

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE	3
I. CONSIDERATION GENERALE	3
I.1. Les plaquettes	3
I.2. Les facteurs responsables de la thrombopénie.....	3
I.3. Le purpura.....	4
II. DEFINITION.....	4
III. EPIDEMIOLOGIE	4
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	5
IV.1 Facteurs environnementaux	6
IV.2 Dysrégulation immunitaire	7
IV.2.1.Immunité humorale	7
IV.2.2. Immunité cellulaire	7
IV.2.3. Implication des lymphocytes T régulateurs (T reg)	7
IV.3. Réponse médullaire inadaptée	7
V. SEMEIOLOGIE.....	8
V.1. Type de description : PTI modéré chez un homme jeune de 40 ans	8
V.1.1. Circonstance de découverte.....	8
V.1.2. Signes cliniques	8
V.1.3. Signes paracliniques	8
V.2. Formes cliniques	9
V.2.1. Selon l'âge.....	9
V.2.1.1. Enfant.....	9
V.2.1.2. Sujets âgés	10
V.2.2 Selon terrain	10
V.2.3. Selon l'évolution	10
V.2.3.1. Forme aiguë	10

V.2.3.2. Forme chronique et réfractaire	10
V.2.3.3. Formes compliquées	11
VI. DIAGNOSTIC	11
VI.1. DIAGNOSTIC POSITIF	11
VI.1.1. Anamnèse et examen physique	11
VI.1.1.1. Anamnèse	11
VI.1.1.2. Examen physique	11
VI.1.2. Examen paraclinique.....	12
VI.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	12
VI.2.1. Autres causes de thrombopénie périphérique	12
VI.2.2. Causes de thrombopénie centrale.....	12
VI.3. DIAGNOSTIC DE GRAVITE	13
VII. TRAITEMENTS	14
VII.1. Buts.....	14
VII.2. Moyens	14
VII.2.1. Non médicamenteux	14
VII.2.2. Médicamenteux.....	14
VII.2.2.1. Médicaux.....	14
VII.2.2.1.1. Les corticoïdes	14
VII.2.2.1.2. Les immunoglobulines intraveineuses : Tégelline.....	15
VII.2.2.1.3. Les Ig anti-D (Naréad)	15
VII.2.2.1.4. Dapsone (Disulone®)	15
VII.2.2.1.5. Danazol (Danatrol®)	15
VII.2.2.1.6. Les immunosuppresseurs	15
VII.2.2.1.7. L'anticorps monoclonal humanisé : rituximab	15
VII.2.2.1.8. Les agonistes des récepteurs de la TPO.....	15
VII.2.2.1.9. La transfusion plaquettaire.....	16
VII.2.2.2. Chirurgicaux	16
VII.3. Indications	16
VII.3.1. Selon les formes cliniques	16
VII.3.1.1. Traitement d'urgences	16
VII.3.1.2. En dehors des urgences	16

VII.3.1.2.1. Selon le score hémorragique	17
VII.3.1.2.2. Selon le nombre de plaquettes.....	17
VII.3.1.3. Traitement d'entretien.....	17
VII.3.1.4 Traitement des formes réfractaires.....	17
VII.4. Résultats	17
VII.5. Evolution et pronostic	18
PARTIE II : NOTRE ETUDE	19
I. <i>METHODES</i>	19
I.1. PATIENTS	19
I.2. CADRE DE L'ETUDE.....	19
I.3. TYPE DE L'ETUDE	19
I.4. PARAMETRES ETUDES	19
I.4.1. Les paramètres démographiques.....	19
I.4.2. Les paramètres cliniques.....	19
I.4.3. Les paramètres biologiques.....	19
I.4.4. Le score hémorragique.....	20
I.4.5. Les traitements reçus par chaque malade.....	20
I.4.6. L'évolution après traitement	20
II. <i>RESULTATS</i>	21
PARTIE III : DISCUSSION ET SUGGESTION	39
I. <i>COMMENTAIRE ET DISCUSSION</i>	40
I.1. Sur le plan démographique	41
I.2. Sur le plan clinique	41
I.3. Sur le plan biologique.....	42
I.4. Sur le score hémorragique	43
I.5. Sur le plan thérapeutique	43
II. <i>SUGGESTIONS</i>	47
II.1. Pour la population générale.....	47
II.2. Sur le plan de la formation	47

II.3. Sur le plan de soin	47
II.4. Sur le plan de la recherche	47
II.5. Pour les dirigeants de l'Etat et les responsables de la santé	48
CONCLUSION.....	49
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Physiopathologie.....	5
Figure 2 : Répartition selon le sexe.....	22
Figure 3 : Répartition selon l'âge.....	23
Figure 4 : Répartition selon l'âge et le sexe	24
Figure 5 : Répartition selon les circonstances de découverte.....	25
Figure 6 : Répartition selon les manifestations hémorragiques à l'entrée	26
Figure 7 : Répartition selon les manifestations hémorragiques observées durant leur hospitalisation	27
Figure 8 : Répartition selon le score hémorragique	28
Figure 9 : La répartition des taux de plaquette des malades à l'entrée	29
Figure 10 : Répartition des malades selon la présence ou non d'anémie.....	30
Figure 11 : Répartition des malades qui ont pu effectuer le dosage des anticorps antiplaquettes	31
Figure 12 : Répartition des malades selon le résultat du dosage des anticorps antiplaquettes	32
Figure 13 : Répartition des malades selon le médurogramme	33
Figure 14 : Répartition des malades selon le résultat du médurogramme.....	34
Figure 15 : Répartition des malades selon les traitements reçus.....	35
Figure 16 : Représentation graphique de la moyenne du taux des plaquettes pour les malades M2, M4, M5 et M6 classés « CORTICOSENSIBLES » après la première ligne de traitement.....	36
Figure 17 : Représentation graphique de l'évolution du taux des plaquettes de M3 après la première ligne de traitement	37
Figure18 : Représentation graphique de l'évolution du taux des plaquettes de M7 après la première ligne de traitement	38
Figure 19 : La répartition des malades selon leur mode d'évolution après la première ligne de traitement.....	39

LISTE DE TABLEAU

	Page
Tableau 1 : score hémorragique.....	13

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

Ac	:	anticorps
ADP	:	Adénosine Di-Phosphate
ADCC	:	cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac
ALAT	:	Alanine AminoTransferase
ASAT	:	Aspartate AminoTransferase
BAFF	:	B-cell Activating Factor
CD	:	cellules dendritiques
CDC	:	cytotoxicité dépendante du complément
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CIVD	:	coagulation intra-vasculaire disséminée
CMV	:	Cytomégalovirus
cp	:	comprimé
EBV	:	Epstein Bare Virus
F/H	:	femme sur homme
GGT	:	gamma glutamyl transferase
G6PD	:	glucose 6 phosphodiesterase
GP	:	glycoprotéine
G/l	:	giga par litre
g	:	gramme
HJRB	:	Hôpital Joseph Raseta Befeletanana
H.p	:	Helicobacter pylori
IFN	:	interféron
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	interleukine
IV	:	intraveineuse
J	:	jour

kg	:	kilogramme
LB	:	lymphocyte B
LED	:	lupus érythémateux disséminé
LT	:	lymphocyte T
MAIPA	:	monclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens
mg	:	milligramme
m ²	:	mètre carré
µm	:	micromètre
µ ³	:	microcube
µg	:	microgramme
PAL	:	phosphatase alcaline
PTI	:	purpura thrombopénique idiopathique ou immunologique
PTT	:	purpura thrombopénique thrombotique
Rh +	:	Rhésus positif
SHU	:	syndrome hémolytique et urémique
Tc	:	lymphocyte T cytotoxique
Th	:	lymphocyte T helper
TPO	:	thrombopoïétine
T reg	:	lymphocyte T régulateur
VHB	:	Virus de l'Hépatite B
VHC	:	Virus de l'Hépatite C
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
/ l	:	par litre

