ont un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 10 g/dl, 6 patients (9 %) ont un taux d'Hb < 10 g/dl.

Tableau 33 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Hb (g/dl)	Effectifs	Pourcentage
< 8	1	2
8 - 9,9	5	7
10 - 11,9	21	30
12 - 12,9	17	24
≥ 13	26	37
Total	70	100

V.5.1.2.1. Taux d'hémoglobine et sexe :

Le taux d'hémoglobine est entre 10,4 et 16 g/dl chez les hommes avec un taux moyen de $13,9 \pm 1,5$ g/dl et une médiane à 13,8 g/dl.

Chez les femmes, il est entre 7,2 et 14,7 g/dl avec une moyenne de $11,6 \pm 1,6$ et une médiane à 11,7 g/dl.

Le taux moyen d'hémoglobine chez l'homme est significativement supérieur à celui des femmes ($p = 0,00$).

Tableau 34 : Répartition des patients en fonction de l'hémoglobine et le sexe.

Hb (g/dl)	Sexe			
	Homme		Femme	
	N	%	N	%
< 8	0	0	1	2
8 - 9,9	0	0	5	10
10 - 11,9	2	9	19	40
12 - 12,9	4	18	13	27
≥13	16	73	10	21

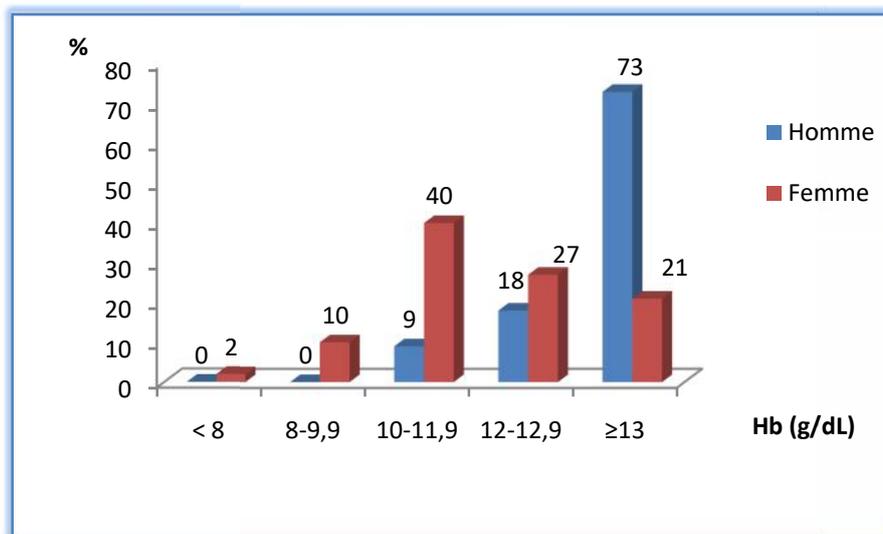


Figure 25 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et le sexe.

V.5.1.2.2. Taux d'Hémoglobine et âge :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de taux d'hémoglobine entre les différentes classes d'âge ($p = 0,85$).

V.5.1.2.3. Caractéristiques des patients anémiques :

Une anémie définie par un taux d' Hb < 13 g/dl chez l'homme et par un taux d' Hb < 12 g/dl chez la femme est observée chez 31 patients de la série (44 %) : 25 femmes (la moitié des femmes) et 6 hommes (27 %).

Cette anomalie est plus fréquente chez les femmes de moins de 60 ans (21 F/25 = 84 %) et statistiquement significative dans la tranche d'âge **20 - 29 ans** ($p = 0,041$).

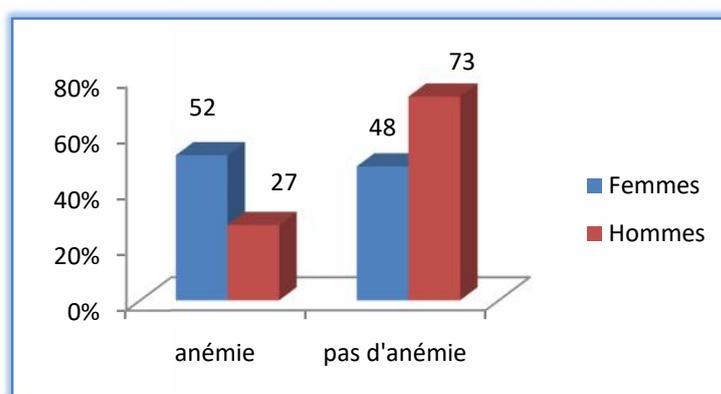


Figure 26 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une anémie

L'anémie est microcytaire et hypochrome dans 10 cas.

Microcytaire normochrome dans 8 cas.

Normocytaire normochrome chez 13 cas.

Chez les hommes, l'anémie est modérée avec un taux moyen d'Hb de 12 g /dl.

Chez les femmes anémiques, le taux moyen d'Hb est de 10 g/dl, elle est microcytaire chez 16 patientes.

Une ferritinémie basse est retrouvée chez 11 patients, elle est normale dans 8 cas.

Le taux de réticulocytes pratiqué dans tous les cas est augmenté ($> 120\ 000/\text{mm}^3$) chez 02 patientes sans signes d'hémolyse clinique ni biologique.

V.5.1.3. Le taux de globules blancs (GB) :

Le taux de globules blancs moyen est de $7,7 \pm 3,1$ G/L avec des extrêmes allant de 2,7 à 17 G /L et une médiane à 7 G/L. Le taux est normal dans 76 % des cas.

Une hyperleucocytose est notée chez 13 patients (17 %), dont 3 cas en rapport avec une infection (pyélonéphrite et angine).

Une leucopénie est constatée chez 4 patients (6 %).

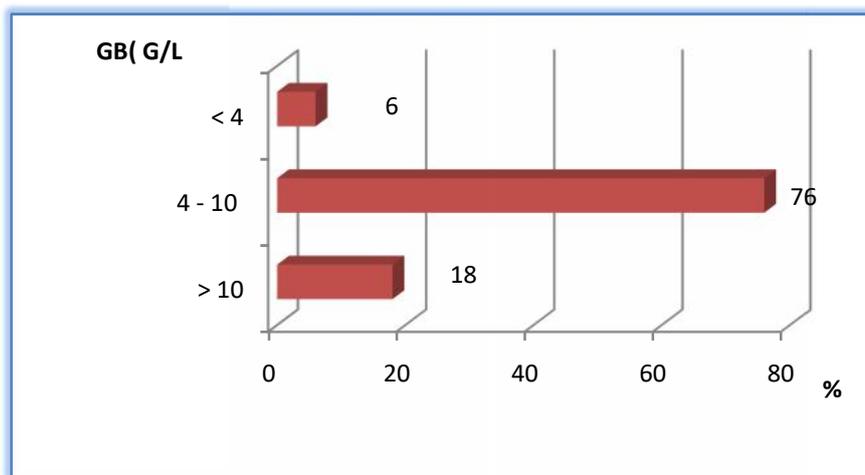


Figure 27 : Répartition des patients selon le taux de GB.

V.5.2. Résultats du frottis sanguin :

Un frottis sanguin est réalisé chez tous les patients pour confirmer la thrombopénie et rechercher des anomalies de la lignée érythrocytaire et leucocytaire.

La thrombopénie est appréciée au frottis sanguin par des croix allant de 0 à (++).

Les plaquettes sont considérées comme :

- Rares : si on observe à la microscopie optique environs 01 plaquette par champ.
- Une croix (+) : correspond à environ 2 à 5 plaquettes / champ, approximativement 50 G/L.
- Deux croix (++) : environ 6 à 10 plaquettes /champs.
- 03 croix (+++) : plus de 10 plaquettes / champ.

Les résultats sont détaillés dans le (**Tableau 35**).

Tableau 35 : Résultats du frottis sanguin.

Plaquettes	Effectifs	Pourcentage
Absentes	26	37
Rares	26	37
+	9	13
++	9	13
Total	70	100

Les plaquettes sont absentes chez 26 patients (37 %), rares dans 26 cas (37 %), évaluées à une croix chez 09 patients (13 %), et à 02 croix chez 9 patients.

V.5.3. Les données du myélogramme :

Le myélogramme est pratiqué chez 48 patients (68,6 %).

Dans la moitié des cas (24 cas), les indications du myélogramme sont adaptées aux recommandations :

- 21 patients vu l'âge \geq 60 ans.
- 02 cas pour anomalie de l'hémogramme.
- 01 cas de néoplasie mammaire, suivie d'une ponction biopsie osseuse pour éliminer une récurrence.

Dans l'autre moitié (24 patients), les malades des autres hopitaux, arrivent tous avec un myélogramme fait en dehors des recommandations.

Ces myélogrammes sont relus systématiquement à notre niveau à la recherche d'un syndrome myélodysplasique ou autres anomalies.

L'appréciation de la richesse en mégacaryocytes se fait par croix, définie approximativement (selon les habitudes du service) comme suit :

- 01 croix (+) : correspond à environ 1 à 3 mégacaryocytes (MK) / champ.
- Deux croix (++) : environ 4 à 6 MK / champ.
- 03 croix (+++) : environ 7 à 10 MK / champ.
- 04 croix (++++) : > 10 MK / champ.

Les résultats du myélogramme sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 36 : Résultats du myélogramme.

Richesse en mégacaryocytes	Effectifs	Pourcentage
++	6	12,5
+++	35	73,0
> +++	7	14,5
Total	48	100,0

La ponction de moelle osseuse montre une richesse en mégacaryocytes à deux croix dans 06 cas (12,5 %), évaluée à 3 croix dans 35 cas (73 %), à plus de 3 croix dans 7cas (14,5%).

L'analyse qualitative ne retrouve aucun signe de dysmyélopoïèse.

V.5.4. Les autres paramètres biologiques :

- **Le bilan d'hémostase :**

Le bilan d'hémostase est normal dans tous les cas.

- **Les sérologies HBV, HCV, VIH**

Les sérologies VIH, hépatite B et C sont systématiques et sont revenues toutes négatives.

- **le bilan inflammatoire :**

) **VS :**

La VS s'est révélée pathologique dans 10 cas (14 %).

) **CRP :** Elle est positive dans 6 cas.

) **Electrophorèse des protéines sériques :**

L'électrophorèse des protéines sériques pratiquée chez tous les malades, est normale chez 61 patients (87 %). Elle a montré chez les autres patients (09 cas) :

- Une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 06 cas.
- Un pic monoclonal modéré isolé chez 03 cas en rapport avec une gammopathie bénigne.
- Pas d'hypogammaglobulinémie.

- **TSH :**

Elle est réalisée chez 50 cas (71 %), montre :

- Des taux normaux chez 43 patients.
- Elle est perturbée chez 7 cas avec des taux élevés chez 5 patients (dont 1 cas d'hypothyroïdie connue sous traitement) et bas chez 2 patients.

- **Le bilan immunologique :**

) **Recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) :**

La recherche d'AAN est faite chez 60 patients : 50 cas sont négatifs, 10 cas (16 %) sont positifs à titre faible (seuil de 1 / 80).

Chez ces patients, il n'a pas été retrouvé de signes cliniques (cutané, artriculaire, neurologique, rénal, ...) ni biologiques (leucopénie, hémolyse, proteinurie...) ou radiologique (épanchements, ...) en faveur d'une maladie de système.

Ces bilans positifs sont recontrôlés est revenus négatifs.

) **Autres paramètres immunologiques :**

- **APL** : Les anticorps antiphospholipides (APL) sont fait chez 43 patients (61 %), et revenus positifs dans 3 cas (7 %) sans critères cliniques ou biologiques en faveur d'un syndrome des antiphospholipides.

- **Anticorps antithyroïdiens** : faits chez 30 patients, positif dans 9 cas.

Tableau 37 : Résultats du bilan immunologique.

Bilan	Effectif	Positif	Négatif
AAN	60	10	50
APL	43	3	40
Anticorps antithyroïdiens	30	9	21
Autres : anti cellules pariétales	2	2	0

- **Bilan hépatique :**

Le bilan hépatique pratiqué dans tous les cas est perturbé avec cytolysse modérée chez 3 patients seulement : une cirrhose post stéatosique et deux autres sans étiquette étiologique.

- **Le test de Coombs direct :**

Il est fait dans 21 cas, positif dans un cas : jeune femme de 23 ans, dont l'Hb = 12 g/dl et le bilan d'hémolyse est négatif.

- **Le bilan rénal :**

Le bilan rénal est effectué chez tous les malades, révélant chez deux (2) patients, une insuffisance rénale : un cas dialysé (IRC), un autre polykystose rénale avec une clairance modérée de la créatinine à 46 ml/mn.

- **Recherche d'Helicobacter Pylori (HP) :**

07 patients (10 %) ont présenté des symptômes digestifs, la recherche de l'HP est réalisée par endoscopie digestive (sans incident hémorragique) chez 06 cas et par test respiratoire à l'urée dans 01 cas.

La recherche s'est révélée positive chez 05 patients.

V.6. L'endoscopie digestive (FOGD) :

Elle a été indiquée devant un signe d'appel (épigastralgies, maladie de Biermer).

5 cas de gastrite HP(+) ont été retrouvées et des anticorps anti cellules pariétales chez 2 patientes.

V.7. Les données radiologiques :

L'échographie abdominale est réalisée chez tous les patients. Elle est normale (pas de syndrome tumoral) dans 86 % des cas (60 patients). Chez 10 malades elle a montré :

- 3 kystes rénaux.
- 3 cas de lithiase vésiculaire (LV).
- 4 cas de stéatose hépatique.

V.8. Traitement :

Selon les recommandations de l'IWG, une stratégie d'abstention thérapeutique est décidée chez 14 patients asymptomatiques avec un taux de plaquettes au diagnostic > 30 G/L. Les autres patients (56 cas) avec syndrome hémorragique et/ou taux de plaquettes < 30 G/L, ont été traités au diagnostic selon le score hémorragique.

La figure suivante représente l'algorithme de la stratégie thérapeutique de première ligne.

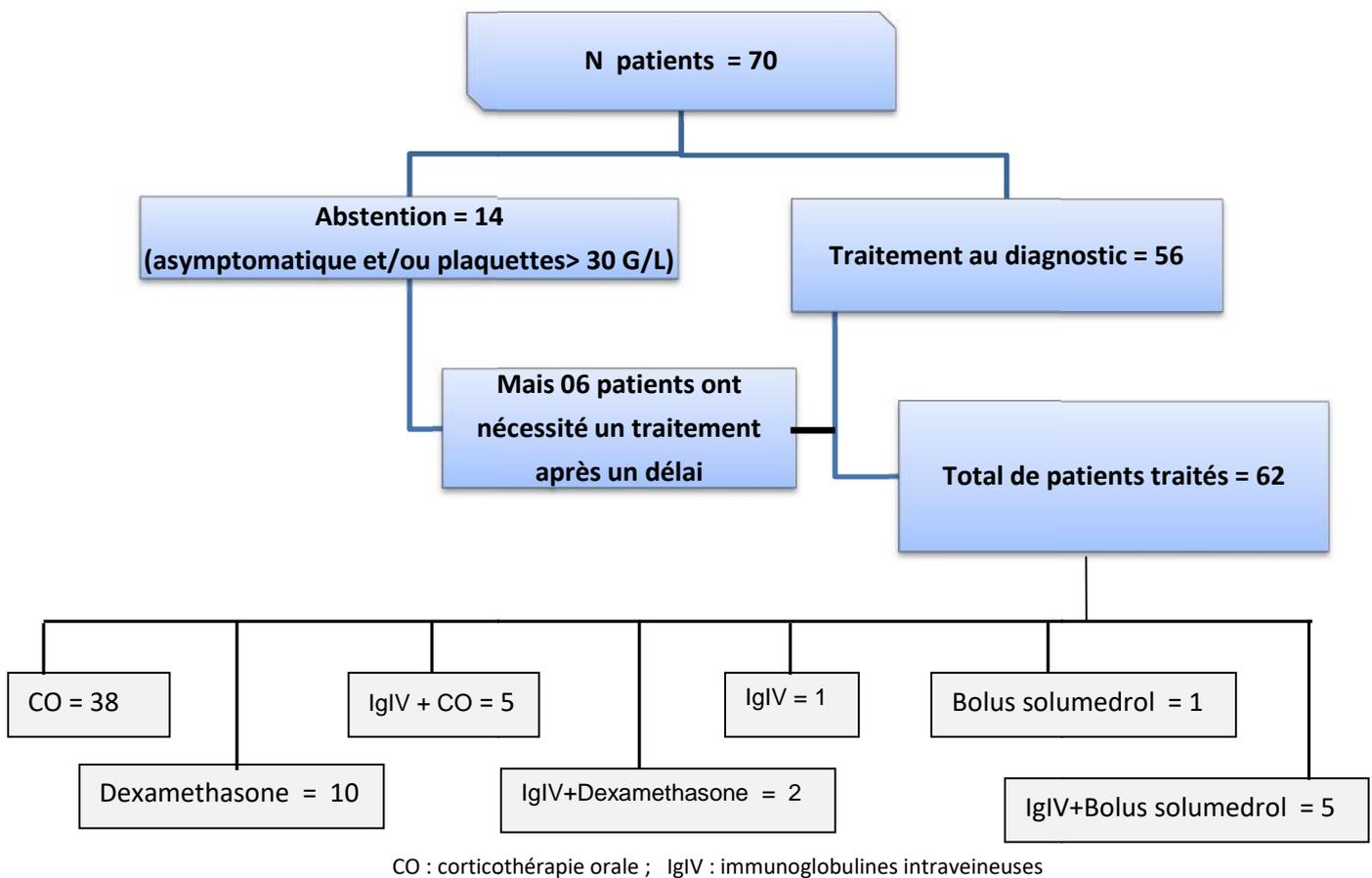


Figure 28 : Algorithme thérapeutique de première ligne.

V.8.1. Abstention Thérapeutique :

Une stratégie d'abstention thérapeutique est proposée chez 14 patients

V.8.1.1. Caractéristiques des patients en abstention thérapeutique :

) Age et sexe :

L'âge moyen de cette population est de 43 +/- 18 ans (16 - 78 ans), avec une médiane d'âge de 44 ans. Il s'agit de 11 femmes et 3 hommes.

) Score hémorragique :

Tous les patients ont un score < 8, 11 patients (79 %) ont un score à 0, le score moyen est de 0,57.

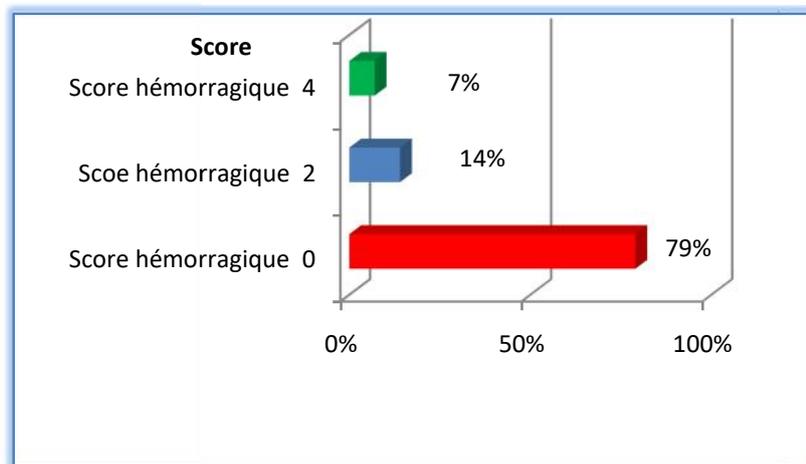


Figure 29 : Score hémorragique des patients en abstention.

) La forme clinique :

11 patients sont asymptomatiques, 2 ont une forme minime et un patient avec une forme modérée.

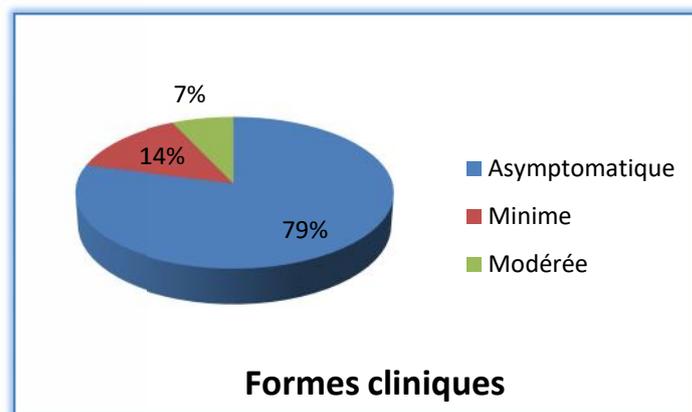


Figure 30 : Formes cliniques des patients en abstention.

) Taux de plaquettes :

Le taux moyen des plaquettes dans ce groupe est de $56,6 \pm 19,9$ G/L avec des extrêmes allant de 31 à 95 G/L et une médiane à 54 G/L.

Tous les patients de ce groupe ont un taux de plaquettes > 30 G/L et plus de la moitié ont un taux > 50 G /L (57 %).

Tableau 38 : Taux de plaquettes des patients en abstention thérapeutique.

Taux de plaquettes (G/L)	Effectifs	Pourcentage
30 - 50	6	43
> 50	8	57
Total	14	100

06 patients de ce groupe, dont les caractéristiques figurent dans le **tableau 39**, ont nécessité un traitement après un délai moyen d'abstention de 6 mois et extrêmes allant de 2 et 13 mois.

- Chez la patiente N° 10, un traitement est instauré avec un taux de plaquettes = 30 G/L en vue d'une intervention chirurgicale pour lithiase vésiculaire.
- Une abstention thérapeutique est décidée chez la patiente N° 06 malgré un score de Khellaf à 04 (ménorragies) que nous avons rattaché à une cause gynécologique car le taux de plaquettes était à 78 G/L au diagnostic.
- Les patientes N° 3 et 4 avaient quelques ecchymoses (score = 2) et des taux de plaquettes > 30 G/L, ce qui a permis une surveillance de quelques mois.

Tableau 39 : Tableau regroupant les caractéristiques des patients en abstention (14 patients).

Patients	Age	Sexe	ATCDS	Score Hémorragique au diagnostic	Taux de plaquettes au dg G/L	Nécessité de traitement	Délai traitement	Taux de plaquettes au traitementG/L
1	16	H	-	0	31	oui	5 mois	27
2	21	F	Thyroïdectomie	0	60	-	-	
3	23	F	-	2	48	oui	2 mois	21
4	26	F	-	2	32	oui	3 mois	8
5	31	F	Dysthyroïdie	0	95	-	-	
6	39	F	Dysthyroïdie, ménorragies	4	78	oui	13 mois	11
7	43	F	-	0	31	-	-	
8	45	F	Nodule thyroïdien	0	56	-	-	
9	48	F	Dysthyroïdie, Hyperprolactinémie	0	50	-	-	
10	52	F	Hypothyroïdie	0	72	oui	9 mois	30
11	52	F	DT2, Dysthyroïdie, cirrhose	0	44	oui	6 mois	12
12	60	F	-	0	85	-	-	
13	65	H	HTA, DT2, Dysthyroïdie cardiopathie	0	53	-	-	
14	78	H	Cardiopathie, HBP	0	57	-	-	

V.8.2. Traitement au diagnostic :

56 patients sont traités au diagnostic dont 20 patients (35,7 %) sont hospitalisés.