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les thrombopénies sont définies par un nombre de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/l$. Elles exposent à des complications hémorragiques. La thrombopénie est soit centrale par défaut de la production médullaire des plaquettes, soit périphérique par anomalie de leur répartition dans le sang circulant-entrant. Alors dans ce dernier cas, il entre dans le cadre d'un hypersplénisme, par une consommation exagérée due à une coagulation intravasculaire ou à un syndrome de microangiopathie thrombotique, et enfin par destruction immunologique des plaquettes. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est dû à des autoanticorps reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire. Quand ces autoanticorps se fixent sur la membrane des plaquettes, ils vont entraîner la destruction des ces dernières par le système des phagocytes mononucléés, en particulier splénique associée à une absence d'augmentation compensatrice des taux de thrombopoïétine, de cytokine stimulant la thrombopoïèse. Ce mécanisme est à l'origine du PTI, la plus fréquente des cytopénies auto-immunes (1).

Le PTI peut être isolé ou compliquer l'évolution d'un lupus érythémateux disséminé, d'une hémopathie lymphoïde ou d'une infection virale, en particulier par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Pendant la phase initiale, et en particulier en tout début d'évolution, les patients sont exposés à un risque d'hémorragie, en particulier cérébroméningée, dont la fréquence est évaluée à 1 % des cas (2) (3).

Dans 70% des cas, le PTI a une évolution chronique et peut devenir réfractaire, justifiant le recours à d'autres traitements plus lourds et/ou plus couteux afin de prévenir les complications hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital (4) (5) puisque la mortalité dans ce cas peut dépasser 5%.

Pour toutes ces raisons, cette étude intitulée « Purpura Thrombopénique Immunologique observé dans un service de médecine interne de l'Hôpital Joseph Raseta Befelatanana (HJRB) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Antananarivo » a été réalisée.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude effectuée sur le PTI chez l'adulte à Madagascar dont l'objectif est d'en décrire les caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives.

Cette étude sera divisée en trois parties : la première sera consacrée à la revue de la littérature concernant le PTI, la deuxième abordera la méthodologie et les résultats de notre étude suivie de la troisième partie qui sera destinée à la discussion pour terminer avec la conclusion.

PREMIERE PARTIE
REVUE DE LA LITTERATURE

Première partie : Revue de la littérature

I. CONSIDERATION GENERALE(6)

I.1 Les plaquettes

Dans la circulation, les plaquettes sont des cellules anucléées d'un diamètre de 3 µm et de 1 µm d'épaisseur. Normalement elles sont séparées les unes des autres et restent à distance de la paroi vasculaire à laquelle elles n'adhèrent pas dans les conditions physiologiques. La membrane de la plaquette est formée d'une bicouche phospholipidique dans laquelle sont insérés des récepteurs pour le facteur Willebrand (glycoprotéique GPIb) et le fibrinogène (GPIIbIIIa), ainsi que pour l'ADP, le collagène, la thrombine. En l'absence d'activation, la durée de vie de la plaquette est de 8-10 jours. Elles sont alors phagocytées par les macrophages spléniques et hépatiques et de la moelle osseuse. Elles jouent un rôle primordial dans l'hémostase primaire par la formation du clou plaquettaire, dans la coagulation plasmatique par l'apport de phospholipides d'origine membranaire et dans la fibrinolyse.

I.2. Les facteurs responsables de la thrombopénie

Les plaquettes opsonisées par les autoanticorps sont détruites par les macrophages spléniques. La phagocytose plaquettaire est liée à l'interaction entre le fragment Fc de l'autoanticorps et le récepteur membranaire macrophagique au Fc (Fc gamma récepteur ou FcR). Les plaquettes sont détruites dans la rate et également dans le foie. L'hypercatabolisme plaquettaire dépasse la capacité de production de la mégacaryocytopoïèse : il en résulte une thrombopénie. Pourtant, la diminution de la demi-vie plaquettaire génère une augmentation réactionnelle de la mégacaryocytopoïèse.

La mégacaryocytopoïèse est l'ensemble des mécanismes médullaires qui aboutissent à la production des plaquettes (chaque jour, la mégacaryocytopoïèse conduit à la production de 100 à 250 milliards de plaquettes). La régulation de la mégacaryocytopoïèse se réalise via la thrombopoïétine.

Dans une thrombopénie de nature périphérique, le raccourcissement de la durée de vie plaquettaire sera responsable d'une accélération de la mégacaryocytopoïèse entraînant une augmentation du volume plaquettaire (qui est un signe de maturation cytoplasmique mégacaryocytaire inachevée).

I.3. Le purpura

Ce sont des manifestations hémorragiques dues à l'extravasation du sang dans le derme, ne s'effacent pas à la vitropression et évoluent en passant par différents stades de la biligénie locale avec possibilité de coexistence d'âge différent. Il s'agit le plus souvent du premier signe découvert lors du PTI.

Ces purpuras peuvent être des :

- Pétéchies : petites taches pourpres planes de 2 à 3 mm de diamètre
- Ecchymoses : larges taches hémorragiques correspondant à des hémorragies dans le tissu sous-dermique
- Vibices : ecchymoses très allongées, striées en éraflure, siégeant aux plis de flexion.

II. DEFINITION

Le PTI est une maladie caractérisée par une thrombopénie secondaire à une destruction accélérée des plaquettes par un autoanticorps et se révélant par un syndrome hémorragique de topographie plaquettaire. Il s'agit d'une thrombopénie immunologique liée à la capacité opsonisante d'un auto-anticorps à activité antiplaquettaire (6).

III. EPIDEMIOLOGIE

Le PTI est une maladie rare qui concerne 1 à 10 personnes pour 100 000 habitants selon les pays (7). Aux Etats-Unis, son incidence est de 10 sur 100 000 habitants (8) et en France 1,6 pour 100 000 habitants (9) dont 4 000 nouveaux cas par an pour les adultes (10). Son incidence augmente avec l'âge avec une médiane de 56 ans (cohorte danoise) et concerne dans la majorité des cas des patients ayant une vie professionnelle. La maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (H/F = 1,2 à 1,9) mais le rapport s'équilibre après 60 ans selon des auteurs en 2000. Dans un modèle prédictif, la mortalité à 5 ans serait de 2,2% avant 40 ans, de 4% de 40 à 60 ans et estimée à 47,8 % après 60 ans. Les événements hémorragiques fatals concerneraient jusqu'à 12 % des patients selon les études, en cas de PTI réfractaire à la splénectomie avec un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$. Les études épidémiologiques précisent aussi le risque hémorragique. Sept fois sur 10, il y a peu de signes cliniques cutanés et aucune hémorragie. Ce n'est que dans 3% des cas qu'il existe une hémorragie

importante, épistaxis, gingivorragie, hématurie ou hémorragie digestive. Le risque principal, l'hémorragie cérébroméningée, reste faible 1 % avec décès 1 fois sur 2 (7).