V.8.2.1. Caractéristiques des patients traités au diagnostic :

) Age et sexe :

L'âge moyen de cette population est de 47 ± 19 ans, avec des extrêmes de 16-90 ans et une médiane à 45 ans. Un tiers des patients sont âgés de plus de 60 ans. Il s'agit de 37 femmes et 19 hommes.

) Score hémorragique :

Le score de Khellaf varie de 0 à 22, avec une moyenne de $6,5 \pm 4,8$.

Dans ce groupe 32 % des patients ont un score > 8 et cinq cas ont un score à 0.

Tableau 40 : Score hémorragique des patients traités au diagnostic.

Score de Khellaf	N	%
0 - 3	17	30,4
4 - 8	21	37,5
> 8	18	32,1
Total	56	100,0

) Formes cliniques :

21 patients (37,5 %) ont une forme clinique sévère et 05 patients sont asymptomatiques.

Tableau 41 : Formes cliniques des patients traités au diagnostic.

Forme clinique	Effectifs	Pourcentage
Asymptomatique	5	8,9
Minime	8	14,3
Modérée	22	39,3
Sévère	21	37,5
Total	56	100,0

) Taux de plaquettes :

Tous les patients ont un chiffre de plaquettes < 30 G/L avec des extrêmes de 0-27 G/L.

Plus de la moitié des patients traités (32 patients) ont un taux de plaquettes < 10 G/L dont 07 avec un taux de plaquettes à 0 G/L.

Tableau 42 : Taux de plaquettes des patients traités au diagnostic.

Taux de plaquettes (G/L)	N	%
< 10	32	57,1
10 - 19	19	33,9
20 - 30	5	8,9
Total	56	100,0

V.8.3. Evaluation des traitements :

Chez les deux groupes (traités au diagnostic et après un délai d'abstention).

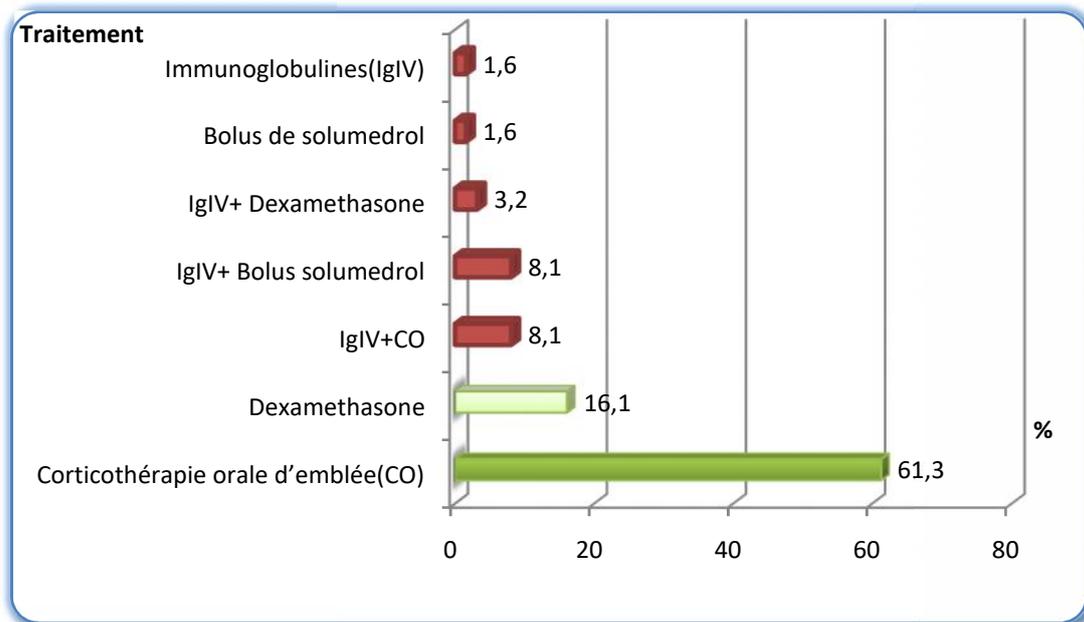
V.8.3.1. Type de traitement de première ligne :

Le traitement de 1^{ère} ligne a comporté les thérapeutiques suivantes selon les habitudes du service, l'urgence, le profil des patients et la disponibilité des produits :

- Corticothérapie d'emblée per os sous forme de prednisone à 1 mg/kg/j (CO) : 38 cas
 - Bolus de solumedrol (methylprednisolone) suivi de corticothérapie orale (CO) : 6 patients (9,8 %)
 - Dexamethasone peros : 12 cas (19 %)
 - Immunoglobulines IV (IgIV) : 13 patients (21 %).
 - Transfusion de plaquettes (CPS) : elle a été instaurée dans le cadre de l'urgence chez 04 cas présentant un score de khellaf élevé (> 8), une forme clinique grave, un âge > 60 ans, des particularités cliniques pour certains (Flou visuel, céphalées) et un taux de plaquettes < 10 G/L.
- Chez le patient avec un flou visuel, le fond d'œil ne retrouvait pas d'hémorragie rétinienne.
Le patient avec céphalée a présenté un pic hypertensif (HTA inaugurale).

Tableau 43 : type de traitement de première ligne.

Traitement de 1 ^{ère} ligne	Effectif	%
Corticothérapie orale d'emblée (CO)	38	61,3
Dexamethasone	10	16,1
IgIV + CO	5	8,1
IgIV + Bolus de solumedrol	5	8,1
IgIV + Dexamethasone	2	3,2
Bolus de solumedrol (Seul)	1	1,6
Immunoglobulines (IgIV)	1	1,6
Total	62	100



Abréviation : CO : corticothérapie orale, IgIV : immunoglobulines.

Figure 31 : Type de traitement de 1^{ère} ligne.

V.8.3.1.1. Les corticoïdes :

- **La prednisone par voie orale (CO)**, à la dose de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines chez **49** patients (79 %) puis diminution progressive des doses sur 03 semaines quelque soit la réponse.
 - 38 cas : CO d'emblée.
 - 01 cas : CO après un bolus de methylprednisolone (solumedrol).
 - 05 cas : CO après bolus de methylprednisolone associé aux IgIV.
 - 05 cas : CO avec les IgIV.

- **Les bolus de methylprednisolone** (solumedrol) à la dose de 15 mg /kg / j (j1, j2 et j3) relayés par la prednisone (co) per os pendant 3 semaines puis diminution progressive chez **06** patients.

- **La dexaméthasone peros** 40 mg/ j pendant 4 jours seulement : 12 cas (19 %).

V.8.3.1.1.1. Evaluation de l'ensemble des patients traités par corticothérapie orale (CO) N = 49 :

➤ Evaluation à J 21 :

L'évaluation à J21 du traitement par la prednisone a été faite chez tous les patients et a montré les résultats suivants (**Tableau 44, figure 32**) :

- Une **réponse globale** (RG) chez 46 patients (94 %) dont :
 - Une réponse complète (RC) chez 28 patients (57 %).
 - Une réponse partielle (RP) chez 18 patients (37 %).
- **Echec** du traitement chez 3 patients (6 %).

A J21, il y a significativement plus de patients répondeurs que de patients non répondeurs (**p < 0,0001**).

Parmi les répondeurs il y a autant de patients en RC (57 %) que de RP (37 %) (**p = 0,19**).

Chez les répondeurs, le taux moyen de plaquettes à J21 est de 138 G/L +/- 93 avec des extrêmes de 32 - 435 G/L.

Pour les non répondeurs, la moyenne des plaquettes à J21 est de 16 +/- 10 G/L. avec des extrêmes de 4 – 24 G/L.

Tableau 44 : Profil évolutif des patients à J 21 de corticoïdes.

Evaluation J21	Nombre	Pourcentage (%)
RG	46	94
RC	28	57
RP	18	37
Echec	3	6
Total	49	100

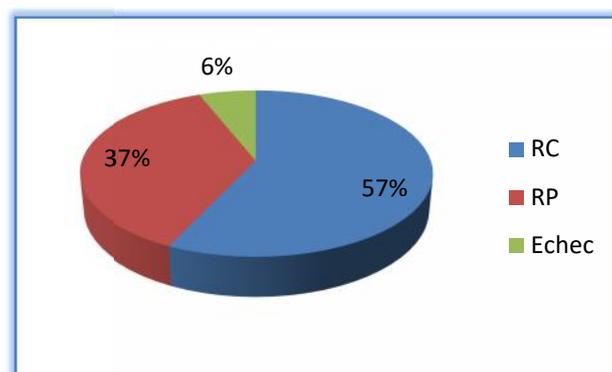


Figure 32 : Evolution des patients à J 21 sous corticoïdes.

) Profil évolutif des patients à j21 sous corticothérapie orale en fonction du sexe :

Tableau 45 : Profil évolutif des patients à J 21 sous corticothérapie orale en fonction du sexe.

Evaluation J21	Homme		Femme		P
	N	%	N	%	
RG	16	94	30	94	0,98
RC	10	59	18	56	
RP	6	35	12	38	
Echec	1	6	2	6	
Total	17	100	32	100	

Les taux des réponses à J21, sont équivalents chez les femmes et les hommes (94 %) (**p = 0,98**).

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la RC et la RP chez les deux sexes (59% vs 56 %, 35 % vs 38 %) (**p = 1**).

) Profil évolutif des patients à J 21 en fonction de l'âge :

Tableau 46 : Evaluation à J 21 en fonction de l'âge.

Tranches d'âge (ans)	Evaluation à J21								Total	
	RG		RC		RP		Echec		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
< 20	7	15,2	5	17,8	2	11,1	0	0	7	14,3
20 - 29	6	13,1	1	3,6	5	27,8	1	33,3	7	14,3
30 - 39	3	6,5	2	7,2	1	5,6	1	33,3	4	8,1
40 - 49	9	19,6	5	17,8	4	22,2	1	33,3	10	20,0
50 - 59	7	15,2	5	17,8	2	11,1	0	0	7	14,3
≥ 60	14	30,4	10	35,8	4	22,2	0	0	14	29,0
Total	46	100	28	100	18	100	3	100	49	100

Dans toutes les tranches d'âge il y'a plus de patients répondeurs que de patients non répondeurs.

La réponse globale est observée sans différence significative entre les différentes classes d'âge (**p=0,37**) (Tableau 46).

Les échecs sont observés équitablement dans les tranches d'âge 20 - 49 ans.

Pas de différence significative en terme de réponse si l'âge est supérieur à 60 ans (**p = 0,25**) (Tableau 47).

Tableau 47 : Evaluation à J 21 en fonction de la limite d'âge 60 ans.

Âge (ans)	Répondeurs	Non répondeurs	Total	P = 0,25
	N (%)	N (%)	N (%)	
< 60	32 (91 %)	3 (9 %)	35 (100 %)	
≥ 60	14 (100 %)	0 (0 %)	14 (100 %)	

) Profil évolutif à J 21 en fonction du score hémorragique :

Tableau 48 : Evaluation à J 21 en fonction du score hémorragique.

Score	Réponse globale	Echec	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Score ≤ 8	32 (91 %)	3 (9 %)	35 (100 %)
Score > 8	14 (100 %)	0 (0 %)	14 (100 %)
P = 0,54			

La réponse globale à J21 est observée à la même fréquence quel que soit le score hémorragique (**p = 0,54**).

Parmi les patients qui avaient un score ≤ 8, 91 % sont répondeurs à J21.

Aucun échec n'est observé chez les patients avec un score > 8.

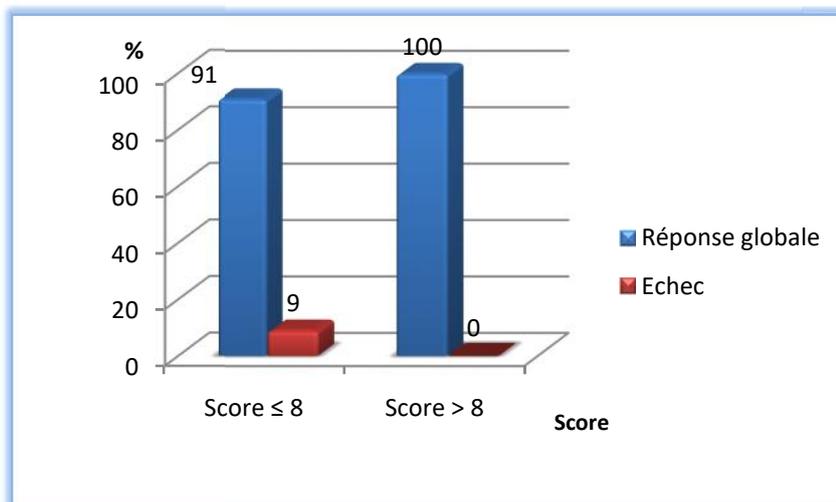


Figure 33 : Profil évolutif à j21 sous corticothérapie orale en fonction du score hémorragique.

) Profil évolutif à J21 sous corticothérapie orale en fonction du taux de plaquettes :

Pour les malades répondeurs à j21, le taux moyen des plaquettes avant le traitement est de 10,21 G/L, celui des non répondeurs est de 2,33 G/L.

Le taux de plaquettes au traitement est significativement plus bas chez les non répondeurs à J21 ($p=0,002$).

Tableau 49 : Taux de plaquettes au traitement.

Réponse J21	Moyenne des plaquettes Au traitement (G/L)	P= 0,002
Répondeurs	10,21+/-8	
RC	8,85	
RP	12,33	
Non répondeurs (échec)	2,33+/-2	

Tableau 50 : Profil évolutif des patients à J21 en fonction du seuil de la thrombopénie au diagnostic.

Réponse J 21	Taux de plaquettes				
	< 10 G/L N (%)	10 - 19 G/L N (%)	20 - 29 G/L N (%)	40 - 49 G/L N (%)	Total N (%)
RG	27 (59 %)	12 (26 %)	6 (13 %)	1 (2 %)	46 (100 %)
Echec	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (100 %)
Total	30 (61,2 %)	12 (24,5 %)	6 (12,2 %)	1 (2 %)	49 (100 %)

Plus de la moitié des patients (27/46 soit 59 %) ayant répondu à la corticothérapie avaient un nombre de plaquettes au diagnostic < 10 G/L. Sans différence significative en fonction de ce seuil de la thrombopénie ($p = 0,14$).

Les patients en échec ont tous un taux de plaquettes < 10 G/L au moment du traitement.

➤ Profil évolutif aux différents temps du traitement corticoïde (CO) :

Tableau 51 : Réponse Thérapeutique à la CO aux différents temps.

Réponse à la CO	J21 N = 49		Dégression N = 49		Fin traitement N = 49	
	N	%	N	%	N	%
Répondeurs	46	94	43	88	36	73
RC	28	57	31	63	31	63
RP	18	37	12	25	5	10
Non Répondeurs	3	6	9	18	13	27
Echec	3	6	3	6	3	6
Corticodépendance	/	/	6	12	10	21

La dégression est effectuée à partir de J21, chez tous les patients quelque soit la réponse, le taux de réponse décroît avec apparition d'une corticodépendance.

Quelque soit le temps de l'évaluation, il y a significativement plus de patients répondeurs sous traitement corticoïde que de patients non répondeurs ($p < 0,001$).

Il y a significativement plus de patients en RG à J21 (94 % vs 73 %) ($p = 0,006$) qu'à la fin de traitement par la corticothérapie orale où la corticodépendance est observée chez 10 patients.

Il n'y a pas de différence en terme de RG lors de la dégression (94 % vs 88 %) ($p = 0,08$) (Tableau 51).

V.8.3.1.1.2. Evaluation des patients traités par des bolus de corticoïdes : N = 6

06 patients soit 8,7 % de la série et 9,7% des patients traités ont reçu en première intention le solumedrol à la dose de 15 mg / kg j1, j2 et j3, relayé par une corticothérapie per os.

Les bolus ont été associés à des perfusions d'IgIV dans le cadre de l'urgence (5 cas/6) et instaurés en cas de score hémorragique de Khellaf > 8 et en cas de forme clinique sévère selon l'OMS.

➤ Taux de plaquettes après Bolus de solumedrol :

La moyenne des plaquettes à J3 de bolus est de 40 G/L, à J7, elle est de 204 G/L.

Tableau 52 : Evolution de taux de plaquettes sous bolus de solumedrol.

Plaquettes (G/L)	J0	J3	J7
Moyenne	4 +/- 3	40 +/- 23	204 +/- 90
Extrêmes	1 - 9	22 - 78	83 - 288

Tableau 53 : Réponses sous bolus.

Taux de plaquettes (G/L)	J3		J7	
	N	%	N	%
≥ 30	3	50	5	83
< 30	3	50	1	17

A J3 de bolus, la moitié des patients augmente leur taux de plaquettes versus 83 % des patients à J7, soit 05 patients sur 6 sont répondeurs sous bolus (4 RC et une RP) à J7 (Tableau 53).

V.8.3.1.1.3. Evaluation des patients traités par la Dexaméthasone per os : N = 12

La Dexaméthasone à dose de 40 mg/j per os pendant 04 jours prescrite chez 19% des patients traités. 75 % des cas avaient un score ≤ 8 et une forme clinique non sévère.

Chez 02 patients la dexaméthasone a été associée aux IgIV devant une forme clinique sévère et un score élevé.

Tous les patients mis sous Dexaméthasone avaient un taux de plaquettes < 20 G/L, plus de la moitié avaient moins de 10 G/L.

L'évaluation au plus tard à J8 a montré :

- Une réponse globale (RG) chez 07 patients (58 %) :
 - Réponse complète (RC) chez 06 patients (50 %).
 - Réponse partielle (RP) chez 01 patient (8 %).
- Echec du traitement chez 1 patient (8 %).
- Une corticodépendance (CD) chez 04 patients.

Tableau 54 : Profil évolutif sous Dexaméthasone PO.

Evaluation sous Dexaméthasone	N	%
RG	7	58
RC	6	50
RP	1	8
Echec	1	8
CD	4	34
Total	12	100

V.8.3.1.1.4. Profil évolutif selon la corticothérapie reçue en 1^{ère} intention :

Sur les 61 patients qui ont reçu les corticoïdes quelque soit la forme utilisée, le taux de réponse globale est de 71 %.

Tableau 55 : Aspects évolutifs selon la forme de corticothérapie reçue.

Traitements	Répondeurs N (%)	Non répondeurs N (%)	Total
CO	36 (73 %)	13 (27 %)	49
Bolus de solumédrol	5 (83 %)	1 (17 %)	6
Dexaméthasone	7 (58 %)	5 (42 %)	12

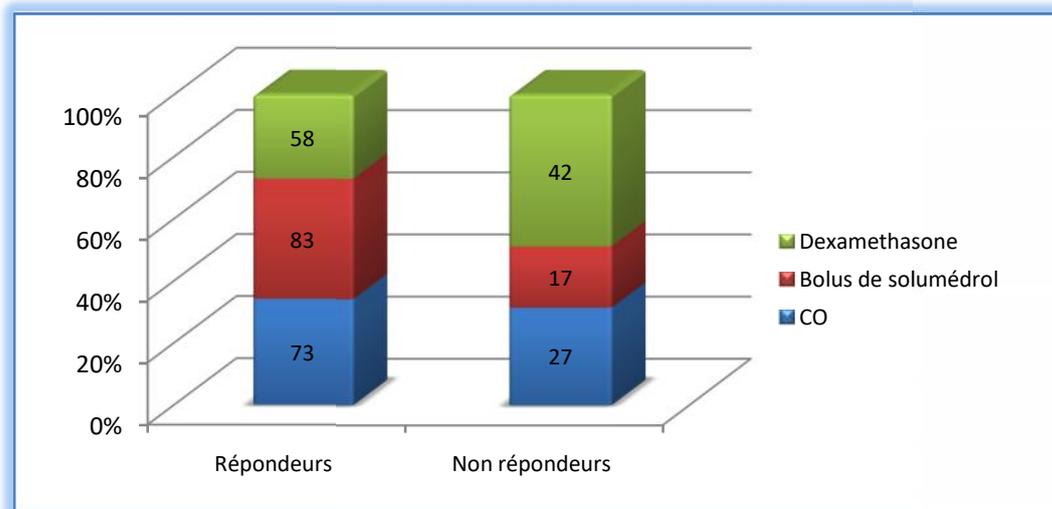


Figure 34 : Profil évolutif selon la corticothérapie reçue en 1^{ère} intention.

Bien que le Bolus de solumédrol semble être le plus efficace (taux de réponse à 83 %) et que la dexaméthasone est associée à un taux d'échec important, il n'y a pas de différence significative de la réponse selon le type de corticoïde reçu (**P = 0,46**).

V.8.3.1.2. Les Immunoglobulines (IgIV) :

Les IgIV à la dose de 1 g/ kg ont été prescrites chez 13 patients de la série (18,6 %) soit 21 % des patients traités. La prescription d'IgIV est associée aux corticoïdes dans 12 cas (Bolus 05 cas, dexta 02 cas, CO 05 cas).

Tous les patients ont un score hémorragique > 8 selon Khellaf (score moyen à 12) et une forme clinique sévère.

Le taux de plaquettes est < 10 G/L chez 09 patients, et entre 10 - 19 G/L chez les 04 autres patients.

L'évaluation à j3 d'IgIV est faite chez 10 patients et a montré 06 cas de réponses globales et 4 échecs. Les 03 autres patients ne se sont pas présentés à J3.

V.7.3.2. Evaluation de traitement de première ligne :

À la fin du traitement de première ligne, on note les résultats suivants (**Tableau 56**)

- Une Réponse globale de 71 %, dont 61 % de RC et 10 % de RP.
- Absence de réponse (Non répondeurs) chez 29 % des patients, avec 6 % d'échec et 23 % de corticodépendance.

À la fin du traitement de première ligne, le taux des répondeurs est nettement supérieur au non répondeurs (71 % vs 29 %) ($p = 0,002$).

Tableau 56 : Résultats des traitements de première ligne.

Evaluation de traitement de 1 ^{ère} ligne		Effectif	Pourcentage
RG (répondeurs)	RC	44	71
	RP	38	61
		6	10
Non répondeurs	Corticodépendance(CD)	14	23
	Echec	4	6
Total		62	100

V.8.4. Les rechutes :

La rechute après la corticothérapie est survenue chez 08 patients (13 % des patients traités par corticoïdes) dont 07 femmes et 01 homme. Elles sont survenues après une RC chez 6 patients et une RP chez les 2 autres sans différence significative en fonction de type de la réponse initiale ($p=0,29$).