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du PTI est complexe, associant des anomalies centrales de production plaquettaire, insuffisante en réponse à la thrombopénie périphérique, à une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée. L'environnement et le terrain génétique interviennent dans la genèse de la pathologie, bien que le facteur déclenchant initial soit inconnu (11) (12) (13).

De plus, cette réponse auto-immune est induite, et/ou entretenue, par un défaut de régulation de la réponse immunitaire. L'ensemble de ces mécanismes est détaillé ci-dessous Fig. 1.

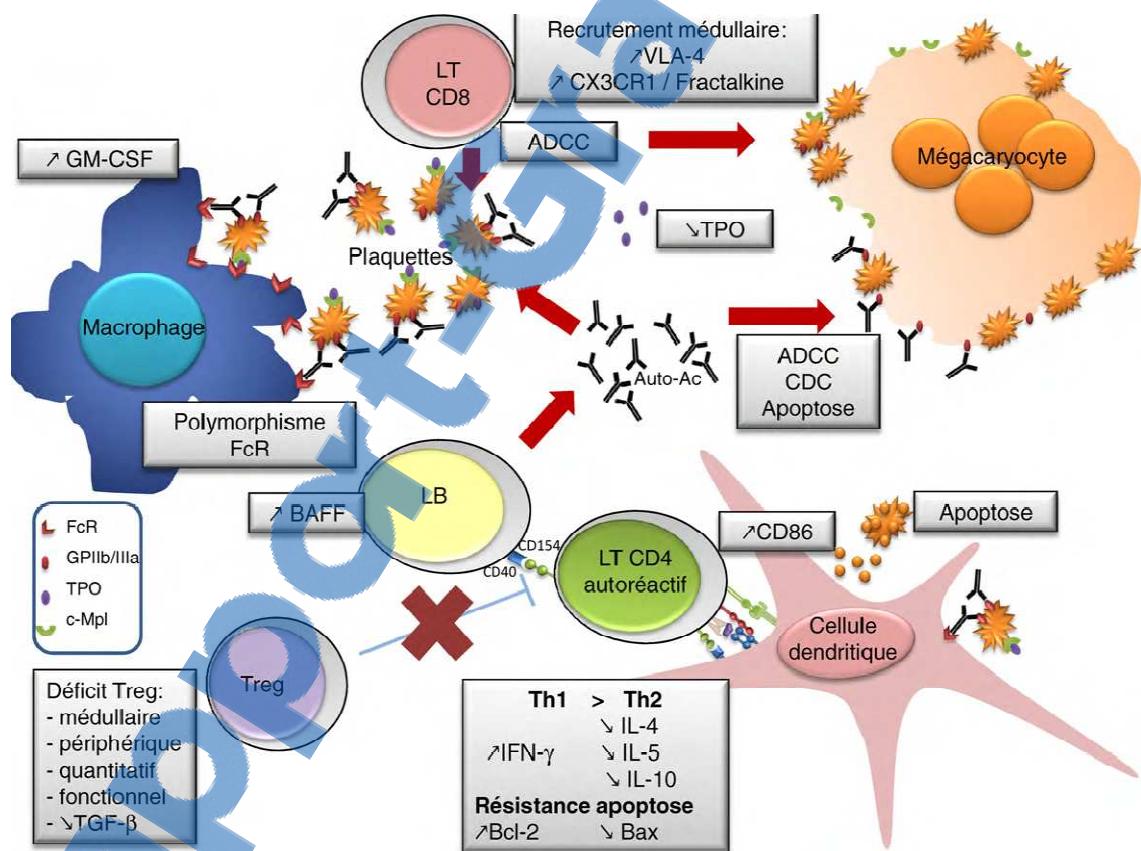


Fig. 1. Les cellules dendritiques et probablement de façon encore plus importante les macrophages spléniques, sont capables de présenter des auto-anticorps dérivés des plaquettes. Cela permet l'activation des lymphocytes TCD4+ autoréactifs, dont la

coopération avec les LB entraîne une production d'auto-Ac. Ces auto-Ac, en reconnaissant certaines glycoprotéines membranaires, dont la GPIIb/IIIa, facilitent la phagocytose des plaquettes par le système phagocytaire splénique. Un défaut de production médullaire de plaquettes est lié d'une part à une ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac) et CDC (cytotoxicité dépendante du complément) dirigées contre les mégacaryocytes qui expriment la GPIIb/IIIa. D'autre part, ce défaut de production est lié à une diminution des concentrations en thrombopoïétine (TPO). Il existe aussi un déséquilibre de l'expression des molécules pro-et anti-apoptotiques responsables d'une apoptose accrue des mégacaryocytes et des plaquettes, et à l'inverse, d'une résistance des lymphocytes T autoréactifs. Un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif des T reg, se traduit par un défaut de régulation de la réponse immunitaire. L'orientation vers une réponse Th1 permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, dont le recrutement médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 et le récepteur de chémokine CX3CR1. L'augmentation de diverses cytokines dont B-cell Activating Factor (BAFF) qui active les LB, et GM-CSF, qui participe à l'activation des macrophages entraîne une hyperstimulation de ces cellules. Enfin, des prédispositions génétiques interviennent, notamment liées à un polymorphisme des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines et des glycoprotéines plaquettaires.

IV.1 Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement du PTI. Il existe une association entre PTI et diverses infections virales, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), hépatite C, Cytomégalovirus (CMV) et Epstein Bare Virus (EBV). Ces infections virales peuvent déclencher une dysrégulation cellulaire T (VIH), une stimulation polyclonale des lymphocytes B (EBV), et stimuler le système phagocytaire mononucléé (14) (15).

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont été évoqués.

Des études japonaises et italiennes ont montré que l'infection par Helicobacter pylori (H.p) peut être associée au PTI. L'éradication de cette bactérie peut occasionnellement entraîner une guérison de la thrombopénie (16) (17).

IV.2 Dysrégulation immunitaire

IV.2.1.Immunité humorale

Les principales cibles antigéniques au cours du PTI sont les complexes GP IIb/IIIa, plus rarement GP Ib/IX et GP Ia/IIa. Les Ac sont cependant souvent polyclonales et sont produits par quelques clones lymphocytaires B ayant subi une mutation somatique. L’interaction LB–LT a lieu préférentiellement dans la rate, où les LT expriment fortement CD154, permettant l’activation des LB et la sécrétion des auto-Ac anti-GPIIb/IIIa (18,19).

IV.2.2. Immunité cellulaire

De nombreuses études ont suggéré un déséquilibre des populations lymphocytaires T CD4+ T helper1(Th1) et Th2 au cours du PTI. L’augmentation de l’interleukine IL-2 et de l’interféron (IFN) alfa témoigne d’une réponse Th1 prédominante, au détriment de la réponse Th2, avec diminution de l’IL-4, de l’IL-5 et de l’IL-10 (20) une réponse immunitaire cellulaire inadaptée peut donc contribuer directement à la destruction plaquettaire (21).

IV.2.3. Implication des lymphocytes T régulateurs (T reg)

La présence de LT autoréactifs, reconnaissant le complexe GP IIb/IIIa laisse supposer une rupture de la tolérance périphérique au cours du PTI. Cette rupture de tolérance pourrait être liée à un défaut quantitatif et/ou qualitatif en T reg. Après activation, les T reg acquièrent leurs fonctions inhibitrices, qu’ils exercent de façon non spécifique d’antigène (Ag) et dépendante du contact intercellulaire. Au cours du PTI, les pourcentages d’inhibition sont plus faibles traduisant un déficit fonctionnel des T reg (22).