V.8.4.1. Délai de rechute :

Le délai moyen de rechute est de 6 mois avec des extrêmes de 2 à 12 mois et un écart type de 3 mois.

V.8.4.2. Rechute et âge :

La proportion des rechutes semble plus importante chez les patients de moins de 60 ans (23 % vs 7 %) mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,40$)(Tableau 57).

Tableau 57 : la rechute en fonction de l'âge.

Age	Rechute						P = 0,40
	Oui		Non		Total		
	N	%	N	%	N	%	
< 60 ans	7	23	23	77	30	100	
≥ 60 ans	1	7	13	93	14	100	

V.8.4.3. Rechute en fonction du score hémorragique et la forme clinique :

Les rechutes surviennent à la même fréquence quelque soit le score, et quelque soit la forme clinique ($p = 1$).

Tableau 58 : Rechute en fonction du score hémorragique au diagnostic.

Score de Khellaf	Rechute						P = 1
	Oui		Non		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Score ≤ 8	5	18	23	82	28	100	
Score > 8	3	19	13	81	16	100	

V.8.4.4. Rechute en fonction du taux de plaquettes au diagnostic :

87 % (7/8) des patients qui ont rechuté avaient un taux de plaquettes au diagnostic < 20G/L.

Les rechutes surviennent quelque soit le seuil de la thrombopénie au diagnostic, sans différence de fréquence (**p = 0,24**).

Tableau 59 : Rechute en fonction de seuil de la thrombopénie.

Seuil de plaquettes (G/L)	Rechute					
	OUI		NON		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 10	4	14	24	86	28	100
10-19	3	23	10	77	13	100
20-29	1	33	2	67	3	100
Total	8	18	36	82	44	100

V.8.4.5. Traitement des rechutes :

Une corticothérapie par prednisone per os a été reprise chez 05 patients : une rémission est obtenue chez 04 patients, (3 RC, 1RP) et une corticodépendance chez un patient.

03 patients ont reçu une corticothérapie associée aux immunoglobulines : une seule rémission est obtenue.

V.8.5. Traitement de deuxième ou troisième ligne :

21 patients représentant 34 % des malades traités, ont bénéficié d'une thérapeutique de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

- Rituximab : 15 cas (24 %)
- Danazol : 09 cas (14,5 %)
- Immunosuppresseurs : 1 cas (1,6 %)
- Agonistes des récepteurs de thrombopoïétine : 2 cas (3 %).

V.8.5.1. Rituximab :

Le traitement par Rituximab a été instauré chez 15 patients soit 24 % des cas déjà traités.

Il représente 56 % des prescriptions de seconde et 3^{ème} ligne.

Il a été introduit au cours des différentes phases évolutives de la TIP :

- à la phase nouvellement diagnostiquée chez 3 patients.
- à la phase persistante chez 8 patients.
- à la phase chronique chez 4 patients.

Utilisé après une durée moyenne d'évolution de 9,6 mois et prescrit dans la majorité des cas (10 cas) sous le schéma de 1g J1 et J15, après une vaccination (antipneumococcique, anti méningococcique et antihémophilus) au moins 15 jours avant.

Il est administré chez 03 hommes et 12 femmes. 05 femmes sont mariées et en âge de procréer.

Une discussion avec le couple a eu lieu, expliquant la nécessité d'une contraception adéquate et maintenue au moins 12 mois après le traitement.

Les résultats du Rituximab aux différents temps d'évaluation sont représentés dans le **Tableau 60**.

Tableau 60 : Evaluation des résultats du Rituximab aux différentes phases.

Résultats Rituximab	03 mois N (%)	06 mois N (%)	12 mois N (%)	24 mois N (%)	30 mois N
RC	4 (27 %)	2 (18 %)	02 (20 %)	01 (14 %)	01
RP	5 (33 %)	3 (27 %)	02 (20 %)	01 (14 %)	01
Echec	6 (40 %)	6 (55 %)	05 (50 %)	04 (58 %)	02
Rechute	/	/	01 (10 %)	01 (14 %)	/
Total	15 (100 %)	11 (100 %)	10 (100 %)	7 (100 %)	04

Les patients ont des reculs différents avec une moyenne de 13 mois, allant de 3 à 30 mois (de la date de prescription du Rituximab jusqu' à la date de point), (**Tableau 60**).

- 11 patients ont un recul de prescription de 06 mois, parmi eux 05 sont répondeurs.
- 10 patients ont un recul de 12 mois, parmi eux 04 sont répondeurs.
- 07 malades ont un recul de 24 mois avec 02 répondeurs.
- 04 cas seulement ont un recul de 30 mois (02 réponses).

La réponse est maintenue à 12 mois chez 40 % des patients et à 24 mois chez 28 % pour les malades qui ont un recul de 24 mois, les autres n'ont pas atteint ce recul.

V.8.5.2. Danazol :

Instauré chez 9 cas (14,5 % des patients traités).

02 patients ont reçu ce traitement en 2^{ème} ligne

Les 07 autres patients en 3^{ème} ligne.

Une RG (2 RC +5RP) est obtenue chez 07/09 patients.

V.7.5.3. Agonistes des récepteurs de TPO:

Ce traitement est prescrit chez 2 cas :

- Un patient âgé de 46 ans a reçu toutes les thérapeutiques (corticoïdes, anti CD20, Danazol, immunosuppresseur) et refuse la splénectomie est mis sous Romiplostim depuis 06 mois, actuellement il est en rémission complète.

- Une patiente de 57 ans aux antécédents d'hypothyroïdie, en échec aux corticoïdes a été mise sous Revolad depuis 29 mois en RC.

V.8.5.4. Splénectomie :

Vu le refus des patients et leur préférence d'un traitement médical, la splénectomie n'a pas été pratiquée bien qu'indiquée chez 13 cas de TIP chronique.

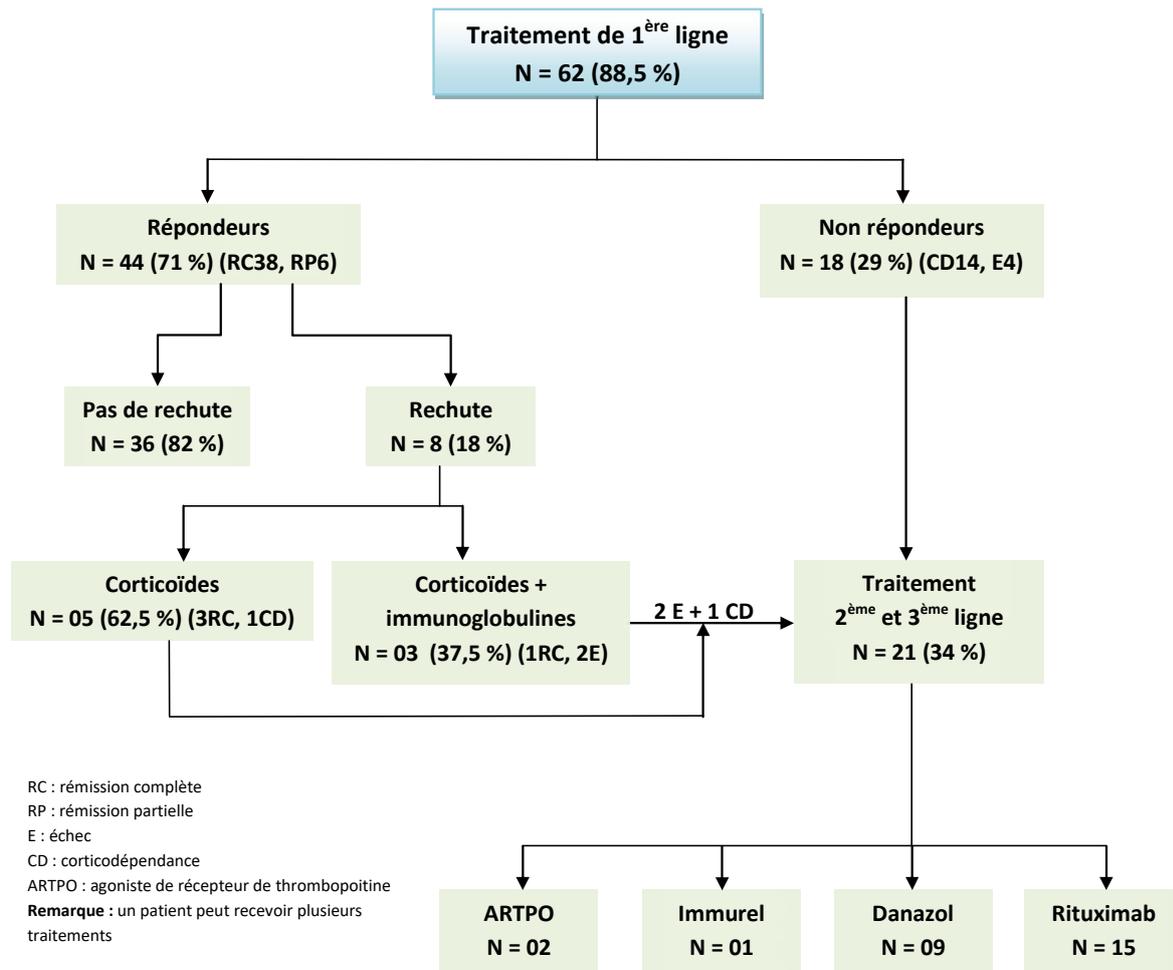


Figure 35 : Récapitulatif des traitements.

V.8.6. Complications liées aux traitements :

-) Les complications sont essentiellement liées au traitement par corticoïdes et sont rapportées dans le **Tableau 61**.
-) Autres complications : hyper androgénie et hirsutisme liés à la prise de Danazol chez 02 cas.

Tableau 61 : Complications de la corticothérapie.

Complications de la corticothérapie	N	%
HTA cortico-induite	1	1,6
Diabète cortico-induit	2	2,8
Déséquilibre diabétique	2	2,8
Pic HTA	1	1,6
Ostéoporose	1	1,6
Bouffissure visage / prise de poids	7	11
Anxiété	5	8
Insuffisance surrénalienne	2	2,8

V.9. Devenir des patients :

Sur les 70 patients, un patient est décédé en per dialyse (OAP) au 2^{ème} mois de suivi (il était en RC de sa TIP).

03 Patients sont perdus de vue : 02 patients en RC et 01 en abstention.

V.9.1. Statut des patients suivis :

66 patients sont suivis en consultation :

- 07 cas sont toujours en abstention thérapeutique et sous surveillance, parmi eux 3 ont fait une rémission spontanée.

- 57 malades (86 %) sont en réponse dont 43 en RC (65 %) et 14 (21 %) en RP

- 02 patients sont en échec (3 %)

36,4 % des patients sont devenus chroniques.

Tableau 62 : Statut des patients suivis.

Devenir	N	%
En abstention	7	10
RG	57	86
RC	43	65
RP	14	21
En échec	02	3
Total	66	100

V.9.2. Evénements :

Deux grossesses sont survenues au cours de l'évolution :

- 01 menée à terme sans complications chez une patiente connue pour TIP avant la grossesse, en RP (après corticothérapie) avec un taux de plaquettes avoisinant 75 G/L.
- Un avortement précoce à 3 mois chez une patiente en RC.

V.10. Facteurs prédictifs de chronicité :

36,4 % des patients sont devenus chroniques.

Tableau 63 : Evolution des patients selon la phase du PTI.

Forme	Nombre	Pourcentage
Rémission	42	63,6
Chronique	24	36,4
Total	66	100,0

Les facteurs associés à une évolution chronique ont été identifiés grâce à des modèles de régression logistique univariés et sont ensuite analysés par une analyse multivariée.

V.10.1. Analyse univariée des facteurs prédictifs de chronicité :

L'analyse univariée examine l'association entre chaque facteur et l'issue chronique de manière indépendante, son intérêt ici est pour un premier « dépistage » des associations potentielles, un seuil de signification $p \leq 20\%$ a été retenu pour la sélection des variables à intégrer dans le modèle multivarié. Ce seuil (couramment utilisé en biostatistique), permettra d'intégrer plusieurs variables importantes.

La mesure de l'association est représentée par l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95 %. Les facteurs significatifs et non significatifs sont présentés dans les **tableaux N° 64 et 65**.

➤ Facteurs non significatifs : ($P > 0,20$)

Tableau 64 : Analyse univariée : Facteurs non significatifs de risque d'évolution chronique.

Paramètres	Rémission N = 42	Chronique N = 24	Odds Ratio (OR) [IC95%]	P
Sexe				
Femme	29 (69 %)	18 (75 %)	1,34 [0,43 - 4,17]	0,60
Homme	13 (31 %)	6 (25 %)		
Age moyen	45,83	43,9	0,99 [0,96 - 1,02]	0,67
Evenement Inféctieux				
Absent	37 (88 %)	23 (96 %)	3,10 [0,34 - 28,31]	0,31
Présent	5 (22 %)	1 (4 %)		
Présence de Comorbidités	14 (33 %)	10 (42 %)	1,42 [0,50 - 4,01]	0,49
Prise médicamenteuse	2 (5 %)	2 (8 %)	1,81 [0,23 - 13,81]	0,56
Antécédent personnel de MAI	2 (5 %)	3 (12 %)	1,85 [0,34 - 10,02]	0,47
Délai diagnostic > 7 jours	20 (48 %)	8 (33 %)	1,28 [0,35 - 4,68]	0,70
Score hémorragique < 8	30 (71 %)	19 (79 %)	0,65 [0,20 - 2,16]	0,49
Anémie HB < 10	4 (9 %)	3 (12 %)	1,62 [0,59 - 4,47]	0,34
ANA(+) / 58	5 (14 %)	4 (20 %)	1,50 [0,35 - 6,35]	0,57
APL (+) /40	1 (4 %)	2 (13 %)	3,69 [0,30 - 44,69]	0,30
Réponse J 21	29 (70 %)	14 (58 %)	1,03 [0,08 - 12,41]	0,97
Pas de Réponse	2 (5 %)	1 (4 %)		
Bolus de Solumedrol				
OUI	5 (12 %)	1 (4 %)	0,32 [0,035 - 2,93]	0,97
NON	37 (88 %)	23 (96 %)		
Réponse traitement de 1 ^{ère} ligne				
RC	33 (90 %)	3 (60 %)	0,36 [0,03 - 4,38]	0,42
RP	4 (10 %)	2 (40 %)		

➤ Les facteurs significatifs ($p < 0,20$) :

Tableau 65 : Facteurs significatifs de risque d'évolution chronique.

Paramètres	Rémission N = 42	Chronique N = 24	Odds Ratio (OR) [IC 95 %]	P
Mode de découverte fortuite	6 (14 %)	12 (50 %)	6 [1,84 - 19,48]	0,003
Syndrome hémorragique				
Absence	4 (9 %)	10 (42 %)	6,78 [1,82 - 25,18]	0,004
Présence	38 (90 %)	14 (58 %)	0,14 [0,004 - 0,54]	
Hémorragies muqueuses (+)	26 (62 %)	8 (33 %)	3,25 [1,13 - 9,31]	0,028
Forme Clinique				
Asymptomatique	4 (10 %)	10 (42 %)	7,5 [1,60 - 34,95]	0,010
Minime	6 (14 %)	4 (16 %)	2 [0,39 - 10,10]	0,40
Modérée	17 (40 %)	5 (21 %)	0,88 [0,21 - 3,65]	0,86
Sévère	15 (36 %)	5 (21 %)		
Taux moyen de plaquettes	14,31	23,87	1,01 [0,99 - 1,04]	0,10
Plaquettes < 10 G/L	24 (57 %)	8 (33 %)	0,37 [0,13 - 1,06]	0,066
Plaquettes 10 - 20 G/L	34 (81 %)	15 (62 %)	0,39 [0,12 - 1,21]	0,10
IgIV				
OUI	11 (26 %)	1 (4 %)	0,12 [0,01 - 1,01]	0,052
NON	31 (74 %)	23 (96 %)		
Réponse fin traitement de 1 ^{ère} ligne				
Répondeurs	37 (95 %)	4 (20 %)		
Non Répondeurs	2 (5 %)	16 (80 %)	74 [12,28 - 445,81]	0,001

Dans l'analyse univariée il ressort :

➤ les facteurs prédictifs de chronicité suivants :

- Le mode de découverte fortuite (14 % vs 50 %) avec un OR de **6**, IC [1,84 - 19,48] et **p value à 0,003**.
- L'absence du syndrome hémorragique au diagnostic (9 % vs 42 %) : OR **6,78** [1,82 - 25,18] **p=0,004**.
- la forme clinique asymptotique (9,5 % vs 42 %) : OR **7,5** [1,60 - 34,95] **p = 0,010**.
- La présence d'hémorragies des muqueuses au diagnostic : OR **3,25** [1,13 - 9,31] **p = 0,028**.
- Un taux de plaquettes plus élevé au diagnostic (14,31 vs 23,87 G/L) : OR **1,01**[0,99 - 1,04] **p = 0,10**.
- La non réponse au traitement de 1^{ère} ligne (5 % vs 80 %) OR **74** [12,28 - 445,81] **p = 0,001**.

➤ Les facteurs suivants :

- Un taux de plaquettes très bas au diagnostic < 10 G /L avec un OR de 0,37 [0,13 - 1,06] une **p=0,066** et entre 10 - 20 G/L avec un OR de 0,39 [0,12 - 1,21] **p à 0,10**.
- Un Traitement par les IgIV (26 % vs 4 %) OR : 0,12 [0,01 - 1,01] **p = 0,052**,

Sont significatifs selon le seuil pris et les OR < 1 suggèrent qu'ils sont probablement des facteurs de non chronicité.

V.10.2. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de chronicité :

Cette analyse permettra d'identifier les facteurs indépendants et ajuster les associations et leurs interactions.

Les facteurs associés à une évolution chronique qui ont été identifiés comme significatifs dans l'analyse univariée précédente, sont analysés par un modèle de régression multivariée avec un taux de signification $< 0,05$. Il ressort comme facteurs prédictifs de chronicité :

- **Le mode de début fortuit** : OR 6 [1,84 - 19,48] **p = 0,003**.
- **La non réponse à la fin du traitement de 1^{ère} ligne** : OR 74 [12,28 - 445,8] **p = 0,000**.

V.11. Survie globale :

La survie globale à 40 mois est estimée à 98,5 %.

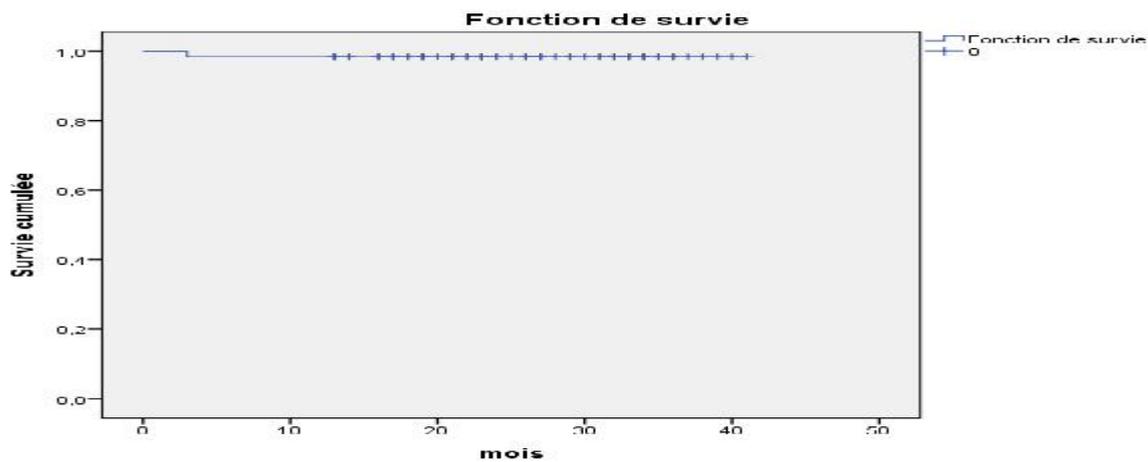


Figure 36 : Survie globale.

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques :

I.1. Sexe :

Dans notre étude, il ya une nette prédominance féminine (69 %), ce qui est concordant avec les données de la littérature et les résultats de l'étude nationale en 2020 (77 %) **(34)**.

Le ratio F/H est de 2,18 (2 fois plus de femmes que d'hommes) ce qui est comparable à la série de Brahimi du CAC Blida **(37)** : 2,56, mais inférieur à celui de la série de Kerrar (CHU Béni Messous) **(35)** : 3,31 et de Semoud (EPH Rouiba) : 3,4 **(36)**.

Par contre il est nettement supérieur à celui des séries marocaines : Berrada **(331)** : 1,7 ;

Benabdejlil **(332)** : 1,6, Jaouhari **(10)** : 1,55 et certaines séries européennes : Françaises de Khellaf **(333)** : 1,6 et Audia **(334)** : 1,35; Danoise de Frederiksen et Schmidt **(154)** : 1,7 et la série de UK ITP-registry **(335)** : 1,4.

Cette disparité n'est pas évidente mais le nombre de malades et la pyramide des populations sont différents. En effet dans les études européennes où la population est plus âgée, la fréquence de cette pathologie tend à être égale dans les deux sexes à partir de 60 ans.

I.2. Age :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 45 ans \pm 18,9, avec des extrêmes de 16 à 90 ans et une médiane à 45 ans, comparable à celui de Semoud de 45 ans **(35)**, et celui de Brahimi de 43 ans **(37)**.

Par contre dans la série d'Alger de Kerrar portant sur 69 cas **(35)**, la moyenne d'âge des patients est de 35 ans, bien inférieure ,ce qui n'est pas le cas dans les séries marocaines suivantes: Berrada **(331)** : 42 ans; Jaouhari **(10)** : 46,8 ans et Benabdejlil **(332)** : 46 ans.

Concernant les séries internationales, notre résultat est proche de celui de Grimaldi **(168)** (2015):48 ans, Chauchard **(336)** : 43,8 ans et la série d'UK ITP-registry **(335)** : 49,2 ans.

La moyenne d'âge dans la série de Khellaf est de 53 ans **(333)**, celle de Audia et de Michel respectivement à 53,5 et 52,6 ans **(334, 337)**, de la série danoise de Frederiksen et Schmidt **(154)** : 56,4 ans, est supérieure à la nôtre.

Dans notre étude, la TIP s'observe dans toutes les tranches d'âge avec deux pics de fréquence se situant entre 20 - 49 ans et après 60 ans et représentant respectivement 49 % et 30 %.

Cet aspect bimodal est retrouvé dans la majorité des séries : série de Brahimi **(37)** : un pic 20 - 49 ans et après 60 ans, série de Semoud **(36)** : 2 pics 30 - 49 ans et après 60 ans.

Dans toutes les séries marocaines, le pic de fréquence se situe entre 40 et 60 ans, puis la fréquence diminue après 60 ans.

Dans l'étude Danoise (154), il est retrouvé 2 pics, un pic < 18 ans et un pic à plus de 60 ans.

Le tableau 66 rapporte les données sur l'âge et le sexe des différentes études.

Tableau 66 : Tableau récapitulatif des données épidémiologiques des différentes séries.

Séries	Année	Effectif	Age Moyen (ans)	Ratio F /H
Frederiksen et Schmidt (154)	1999	221	56,4	1,7
Benabdejlil (332)	2009	32	46	1,6
Audia (334)	2010	40	53,5	1,35
Michel (337)	2012	122	52,6	0,37
Kouhen (338)	2013	61	34	1,7
UK-ITP-Registry (335)	2015	1454	49,2	1,4
Berrada (331)	2017	30	42	1,7
Jaouhari (10)	2018	23	46,8	1,55
Kerrar (35)	2018	69	35	3,31
Bekadja (34)	2020	1459	36	3,39
Semoud (36)	2021	97	45,69	3
Brahimi (37)	2022	57	43	2,56
Notre étude	2024	70	45	2,18

I.3. Age et sexe :

Dans notre étude, il n'y a pas de différence de l'âge moyen entre les hommes et les femmes (H : 49,5, F : 44,3). Il en est de même dans la série de Kerrar (35) (H : 38 ans, F : 34 ans). Par contre dans la série de Semoud (36), les hommes sont plus jeunes (H : 41, F : 47).

Dans notre série, le ratio F/H est de 2,76 des patients de moins de 60 ans, il est de 1,33 après 60 ans comme les autres études de : Chauchard (336), Audia (334), Berrada (331) et Jaouhari (10) : prédominance féminine chez les patients de moins de 60 ans; et un sex ratio qui tend à être égale après 60 ans. Nos résultats confirment les données de la littérature.

I.4. Etude des antécédents personnels et familiaux :

- 37 % des patients de notre série présentent au moins un antécédent pathologique.

Les comorbidités les plus retrouvées sont : l'HTA (14 %), le diabète (10 %); les dysthyroïdies (23 %) comme signalées dans la littérature **(337)**.

- 8,5 % des patients de notre série présente des antécédents personnels de maladie auto-immune (MAI) à type de thyroïdite auto-immune associée dans un cas à une maladie de Biermer.

Une analyse de 113 patients inclus dans le registre français CARMEN a révélé que 21,4 % d'entre eux avaient des antécédents personnels de maladie auto-immune **(339)**. Ce chiffre est bien supérieur à celui retrouvé dans notre série, est double celui de Semoud de 11 % des cas.

Une maladie auto-immune est retrouvée également dans 8,5 % des cas dans les antécédents familiaux de nos patients. Grimaldi a montré dans sa série de patients, la nécessité de rechercher une MAI chez un apparenté de premier degré qui est découverte dans 8.5 % des patients étudiés **(172)**.

I.4. Activité professionnelle :

Certaines professions exercées par nos patients représentent un risque (maçon, agent de sécurité, policier,.....) soulevant une éventuelle nécessité d'aménagement de poste.

II. Données cliniques :

II.1. Circonstances de découverte :

La thrombopénie est révélée par un syndrome hémorragique chez 73 % des patients.

Ce mode de révélation est similaire à celui de la série de Kerrar **(35)** : 75 %.

Par contre, il est inférieur à celui retrouvé dans les séries internationales de Gerfaud **(340)**

De Grimaldi **(172)**, de Kouhen **(338)**, de Jaouhar **(10)** et de Berrada **(331)** et supérieur à celui de Chauchard **(336)** : 55 %, d'Audia **(334)** : 65 % et la série de Benabdejlil **(332)** **(Tableau 67)**. .

La thrombopénie est de découverte fortuite sur la pratique d'un bilan biologique chez 27 % des patients de notre série soit avec une fréquence similaire à celle de Kerrar : 25 % mais moindre que dans les autres séries : Brahimi : 32 %; Audia : 35%, Chauchard : 45 % et Semoud : 14 %.

Dans la littérature, la fréquence du syndrome hémorragique au diagnostic est estimée à 85 %, presque similaire à la notre **(Tableau 67)**.

Tableau 67 : Tableau comparatif du mode de révélation entre les différentes séries.

Séries	%	
	Syndrome hémorragique	Découverte Fortuite
Série de Kouhen (338)	82	18
Série de Gerfaud (340)	81	19
Série de Grimaldi (172)	84	16
Série de Semoud (36)	86	14
Série de Benabdjelil (332)	68	32
Série de Jaouhari (10)	79	21
Série de Kerrar (35)	75	24,64
Série d'Audia (334)	65	35
Série de Chauchard (336)	55	45
Série de Brahim (376)	68	32
Série de Berrada (331)	100	0
Notre série	73	27

II.2. Délai de diagnostic :

La moyenne de délai diagnostique est de 14 jours, avec des extrêmes de 1 à 120 jours.

Ce délai est nettement inférieur de la série de Grimaldi et où il est de 35 jours avec des extrêmes allant de 2 - 343 jours **(172)**.

Le délai de diagnostic est < 7 jours dans 57 % des cas, proche des série de Semoud et Brahim (67 %, 69 %) **(36, 37)**. À contrario, celui de Kerrar est > 7 j dans 75 % des cas **(35)**.

Ce résultat est expliqué par la fréquence du syndrome hémorragique amenant le patient à consulter précocement.

II.3. Les caractéristiques cliniques :

L'examen clinique retrouve un syndrome hémorragique chez 77 % des malades, 23 % sont asymptomatiques. Notre résultat est similaire celui de Jaouhari **(10)**, qui est de 79%. Brahimi **(37)** : 68%. Il est inférieur à celui de Berrada **(331)** : 100 %, de Kerrar **(35)** : 92 % et de Semoud **(36)** : 90 %. **(Tableau 68).**

Le mode de révélation fortuit retrouvé dans notre série (27 %) explique la fréquence des patients symptomatiques sur le plan clinique.

Tableau 68 : Tableau comparatif du taux de syndrome hémorragique entre les différentes séries

Séries	% de syndrome hémorragique
Berrada (331)	100
Kerrar (35)	92
Semoud (36)	90
Jaouhari (10)	79
Brahimi (37)	68
Notre série	77

Le purpura pétéchial et ecchymotique est retrouvé dans notre série à un taux de 56 %, il se rapproche de celui de la série de Brahimi 50 % et Kerrar 60 % mais moindre que Semoud 77 %.

Il est plus fréquent que la série marocaine de Benabdjellil **(332)** : 31,2 % et française d'Audia **(334)** : 45 %.

Les hémorragies muqueuses sont retrouvées dans 65 % des cas, bien supérieures aux autres séries. **(Tableau 69).**

Tableau 69 : Tableau comparatif des caractéristiques du syndrome hémorragique entre les différentes séries.

Séries	Benabdejli 2009 (332)	Audia 2010 (334)	CHauchard 2010 (336)	Kouhen 2013 (338)	Moulis 2017 (339)	Brahimi 2017 (38)	Jaouhari 2018 (10)	Kerrar 2018 (35)	Semoud 2021 (36)	Brahimi 2022 (37)	Notre étude 2024
Cutané(PPE)	31,2 %	45 %	NP	60,7 %	46,9 %	69,4 %	65 %	60 %	77 %	50 %	56 %
Muqueux	53,12 %	22,5 %		58,8 %				33 %	55 %	54 %	65 %
Digestif	-	0 %	NP	-	0.8 %	1,23 %	0	0	2 %	2,5 %	7,4 %
Hématurie	-	2.5 %	NP	-	3.5 %	0	11 %	0	26 %	-	7,4 %
Viscéral	18,75 %	-	-	11.6 %	-	-	26 %		50 %	-	13 %
Hémorragie rétinienne		0				0		1,45 %	-	8 %	1,8 %

) Score hémorragique :

Au diagnostic le score hémorragique moyen de notre série est 5,33 +/- 5, avec des extrêmes de 0 et 22 et une médiane à 4. Il se rapproche de celui des séries de Kerrar : 5,3 **(35)**, de Brahimy : 4,26 **(37)**; de Semoud : 4,47 **(36)** et de Gerfaud : 5 **(340)**.

La majorité des patients ont un score < 8 (74 %), résultat similaire dans la littérature.

Parmi les patients qui ont présenté un syndrome hémorragique, 18 (33 %) d'entre eux ont un syndrome hémorragique sévère avec un score hémorragique > 8, différent à celui de Brahimy (16 %) et Semoud (11 %).

Aucun saignement mettant en jeu le pronostic vital n'a été noté chez nos patients.

Dans la série de Kerrar **(35)**, il a été rapporté deux décès par hémorragie grave intracérébrale et dans la série de Semoud **(36)** le décès est survenu chez 1% des patients suite à un traumatisme crânien.

L'hémorragie intracrânienne est de 1,4 % dans la série de Neunert **(167)** et de 0,7 % dans la série de (UK-ITP) registry **(335)**.

) Le syndrome infectieux :

Un syndrome infectieux est retrouvé dans 8,6 % des cas au diagnostic, de même dans 9 % dans la série de Semoud **(36)** et de 5 % des cas dans la série de Brahimy **(37)**. Chauchard **(336)** a rapporté dans son étude un syndrome pseudo-grippal dans 6 % des cas.

Des études chez l'enfant montrent que l'infection virale précède le PTI chez 2/3 des cas.

Chez l'adulte de rares études se sont intéressées à étudier la relation entre infection et PTI telle que l'étude de Moulis et al à partir du registre CARMEN, qui montre que 20,3 % des malades ont eu une infection dans les 6 semaines précédant le PTI (surtout des infections virales des voies aériennes) **(339)**.

) TIP et COVID-19 :

Dans notre série, des formes mineures de COVID-19 sont observées chez certains patients et n'ont pas influencé l'évolution de la TIP.

Plusieurs études ont étudié l'impact de la pandémie sur la TIP nouvellement diagnostiquée, en particulier celui de la vaccination sur la réponse de 1^{ère} ligne et il a été suggéré que le taux de cette dernière est faible. Par ailleurs, la TIP n'a pas été identifiée comme un facteur de risque de COVID-19 sévère. Enfin, des cas exceptionnels de thrombopénies immunologiques avec les vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna) ont été rapportés.

) **Le fond d'œil :**

A révélé une hémorragie rétinienne chez un seul patient seulement.

III. Les caractéristiques biologiques :

III.1. Hémogramme :

) **Taux de plaquettes :**

Au diagnostic, le taux de plaquettes de nos patients est entre 0 et 95 G/L avec une moyenne de 18,37 G/L et une médiane de 10.50 G/L.

Il se rapproche de celui de Kouhen (338), Audia et CARMEN multicenter prospective cohort (334,339) et de Semoud (36). Mais il est supérieur à celui de la série de Gerfaud (340), la série de Benabdejlil (332) et inférieur à celui de Kerrar et Brahim (35, 37).

Le nombre de patients avec un taux de plaquettes < 10 G /L est similaire à celui de la cohorte Brahim (37), se rapproche de toutes les séries suivantes : de Frederiksen et Schmidt (154) : 45 %, de Berrada : 43,3 %, de Audia : 40 % et celui de la série de Kerrar : 33,3 % et Jaouhari : 21,74 %. Il est inférieur à celui de Semoud : 57 % (Tableau 70).

Tableau 70 : Tableau comparatif de taux de plaquettes entre les différentes séries.

Séries	Taux moyen de plaquettes (G/L)	Extrêmes (G/L)	Taux de plaquettes < 10 G/L (%)
Gerfaud (340)	8	0 - 79	-
Benabdejlil (342)	9	2 - 82	-
Audia (334)	19 ± 18,8	-	40
CARMEN MultiCenter Prospective Cohort (339)	17	-	-
Berrada (331)	15,26	3 - 46	43,3
Kouhen (338)	18,329	1 - 70	-
Kerrar (35)	24	1 - 87	33,3
Semoud (36)	11,08 ± 11,33	0 - 43	57
Brahimi (37)	22,6	0 - 93	46
Notre série	18,37 ± 22,10 G/L	0 - 95	46

Hémoglobine :

Un taux d'Hémoglobine < 10 g/dl est retrouvé chez 6 patients de notre série soit 9 %, ce qui se rapproche de la série d'Emmanuel Andres ou elle est 11,3 % **(341)** et de Kerrar de 13,04 % **(35)**.

L'anémie touche presque la moitié des femmes essentiellement la tranche d'âge 20 - 29 ans, en rapport avec une spoliation sanguine d'origine génitale.

Une carence en fer confirmée chez 11 patients avec anémie (35 %).

Une patiente à 7,2 g/dl d'Hb suite à des ménorragies abondantes; a nécessité une transfusion par 2 culots globulaires.

) Le taux de globules blancs (GB) :

Le taux de GB moyen est de $7,7 \pm 3,1$ G/L avec des extrêmes de 2,7 à 17 G / L et une médiane à 7.

Il est normal dans 76 % des cas. Une hyperleucocytose est observée chez 18 % des cas et seulement 4 % en rapport avec une infection, 6 % des cas chez Semoud et 2 % chez Brahim.

L'augmentation du taux de GB au diagnostic sans cause infectieuse est probablement liée à un entraînement de la moelle.

Une leucopénie modérée est constatée chez 4 patients (6 %) de cause indéterminée.

III.2. Le myélogramme :

Il est réalisé chez 48 patients (68 %).

La pratique du myélogramme répond aux recommandations de la HAS dans 50 % des cas sauf chez les malades adressés par les hématologues libéraux, avec un intérêt chez les patients âgés de plus de 60 ans afin de ne pas méconnaître un syndrome myélodysplasique. Dans les études, le diagnostic positif de syndrome myélodysplasique était de 6,6 % parmi les patients avec anémie ou neutropénie et 0,9 % en cas de thrombopénie isolée **(342)**.

La ponction de moelle est faite dans les séries Kerrar **(35)** chez 22 % des cas et 56 % des patients de la série de Semoud **(36)**.

Chez tous les patients, le myélogramme n'a pas révélé de signes de myélodysplasie.

III.3. L'électrophorèse des protéines sériques (EPP) :

L'EPP chez les 70 patients s'est révélée pathologique chez 9 malades (12,8 %) :

- 06 patients ont une hypergammaglobulinémie rentrant dans le cadre d'un syndrome inflammatoire.
- 03 cas de pics monoclonaux révélant une gammopathie monoclonale bénigne.

L'étude Mahevas conclut que l'existence d'une gammopathie monoclonale est associée à une non réponse aux corticoïdes, et à une évolution chronique **(343)** comme 02 de nos cas.

III.4. Le bilan immunologique :

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

Les AAN sont réalisés chez 60 patients et sont positifs à un seuil faible dans 10 cas soit 16 %, sans symptomatologie clinique ou critère biologique en faveur d'une maladie systémique.

Le test refait au bilan de contrôle est négatif chez tous les patients.

Ce taux de positivité est comparable à la série d'Audia **(334)** de 17,5 %; mais inférieur à celui de Grimaldi **(172)** à 8,3 %, Thomas Kuhne à 10 % **(344)**, 13 % de Jouhari **(10)** et 6 % dans l'étude de Kerrar **(35)**.

La présence d'AAN est rapportée dans plusieurs études, généralement avec une fréquence de l'ordre de 15 à 30 % sans mise en évidence de spécificité antigénique. La survenue d'une maladie auto-immune reste faible au cours du suivi, évaluée à 1 % par an, donc la présence d'AAN ne prédit pas l'évolution vers une autre maladie auto-immune **(345)**. Mais une surveillance clinique et biologique est nécessaire.

) APL :

Le taux de positivité des APL est de 7 % dans notre étude, il est similaire à celui de Semoud et proche la série de Thomas Kuhne qui retrouve un taux à 6 % **(344)**. Dans une étude tunisienne, les APL sont positifs dans 25 % des cas **(346)**. Pour certains ils rattachent l'augmentation de la fréquence des évènements thrombotiques au cours de la TIP à leur association à un bilan APL (+).

III.5. TSH :

Le dosage de la TSH pratiquée dans 71 % des cas dans notre série dont 23 % déjà connus pour pathologie thyroïdienne, 07 cas (14%) sont anormaux (5 cas d'hypothyroïdie et 2 cas d'hyperthyroïdie) dont 5 patients (10 %) n'ont pas d'antécédents de pathologie thyroïdienne.

Ces résultats rejoignent l'étude de Moulis sur la rentabilité des examens paracliniques au cours de la TIP faite sur 218 patients, la TSH dosée chez 112 patients n'ayant pas une histoire de dysfonctionnement thyroïdien est pathologique dans 8 % des cas dont 2 % en faveur d'une hypothyroïdie **(342)**.

Les anticorps antithyroïdiens faits chez 30 patients (43 %), positif dans 09 cas.

Chez 7 patients, cette positivité ne s'accompagne pas d'une perturbation de la TSH, elle est donc probablement liée au terrain dysimmunitaire qui accompagne la TIP.

III.6. Hélicobacter Pylori :

L'Algérie est un pays à haute prévalence d'HP, près de 90 % d'algériens sont infectés **(347)**, sa recherche doit être remise en cause.

La recherche de l'HP chez 7 patients seulement s'est révélée positive dans 5 cas soit 71 %.

Elle est positive dans 64 % des cas de la série de Semoud **(36)**, ou elle est dépistée chez 14 % des patients.

Dans la littérature, les études américaines et françaises plaident en faveur de l'inutilité de la recherche d'HP au diagnostic. Aucune amélioration sous traitement éradicateur n'a été constatée aussi bien dans la série d'Audia que dans celle de Kerrar.

IV. Traitement :

) Patients en abstention thérapeutique :

Chez les adultes présentant une TIP nouvellement diagnostiquée et une numération plaquettaire $\geq 30 \times 10^9/L$ qui sont asymptomatiques, les guidelines de l'ASH recommandent une abstention avec observation (recommandation 1b).

14 patients (20 %) de notre série répondent à ces critères, et une surveillance est instaurée.

Parmi ces patients non traités initialement, 06 d'entre eux (9 % de la série), ont nécessité secondairement un traitement dans un délai moyen de 6 mois.

L'abstention thérapeutique est proposée chez 30 % de la série de Brahimi.

Le seul moyen permettant de confirmer un diagnostic, notamment au cours des thrombopénies modérées est la réponse aux corticoïdes ou immunoglobulines qui peut servir de test diagnostic.

) Patients traités par corticostéroïdes :

- La Prednisone par voie orale :

Les corticoïdes à la dose de 1 mg/kg/J puis dégression progressive a été prescrite chez 49 patients soit 79 % des patients traités (70 % de toute la série). Ce taux se rapproche de celui de la série de Brahim (77 %) **(37)**.

Cette indication est nettement inférieure à celle de Semoud (95 %) **(36)** et de Audia (92,5 %) **(334)**. Ces 2 séries n'ont inclus que des patients traités.

De plus dans notre série, en plus de cas en abstention, la dexaméthasone a été prescrite en première ligne chez 12 malades, ce qui explique la différence.

L'évaluation à J21 a montré une RG chez 94 % des patients (RC : 57 %, RP : 37 %) et un échec à 6 %.

Ce taux de réponse à J 21 est comparable à celui de Semoud **(36)** mais il est nettement supérieur à ceux des autres séries : Jaouhari **(10)**, Moulis **(339)**, de Berrada **(331)** et Audia **(334)** **(Tableau 71)**.

La fréquence de la RC est proche de séries algériennes de Semoud et Brahim mais supérieur aux autres séries.

Tableau 71 : Tableau comparatif des résultats de la corticothérapie à J 21.

Séries	RG à J21 (%)	RC	RP
Audia (334)	54	30	24
Moulis (339)	66	-	-
Berrada (331)	73,33	30	43,33
Kerrar (35)	84	33	50,71
Brahimi (37)	85	53	32
Jaouhari (10)	87	35	52
Semoud (36)	94	53	41
Notre série	94	57	37

Dans la littérature, la corticothérapie permet une normalisation du taux des plaquettes (RC) dans 60 % des cas **(94)** comme dans notre série **(57 %)**.

- **Les corticostéroïdes par voie parentérale :**

Selon les recommandations ce traitement est prescrit chez 9,7 % des patients traités, devant les formes cliniques sévères et en cas de score de Khellaf > 8. Il est utilisé chez 9 % des patients de la série de Semoud et 26 % des cas de la série de Brahimi.

La fréquence d'utilisation des bolus de corticoïdes est faible de l'ordre de 10 % dans les études, et l'expérience chez les adultes conclue à des réponses rapides (4 vs 8 j) et plus élevées (80 % vs 52,7%) que la prednisone per os **(185)**.

- **La dexaméthasone per os :**

Elle est utilisée seule dans notre série chez 12 malades (19 % des patients traités). Son utilisation trouve son intérêt dans la prise de courte durée, la réponse rapide et la rareté des effets secondaire, en plus de la bonne observance par les patients.

Ce traitement n'a pas été utilisé dans les autres séries algériennes.

La réponse est de 58 %, se rapproche de celle de Cheng **(183)** de 65 %, mais inférieure à l'étude de Mithoowani **(184)** qui est 79 % avec parfois des réponses prolongées.

- **Patients traités par IgIV :**

Les IgIV associées souvent aux corticoïdes sont prescrites comme traitement d'urgence, dans 13/18 des cas sévères avec un score > 8 et souvent un taux de plaquette < 10 G/L selon leur disponibilité.

Le recours aux Ig IV dans notre série (21 % des patients traités) est proche de celui de Jaouhari **(10)** : 26 % et de Brahimi **(37)** : 16 %. Cependant il est plus fréquent que celui de Semoud **(36)** : 4 % en raison de la fréquence des formes graves (25 %) dans notre série.

La réponse obtenue à J3 est de 60 % comme celle décrite dans la littérature **(6)**.

) **Résultats de traitement de première ligne :**

La corticodépendance :

A la fin du traitement de première ligne, nous avons obtenu une Réponse globale de 71 %, donc absence de réponse chez 29 % des patients, avec 6 % d'échec et 23 % de corticodépendance qui se rapproche d'Audia **(334)** : 20 %.

Une corticodépendance est notée chez 8 % seulement des patients de Semoud à la dégression du traitement **(36)**.

Les rechutes :

Une rechute est survenue chez 13 % des patients traités.

Dans la littérature, 48 à 70 % des répondeurs rechutent donc bien supérieur à notre série comme Semoud **(36)** : 37 %, de Kerrar **(35)** : 39 %, et des séries de Berrada**(331)** : 45 %, Jaouhari **(10)** : 55 % et Audia **(334)** : 65 %.

La majorité des études ne recommandent pas l'utilisation d'une faible dose de prednisone et que la survie sans rechute n'a pas été prolongée **(348)**.

La rechute est survenue après une RC chez 16 % des patients et après une RP dans 33 % des cas.