IV.3. Réponse médullaire inadaptée

La destruction périphérique des plaquettes a longtemps fait supposer que leur production médullaire était augmentée. En fait, la quantité de mégacaryocytes est normale ou augmentée, avec une production plaquettaire qui reste normale mais inadaptée. Les mécanismes engagés dans la destruction ou l’inhibition de la croissance des mégacaryocytes ne sont pas bien connus, mais sont probablement le fait d’une

ADCC, d'une CDC ou par induction d'apoptose. En effet, ces Ac sont capables d'entraîner une mort cellulaire programmée des mégacaryocytes (23).

Le défaut de production médullaire pourrait également être lié à la présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la TPO (24).

V. SEMEIOLOGIE

V.1. Type de description : PTI modéré chez un homme jeune de 40 ans

V.1.1. Circonstance de découverte

La maladie peut être découverte :

- insidieusement : par l'apparition des pétéchies dans les parties déclives, éventuellement des hémorragies mucocutanées (25).
- fortuitement : à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique ou à l'occasion d'un hémogramme lors du bilan pour une autre maladie (26).

V.1.2. Signes cliniques (27)

L'interrogatoire permet parfois de préciser l'ancienneté de la thrombopénie, l'existence d'antécédents de syndromes hémorragiques spontanés ou lors d'interventions chirurgicales souvent banales comme une extraction dentaire.

Lorsque la date du début est inconnue, il faut considérer la thrombopénie comme aiguë et donc potentiellement spontanément curable.

L'examen physique est remarquable par sa pauvreté, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique, dont il faut apprécier l'importance et des signes d'anémie qui en traduirait la sévérité. Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie.

V.1.3. Signes paracliniques (25):

1. Hémogramme :

- ✓ thrombopénie isolée, inférieure à 100 Giga/l plaquettes.
- ✓ volume plaquettaire normal (entre 7 et 9 μ^3).
- ✓ normalité des autres lignées.

- ✓ absence d'une agglutination des plaquettes sur EDTA
 - ✓ absence de cellules malignes ou de schizocytes
2. Absence d'anomalies de l'hémostase
 3. Myélogramme : sa réalisation est indispensable chez l'adulte dans les situations suivantes :
 - âge supérieur à 60 ans ;
 - présence d'une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) ;
 - anomalie de l'hémostase ;
 - présence d'une anomalie des autres lignées ;
 - absence de réponse à un traitement par corticoïdes ou par immunoglobuline (Ig) ;
 - avant splénectomie pour certains.

Il montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes.

4. Tests hépatiques : le dosage des ALAT, ASAT, GGT, PAL doit être systématique afin de rechercher des arguments en faveur d'une hépatopathie chronique
5. Sérologie des hépatites B et C : leur présence peut modifier l'attitude thérapeutique à adopter.
6. Sérologie du VIH : doit être effectuée, même en l'absence de facteurs de risque évidents, après en avoir averti le malade et avec son accord.
7. Test de Coombs plaquettaire : peut être utile lorsqu'il existe un doute sur le diagnostic.

V.2. Formes cliniques

V.2.1. Selon l'âge

V.2.1.1. Enfant : Il est plus fréquent chez le nourrisson de sexe masculin. Le pic pédiatrique se situe entre 1 et 6 ans. Il se manifeste souvent brutalement. Les hémorragies cutanées et souvent des muqueuses s'accompagnent généralement d'une thrombopénie sévère ($<20\ 10^9/l$). Elles sont souvent précédées de quelques jours à quelques semaines par une maladie virale ou bactérienne. Les enfants sont en bon état général et afébriles; la formule sanguine est normale, mise à part la thrombopénie.

Malgré sa manifestation clinique souvent dramatique, le traitement d'un syndrome hémorragique dû à un PTI ne s'avère que rarement nécessaire (10).

V.2.1.2. Sujets âgés : Les expressions cliniques sont très variables et fonction de la sévérité de la thrombopénie et l'âge. Le début est mal repérable. Il est possible que le diagnostic soit posé sur un hémogramme réalisé pour une autre raison révélant une thrombopénie d'intensité modérée, chez un malade totalement asymptomatique. C'est surtout le risque d'hémorragie cérébroméningée qui fait la gravité de la maladie. En cas de thrombopénie sévère persistante inférieure à 30 G/l, la mortalité à 5 ans par hémorragie va de 2,2% chez les patients inférieurs à 40 ans à 47,8% chez les patients plus de 60 ans (27).

V.2.2 Selon terrain

Femmes enceintes : La thrombopénie gestationnelle est présente chez 5% des femmes durant le troisième trimestre, elle est asymptomatique, se corrigeant dans le post-partum et non accompagnée d'une thrombopénie néonatale.

Le problème particulier est le risque hémorragique chez l'enfant et la mère. La sévérité de la thrombopénie chez la mère n'est pas corrélée avec la probabilité que l'enfant développe une thrombopénie.

En ce qui concerne le risque hémorragique chez la mère lors de l'accouchement, un compte plaquettaire supérieur à 50G/l est considéré comme suffisant pour un accouchement par voie basse ou une césarienne. Pour une anesthésie péridurale, le compte plaquettaire visé est supérieur à 80G/l (28).

V.2.3. Selon l'évolution

V.2.3.1. Forme aiguë (11) : C'est l'apanage des enfants. Elle est bénigne et évolue spontanément 2 à 6 semaines sans complications, ou après traitement. Une hospitalisation est obligatoire si thrombopénie inférieure à 20 G/l.

V.2.3.2. Forme chronique et réfractaire (28) : Le PTI peut récidiver jusqu'à plusieurs années après splénectomie. Environ 50% des récidives se produisent en l'espace de 6 mois.

V.2.3.3. Formes compliquées (28) :

Complications hémorragiques

- Occulte, mais peuvent menacer le pronostic vital par son retentissement pendant des années d'évolution (ex : hémorragie digestive)
- Cataclysmique, mortel dans les heures qui suivent ou laissant des séquelles redoutables pour la vie du patient (ex : hémorragie intracrânienne).
- Anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans)
- Une hémopathie lymphoïde chronique

Complications infectieuses

Sont surtout secondaires au traitement institué pour corriger la thrombopénie (ex : les immunosuppresseurs) : tuberculose, infection virale aiguë ou chronique et toutes les infections opportunistes.

VI. DIAGNOSTIC

VI.1. DIAGNOSTIC POSITIF (27)

Le diagnostic repose sur les éléments cliniques et paracliniques qui ne doivent pas suggérer une autre étiologie.

VI.1.1. Anamnèse et examen physique

VI.1.1.1. Anamnèse

Les éléments importants à rechercher dans le diagnostic du PTI sont les diagnostics différentiels :

- Antécédent de thrombopénie
- Symptômes d'hémorragie
- Symptômes en faveur d'une maladie auto-immune (perte pondérale, fièvre, arthralgies, rash cutané, alopecie, thrombose veineuse, aphtes)
- Facteurs de risque pour une infection HIV ou HCV et HVB
- Grossesse
- Consommation de médicaments, drogues et alcool
- Anamnèse familiale (thrombopénies, hémorragies, maladies auto-immunes)

VI.1.1.2. Examen physique

- Signes d'hémorragie
- Examen du foie, de la rate et des aires ganglionnaires

- Signes de maladie auto-immune et/ou signes d'une infection
- Signes de thrombose
- Examen neurologique et ostéo-articulaire (ex. une hypoacusie et une déformation osseuse suggèrent une thrombopénie congénitale)

VI.1.2. Examen paraclinique

- ✓ Etude complète des cellules sanguines
- ✓ Frottis sanguin évalué par un hématologue
- ✓ S'il existe un risque infectieux: il faut pratiquer une sérologie de l'hépatite B, C et HIV qui doivent être négatives
- ✓ Si patient âgé de plus de 60 ans: effectuer une ponction-biopsie de moelle

VI.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL(25)

VI.2.1. Autres causes de thrombopénie périphérique

- Médicaments : Héparine et dérivés, quinidine, sulfamidés,
- Toxiques : Ethanol
- Infections virales : HIV, EBV, hépatites, etc.
- Séquestration/spoliation : Hypersplénisme, hémorragie
- Thrombopénie congénitale : Anomalie de May-Hegglin, syndrome de Bernard-Soulier,
- Maladies auto-immunes : LED, syndrome d'Evans, syndrome des anticorps anti-phospholipides
- Allo-immunisation : Purpura post-transfusionnel
- Autres : SHU, PTT et CIVD, grossesse

VI.2.2. Causes de thrombopénie centrale

- Hémopathies malignes : Syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, lymphomes, leucémies aiguës
- Hypovitaminose : B12, folate
- Envahissement de la moelle par cellules extrahématopoïétiques : des Mélanome malin, carcinome pulmonaire, etc.

VI.3. DIAGNOSTIC DE GRAVITE

Il est donné par la valeur du score hémorragique.

Tableau 1: score hémorragique (29)

Eléments cliniques	Points
Age	
Age > 65 ans	2
Age > 75 ans	5
Saignements cutanés*	
Purpura pétéchial Localisé (jambes)	1
Purpura ecchymotique localisé	2
2 localisations de purpura pétéchial (ex: thorax + jambes)	2
Purpura pétéchial généralisé	3
Purpura ecchymotique généralisé	4
Saignements Muqueux*	
Epistaxis unilatéral	2
Epistaxis bilatéral	3
Bulle hémorragique endobuccale et/ou gingivorragie spontanée	5
Saignements Digestifs*	
Hémorragie digestive sans anémie	4
Hémorragie digestive avec anémie aigue (> 2 g en 24h) et/ou avec choc	15
Saignements urinaires*	
Hématurie macroscopique sans anémie	4
Hématurie Macroscopique avec anémie aiguë	10
Saignements génitaux*	
Méno/métrorragies importantes sans anémie	4
Méno/métrorragies importantes avec anémie aiguë	10
Système nerveux central	
Saignement intracrânien ou Hémorragie engageant le pronostic vital	15

*L'atteinte la plus grave est seule retenue

VII. TRAITEMENTS

Aujourd’hui, la prise en charge du PTI évolue avec l’arrivée des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine et l’utilisation de biothérapies visant le lymphocyte B, dont le rituximab. Le développement de ces nouveaux traitements a en retour permis de s’intéresser à de nouvelles approches de la maladie et du malade, notamment en termes de qualité de vie (9).

VII.1. Buts

- Traiter les symptômes qui se manifestent afin de soulager le malade
- Eviter la destruction périphérique des plaquettes
- Augmenter la production médullaire des plaquettes
- Obtenir un taux de plaquettes supérieur à 30 -50 G /L afin d’éviter tout risque de saignement.

VII.2. Moyens

VII.2.1. Non médicamenteux

- Repos
- Eviter tout traumatisme et tout acte médical invasif afin d’éviter l’apparition des purpuras, et d’autres manifestations hémorragiques
- Hospitalisation

VII.2.2. Médicamenteux (25)

VII.2.2.1. Médicaux

VII.2.2.1.1.Les corticoïdes

Le schéma habituel comporte une posologie de 1 mg/kg/j per os pendant 3 semaines avec décroissance rapide à la 4^{ème} semaine. Des doses plus fortes de prédnisone pourrait induire une remontée plus rapide des plaquettes (< 48-72 heures) : 4-8 mg/kg/j de prédnisone per os pendant 1 semaine ou utilisation de bolus de méthylprednisolone IV : 10-50 mg/kg/j pendant 3 jours.

Dexamethasone 40mg/j per os 4 jours par mois constitue une autre alternative.

VII.2.2.1.2. Les immunoglobulines intraveineuses : Tégelline

Le schéma habituellement reconnu est de 700 mg/kg/j pendant 3 jours ou 1 g/kg/j pendant 2 jours consécutifs. Des doses inférieures seraient aussi efficaces (1g/kg ou 800 mg/kg en dose unique) et à coût inférieur.

Les effets secondaires existent et dépendent du type d'Ig utilisée et de sa vitesse d'administration : céphalées, rachialgies, nausées, fièvre, rarement graves. Le risque de contamination virale, en particulier du virus de l'hépatite C, est faible avec les nouveaux procédés d'inactivation virale.

VII.2.2.1.3. Les Ig anti-D (Naréad)

Chez un sujet Rh+, elles entraînent également une réponse plaquettaire par saturation des sites de phagocytose des macrophages à une dose de 50 à 75µg/kg/j.

VII.2.2.1.4. Dapsone (Disulone®)

La posologie de 75 à 100 mg/j est efficace dans 30 % à 50 % des cas, mais la réponse est habituellement retardée de plusieurs semaines. Le traitement est habituellement bien toléré et peu coûteux.

VII.2.2.1.5. Danazol (Danatrol®)

C'est un stéroïde synthétique faiblement androgénique qui, à la dose de 400 à 800 mg/j, permet d'obtenir une réponse chez environ la moitié des malades, souvent après plusieurs semaines, voire mois d'administration.

VII.2.2.1.6. Les immunosuppresseurs (27)

- **Azathioprine** (Imurel®)

Administrée à la posologie de 100 à 150 mg/j permet d'obtenir une réponse dans plus de 50 % des cas après plusieurs mois de traitement. Seul un traitement prolongé de 12 à 18 mois au minimum peut faire espérer une rémission persistante.

- **Cyclophosphamide** à la posologie de 1 à 2 mg/kg:

VII.2.2.1.7. L'anticorps monoclonal humanisé : rituximab

Le schéma thérapeutique est de 4 injections hebdomadaires de 375mg/m². Il peut être une alternative à la splénectomie. Il est de bonne tolérance clinique mais très onéreux.

VII.2.2.1.8. Les agonistes des récepteurs de la TPO

Ce sont le facteur de croissance principal de la mégacaryopoïèse.

L'AMG 531 (romiplostim) du laboratoire Amgen et l'eltrombopag (Promacta®) du laboratoire GSK sont actuellement à un stade très avancé de développement : le romiplostim est administré par injection hebdomadaire sous-cutanée tandis que l'eltrombopag a le pouvoir d'être administrée par voie orale. Une dose journalière de 50mg/j suffit pour obtenir un résultat satisfaisant et une diminution du saignement (30).

VII.2.2.1.9.La transfusion plaquettaire

On administre en général une à deux thrombaphérèses par jour, parfois plus, jusqu'au contrôle de l'hémorragie.

VII.2.2.2. Chirurgicaux

La splénectomie

La rate joue un rôle prépondérant dans le PTI car il est l'organe essentiel de production de l'anticorps et le site de destruction plaquettaire.