) Traitement de deuxième ou troisième ligne :

42 % des patients traités ont nécessité un traitement de deuxième ou troisième ligne.

- Le Rituximab :

Il est prescrit chez 15 patients (24 % des patients traités), cette prescription est inférieure à celle d'Audia qui est de 47.5% **(334)**, de Semoud **(36)** : 38 %, mais supérieure à celle des patients de la série de Berrada et Kerrar **(331, 35)** : 10 %, et se rapproche de la série de Jaouhari **(10)** : 22 %.

Ce traitement a concerné 05 patientes mariées en âge de procréer. Bien que peu de malformations congénitales ou d'infections néonatales aient été observées chez les nouveau-nés exposés dans plusieurs séries de cas **(349, 350)** et en raison des inquiétudes d'utilisation au cours de la grossesse, nous avons informé les 05 couples et insisté sur une contraception maintenue au moins une année après le traitement.

L'anti CD20 est administré dans 20 % des cas à la phase aigüe, dans 53 % des cas à la phase persistante, dans 27 % des cas à la phase chronique, soit après une durée d'évolution moyenne de 9,6 mois. Donc plus précoce que dans la littérature où il est administré après une durée d'évolution moyenne de 38 mois aussi bien dans les études nationales qu'internationales.

Le Rituximab est prescrit dans la majorité des cas en phase chronique dans les séries de Semoud et Audia. Mahevas **(246)**, celle de Khellaf (2014) **(245)** : 41 % de TIP persistantes et 59 % chroniques.

Le taux de rémission globale (RC + RP) est de 45 % à 6 mois, comparable au taux Ghedira **(351)** : 45% et Audia **(334)** de 42,1 % mais inférieur à celui de plusieurs études : Zaja, Cervinek, Ghanima **(352, 353, 239)** Khellaf et Semoud **(333, 36)** ou la réponse est de 60 à 80 %.

Le taux de RC est de 14 % dans la série de Pasa **(354)** et Kerrar, de 28 % chez Garcia-chavez **(355)**, celui de Ghedira **(351)** est de 31 %, Giagounidis **(356)** de 41 %.

La RC dans notre série à 6 mois est de 18 %, de 20 % à 12 mois, et de 14 % à 24 mois.

Dans notre étude, la réponse globale est maintenue à 12 mois, dans 40 % des cas. Dans la série de Semoud, la réponse à 12 mois est de 77 %, dans la littérature, ce taux oscille entre 36 et 69 %.

(Tableau 72).

Tableau 72 : Tableau comparatif des résultats du Rituximab.

Série	Effectif	Réponse globale %	
		06 mois	12 mois
Ghedira (351)	29	NP	45
Semoud (36)	17	71	77
Audia (334)	19	42,1	NP
Cervinek (353) - 2012	114	69	NP
Mahévas (246) - 2013	61	NP	36
Khellaf (245) - 2014	173	80	62
Ghanima (239) - 2015	55	58	45
Notre étude	15	45	40

Le Rituximab constitue une alternative à la splénectomie **(236)**. Cependant, ce traitement n'a pas l'AMM dans La TIP et son usage n'est recommandé qu'au cours de la phase chronique en cas de contre-indication ou de rechute après splénectomie, chez des patients non répondeurs aux corticoïdes et IgIV avec un taux de plaquettes inférieur à 30 G/L **(357)**.

- Danazol :

Ce traitement est utilisé chez 9 patients de notre série et représente 34 % de traitement de seconde et 3^{ème} ligne. Il a été utilisé en 2^{ème} ligne seulement dans 02 cas vu l'existence de contre indication au Rituximab (tuberculose chez un cas et sensibilité aux infections chez l'autre cas).

Chez les autres 07 malades, le Danazol est prescrit après échec au Rituximab.

Cet androgène est utilisé dans la majorité des cas chez les patients réticents à la splénectomie et chez les personnes âgées. Une RG est obtenue chez 78 % des patients.

Il a été rapporté une réponse de 60 % dans la série de Daou et al **(155)**, de 61,4 % dans la série de Ahn **(280)**, 46 % de réponse durable dans la série de Maloysel **(278)**.

Dans l'étude de Kerrar le Danazol est également prescrit chez 09 patients et une réponse est obtenue seulement chez 22 % des patients.

La tolérance au traitement était acceptable et la cytolyse hépatique est l'effet le plus fréquemment rapporté de 53 % dans l'étude de Daou **(155)**. Les effets secondaires notés dans notre étude sont l'effet androgénique et un seul cas de perturbation du bilan hépatique qui s'est corrigé après réduction de dose. Donc, le Danazol nous paraît être une alternative thérapeutique dans les formes persistantes et chroniques chez les personnes âgées.

- **Les Immunosuppresseurs :**

l'Azathioprine peut être considérée comme une approche thérapeutique dans la TIP chronique avec une réponse avoisinant 50 % **(283)**.

Dans notre série un seul cas est mis sous ce traitement, sans réponse actuellement sous Romiplostim.

- **ARTPO :**

Une (01) patiente a été mise à l'étranger sous Eltrombopag (Revolade®) qui est toujours en rémission après 29 mois de recul.

Dans notre service le Romiplostim (Nplate®) n'a été disponible qu'au cours des 6 derniers mois de l'étude, ce qui n'a permis sa prescription que chez 01 patient qui est en RC.

Notre taux de prescription est très faible en le comparant à celui des séries algériennes et internationales :

- 17 % dans la série algérienne de Arabi **(358)**.
- 10 % des cas de la série de Semoud **(36)**.
- Et 10 à 50 % dans les séries internationales.

Ceci soulève le retard d'acquisition de certains médicaments coûteux dans notre service et leur disponibilité à long terme.

Dans le tableau 73 récapitulatif des résultats des différentes thérapeutiques utilisées en les comparant à différentes séries, nous observons que :

La corticothérapie reste le traitement conventionnel de première ligne dans toutes les études, avec des taux de réponses semblables. De plus la corticodépendance et les rechutes sont observées à des proportions variables.

Les immunoglobulines intraveineuses sont réservées aux formes sévères selon leur disponibilité.

Le Rituximab représente le traitement de 2^{ème} ligne le plus instauré après échec aux corticoïdes, néanmoins les réponses sont peu satisfaisantes ; mais reste une alternative à la splénectomie.

Le Danazol trouve également son intérêt, d'où son utilisation fréquente dans notre étude et permet une réponse chez la majorité des patients.

Concernant les ARTPO, leur utilisation est limitée vu la non disponibilité pendant l'étude.

La splénectomie n'est pas pratiquée dans notre série vu le refus de nos patients. Dans les autres études sa pratique est constante avec des résultats très satisfaisants.

Tableau 73 : Tableau récapitulatif des résultats des différents traitements.

	Notre Série	Etude Audia 2010	Etude Chauchard 2010	Etude Michel 2012	Série Jouahari 2018	Etude Arabi 2017	Kerrar	Semoud	Brahimi (Blida)
Abstention	20 %	-	15 %	6 %	-	-	-	5 %	30 %
Corticothérapie (Prednisone, Bolus, dexa)	98 %	90 %	83 %	87 %	100 %	77 %	100 %	94 %	77 %
RG	71 %	54 %	82 %	-	87 %	45 %	70 %	94 %	85 %
Echec	6 %	-	-	-	13 %	55 %	16 %	-	8,6 %
CD	23 %	20 %	-	-	-	-	-	8 %	9 %
Rechute	13 %	86 %	86 %	-	48 %	-	17,3 %	37 %	11 %
IgIV	18,5 %	-	30 %	34 %	26 %	-	-	4 %	16 %
Traitement de 2 ^{ème} ligne									
Rituximab	24 %	47 %	13 %	27 %	22 %	57 %	7 patients	38 %	13 %
RG	45 %	42 %	57 %	-	60 %	34 %	14 %	-	-
Danazol	14,5 %	-	-	-	-	-	9 patients	2 %	-
RG	78 %	-	-	-	-	-	22 %	-	-
ARTPO	3 %	-	-	-	4 %	23 patients	-	20 %	3,7 %
						96 %			
Splénectomie	0 %	35 %	16 %	20 %	17 %	18 patients	9 %	-	3,7 %
RG	-	42,9 %	80 %	-	75 %	100 %	100 %	-	-

V. Chronicité et rémission :

A 41 mois de l'étude, la TIP a évolué vers la chronicité dans 36,4 % des cas et vers la rémission dans 63,6 %. 03 patients ont fait une rémission spontanée.

Notre taux de formes chroniques se rapproche de la série rétrospective de Tlemcen qui est 30,7 % (**171**) mais, inférieur à celui de Damien (**169**) : 49,7 %, de Semoud (**36**) : 50 % et de Grimaldi (**172**) : 64 %.

Ceci est expliqué par la différence méthodologique soit dans la sélection des patients, soit dans les critères d'inclusion. En effet, certaines séries à caractère rétrospectif, ont inclus des patients chroniques déjà connus et le taux de plaquettes considérées pour parler de guérison était 150 G/L majorant ainsi les formes chroniques, une autre cohorte a exclu les patients « guéris » qui ont reçu un traitement type « disease-modifying » (rituximab ou splénectomie).

Ce taux de rémission plus élevé est aussi probablement lié au recours de plus en plus précoce aux thérapeutiques de 2^{ème} et même 3^{ème} ligne, notamment le Rituximab qui est fréquemment utilisé dans notre série en phase persistante (53 %) voir même au cours de la phase nouvellement diagnostiquée (20 %).

Facteurs prédictifs de passage à la chronicité :

1. En analyse univariée :

Le seuil de signification de 0,20 !

En adoptant ce seuil plus large, nous avons élargi le spectre des variables incluses, pour maximiser les chances d'identifier des prédicteurs significatifs après ajustement.

1.1. Les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité de TIP de l'adulte relevés dans notre étude à l'analyse univariée sont :

- **La découverte fortuite.**
- **L'absence de syndrome hémorragique au diagnostic.**
- **la forme clinique asymptomatique.**
- **La présence d'hémorragies des muqueuses au diagnostic.**
- **Un taux de plaquettes plus élevé au diagnostic.**
- **La non réponse au traitement de 1^{ère} ligne.**

1.2. Pour **Damian (169)**, sur une étude rétrospective qui a inclus 219 patients (2006 - 2016), les facteurs prédictifs en analyse univariée sont :

- L'absence de facteur déclenchant infectieux au diagnostic.
- Une thrombopénie moins profonde au diagnostic (> 10 G/L).
- Absence de syndrome hémorragique.
- Un score moins grave.
- La présence d'une MGUS et une corticorésistance.

1.3. Dans l'étude prospective de **Grimaldi (172)** qui a inclus 143 patients, le risque de passage à la chronicité est élevé lorsque:

- le taux de plaquettes est élevé.
- Signes hémorragiques au diagnostic

1.4. Dans l'étude de Semoud (**36**), il a été dégagé plus de facteurs que ceux déjà mentionnés :

Le sexe masculin, la prise de médicaments et l'absence d'évènement infectieux, la présence de comorbidités, un délai diagnostique supérieur à 7 jours, la présence d'une hémorragie viscérale, un score < 8, un taux de plaquettes au diagnostic < 20 G/L, l'absence d'anémie et d'AAN, la présence d'APL et un traitement par bolus de corticoïdes et d'IgIV.

2. L'analyse multivariée :

La variabilité de ces résultats, nous a incité à analyser ces facteurs en modèle multivarié (avec une significativité plus stricte de 0,05) afin de les ajuster et enlever les facteurs de confusion et identifier ainsi des facteurs indépendants.

Cette approche a montré que certains des facteurs précédents ont perdu leur significativité après ajustement, suggérant un effet de confusion ou d'interaction, ainsi seulement **le mode de début fortuit et la non réponse à la fin de traitement de 1^{ère} ligne sont retrouvés comme significatifs d'une évolution chronique** dans notre série.

Damian, dans son analyse multivariée a retenu comme facteurs prédictifs :

- L'absence de facteur déclenchant infectieux
- Une thrombopénie moins profonde au diagnostic (> 10 G/L)
- L'absence de syndrome hémorragique.

Par contre **Grimaldi**, n'a retenu dans son analyse bivariée que le taux de plaquettes élevé au diagnostic.

Malgré l'effectif réduit de notre échantillon qui constitue une restriction à la généralisation de ces résultats, notre analyse apporte une contribution complémentaire proche de la réalité clinique.

Les controverses concernant les facteurs corrélés à une évolution chronique et l'hétérogénéité observée, s'expliquent par les différences méthodologiques (design de l'étude, définitions, taille de l'échantillon, seuil de significativité...), la diversité de la population étudiée tel que les critères d'inclusion et d'exclusion, les protocoles thérapeutiques, les paramètres pris dans l'analyse et surtout par la complexité de la physiopathologie.

La variabilité de ces résultats dans la littérature y compris notre étude, nécessite d'autres études à échantillon plus large et la réalisation de méta analyse pour les clarifier.

- **Relation antécédents familiaux de maladie auto-immune et survenue de TIP :**

06 cas seulement d'antécédents familiaux de maladie auto-immune ont été identifiés dans notre série ne permettant pas ainsi de prédire un risque accru de présenter une TIP ni d'effectuer une analyse statistique, et nécessite un suivi plus long.

VI. Etude de la survie globale et la mortalité :

Le décès est survenu chez 1 de nos patients mais pas en rapport avec la TIP et la survie globale à 40 mois est à 98,5 %.

Le taux de mortalité 1,3 à 2,2 fois plus élevé chez les patients atteints de TIP que dans la population générale mais les décès en rapport avec la pathologie sont rares et c'est surtout en raison d'une augmentation des mortalités spécifiques aux maladies cardiovasculaires, aux infections et au cancer **(178)**.

La mortalité est de 4 % dans une étude de Chauchard **(336)** et 5 % dans l'étude de Semoud **(36)**.

Points forts et limites de l'étude :

Parmi les points forts, nous relevons :

- La nature prospective, qui assure une collecte de données en temps réel.
- la prise en charge des patients dans la « vraie vie », en adaptant les décisions thérapeutiques aux préférences des patients, à leur profil clinique et à la disponibilité des traitements. Cette approche reflète fidelement la pratique quotidienne.
- Par ailleurs l'utilisation de l'analyse multivariée a permis de mettre en évidence des facteurs indépendants et différents associés à la chronicité, mettant ainsi en évidence la complexité de cette pathologie.

Toutefois, certaines limites inhérentes à la méthodologie et au contexte sont à signaler :

- La taille de l'échantillon et la nature monocentrique.
- Bien que tous les patients aient eu un suivi d'au moins 12 mois, certains avaient un recul plus long (atteignant 40 mois), ce qui a pu influencer les résultats, notamment pour le Rituximab, dont l'efficacité diminue avec le temps.
- Les traitements ont été initiés différemment selon les malades, ce qui a pu introduire des difficultés dans leur évaluation.
- Enfin, la non disponibilité des ARTPO reçus tardivement dans notre service a pu influencer nos évaluations.

En résumé, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques des patients TIP de notre série correspondent aux résultats de l'enquête nationale et à la plupart des données internationales, mais différents sur le plan évolutif avec un taux de chronicité moindre.

Notre travail nous a permis de faire le point sur la prise en charge de la thrombopénie immunologique dans notre centre et d'identifier les insuffisances, les problèmes rencontrés dans la pratique quotidienne.

Les facteurs prédictifs de la chronicité dégagés, sont d'une grande utilité pour guider le choix thérapeutique et la prise en charge de l'affection. Un élargissement de la taille de l'échantillon est cependant nécessaire pour vérifier et confirmer ces résultats.

CONCLUSION

Conclusion :

Notre étude a permis de décrire la population de TIP prise en charge au centre hospitalo-universitaire de Bejaia de janvier 2021 à juin 2024.

C'est une pathologie qui touche les 2 sexes avec une prédominance féminine. Elle touche tous les âges avec une fréquence plus importante dans les tranches 40 - 49 ans et plus de 60 ans.

La comparaison par rapport aux données de la littérature a mis en évidence quelques remarques :

1. Une utilisation plus importante d'immunoglobulines polyvalentes en première ligne en raison de la fréquence des formes urgentes et leur disponibilité.
2. De même une utilisation préférentielle du Rituximab essentiellement dans la phase persistante malgré l'absence d'AMM ce qui est presque acquis dans la littérature actuelle.
3. Un taux de passage à la chronicité de 36 % donc plus de formes non chroniques, à contrario avec la littérature.
4. On note comme facteurs prédictifs de chronicité en analyse multivariée :
 - Le mode de découverte fortuit.
 - La non réponse au traitement de 1^{ère} ligne.

Ces facteurs seront utiles pour améliorer la prise en charge de l'affection, néanmoins un élargissement de la taille de l'échantillon ainsi que des méta-analyses sont nécessaires pour conforter ces résultats.

5. La splénectomie n'est pas pratiquée chez nos patients vu leur refus, respectant ainsi leur préférence comme indiqué dans toutes les guidelines.

6. L'application du score hémorragique a permis de traiter les patients selon leur sévérité et non sur le seuil de la thrombopénie avec l'utilisation plus généreuse des immunoglobulines vu leur disponibilité.

Une abstention thérapeutique, dictée par la plupart des recommandations récentes a permis à 11 % de nos patients une évolution naturelle de la maladie et une épargne thérapeutique.

7. Il s'agit d'une affection bénigne car aucun événement grave n'est observé dans notre série.

8. Le bilan étiologique pratiqué difficilement chez la majorité de nos patients soulève le problème d'accès en particulier le bilan immunologique.

RECOMMENDATIONS

Recommandations :

1. L'intérêt des examens complémentaires au cours de la TIP est évident, mais leur coût est parfois exorbitant et leur disponibilité reste limitée.

➤ **En plus du bilan de diagnostic, certains examens sont nécessaires :**

- Un bilan hépatique à la recherche d'une pathologie hépatique.
- La recherche des AAN et des APL seront utiles dès le diagnostic.
- Les sérologies virales HIV, HCV, HBS.
- Le dosage de la TSH est systématique dans notre région en raison de la fréquence des dysthyroïdies.

➤ **La pratique du myélogramme doit répondre aux recommandations internationales.**

2. Le traitement de première ligne :

- L'abstention thérapeutique est parfois de mise selon les recommandations et respectant ainsi l'évolution naturelle de la pathologie.
- Certains facteurs liés aux patients tels que les comorbidités, l'âge influençant la décision thérapeutique doivent être pris en considération.

3. Le traitement de 2^{ème} et 3^{ème} lignes sera décidé en tenant compte des disponibilités et de la préférence des patients.

4. Le Rituximab et les agonistes ont changé le dogme de la splénectomie.

5. L'éducation thérapeutique doit être continue à chaque consultation. Elle vise à renforcer l'implication du patient dans la gestion de sa maladie et de ses traitements. L'objectif est d'abord préventif pour éviter la survenue de saignements graves par des précautions simples et curatives par des consignes d'urgence.

6. Elargissement du groupe national des cytopénies auto-immunes de l'adulte par l'intégration d'autres spécialités (internistes, gynécologues, chirurgiens, urgentistes, réanimateurs, biologistes....) pour une approche multidisciplinaire en vue d'élaborer un consensus national.

7. Nous proposons une étude multicentrique à échantillon large pour étudier les facteurs prédictifs de chronicité.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie :

1. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129(21):2829-2835.
2. Godeau PB. Actualités du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Journées de Biologie Clinique 2013.
3. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006. 4(11):237-783.
4. Frederiksen H, Christiansen CF, Nørgaard M. Risk and prognosis of adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Review of Hematology*. 2012; 5(2):219-228.
5. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *British Journal of Haematology*. 2014; 166(2):260-267.
6. Godeau B, Bonnotte B, Michel M. Traitements de première ligne au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état des lieux et perspectives. *Revue de Médecine Interne*. Janv 2021;42(1):25-31.
7. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008 :99(01):4-13.
8. Audia S. Etude physiopathologique de la réponse immunitaire au cours de la thrombopénie immunologique (purpura thrombopénique immunologique). Thèse de doctorat. Dijon. 2010:p.1-145.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* .2009; 113(11):2386-2393.
10. JAOUHARI MY. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne. Thèse de doctorat N 210 ,2018 :P.1-199
11. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996 ; 88(1): p 3-40
12. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. 2003. *Br J Haematol*. 2003; 120(4):574-596.
13. Cindy E. Neunert. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes?. *Blood Advances and Hematology*. 2017; (1): 400–405.
14. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011; 117(16):4190-4207.
15. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. *Blood Review*. 2021; 49:100822.

16. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sanguinis*. 2004(86):8-14.
17. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*, 2005.106(7):2244-2251.
18. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*, 2004; 104(9):2623-2634.
19. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *Am J Hematol*, 2009; 84(11):743-748.
20. Vecchio R, Intagliata E, La Corte F, Marchese S, Cacciola RR, Cacciola E. Late Results After Splenectomy in Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *JSLs*, 2015;19(1):2013.00272.
21. Godeau B. Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état actuel des connaissances et perspectives. *La Revue de Médecine Interne*, 2021;42(1):1-2.
22. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: A critical appraisal from literature analysis. *Pediatr Blood Cancer*, 2006 ; 47(S5):653-656.
23. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *Journal of Clinical Pathology*, 1996.49(8):664-666.
24. Adibi P, Faghih Imani E, Talaei M, Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *International Journal Of Laboratory Hematology*, 2006.p.1-4.
25. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Médecine Interne*. 2017;38(7):444-449.
26. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology* .2009; 145(2):235-244.
27. Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatrica*. 1997; 86(2):p.226-227.
28. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *American Journal of Hematology*. 2012; 87(9):848-852.
29. Feudjo-tepie MA, Robinson NJ, and Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(4):711-712.
30. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients: *ITP in Adults*. *British Journal of Haematology*. 2003; vol.122 (6):p.966-974.

31. Fogarty PF. Chronic Immune Thrombocytopenia in Adults: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009; 23(6):1213-1221.
32. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Trombocytopenia. *Hämostaseologie*. 2019; 39(03):238-249.
33. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*, 2014; 124(22):3308-3315.
34. Bekadja MA et al. Epidemiology and Management of Immune Thrombocytopenia in Adult Patients in Algeria: EHA, 2021. EP 1159.
35. Kerrar Chahyra. Stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique de la thrombopénie immune primaire (TIP) de l'adulte. Thèse de doctorat en sciencemédicale: Faculté de médecine d'Alger; 2018.p :1-226.
36. SEMOUD-BENKARA MOSTEPHA I. Evaluation de la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte dans un service de médecine interne. Thèse de doctorat en sciencemédicale: Faculté de médecine d'Alger; 2021.p :1-317.
37. BRAHIMI Yamani Hamida. Application du score hémorragique pour le traitement de la thrombopénie immunologique de l'adulte. Thèse doctorat en science médicale. Faculté de médecine de Blida; 2022.
38. H.Brahimi et al. Aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs du purpura thrombopenique immunologique (PTI) de l'adulte : série monocentrique de 648 patients. XIV^{ème} congrès maghrébin d'hématologie. C07, 2017/5.
39. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European journal of haematology*, 2009. 83(2): p. 83-89.
40. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European journal of Haematology*. 2009; 82(s71):3-7.
41. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical Aspects and Present Knowledge of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Historical Review. *British Journal of Haematology*. 2002; 119(4):894-900.
42. Troland CE. Thrombocytopen: A Substance in the Extract from the Spleen of Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura that reduces the number of blood platelets. *Journal of the American Medical Association* .1938; 111(3):p.221.
43. Schwartz RS. Immune Thrombocytopenic Purpura: From Agony to Agonist. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2299-2301.
44. By E. F. van Leeuwen, J. Th. M. van der Ven, C. P. Engelfriet, and A. E. G. Kr. von dem Borne. Specificity of Autoantibodies in Autoimmune Thrombocytopenia. *Blood*, 1982, Vol. 59. N 1.
45. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*, 1987; 70(6):1722-1726.
46. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VJ. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* ,1987; 70(4):1040-1045.

47. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E, et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study: Polymorphisms in Chronic Childhood ITP. *British Journal of Haematology*, 2001;113(3):596-599.
48. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, 2001; 98(12):3241-3248.
49. Khellaf M. Les nouveautés thérapeutiques dans le Purpura Thrombopénique Immunologique : les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *Revue de Médecine Interne*, 2009; 30(9):p.13-15.
50. Erkurt MA, Kaya E, Berber I, Koroglu M, Kuku I. Thrombocytopenia in Adults. *Journal of Hematology*, 2012;1(2-3):44-53.
51. Skotnicki AB, Jabłoński MJ. Thrombopoietic growth factor--thrombopoietin. *Molecular and biological properties*. National Library of Medicine, 1996; 53(11):826-823.
52. Alexander WS, Begley CG. Thrombopoietin in vitro and in vivo, *Cytokines, Cellular & Molecular Therapy*. Pub Med 1998; 4(1):25-34. PMID: 9557214
53. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *Journal of Cell Biology*, 2013; 201(6):785-796.
54. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1951; 38(1):1-10.
55. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1994; 83(4):1024-1032.
56. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(2).
57. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood*, 2014;124(18):2858-2866.
58. Yu H ming, Liu Y fang, Hou M. BAFF - an essential survival factor for B cells: Links to genesis of ITP and may be of therapeutic target. *Medical Hypotheses*. 2008; 70(1):40-42.
59. Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Mühle C, Martinez-Gamboa L, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2007;136(2):309-314.
60. Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2011, 32(6): p. 350-357.
61. Heyns A du P, Badenhorst PN, Lötter MG, Pieters H, Wessels P, Kotzé HF. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous ¹¹¹In-labeled platelets and homologous ⁵¹Cr-labeled platelets differ. *Blood*. 1986;67(1):86-92.

62. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, Ricci F, Curti A, Rovito M, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Experimental Hematology* .2006; 34(7):879-887.
63. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*.2006; 76 (5):427-431.
64. Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apheresis Science* .2003 ; 28 (3):237-242.
65. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008; 133(5):775-787.
66. Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *European Journal of Haematology*. 2007;79(4):310-316.
67. Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4(+)CD25 (+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*. 2007;78(2):139-143.
68. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*.2004;103(4):1364-1369.
69. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JLL, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*.2004;103(2):500-506.
70. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood*.2008;112(4):1078-1084.
71. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheumatism*.2002;46(8):2148-2159.
72. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *British Journal of Haematology*. 2006;134(5):453-466.
73. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 1996;93(3):704-706.
74. Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*.2009;23(6):1193-1211.
75. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of Secondary Immune Thrombocytopenia. *Seminars in Hematology*. 2009;46:S2-S14.
76. Liebman HA. Viral-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura. *Hematology*.2008;2008(1):212-218.
77. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura: Current Opinion in Hematology.2007; 14(5):557-573.

78. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*.2004;124(1):91-96.
79. Cheng YS, Kuang LP, Zhuang CL, Jiang JD, Shi M. Effects of cytotoxin-associated gene A (CagA) positive *Helicobacter pylori* infection on anti-platelet glycoprotein antibody producing B cells in patients with primary idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2015;31(1):121-126.
80. Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N, Bierling P. Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clinical of Experimental Immunology*.1996;103(1):19-23.
81. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *La Presse Médicale*.2014; 43(4):e49-e59.
82. Kamhieh-Milz J, Bal G, Sterzer V, Kamhieh-Milz S, Arbach O, Salama A. Reduced antioxidant capacities in platelets from patients with autoimmune thrombocytopenia purpura (ITP). *Platelets*. 2012;23(3):184-194.
83. Jin CQ, Dong HX, Cheng PP, Zhou JW, Zheng BY, Liu F. Antioxidant status and oxidative stress in patients with chronic ITP. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2013;77(6):482-487.
84. Kamhieh-Milz J, Salama A. Oxidative Stress Is Predominant in Female but Not in Male Patients with Autoimmune Thrombocytopenia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1-9.
85. S SN et al, T Matsuzaki. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* .1998; 91(10).
86. Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, et al. Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes. *Tissue Antigens*.1985; 26(2):132-137.
87. Maia MHT, de Lima Peixoto R, Silva de Lima CP, Magalhães M, Sena L, do Socorro Silva Costa P, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Humain Immunology*.2009;70(3):179-183.
88. Audia S, Mahevas M, Bonnotte B. Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements. *La Revue de Médecine Interne*.2021;42(1):16-24.
89. Keller P, Angelillo Scherrer A, Bargetzi M, Goede J, Hess U, Imbach P, et al. Diagnostic et prise en charge de la Thrombocytopénie immune primaire. *Forum Médical Suisse*.2010; 10(50).
90. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*.2019; 3(22):3780-3817.
91. Godeau B, Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. *EMC - Hématologie*.2008;3(2):1-13.
92. Viillard JF. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du Purpura Thrombopénique Idiopathique. *La Revue de Médecine Interne*.2009; 30(9):9-12.
93. Aster RH. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*.2007; 357:580-7.

94. George JN. Drug-Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review of Published Case Reports. *Annals of Internal Medicine*.1998; 129(11):886.
95. Wong RSM, Yavaşoğlu İ, Yassin MA, Tarkun P, Yoon SS, Wei X, et al. Drug-Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review of Published Case Reports. *BloodAdvances*. 2022; Chinese University of Hong Kong.
96. Kistangari G, McCrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*.2013; 27(3):495-520.
97. Rodeghiero F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica*.2003; 88(10):1081-7.
98. Hallan DR, Simion C, Sciscent BY, Lee J, Rizk E, Hallan DR, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura and Intracerebral Hemorrhage, Incidence, and Mortality. *Cureus*.2022; 14(4).
99. Purpura chez l'enfant et chez l'adulte. *Annal de Dermatologie et Vénérologie*.2015;142:S181-6.
100. Image EPISTAXIS –Internet [http:// Fohaghana.org /health](http://Fohaghana.org/health). 2023.
101. Steel C, Mann L, Crosher R. Oral vesicubullous lesions: Consider the platelets. *European Journal of General Dentistry*.2014 ;3 (2) :167-169.
102. Dr Nathalie Aladjidi, Dr Thierry Leblanc, Pr Guy Leverage. Purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'enfant et de l'adolescent Diagnostic et prise en charge thérapeutique.filière Marih 2018.
103. Hamidou M. Qualité de vie et Purpura Thrombopénique Immunologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2009; 30(9):H6-8.
104. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Current Medical Research and Opinion*.2008;24(10):2767-6.
105. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*.2008;6:13.
106. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *British Journal of Haematology*.2009;144(3):409-415.
107. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-1175.
108. Yang YJ, Yun GW, Song IC, Baek SW, Lee KS, Ryu HW, et al. Clinical implications of elevated antiphospholipid antibodies in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2011;26(4):449-454.
109. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Haematology*. 2016; 97(4):321-330.

110. Moulis et al. Facteurs de risque de thrombose dans le purpura thrombopénique immunologique primaire de l'adulte. Résultats dans une cohorte nationale française (étude RiFT-ITP). *la Revue de Medecine interne*. 2018, 39(2) :37.
111. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596-2606.
112. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British Journal of Haematology*. 2007;138(2):245-248.
113. Qiuni Chen. Comparative study between two bleeding grading systems of immune thrombocytopenia purpura .2021:769-714.
114. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health. Available at <http://ctep.info.nih.gov>.(2006).
115. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005;90(6):829-832.
116. H.A.S, PNDS Purpura thrombopénique immunologique PTI finalisé - 2017.
117. Saigo K, Sakota Y, Masuda Y. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: clinical aspects and laboratory tests. *The Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2005;53(7):646-653.
118. Silvestri F, Virgolini L, Savignano C, Zaja F, Velisig M, Bacarani M. Incidence and diagnosis of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a consecutive outpatient population referred for isolated thrombocytopenia. *Vox Sanguinis*. 1995;68(1):35-39.
119. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168 - 186.
120. Lacombe V, Lozac'h P, Orvain C, Lavigne C, Miot C, Pellier I, et al. Traitement du PTI et de l'AHAI au cours du DICV : revue systématique de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2019;40(8):491-500.
121. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity*. 2016;74:139-160.
122. Michel M, Lega JC, Terriou L. Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2021;42(1):50-57.
123. Ahn SM, Choi EJ, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, et al. Prognostic factors for the development of systemic lupus erythematosus in patients with immune thrombocytopenia. *Arthritis Research and Therapy*. 2022;24(1).
124. Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019;357(6):461-467.
125. Liebman H. Other Immune Thrombocytopenias. *Seminars in Hematology*. 2007;44:S24-s34.

126. Aledort LM, Hayward CPM, Chen MG, Nichol JL, Bussel J, for the ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *American Journal of Hematology*.2004;76(3):205-213.
127. Taparia K, Wall E, Arnold DM, Sun H. Frequency and utility of bone marrow examination in relapsed/refractory immune thrombocytopenia. *Journal Thrombosis and Haemostasis*.2022; 20(9):2119-2126.
128. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation?.*Clinical & Laboratory Haematology* .2000;22(6):355-358.
129. Jubelirer SJ, Harpold R. The Role of the Bone Marrow Examination in the Diagnosis of Immune Thrombocytopenic Purpura: Case Series and Literature Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*.2002;8(1):73-76.
130. Cindy Neunert, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology guidelines for immune thrombocytopenia *Blood Advances* .2019;3 (23): 3829-3866.
131. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*.1994;84(12):4203-4208.
132. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*.2001; 98(6):1760-1764.
133. Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004;103(3):890-896.
134. Khellaf M, Limal N, Mahevas M, Languille L, Bierling P, Michel M, et al. *Helicobacter pylori* et Purpura thrombopénique immunologique (PTI): résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. *La Revue de Médecine Interne*.2009; 30:S350-351.
135. Han B, Kim HJ, Yhim HY, Oh D, Bae SH, Shin HJ, et al. Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study. *Annals Hematology*. 2022;101(7):1435-1445.
136. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*.2009;113(6):1231-1240.
137. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective Evaluation of the Clinical Usefulness of an Antigen-Specific Assay (MAIPA) in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Other Immune Thrombocytopenias. *Blood*.1996;88(1):194-201.
138. Amini SN, Nelson VS, Sobels A, Schoones JW, Zwaginga JJ, Schipperus MR. Autologous platelet scintigraphy and clinical outcome of splenectomy in immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis.*Critical Reviews in Oncology/Hematology*.2020;153:103040.

139. Todorović-Tirnanić M, Obradović V, Rolović Z, Suvajdžić N, Elezović I, Colović M, et al. Initial ¹¹¹In-platelet kinetics: indicator of platelet sequestration/destruction site or quality control of platelet labelling. *Glas Srp Akad Nauka Umet Odeljenje Med Nauka*. 2005;(48):101-118.
140. Louwes H, Lathori OAZ, Vellenga E, de Wolf JThM. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Medicine*.1999;106(4):430-434.
141. Najean Y, Rain JD, Dufour V. The sequestration of ¹¹¹In-labelled autologous platelets and the efficiency of splenectomy. *Nouvelle Revue Francaise d'Hématologie*. 1991; 33(6):449-450.
142. Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*.2008;93(1):151-152.
143. Chang M, Suen Y, Meng G, Buzby JS, Bussel J, Shen V, et al. Differential Mechanisms in the Regulation of Endogenous Levels of Thrombopoietin and Interleukin-11 During Thrombocytopenia: Insight Into the Regulation of Platelet Production. *Blood*.1996;88(9):3354-3362.
144. Bouatay A, Chakroun T, Abdelkefi S, Youssef YB, Houissa B, Kortas M, et al. Rôle des plaquettes réticulées dans le diagnostic différentiel des thrombocytopénies. *Revue Francophone des Laboratoires* 2013;2013(457):61-65.
145. Bollaert J, Annane D, Aube H, Bedos J, Cariou A, Ducheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation* .2002;11(8):567-574.
146. Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*.2005 ;14(7):594-603.
147. Dargaud Y. Attention : la thrombopénie induite par l'héparine peut survenir tardivement ! *Hématologie*. 2002;8(1).
148. Camoin-Jau L, Mariotti A, Suchon P, Morange PE. La thrombopénie induite par héparine : mise au point. *La Revue de Médecine Interne*. 2022;43(1):18-25.
149. Payrastre B, Alessi MC, Sie P. Physiopathologie des thrombopathies constitutionnelles. *Hématologie*. 2014;20(1):20-35.
150. Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. *EMC - Hématologie*. 2006 ;1(1):1-19.
151. Leblanc, SHIP/CEREVANCE, Aout 2007. Approches thérapeutiques en cas d'hémorragies graves chez un enfant atteint de PTI. 2007.
152. Leverger G, Courcoux MF. Purpuras thrombopéniques immunologiques chroniques de l'enfant : actualités et nouvelles approches thérapeutiques. *Réalités pédiatrique*.2013;(176) :1-5
153. Mori PG, Lanza T, Mancuso G, De Mattia D, CATERA P, Miano C, et al. Treatment of Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (AITP): Cooperative Italian Study Group Results. *Pediatric Hematology and Oncology*.1988;5(3):169-178.
154. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood*.1999;94(3):909-913.

155. Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloisel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: A study of 47 cases from a single reference center. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19(6):447-451.
156. Sokal A, De Nadai T, Comont T, Limal N, Michel M, Beyne-Rauzy O, et al. Purpura thrombopénique immunologique du sujet très âgé : particularités cliniques et de prise en charge. Résultats du registre prospectif multicentrique CARMEN-France. *La Revue de Médecine Interne*.2019;40:A37-A38.
157. Zulfiqar AA, Pennaforte JL, Novella JL, Andres E. Traitement du purpura thrombopénique idiopathique du sujet âgé de plus de 65ans : à propos d'une étude rétrospective. *La Revue de Médecine Interne* .2014; 35:A86.
158. Thrombocytopenia in Pregnancy .ACOG Practice Bulletin No. 207:Obstetrics and Gynecology.2019; 133(3):e181-e193.
159. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, Baili L, Khellaf M, Touboul C, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *British Journal of Haematology*. 2014;166(6):929-935.
160. Won YW, Moon W, Yun YS, Oh HS, Choi JH, Lee YY, et al. Clinical Aspects of Pregnancy and Delivery in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). *The Korean Journal of Internal Medicine*.2005; 20(2):129-134.
161. Fe AJ, JR, Sa AS, Ms R. Outcome of pregnancy in women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*.1998; 38(4).
162. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J ichi, et al. Nationwide Study of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Pregnant Women and the Clinical Influence on Neonates. *International Journal of Hematology*.2002;75(4):426-433.
163. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* .2003;102(13):4306-4311.
164. Burrows RF, Kelton JG. Fetal Thrombocytopenia and Its Relation to Maternal Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*.1993;329(20):1463-1466.
165. Lyori H, Fujisawa K, Akatsuka J ichi. Thrombocytopenia in Neonates Born to Women with Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Pediatric Hematology and Oncology*.1997;14(4):367-373.
166. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. juin 2001;8(3):311-314.
167. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *Journal of thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(8):457-467.
168. Grimaldi L, Nordon C, Sacré K, Costedoat-Chalumeau N, Viallard JF, Adoue D, et al. Caractéristiques et devenir du purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué chez l'adulte : résultats d'une étude de cohorte observationnelle et prospective. *La Revue de Médecine Interne*.2015;36:A97-A98.
169. Damian L, Jardin F, Langlois V, Kerleau JM, Benhamou Y, Levesque H, et al. Thrombopénie immunologique primaire de l'adulte : facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité. *La Revue de Médecine Interne*. 2018; 39:A36-A37.

170. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(22):3295-3307.
171. N. Sari Hassoun , N. Bemoussat, H. Belhadef, AF Bendahmane, N. Mesli, CHU Tlemcen, Algérie. Predictive Factors of Chronicity in Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. ISTH Congress AbstractsPB1326.2022.
172. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 2016;101(9):1039-1045.
173. Azoulay C. Profil évolutif du purpura thrombopénique immunologique primitif de l'adulte avec gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Étude rétrospective multicentrique. 2019,dumas-02386482;p:1-86.
174. Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *European Journal of Haematology*. 2019;103(6):531-541.
175. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clinical Therapeutics* .2007;29(5):950-962.
176. Kitchens C, Pendergast J. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood*.1986;67(1):203-206.
177. Apostolidis J, Tsandekidi M, Koussiafes D, Pagoni M, Mitsouli C, Karmiris T, et al. Short-course corticosteroid-induced pulmonary and apparent cerebral aspergillosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*.2001;98(9):2875-2877.
178. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*.2001; 97(9):2549-2554.
179. Mazzucconi MG, Francesconi M, Fidani P, Di Nucci G, Gandolfo GM, Afeltra A, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. *Haematologica*. 1985;70(4):329-336.
180. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low Doses v Conventional Doses of Corticoids in Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): Results of a Randomized Clinical Trial in 160 Children, 223 Adults. *Blood*. 1988;71(4):1165-1169.
181. Wei Y, Ji X bin, Wang Y wen, Wang J xia, Yang E qin, Wang Z cheng, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127(3):296-302.
182. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*.2007;109(4):1401-1407.
183. Cheng Y, Chui CH, Wong WS. Initial Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with High-Dose Dexamethasone. *New England Journal of Medicine*.2003;349(9):831-836.

184. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3(10):e489-e496.
185. Alpdogan Ö, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Short Report. *British Journal of Haematology*. 1998;103(4):1061-1063.
186. Visser R, Zweegman S, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC. Intravenous high-dose methylprednisolone efficacy for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(41):2053-2057.
187. Imbach P, d'APUZZO V, Hirt A, Rossi E, Vest M, Barandun S, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *The Lancet*. 1981;317(8232):1228-1231.
188. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sanguinis*. 2004;86(1):8-14.
189. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2002;359(9300):23-29.
190. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet J, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood*. 1993; 82(5):1415-1421.
191. Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD Immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics Targets and Therapy* .2009;3:57-62.
192. Salama A, Kiefel V, Amberg R, Mueller-Eckhardt C. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (anti-Rh0(D)). *Blut*. 1984;49(1):29-35.
193. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood*. 1991;77(9):1884-1893.
194. Smith NA, Boughton BJ. The treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with anti-D immunoglobulin: similar platelet responses in homozygous and heterozygous Rh(D) positive patients. *Transfus Med Oxf Engl*. sept 1991;1(3):183-185.
195. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D, Lyons RM, Cobos E, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: A randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol*. 2003;74(3):161-169.
196. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BMR, Bussel JB. A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;112(4):1076-1078.
197. Tarantino MD, Bussel JB, Cines DB, McCrae KR, Gernsheimer T, Liebman HA, et al. A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 15 juin 2007;109(12):5527-5527.

198. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood*.2005;106(5):1532-1537.
199. Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Petriedes P, Rose M, Seibt H, et al. Replacement of intravenous administration of anti-D by subcutaneous administration in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Pediatric Blood Cancer*.2006; 47(5):721-722.
200. Kjaersgaard M, Edslev PW, Hasle H. Subcutaneous anti-D treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatric Blood Cancer*.2009;53(7):1315-1317.
201. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* .2003;72(2):94-98.
202. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*.2004;104(4):956-960.
203. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-1182.
204. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol*. 2009;84(11):743-748.
205. Kiarash Kojouri, Sara K. Vesely, Deirdra R. Terrell, and James N. George. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004; 104 (9).
206. Quah C, Ayiomamitis GD, Shah A, Ammori BJ. Computed tomography to detect accessory spleens before laparoscopic splenectomy: is it necessary ? *Surgical Endoscopy*. 2011;25(1):261-265.
207. Koshenkov VP, Pahuja AK, Németh ZH, Abkin A, Carter MS. Identification of Accessory Spleens During Laparoscopic Splenectomy Is Superior to Preoperative Computed Tomography for Detection of Accessory Spleens. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*.2012;16(3):387-391.
208. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous 111In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol*. 2010; 151(5):477-487.
209. Thierry LEBLANC. "Splénectomie et PTI". Présentation filière MARIH, 7 juin 2018, Paris
210. Mahevas M, Van Eeckhoudt S, Moulis G, Limal N, Languille L, Bierling P, et al. Autologous 111Indium-oxinate-labelled platelet sequestration study in patients with immune thrombocytopenia treated by thrombopoietin receptor-agonists. *British J Haematol*. 2019;186(3):e44-e47.
211. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children. *Annals of Hematology* .2016;95(9):1429-1434.
212. Nau JY. Thrombopénies immunologiques : feu la splénectomie ? *Revue Medical Suisse*.2013;380(13):738-739.