La splénectomie par cœlioscopie est actuellement possible, et n'est pas dénuée de risques. Une vaccination anti-pneumococcique (Prévenar avant 2 ans, Pneumo23 à l'issue) préopératoire doit être réalisée et renouvelée tous les 5 ans. Chez l'enfant, on recommande en outre les vaccins anti-Hemophilus influenzae B et anti-méningococcique chez le petit enfant.

VII.3. Indications

VII.3.1. Selon formes cliniques

VII.3.1.1. Traitement d'urgences (28)

- L'hospitalisation est fortement recommandée pour tout patient atteint d'un PTI présentant une hémorragie significative ou un compte plaquettaire <5 G/L.
- La thrombaphérèse peut éviter des complications hémorragiques menaçant la vie.
- Le bolus de méthylprednisolone 500 mg à 1 g/jour IV. sur trois jours
- L'utilisation d'agents antifibrinolytiques ou de facteur VIIa recombinant doit être discutée avec des spécialistes d'hémostase.

VII.3.1.2. En dehors des urgences

L'hospitalisation est dictée non seulement par les comptes plaquettaires mais surtout aussi par les manifestations cliniques évaluées par le score hémorragique.

VII.3.1.2.1. Selon le score hémorragique (31)

Score hémorragique inférieur à 8 : Corticoïde oral ou bolus :

- ✓ Score inférieur à 3 : Cortancyl per os
- ✓ Score entre 3 et 8 : bolus de Solumedrol suivi d'un relai per os
- ✓ Si échec à J3 : appliquer le traitement avec score supérieur à 8

Score supérieur à 8 : Ig IV + Corticoïde

VII.3.1.2.2. Selon le nombre de plaquettes (31)

Plaquette inférieur à 20 G/l :

- prédnisone à dose dégressive +/- anti-D en IV +/- IV Ig
Ou
- Dexamethasone
 - ✓ Durée du traitement: 3 à 12 mois
 - ✓ Si augmente au chiffre initial : abstention thérapeutique en dehors des circonstances spéciales et observation.

VII.3.1.3. Traitement d'entretien

Prednisone à dose dégressive

VII.3.1.4 Traitement des formes réfractaires(28)

Corticorésistance d'emblée : traitement de deuxième ligne :

- Splénectomie d'emblée
- dapsone
- immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine)
- rituximab

Corticodépendance : Echec du traitement médical : traitement de troisième ligne

- Splénectomie
- AntiCD20 : Rituximab
- Agoniste de la TPO : thrombopoïétine

VII.4. Résultats (24)

L'ascension plaquettaire est attendu à partir du 3^{ème} et 4^{ème} jour et maximale après 7 à 15 jours de traitement avec les traitements de première ligne :

- Le taux de rémission complète est de 10 à 30%.
- 60% environ des patients passent à la phase chronique.

L'ascension plaquettaire survient rapidement, débute en per opératoire dès ligature du pédicule splénique et culmine entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour :

- 60 à 80% des malades répondent à la splénectomie.
- Dans 30% des cas, la thrombopénie persiste après splénectomie ou récidive à l'occasion d'une infection virale ou vaccination.

Le taux de plaquettes revient à des valeurs de base dans les deux semaines après l'arrêt du traitement à l'eltrombopag. Il peut donc être considéré comme un traitement efficace de la thrombopénie dans le PTI chronique. Les patients recevant la molécule active ont moins de saignements.

VII.5. Evolution et pronostic (27)

Le PTI est considéré comme une affection bénigne, malgré la sévérité de la thrombopénie. Le risque hémorragique n'est pas corrélé de façon précise au chiffre de plaquettes mais il est important au dessus de 20 G/L. Les facteurs de gravité sont l'importance du syndrome hémorragique et sa localisation.

Une rechute peut survenir, habituellement dans les 5 ans qui suivent la rémission, que le malade soit en rémission complète ou incomplète. Son incidence est évaluée à 5 à 10% des malades en rémission complète.

La mortalité globale du PTI reste faible (< 1,5 % des patients) mais augmente considérablement avec l'âge.

DEUXIEME PARTIE

NOTRE ETUDE

Deuxième partie : Notre étude

I. METHODES

I.1. PATIENTS

I.1.1. Critères d'inclusion

Cette étude inclus tous les patients quelque soit l'âge et le sexe, dont le PTI constitue le diagnostic de sortie. Ce sont des malades hospitalisés dans ce même service pendant cette période. Les dossiers ont été dépouillés un à un et on a classé ce qui sont complets et exploitables.

I.1.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude les malades étiquetés PTI dont le dossier est incomplet ou inexploitable, le PTI en cours d'exploitation ou une étiologie probable suspectée.

I.2. CADRE DE L'ETUDE

Cette étude a été menée dans une unité de soins de formation et de recherche en médecine interne : Pavillon Spécial B au CHU/JRB Antananarivo. C'est un service de médecine payant dans ce centre.

I.3. TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et transversale d'une période de six ans de juin 2004 à Juin 2010, chez les patients atteints de PTI hospitalisés dans cette unité. Nos données étaient recueillies à partir du dépouillement de leurs dossiers.

I.4. PARAMETRES ETUDES

I.4.1. Les paramètres démographiques

- Le sexe
- L'âge

I.4.2. Les paramètres cliniques

- Les circonstances de découverte
- Les signes cliniques à l'entrée : signes hémorragiques et autres
- Paramètres hémodynamiques

I.4.3. Les paramètres biologiques

- Les comptes plaquettaires
- Le taux d'hémoglobine
- Le taux des anticorps antiplaquettes
- Le statut sérologique au VHC, VHB et VIH
- Le résultat du medullogramme

I.4.4. Le score hémorragique

C'est un paramètre clinico-biologique qui se calcule à partir des signes hémorragiques décelés à l'examen physique des malades : leur intensité ajouté au taux d'hémoglobine. Il peut aller de 0 à 60 (tableau 1).

I.4.5. Les traitements reçus par chaque malade**I.4.6. L'évolution après traitement**

II. RESULTATS

Durant cette étude, 1735 patients étaient hospitalisés dans le service et 10 patients présentaient le purpura thrombopénique sur cette période de six ans de juin 2004 au juin 2010.

Sept parmi les dix ont été recruté lors du dépouillement des dossiers. Un patient était VIH positif et l'autre était atteint d'un cancer. Le dossier du troisième patient exclu était incomplet.

Il s'agit de 4 femmes et 3 hommes, soit un sex- ratio (H/F) de 0,75, âgés de 40 ans à 64 ans avec une moyenne de 51 ans.

Ci-après les graphes montrant les différents paramètres étudiés dans notre étude.