213. Dolan JP, Sheppard BC, DeLoughery TG. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Surgery for the 21st century. *Am J Hematol* .2008;83(2):93-96.
214. Friedman RL, Fallas MJ, Carroll BJ, Hiatt JR, Phillips EH. Laparoscopic splenectomy for ITP. The gold standard. *Surg Endoscopic*.1996;10(10):991-995.
215. Winslow ER, Brunt LM. Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a meta-analysis with an emphasis on complications. *Surgery*.2003;134(4):647-653.
216. Delaitre B, Champault G, Barrat C, Gossot D, Bresler L, Meyer C, et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. Study of 275 cases. French Society of Laparoscopic Surgery. *Annales de Chirurgie*.2000;125(6):522-529.
217. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* .2005;80(2):95-100.
218. Cordera F, Long KH, Nagorney DM, McMurtry EK, Schleck C, Ilstrup D, et al. Open versus laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: clinical and economic analysis. *Surgery*. 2003;134(1):45-52.
219. Mahévas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O, Godeau B. Complications de la splénectomie au cours du purpura thrombopénique immunologique. *Revue de la littérature et mesures de prévention. La Revue de Médecine Interne*.2014; 35(6):382-387.
220. Ejstrud P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schønheyder HC, Sørensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2000;32(5):521-525.
221. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *The Journal of Infection*. 2001;43(3):182-186.
222. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;151(8):546-555.
223. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*.2018 ; 181(2):183-195.
224. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90(1):72-77.
225. Spelman D, BATTERY J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(5):349-356.
226. Jones P, Leder K, Woolley I, Cameron P, Cheng A, Spelman D. Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practices. *Australian Family Physician*.2010; 39(6):383-386.
227. Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J et al. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2005; 24(7) :807-813

228. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009;114(14):2861-2868.
229. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *Journal of Thrombosis Haemostasis*. 2010;8(6):1413-1416.
230. Sy M, I AN, A I, M B, K ET, Aj S, et al. Systemic thromboembolic complications after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2010;3(2).
231. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Seminars of Hematology*. 2010;47(2):115-123.
232. Godeau B, Stasi R. Is B-cell depletion still a good strategy for treating immune thrombocytopenia? *La Presse Médicale*. 2014;43(4):e79-e85.
233. Roberto Stasi, Giovanni Del Poeta, Elisa Stipa, Maria Laura Evangelista, Margherita M Trawinska, Nichola Cooper, Sergio Amadori .Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* .2007. 110(8):2924-30.
234. Roberto Stasi, Nichola Cooper, Giovanni Del Poeta, Elisa Stipa, Maria Laura Evangelista, Elisabetta Abruzzese, Sergio Amadori. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell–depleting therapy with rituximab .*Blood*.2008; 112 (4): 1147–1150
235. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*.2001;98(4):952-957.
236. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*.2008;112(4):999-1004.
237. Dong Y, Yue M, Hu M. The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kuroda J, éditeur. *BioMed Research International*. 2021;2021:1-13.
238. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.Haematology*.2015;2(2):e75-81.
239. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.2015;385(9978):1653-1661.
240. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*.2012;119(25):5989-5995.
241. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al. Efficacité à long terme du rituximab chez 248 patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique : résultats avec plus de 5 ans de recul du registre prospectif national PTI-RITUX. *La Revue de Médecine Interne*.2018;39:A62.

242. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol.*2012;158(3):386-3898.
243. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol.* 2014;89(1):41-46.
244. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.*2007;92(12):1695-1698.
245. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.*2014;124(22):3228-3236.
246. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand JM, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013;88(10):858-861.
247. Sif Gudbrandsdottir et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(11):1976-81.
248. Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica.*2014;99(7):1264-1271.
249. Audia S, Saas P, Bonnotte B. Mécanismes immunologiques impliqués dans la thrombopénie immunologique résistante au rituximab. *médecine/sciences.*2014;30(3):239-242.
250. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547-1554.
251. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.*2009; 113(20):4834-4840.
252. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.*2013;122(11):1946-1953.
253. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Reviews.*2011;10(6):341-352.
254. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation.*2006; 15(4):270-277.
255. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009;113(10):2161-2171.
256. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet London England.* 2011;377(9763):393-402.

257. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet London England*.2008;371(9610):395-403.
258. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *European Journal of Haematology*. 2013; 91(5):423-436.
259. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, Godeau B, Provan D, Lyons R, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *International Journal of Hematology*.2015;102(3):259-270.
260. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*.2007;357(22):2237-2247.
261. An Extension Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Adults, With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), Previously Enrolled in an Eltrombopag Study EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study).
262. Nieto M, Calvo G, Hudson I, Feldschreiber P, Brown D, Lee CC, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica*.2011;96(9):e33-e40.
263. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, Burgess P, Bailey CK, Thein MM, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol*. juill 2015;90(7):598-601.
264. Brynes RK, Wong RSM, Thein MM, Bakshi KK, Burgess P, Theodore D, et al. A 2-Year, Longitudinal, Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Acta Haematol*. 2017;137(2):66-72.
265. Ghanima W, Junker P, Hasselbalch HC, Boiocchi L, Geyer JT, Feng X, et al. Fibroproliferative activity in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietic agents. *British Journal of Haematology*.2011;155(2):248-255.
266. Ebbo M, Rivière E, Godeau B. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : où en sommes-nous 10 ans après ? *La Revue de Médecine Interne*.2021;42(1):38-45.
267. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*.2013;98(6):881-887.
268. Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fuertes F, Ríos de Paz MA, Torres M, Raya JM, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol* .2017;99(4):372-377.
269. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* .2010;116(22):4639-4645.

270. Cooper N, Ghanima W, Vianelli N, Valcárcel D, Yaaşoğlu I, Melikyan A, et al. Sustained response off treatment in eltrombopag-treated patients with itp who are refractory or relapsed after first-line steroids: primary analysis of the phase ii taper trial. *Am J Hematol.* 2024 ; 99(1):57-67.
271. Pasquet M, Aladjidi N, Guitton C, Leblanc T, Pérel Y, Leverger G. Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent. *Revue d' Oncologie Hématologie Pédiatrique.* 2015; 3(1):4-12.
272. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tennezé A, Oksenhendler E, Kaplanski G, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol.*1997; 97(2):336-339.
273. Khan Y et al. Dapsone as a cheap and safe second-line drug for chronic immune thrombocytopenia in developing countries: A prospective cohort study *Journal of Applied Hematology.* 2014 ; 5(3): 86-90
274. Vancine-Califani SMC, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FLA, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2008; 19(7):489-495.
275. Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, et al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. Kuwana M, éditeur. *PLoS ONE.* 2017; 12(10):e0187296.
276. Wenjie Liu 1, Xueping Gu 2, Rongfeng Fu 1, Yang Li 1, Minggen Lv 1, Tiantian Sun 1, Cuicui Lv 1, Xiaofan Liu 1, Feng Xue 1, Lei Zhang 1, Renchi Yang 3. The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China. *Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis.* 2016; 22(8):727-733.
277. Ahn YS. Efficacy of Danazol in Hematologic Disorders. *Acta Haematologica.* 1990; 84(3):122-129.
278. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.*2004; 116(9):590-594.
279. Andrès E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumarianou A, Maloisel F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs and Aging.*2003; 20(11):841-846.
280. Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, Garcia R, Duncan R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Annals of Internal Medicine.*1989; 111(9):723-729.
281. Spooner JB. Classification of side-effects to danazol therapy. *The Journal of International Medical Research.* 1977; 5(3):15-17.
282. Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H, Heddle NM, Warkentin TE, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood.*2010; 115(1):29-31.
283. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol.*1990; 74(2):223-228.

284. Bouroncle BA, Doan CA. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with azathioprine. *N Engl J Med.*1966; 275(12):630-635.
285. Finch SC, Castro O, Cooper M, Covey W, Erichson R, McPhedran P. Immunosuppressive therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.*1974; 56(1):4-12.
286. Sikorska A, Słomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Górski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol.*2004; 26(6):407-411.
287. George JN, Kojouri K, Perdue JJ, Vesely SK. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology.*2000; 37(3):290-298.
288. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood.*1995; 85(2):351-358.
289. Reid D, Shulman N. Pulse cyclophosphamide to treat idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.*1995; 86(1):414-415.
290. Verlin M, Laros RK, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol.* 1976; 1(1):97-104.
291. Kelsey P. R., Schofield K. P., Geary C. G. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine. *British Journal of Haematology* .1985; 60(1):197-198.
292. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol.*2001; 114(1):121-125.
293. Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.*2002; 99(4):1482-1485.
294. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.*2008; 93(10):e61-e62.
295. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.*2006; 81(1):19-25.
296. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.*2002; 117(3):712-715.
297. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol.*2005; 75(1):60-64.
298. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis.* 2008; 100(5):762-765.
299. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2008; 206-211.

300. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. Helicobacter pylori eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol.*2005; 78(2):142-150.
301. Mayer B, Salama A. Successful treatment of bleeding with tranexamic acid in a series of 12 patients with immune thrombocytopenia. *Vox Sanguinis.* 2017; 112(8):767-772.
302. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.*2018; 93(7):921-930.
303. Bussel JB, Arnold DM, Cooper N, Khalafallah AA, Boxer M, Liles D, et al. Long-Term Maintenance of Platelet Responses in Adult Patients with Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with Fostamatinib : 1-Year Efficacy and Safety Results. *Blood.*2017; 130:16.
304. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy.*2018; 10(1):9-25.
305. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Fostamatinib in chronic immune thrombocytopenia: a profile of its use in the USA. *Drugs and Therapy Perspectives.*2018; 34(10):451-456.
306. David J and al .Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia.*New England Journal of Medicine.* 2022; 386:1421-1431
307. Wang Y, Tian Z, Thirumalai D, Zhang X. Neonatal Fc receptor (FcRn): a novel target for therapeutic antibodies and antibody engineering. *Journal of Drug Targeting.* 2014; 22(4):269-278.
308. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Science Translational Medicine.* 2017; 9(414):1208.
309. Tadeusz Robak et al. Inc MG. PHASE II, multiple-dose study of anti-fcrn antibody.*Blood Advances.* 2020; 4(17):4136-4146.
310. Michel M, Ghanima W, Mcdonald V, Jain S, Carpenedo M, Oliva EN, et al. La modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique supporte la sélection de la dose d'efgartigimod à administrer par voie sous-cutanée dans un essai clinique de phase 3 chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. *La Revue de Médecine Interne.*2021; 42:A372-A373.
311. Mahevas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitaine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacité et tolérance du traitement combinant rituximab et belimumab au cours de la thrombopénie immunologique persistante et chronique de l'adulte : résultats d'un essai de phase IIb. *La Revue de Médecine Interne.*2020; 41:A74-A75.
312. Guosheng Li and al.Proteasome Inhibition with Bortezomib Induces Apoptosis of Long-Lived Plasma Cells in Steroid-Resistant or Relapsed Immune Thrombocytopenia.*Thrombosis and Haemostasis.* 2018 ; 118(10):1752-1764.
313. Crickx E, Audia S, Robbins A, Boutboul D, Comont T, Cheminant M, et al. Traitement de recours par le daratumumab dans les cytopénies autoimmunes réfractaires de l'adulte : premières données rétrospectives du centre national de référence. *La Revue de Médecine Interne.*2021; 42:A76.

314. Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. *Nature Reviews Drug Discovery*.2014; 13(5):379-395.
315. Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2008;141(4):545-448.
316. Zhao H yu, Ma Y hui, Li D qi, Sun T, Li L zhen, Li P, et al. Low-dose chidamide restores immune tolerance in ITP in mice and humans. *Blood* .2019;133(7):730-742.
317. Broome CM, Röth A, Kuter DJ, Scully M, Smith R, Wang J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Sutimlimab in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood*.2020;136:14-15.
318. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*.2018;183(3):479-490.
319. Ishikawa T. Real World Data of thrombopoietin receptor for thrombocytopenia with chronic liver disease. *Digestive Medicine Research*.2021; 4:27.
320. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *Journal of Clinical Medicine*.2021;10(4):789.
321. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med OAEM*. 2022;14:25-34.
322. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med*. 1986;104(6):808-809.
323. Culić S. Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003;120(5):909-910.
324. Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost JTH*.2012; 10(10):1988-1998.
325. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*.2013;121(1):38-47.
326. NICOLESCU A, VLADAREANU AM, VOICAN I, ONISAI M, VLADAREANU R. Therapeutic Options for Immune Thrombocytopenia (ITP) During Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*. 2013;8(2):182-188.
327. Sun D, Shehata N, Ye XY, Gregorovich S, De France B, Arnold DM, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*; 128(10):1329-1335.
328. Murray JM, Harris RE. The management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol*.1976;126(4):449-451.
329. Sieunarine K, Shapiro S, Al Obaidi MJ, Girling J. Intravenous anti-D immunoglobulin in the treatment of resistant immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*.2007;114(4):505-507.

330. Benali K, Harzine S, Brahimi Z. Diagnostic et prise en charge du Purpura Thrombopénique Immunologique chez l'adulte. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine. Faculté de médecine de Bejaia ; 2018 : p. 1-132.
331. Asmae MB. Purpura Thrombopénique Immunologique : Aspects Thérapeutiques Et Évolutifs Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (A propos de 30 cas) thèse de doctorat en médecine : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 2017: p. 1 – 160.
332. Benabdjelil.Y. Le purpura thrombopénique immunologique (pti): Revue de la littérature et aspects diagnostiques à propos de 32 cas chez l'adulte. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2009: p. 1-157.
333. Khellaf M, Michel M, Fain O, Hamidou M, Cheze S, Terriou L, et al. Analyse épidémiologique de 250 patients atteints de purpura thrombopénique immunologique ayant reçu du rituximab. Premiers résultats du registre national prospectif observationnel « PTI-Ritux ». Revue Médecine Interne. 2012;33:A57-58.
334. Audia S, Lakomy D, Guy J, Leguy-Seguin V, Berthier S, Aho S, et al. Traitement du purpura thrombopénique immunologique : étude rétrospective de 40 patients. Revue Médecine Interne. 2010;31(5): 337-344.
335. Doobaree U, Katherine Conway , Haroon Miah and al, Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England-An update, The United Kingdom Immune Thrombocytopenia (UK ITP) Registry. Eur J Haematol. 2022; 109(3):238-249.
336. Chauchard, M., et al. Caractéristiques principales et modalités évolutives du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : analyse d'une cohorte de 293 patients vus au diagnostic. La Revue de Médecine Interne. 2010.31(3) :S336.
337. Michel M, Doz M, Leclerc-Teffahi S, Detournay B, Lévy-Bachelot L. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique en France avant la mise à disposition des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine. La Revue de Médecine Interne. 2012;33(6):305-310.
338. Kouhen N. Le purpura thrombopénique immunologique: Étude rétrospective à propos de 61 cas. Fac Méd Pharm Fès. 2013;1-66.
339. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol. 2017; 92(6):493-500.
340. Gerfaud-valentin M, Mahévas M, Terriou L, Lambotte O, Cheze S, Cliquennois M, et al. Caractéristiques et modalités évolutives du purpura thrombopénique idiopathique multiréfractaire en 2014 : analyse de 26 observations. La Revue de Médecine Interne. 2014;35:A86-A87.
341. Andrès E, Mecili M, Fothergill H, Zimmer J, Vogel T, Maloisel F. Gender-related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune thrombocytopenia. Presse Médicale. 2012;41(9):e426-e431.
342. Moulis G, Comont T, Germain J, Essilini A, Brun N, Dingremont C, et al. Rentabilité diagnostique des examens paracliniques réalisés au diagnostic de purpura thrombopénique immunologique pour dépister des causes secondaires. Résultats actualisés du registre Carmen à partir de 218 patients. Revue Médecine Interne. 2016;37:A135-A136.

343. Mahévas M, Moulis G, Gerfaud-valentin M, Terriou L, Audia S, Salles G, et al. Résultats d'une étude cas-témoins évaluant les facteurs prédictifs d'évolution vers le PTI multi-réfractaire et actualisation de la cohorte. *Revue Médecine Interne*. 2015;36:A71-A72.
344. Kuhne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*.2011 ; 96(12):1831-1837.
345. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*.2007;24(2):163-168.
346. Rachdi I, Boukhris I, Cherif E, Azzabi S, Kaouech Z, Kooli C, et al. Prévalence des antiphospholipides au cours du purpura thrombopénique idiopathique. *Revue Médecine Interne*. 2012;33:A94.
347. Djennane F. Diagnostic biologique de l'infection à helicobacter pylori. Laboratoire de microbiologie CHU Mustapha, Alger.
348. Pirunsarn A, Kijrattanakul P, Chamnanchanunt S, Polprasert C, Rojnuckarin P. A Randomized Multicenter Trial Comparing Low-Dose Prednisolone versus Observation for Prevention of Recurrences in Adult Immune Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb*.2018; 24(6):867-873.
349. Eliza F. Chakravarty, Elaine R. Murray, Ariella Kelman, Pamela Farmer. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117 (5): 1499–1506.
350. Kirstie Perrotta¹, Elizabeth Kiernan¹, Gretchen Bandoli¹, Rachel Manaster¹ and Christina Chambers. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatology Advances in Practice* 2021; 0:1-8.
351. H. GHEDIRA. Etude multicentrique des thrombopénies immunologiques de l'adulte. Journée scientifique de la STH; 28 nov 2014; Tunis.
352. Zaja F, Vianelli N, Battista M, Sperotto A, Patriarca F, Tomadini V, et al. Earlier administration of Rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *Experimental Hematology*.2006; 34(5):571-572.
353. Červinek L, Černá O, Čaniga M, Konířová E, Hluší A, Šimkovič M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*.2012;96(5):594-599.
354. Pasa S, Altintas A, Cil T, Danis R, Ayyildiz O. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*.2009; 27(3):329-333.
355. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MGR, Vela-Ojeda J, Group TMHS. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol*.2007; 86(12):871.
356. Giagounidis A a. N, Anhuf J, Schneider P, Germing U, Söhnngen D, Quabeck K, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol*. 2002;69(2):95-100.

357. HAS, Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du Rituximab dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2019.

358. A.Arabî et al. Utilisation de la TPO (Romiplostim) dans le traitement du PTI réfractaire : expérience de l'EHU d'Oran. XIV^{ème} congrès maghrébin d'hématologie; 2017 mai. Marrakeche.

ANNEXES

Annexes :**Annexes I****Fiche de recueil de données PTI****I. Données Patients**

Nom	
Prénom	
Date de naissance	
Age	
Adresse	
Origine	
N° Tél.	
N° dossier	
Date de diagnostic	
Profession	
Mode de découverte	Fortuit : Oui Non
	Syndrome hémorragique
Délai symptôme /Diagnostic	

II. ANTCDS

		Oui	Non
Personnels	Prise médicamenteuse (nature et délais / début des symptômes)		
	infection récente (délais d'apparition / symptômes)		
	Notion de maladie auto-immune		
	Prise de toxique		
	Autres :		
Familiaux	Thrombopéniefamiliale		
	Maladie auto-immune		
	Néoplasie familiale		

III. Examen Clinique

Asymptomatique	
Symptomatique/ Type de saignement	Cutané : pétéchie - ecchymoses et leur extension
	Muqueux : épistaxis - gingivorragies
	Bulles hémorragiques
	Hémorragie sous conjonctivale
	Rétine (FO)
	Viscérale : hémorragie digestive - ménorragie - hématurie
Signes associés	Pâleur, synd anémique.....
Autres symptômes	
Score hémorragique	
Forme clinique (OMS)	

IV. Bilan diagnostic**-FNS**

GR	
HGB	
HCT	
VGM	
TCMH	
GB	
PNN	
LYM	
Plaquettes	

- FS**-Retic****-PMO**

Faite/Résultat :	Non faite
------------------	-----------

-FO**-Groupage :**

V. Bilan étiologique

Bilans		Résultats
Bilan inflammatoire	VS/CRP	
	EPP	
Immunologique	Ac antiphospholipides	
	Anti DNA	
	Autres bilans	
Bilan hépatique		
Hémostase		
Bilan rénal		
Sérologies virales : HIV, HCV, Ag HbS,		
TSH		
Recherche de l'Helicobacter pylori		
Télé thorax		
Echographie abdomino-pelvienne		
FOGD		

VI. TRAITEMENT

a) **Abstention/surveillance (plaquettes < 30G/L)**

b) **Traitement :**

-Hospitalisation (**Forme grave**) **oui Non**

- Délai diagnostic/traitement :

➤ Traitement de première intention : **J1 LE :**

Type	Prédnisone 1mg/kg/j 21j	Dexamethasone 40mg 4j	Bolus de solumedrol	Immunoglobuline		Transf CPS	VCR
				1 g/kg	0.5 g /kg 5 Jours		

Contrôle : - clinique :

- FNS : j3

J7

j21

Evolution : RC RP Echec Corticodépendance

Rechute délai : nombre de rechute

FNS 3èmeMois (M3)	M6	M12	Mn

➤ Traitement de 2^{ème} ligne : date :

1- Rituximab : schéma 1g J1 J15 ou 375 mg/m²/ semaine x 4

Evolution : contrôle / – M3 – M12

RCRP Echec

2- Autres Traitements :

-Danazol

- Agonistes TPO :

- Immunosuppresseurs

-Splénectomie : Date Vaccination

Voie chirurgicale : laparotomie /cœlioscopie

Complications

Résultats RC RP Echec

-Pas de splénectomie : raison

VI-Complications des traitements

VII-Devenir du patient :

Date des dernières nouvelles :

Vivant en RC

Vivant en RP : taux de plaquettes

Vivant en échec : tx de plaquettes

Décès : cause

Perdu de vue : en RC en RP en Echec

Annexe II

Table 1. Recommendations for the diagnosis of ITP in children and adults

Basic evaluation	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit
<ul style="list-style-type: none"> ● Patient history ● Family history ● Physical examination ● Complete blood count and reticulocyte count ● Peripheral blood film ● Quantitative immunoglobulin level measurement* ● Bone marrow examination (in selected patients; refer to text) ● Blood group (Rh) ● Direct antiglobulin test ● <i>H. pylori</i>† ● HIV† ● HCV† 	<ul style="list-style-type: none"> ● Glycoprotein-specific antibody ● Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant) ● Antithyroid antibodies and thyroid function ● Pregnancy test in women of childbearing potential ● Antinuclear antibodies ● Viral PCR for parvovirus and CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ● TPO ● Reticulated platelets ● PalgG ● Platelet survival study ● Bleeding time ● Serum complement

Refer also to supplemental Document 2.

Rh indicates rhesus; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; PCR, polymerase chain reaction; CMV, cytomegalovirus; TPO, thrombopoietin; and PalgG, platelet-associated immunoglobulin G.

*Quantitative immunoglobulin level measurement should be considered in children with ITP and is recommended in those children with persistent or chronic ITP as part of the reassessment evaluation.

†Recommended by the majority of the panel for adult patients regardless of geographic locale.

Provan et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 14 janv 2010 [cité 9 août 2023];115(2):168-86.