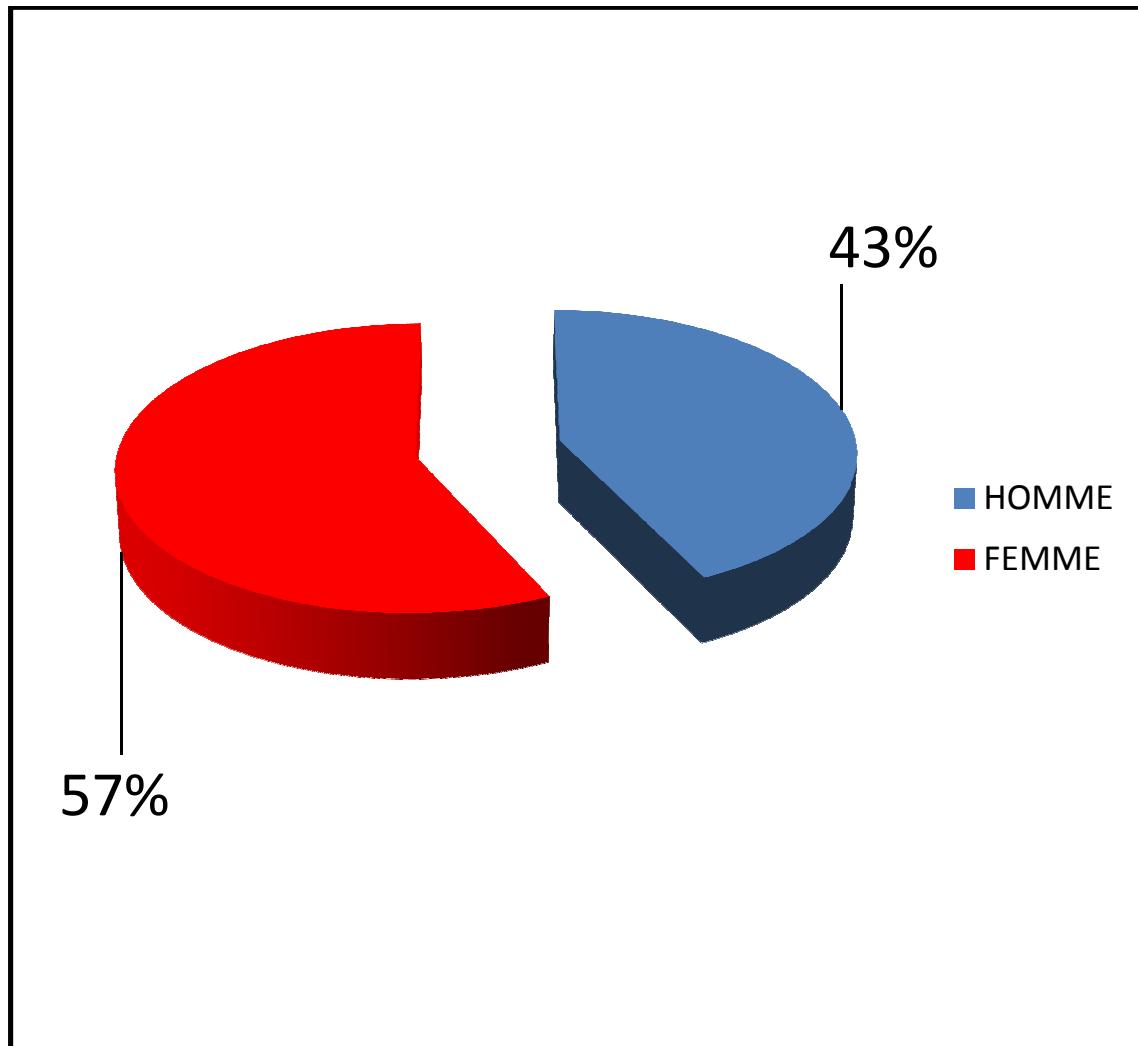


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

Cette figure montre qu'il existe 4 femmes et 3 hommes dans les patients recrutés donnant ainsi un sex-ratio H/F est de 0,75.

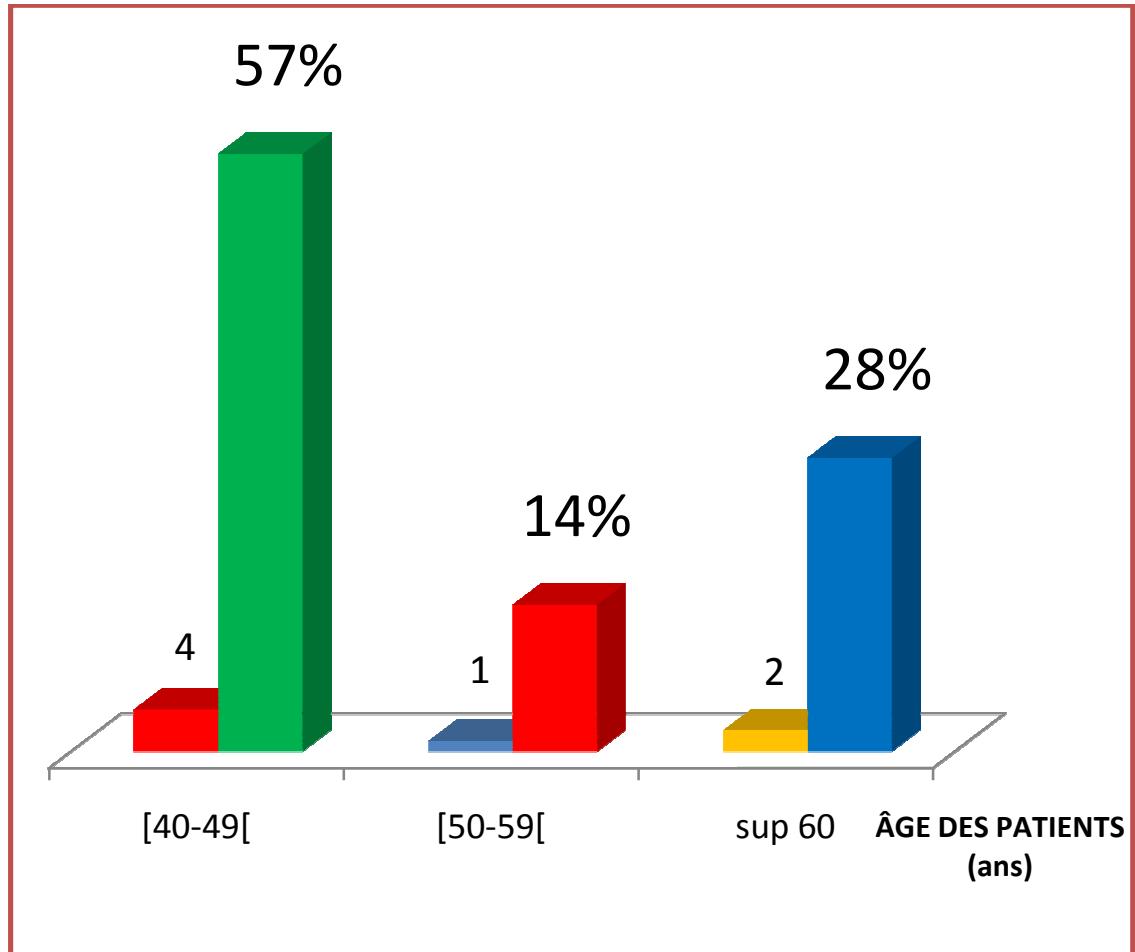


Figure 3 : Répartition selon l'âge

Les 57% des patients ont un âge de 40 à 49 ans, 14 % entre 50 à 59 ans et 28% supérieur à 60 ans.