Annexes III

Table 4. First-line treatment options for adult ITP patients

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Duration of sustained response
Corticosteroids				
Dexamethasone 40 mg daily for 4 d every 2-4 wk for 1-4 cycles	Up to 90% of patients respond initially	Several days to several weeks	Vary with length of administration: mood swings, weight gain, anger, anxiety, insomnia, Cushingoid faces, dorsal fat, diabetes, fluid retention, osteoporosis, skin changes including thinning, alopecia, hypertension, GI distress and ulcers, avascular necrosis, immunosuppression, psychosis, cataracts, opportunistic infections, adrenal insufficiency; hypertension, anxiety. Tolerability decreases with repeated dosing. Possibly lower rate of adverse events when used as short-term bolus therapy	As high as 50%-80% reported, the latter with 3- 6 cycles (during 2-5 y of follow-up)
Methylprednisolone 30 mg/kg/d for 7 d	As high as 95%	4.7 d vs 8.4 d (high-dose methylprednisolone [HDMP] vs prednisone)		23% of patients have sustained platelet count ($> 50 \times 10^9/L$) at 39 mo
Prednis(ol)one 0.5-2 mg/kg/d for 2-4 wk	70%-80% of patients respond initially	Several days to several weeks		Remains uncertain; estimated 10-y disease- free survival 13%-15%
IV anti-D				
50-75 μ g/kg	Initial response rate similar to IVIg (dose dependent)	4-5 d	Common: hemolytic anemia (dose-limiting toxicity), fever/chills Rare: intravascular hemolysis, disseminated intravascular coagulation, renal failure, rare death	Typically last 3-4 wk but may persist for months in some patients
IVIg*				
0.4 g/kg/d for 5 d or infusions of 1 g/kg/d for 1-2 d	Up to 80% of patients respond initially; half achieve normal platelet counts	Rapid; many respond in 24 h; typically 2-4 d	Headaches common: often moderate but sometimes severe Transient neutropenia, renal insufficiency, aseptic meningitis, thrombosis, flushing, fever, chills, fatigue, nausea, diarrhea, blood pressure changes and tachycardia IVIg preparations may contain small quantities of IgA, which occasionally causes anaphylactoid reactions in patients with IgA deficiency; in these cases use IgA- depleted IVIg	Usually transient; platelet counts returning to pretreatment levels 2-4 wk after treatment; persists for months in a few patients

Provan et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 14 janv 2010 [cité 9 août 2023];115(2):168-186.

Annexes IV

Table 5. Second-line treatment options for adult ITP patients

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Duration of sustained response
Azathioprine 1-2 mg/kg (maximum: 150 mg/d)	Up to two-thirds of patients; 40% in anecdotal reports	Slow; may need to be continued for 3-6 mo	Low incidence and generally mild: weakness, sweating, transaminase elevations, severe neutropenia with infection, pancreatitis	Up to a quarter of patients off therapy maintain response
Cyclosporin A 5 mg/kg/d for 6 d then 2.5-3 mg/kg/d (titration to blood levels of 100-200 ng/mL)	Dose-dependent. High response rate (~50%-80%) in small series	3-4 wk	In most patients, the following are seen to some degree; moderate but transient: increase in serum creatinine, hypertension, fatigue, paresthesias, gingival hyperplasia, myalgia, dyspepsia, hypertrichosis, tremor	More than half of responders receiving low doses sustain remission (at least 2 y)
Cyclophosphamide (1-2 mg/kg orally daily for at least 16 wk) or IV (0.3-1 g/m ² for 1-3 doses every 2-4 wk)	24%-85% of patients	1-16 wk	Most are mild to moderate: neutropenia, acute deep venous thrombosis, nausea, vomiting	Up to 50% show a sustained response
Danazol 200 mg 2-4 times daily	67% complete or partial response; 40% in anecdotal reports	3-6 mo	Frequent side effects: acne, increased facial hair, increased cholesterol, amenorrhea, transaminitis	46% remained in remission at a median of 119 ± 45 mo and mean duration of danazol therapy was 97 mo
Dapsone 75-100 mg	Response in up to 50% of patients	3 wk	Infrequent and treatable/reversible: abdominal distension, anorexia, nausea, methemoglobinuria, hemolytic anemia in those with G6PD deficiency. Severe: skin rash may require drug to be stopped	Sustained response in up to two-thirds of responders off therapy
Mycophenolate mofetil 1000 mg twice daily for at least 3-4 wk	Up to 75% of patients; complete response in up to 45%	4-6 wk	Mild and infrequent: headache (most common and dose-limiting), backache, abdominal distension, anorexia, nausea	Sustained for short time after treatment discontinuation
rituximab 375 mg/m ² weekly x4 (lower doses may also be effective)	60% of patients; complete response in 40% of patients	1-8 wk	Low rate, usually mild-to-moderate first-infusion fever/chills, rash, or scratchiness in throat. More severe reactions include serum sickness and (very rarely) bronchospasm, anaphylaxis, pulmonary embolism, retinal artery thrombosis, infection, and development of fulminant hepatitis via reactivation of hepatitis B. Rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy.	Sustained response > 3-5 y in 15%-20% of responders. Responders may require retreatment months to years later
Splenectomy	80% of patients respond; approximately two-thirds achieve a lasting response	1-24 d	Hemorrhage, peripancreatic hematoma, subphrenic abscess, wound infection, death, pneumococcal infection, fever, overwhelming sepsis syndrome, thrombosis	Response sustained with no additional therapy in approximately two-thirds of patients over 5-10 y
TPO receptor agonist: eltrombopag 25-75 mg orally daily	Platelet responses (platelet count > 50 × 10 ⁹ /L on d 43 of study): 70% receiving 50-mg dose, 81% receiving 75-mg dose	By d 15, more than 80% of patients receiving 50 or 75 mg of eltrombopag daily increased platelet count	Adverse events in at least 20% of patients: headache Treatment-related serious adverse events: increased bone marrow reticulon, worsening thrombocytopenia upon discontinuation, thrombosis, liver function abnormalities in 13%	Up to 1.5 y with continual administration of the drug
TPO receptor agonist: romiplostim Doses 1-10 µg/kg subcutaneously weekly	Overall platelet response rate: non-splenectomized, 88%; splenectomized, 79%	1-4 wk (in patients with platelet count < 20 × 10 ⁹ /L to achieve > 50 × 10 ⁹ /L)	Adverse events in at least 20% of patients: headache, fatigue, epistaxis, arthralgia and contusion (similar incidence in placebo groups) Treatment-related serious adverse events: increased bone marrow reticulon, worsening thrombocytopenia upon discontinuation, thrombosis	Up to 4 y with continual administration of the drug
Vinca alkaloid regimens: vinorelbine total dose of 6 mg (1-2 mg per infusion weekly); vinblastine total dose of 30 mg (10 mg per infusion weekly), and some patients, vinorelbine and vinblastine infusions administered alternatively	Highly variable transient response in 10%-75% of patients	5-7 d	Neuropathy especially with repeated dose and in the elderly; neutropenia, fever, inflammation/thrombophlebitis at the infusion site	A normal platelet count was observed in 6 of 9 (9/12 had response) patients under long-term 3-36 mo monitoring; average, 10 mo

Further details regarding the studies found in the literature search (2001-2008) are available in supplemental Document 3.
Long-term responses for many of these agents are based on fragmented data and potentially poor follow-up.

Provan et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 14 janv 2010 [cité 9 août 2023];115(2):168-186.

Annexe V

Table 6. Recommendations for adult patients failing first- and second-line therapies

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Sustained response
Category A: treatment options with sufficient data				
TPO--receptor agonist: eltrombopag 25-75 mg orally daily	Platelet responses (platelet count > $50 \times 10^9/L$ on d 43 of study): 70% receiving 50-mg dose, 81% receiving 75-mg dose	By d 15, more than 80% receiving 50 or 75 mg of eltrombopag daily increased platelet count	Adverse events in at least 20% of patients: headache Treatment-related serious adverse events: increased bone marrow reticulin, worsening thrombocytopenia upon discontinuation, thrombosis, liver function abnormalities in 13%	Up to 1.5 y with continuous administration of the drug
TPO--receptor agonist: romiplostim 1-10 $\mu g/kg$ subcutaneously weekly	Overall platelet response rate: Non-splenectomized, 88% Splenectomized, 79%	1-4 wk (in patients with a platelet count < $30 \times 10^9/L$ to achieve > $50 \times 10^9/L$)	Adverse events in at least 20% of patients: headache, fatigue. Treatment-related serious adverse events: increased bone marrow reticulin, worsening thrombocytopenia upon discontinuation, thrombosis	Up to 4 y with continuous administration of the drug
Category B: treatment options with minimal data and considered to have potential for considerable toxicity				
Campath-1H	Initial response seen in 67% of patients	1 wk to 9 mo	Fever, rigors, chills, intracranial hemorrhage, cerebral vein thrombosis, severe intravascular hemolysis, death, infection	All but 1 patient relapsed within 24 mo
Combination chemotherapy: various regimens; see supplemental Table 3 for complete regimen details	Response seen in more than two-thirds of patients	2-3 mo	Risk of second malignancies including acute leukemia, mild nausea and vomiting, alopecia, acne, hemorrhagic cystitis, neuropathy, pancytopenia	Durable response seen in two-thirds of patients achieving CR (CR in about 40% of all patients)
HSCT	Of 14 patients, 6 achieved remission	5 wk	Frequent serious toxicities reported in peri- and posttransplantation period: infection, mucocutaneous bleeding, myelosuppression, anorexia, GVHD, and death	Long-term complete remission in one-third of patients. Late (2 y) relapses

Further details regarding the studies found in the literature search (2001-2008) are available in supplemental Document 3. CR indicates complete response; and GVHD, graft-versus-host disease.

Provan et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 14 janv 2010 [cité 9 août 2023];115(2):168-186.

Résumé :

Introduction : La TIP est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Les formes chroniques et résistantes posent un problème quotidien de prise en charge.

L'objectif principal de l'étude est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives du TIP nouvellement diagnostiquée de l'adulte au service d'hématologie de CHU de Bejaia.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, descriptive et observationnelle qui a inclus 70 patients âgés de 16 ans et plus ayant une TIP nouvellement diagnostiquée. L'étude s'est déroulée de Janvier 2021 à juin 2024.

Résultats : L'âge moyen est de 45 ans \pm 18,9 (extrêmes : 16 - 90 ans) avec une prédominance féminine (69 %). Deux pics de fréquence entre 40 - 49 ans et après 60 ans sont notés.

En plus de l'HTA et le diabète, la dysthyroïdie est l'antécédent le plus fréquemment retrouvé (23 %). Le mode de révélation le plus fréquent est Le syndrome hémorragique (73 %) avec un délai diagnostique variable de 1 à 120 jours.

Au diagnostic les saignements sont présents dans 77 % des cas, dominés par un purpura pétéchial et ecchymotique et des hémorragies muqueuses. Le score hémorragique médian est de (04) quatre. Les patients avec un score élevé représentent 26 % des cas.

Le taux médian de plaquettes est de 10,5 G/L. Près de la moitié des patients ont un taux \leq 10 G/L. Le myélogramme est réalisé dans 68 % des cas.

Les AAN recherchés chez 86 % des patients, sont positifs dans 16 % et les APL sont retrouvés chez 7 % des cas.

Un traitement initial est indiqué dans 80 % des cas. Une stratégie d'abstention thérapeutique est décidée chez 14 patients dont 06 d'entre eux ont nécessité un traitement dans un délai moyen de 6 mois.

La corticothérapie reste la thérapeutique de première ligne avec un taux de réponse de 71 %, néanmoins des rechutes sont survenues dans 13 % des cas et une corticodépendance dans 23 %.

Un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne est instauré chez 42 % des patients. Le Rituximab chez 15 malades est le traitement de choix ayant permis une réponse maintenue à 12 mois chez 45 % des cas. Son utilisation dans notre série est plus précoce même en phase nouvellement diagnostiquée.

Le Danazol constitue l'autre alternative thérapeutique dans notre étude, il est utilisé surtout chez les patients refusant la splénectomie avec une réponse chez 78 % des cas.

Quant à la splénectomie, elle n'est pas réalisée dans notre étude malgré son indication vu la préférence des patients.

Les agonistes des récepteurs de thrombopoïétine ne sont prescrit que chez 02 cas qui sont en rémission vu la non disponibilité au début de l'étude.

Le passage à la chronicité est de l'ordre de 34 %, inférieur à celui décrit dans la littérature.

Les facteurs relevés qui prédisent cette évolution dans notre étude sont : le mode de découverte fortuit et la non réponse au traitement de 1^{ère} ligne.

Le décès est survenu chez 1 patient sans rapport avec la TIP.

Conclusion : Les résultats ont permis de cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de la TIP dans notre région et de faire ressortir des facteurs prédictifs de chronicité utiles afin de guider la thérapeutique et améliorer la prise en charge de l'affection.

Auteur : Zahia Brahimi, maître assistante en hématologie, CHU et Université de Bejaia.

Directeur de thèse : Professeur Nordine Lakhdari, hématologie, CHU et Université de Bejaia.

Mots clés : TIP, Purpura thrombopénique immunologique, PTI, score de Khellaf, Corticothérapie, IgIV, Rituximab, Agonistes de la thrombopoïétine, Splénectomie.

Abstract :

Introduction: ITP is the most common autoimmune cytopenia in adults. Chronic and resistant forms pose a daily management problem.

The main objective of this study is to describe the clinico-biological, therapeutic and evolutionary characteristics of newly diagnosed primary ITP in adults at the Hematology Department of the University Hospital of Bejaia.

Patients and methods: This was a single-center, prospective, descriptive, observational study that included 70 patients aged 16 years and older with newly diagnosed primary ITP. The study ran from January 2021 to June 2024.

Results: The mean age was $45 \pm 18,9$ years (extremes: 16 - 90 years), with a female predominance (69%) and two peaks of frequency between 40 - 49 and 60 years of age.

In addition to hypertension and diabetes, dysthyroidism is the most common antecedent (23%). The most frequent mode of revelation is bleeding (73%), with a diagnostic delay varying from 1 to 120 days.

At diagnosis, bleeding was present in 77% of cases, dominated by petechial and ecchymotic purpura and mucosal hemorrhages. The median Khellaf haemorrhagic score was (04) four. Patients with a high score accounted for 26% of cases. The median platelet count is 10.5 G/L. Nearly half of patients have a level ≤ 10 G/L. Myelograms were performed in 68% of cases.

ANA were detected in 86% of patients, but were positive in 16%, while APL was found in 7%. Initial treatment was indicated in 80% of cases. An abstention strategy was adopted in 14 patients, 06 of whom required treatment within an average of 6 months.

Corticosteroid therapy remains the first-line treatment, with a 71% response rate, although relapses occurred in 13% of cases and corticosteroid dependence in 23%.

A 2nd or 3rd line treatment was initiated in 42% of patients. Rituximab was the treatment of choice in 15 patients, achieving a sustained response at 12 months in 45% of cases. In our series, it was used earlier; even in newly diagnosed cases. Danazol is the other therapeutic alternative in our study, used mainly in patients refusing splenectomy, with a response in 78 % of cases.

Splenectomy was not performed in our study despite its indication, given patient preference.

Thrombopoietin receptor agonists were prescribed only in 02 cases in remission, given their unavailability at the start of the study.

The rate of progression to chronicity was 34%, lower than in the literature.

The predictive factors in our study were: incidental discovery and non-response to 1st-line treatment.

Death occurred in 1 patient, unrelated to ITP.

Conclusion: The results have enabled us to identify the epidemiological, clinical, biological and evolutionary characteristics of ITP in our region, and to highlight factors predictive of chronicity, which are useful for guiding therapy and improving management of the condition.

Author : Zahia Brahimi, Hospital and university of Bejaia.

Thesis supervisor : Professor Nordine Lakhdari, university of Bejaia.

Key words: Immune thrombocytopenia purpura, ITP, Khellaf, Corticotherapy, IVIG, Rituximab, Thrombopoietin agonists, Splenectomy.

ملخص

مقدمة: نقص الصفيحات المناعي (ITP) هو نقص الكريات المناعية الذاتية الأكثر شيوعاً لدى البالغين. تشكل الأشكال المزمنة والمقاومة مشكلة يومية. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو وصف الجوانب السريرية، البيولوجية والعلاجية لمرض (ITP) المشخص حديثاً لدى البالغين في قسم أمراض الدم بالمستشفى الجامعي بجاية.

المواد والأساليب : هذه دراسة أحادية المركز ومستقبلية ووصفية ومراقبة شملت 70 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 16 عاماً فما فوق والذين تم تشخيصهم حديثاً بفرية نقص الصفيحات المناعي. أجريت الدراسة في الفترة من يناير 2021 إلى يونيو 2024.

النتائج : متوسط الأعمار هو 45 سنة (16-90 سنة) مع هيمنة الإناث (69%). ولوحظ وجود ذروتين بين 40-49 سنة و60 سنة. بالإضافة إلى ارتفاع ضغط الدم والسكري، فإن خلل الغدة الدرقية هي الخلفية الأكثر شيوعاً (23%). تم تشخيص هذا المرض بنسبة 73% في حالة وجود أعراض نزفية مع وقت تشخيصي متغير من 1 إلى 120 يوماً. عند التشخيص، يوجد نزيف في 77% من الحالات، تهيمن عليه فرعية نمشية وكدمية ونزيف مخاطي. تمثل الحالات الشديدة 26% من الحالات.

متوسط عدد الصفائح الدموية القيمة المتوسطة للصفائح الدموية هو 10500 صفيحة في المليمتر مكعب، ما يقرب من النصف لديهم عدد صفائح أقل من 10000 صفيحة في المليمتر مكعب. تم إجراء تصوير النخاع في 68% من الحالات. تم اختبار الأجسام المضادة النووية في 86% من المرضى وكانت نتائجها إيجابية في 16%. وتم العثور على الأجسام المضادة للفوسفوليبيد في 7% من الحالات.

تم العلاج في 80% من الحالات. تم تحديد إستراتيجية الامتناع العلاجي عند 14 مريضاً، 6 منهم احتاجوا إلى العلاج خلال فترة متوسطها 6 أشهر. يظل العلاج بالكورتيكوستيرويد هو علاج الخط الأول، حيث حقق معدل استجابة قدره 71%، ومع ذلك حدثت الانتكاسات في 13% من الحالات. علاج الخط الثاني أو الثالث، وصف لدى 42% من المرضى. تم استخدام ريتوكسيماب لدى 15 مريضاً حيث سمح بالاستجابة المستمرة لمدة 12 شهراً في 45% من الحالات. تم استخدامه في سلسلتنا، حتى في المرحلة التي تم تشخيصها حديثاً. يشكل الدانازول البديل العلاجي الآخر في دراستنا، فهو يستخدم بشكل رئيسي عند المرضى الذين يرفضون استئصال الطحال مع الاستجابة في 78% من الحالات.

أما بالنسبة لاستئصال الطحال، فلم يتم إجراؤه في دراستنا على الرغم من دلالاته نظراً لرفض المرضى.

تم وصف منبهات مستقبلات الثرومبوبويتين فقط في حالتين نظراً لعدم توفرها في بداية الدراسة مع وجود استجابة كاملة.

الانتقال إلى الحالة المزمنة تم في 34%، وهو أقل من ذلك الموصوف في الدراسات.

العوامل المذكورة التي تتنبأ بهذا التطور في دراستنا هي: الاكتشاف المصادف وعدم الاستجابة لعلاج الخط الأول.

حدثت الوفاة لدى مريض واحد لا علاقة له بمرض ITP.

الخلاصة :

أتاحت النتائج التعرف على الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية والتقدمية ل ITP في منطقتنا وتسلط الضوء على العوامل التنبؤية للحالة المزمنة المفيدة من أجل توجيه العلاج وتحسين إدارة المرض.

المؤلف: زاهية براهيمية أستاذة مساعدة في أمراض الدم بالمستشفى الجامعي بجاية.

مدير الأطروحة: الأستاذة نورالدين لاخضري، أمراض الدم، المستشفى الجامعي بجاية.

الكلمات المفتاحية: فرعية نقص الصفيحات المناعية، ITP، المتلازمة النزفية، الكورتيكوستيرويد، ريتوكسيماب، منبهات الثرومبوبويتين، استئصال الطحال.

Résumé :

Introduction : La TIP est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Les formes chroniques et résistantes posent un problème quotidien de prise en charge.

L'objectif principal de l'étude est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives du TIP nouvellement diagnostiquée de l'adulte au service d'hématologie de CHU de Bejaia.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, descriptive et observationnelle qui a inclus 70 patients âgés de 16 ans et plus ayant une TIP nouvellement diagnostiquée. L'étude s'est déroulée de Janvier 2021 à juin 2024.

Résultats : L'âge moyen est de 45 ans \pm 18,9 (extrêmes : 16 - 90 ans) avec une prédominance féminine (69 %). Deux pics de fréquence entre 40 - 49 ans et après 60 ans sont notés.

En plus de l'HTA et le diabète, la dysthyroïdie est l'antécédent le plus fréquemment retrouvé (23 %). Le mode de révélation le plus fréquent est Le syndrome hémorragique (73 %) avec un délai de diagnostic variable de 1 à 120 jours.

Au diagnostic les saignements sont présents dans 77 % des cas, dominés par un purpura pétéchial et ecchymotique et des hémorragies muqueuses. Le score hémorragique médian est de (04) quatre. Les patients avec un score élevé représentent 26 % des cas.

Le taux médian de plaquettes est de 10,5 G/L. Près de la moitié des patients ont un taux \leq 10 G/L.

Le myélogramme est réalisé dans 68 % des cas.

Les AAN recherchés chez 86 % des patients, sont positifs dans 16 % et les APL sont retrouvés chez 7 % des cas.

Un traitement initial est indiqué dans 80 % des cas. Une stratégie d'abstention thérapeutique est décidée chez 14 patients dont 06 d'entre eux ont nécessité un traitement dans un délai moyen de 6 mois.

La corticothérapie reste la thérapeutique de première ligne avec un taux de réponse de 71 %, néanmoins des rechutes sont survenues dans 13 % des cas et une corticodépendance dans 23 %.

Un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne est instauré chez 42 % des patients. Le Rituximab chez 15 malades est le traitement de choix ayant permis une réponse maintenue à 12 mois chez 45 % des cas.

Son utilisation dans notre série est plus précoce même en phase nouvellement diagnostiquée.

Le Danazol constitue l'autre alternative thérapeutique dans notre étude, il est utilisé surtout chez les patients refusant la splénectomie avec une réponse chez 78 % des cas.

Quant à la splénectomie, elle n'est pas réalisée dans notre étude malgré son indication vu la préférence des patients.

Les agonistes des récepteurs de thrombopoïétine ne sont prescrit que chez 02 cas qui sont en rémission vu la non disponibilité au début de l'étude.

Le passage à la chronicité est de l'ordre de 34 %, inférieur à celui décrit dans la littérature.

Les facteurs relevés qui prédisent cette évolution dans notre étude sont : le mode de découverte fortuit et la non réponse au traitement de 1^{ère} ligne.

Le décès est survenu chez 1 patient sans rapport avec la TIP.

Conclusion : Les résultats ont permis de cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de la TIP dans notre région et de faire ressortir des facteurs prédictifs de chronicité utiles afin de guider la thérapeutique et améliorer la prise en charge de l'affection.

Auteur : Zahia Brahimi, maître assistante en hématologie, CHU et Université de Bejaia.

Directeur de thèse : Professeur Nordine Lakhdari, Hématologie, Université de Bejaia.

Mots clés : TIP, Purpura thrombopénique immunologique, PTI, score de Khellaf, Corticothérapie, IgIV, Rituximab, Agonistes de la thrombopoïétine, Splénectomie.