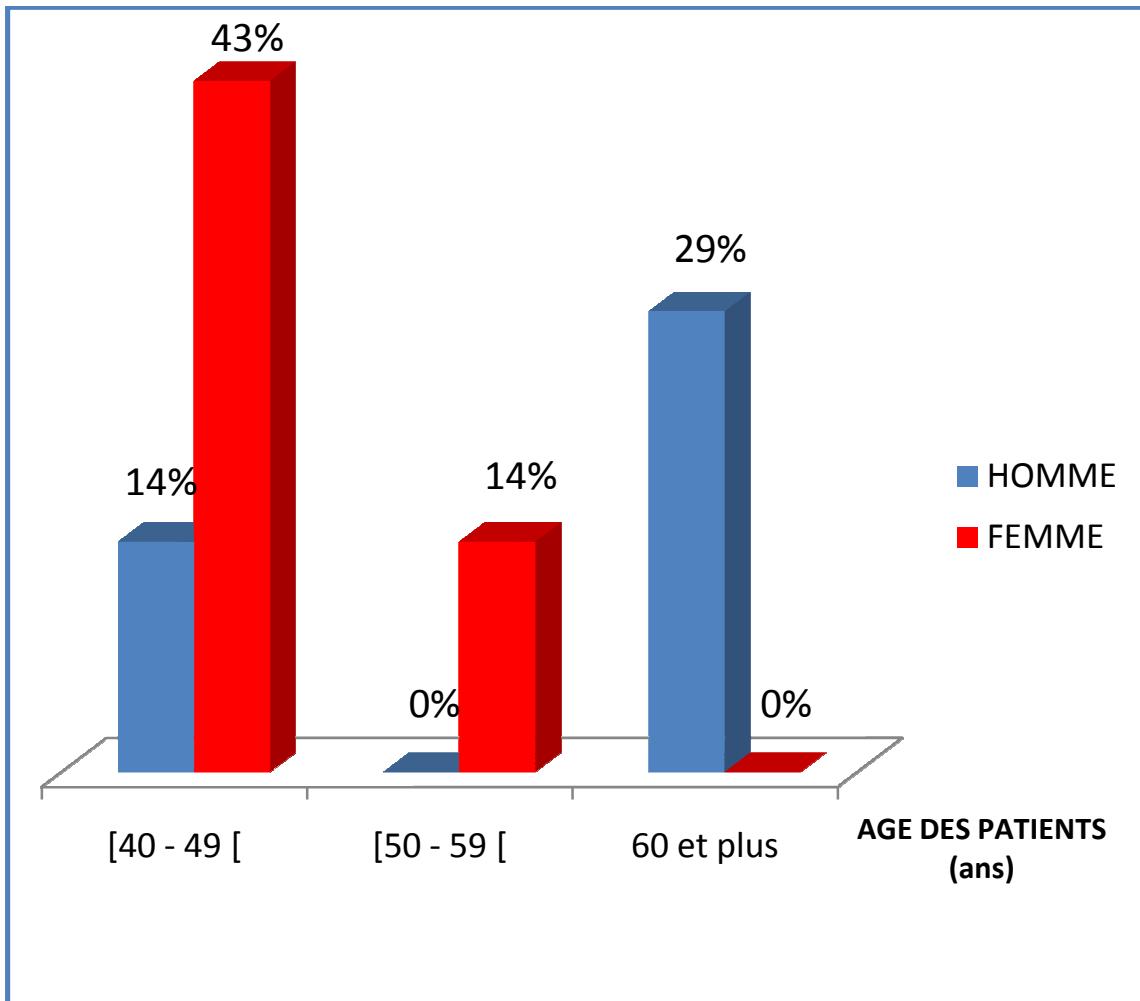


Figure 4 : Répartition selon l'âge et le sexe

Selon cette figure, entre 40 et 59 ans il y a une prédominance féminine puis il y a une inversion après l'âge de 60 ans ($p<0,083$).

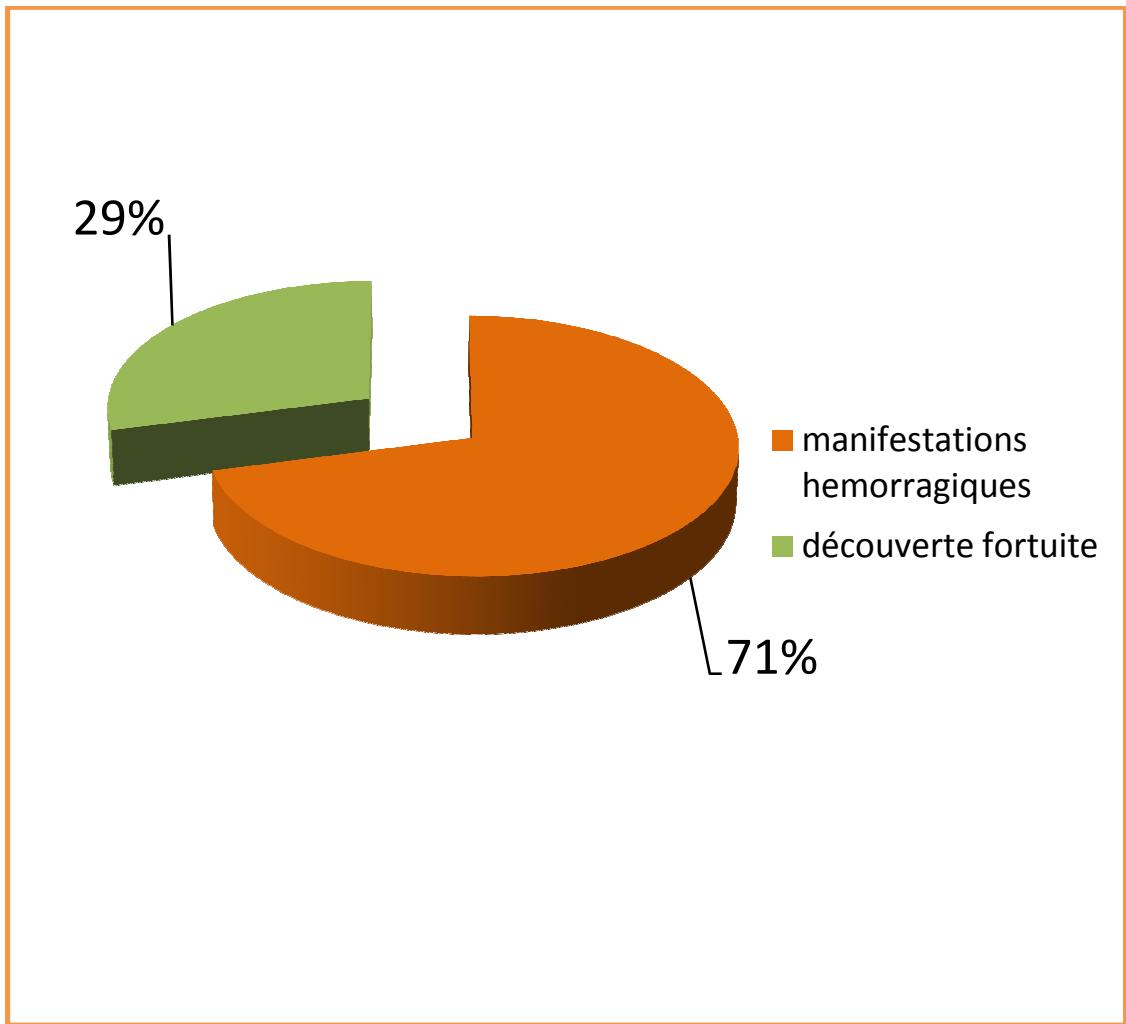


Figure 5 : Répartition selon les circonstances de découverte

Les manifestations hémorragiques représentent 71% du mode de découverte de la maladie dans notre étude. Vingt neuf pour cent des malades sont découverts fortuitement.

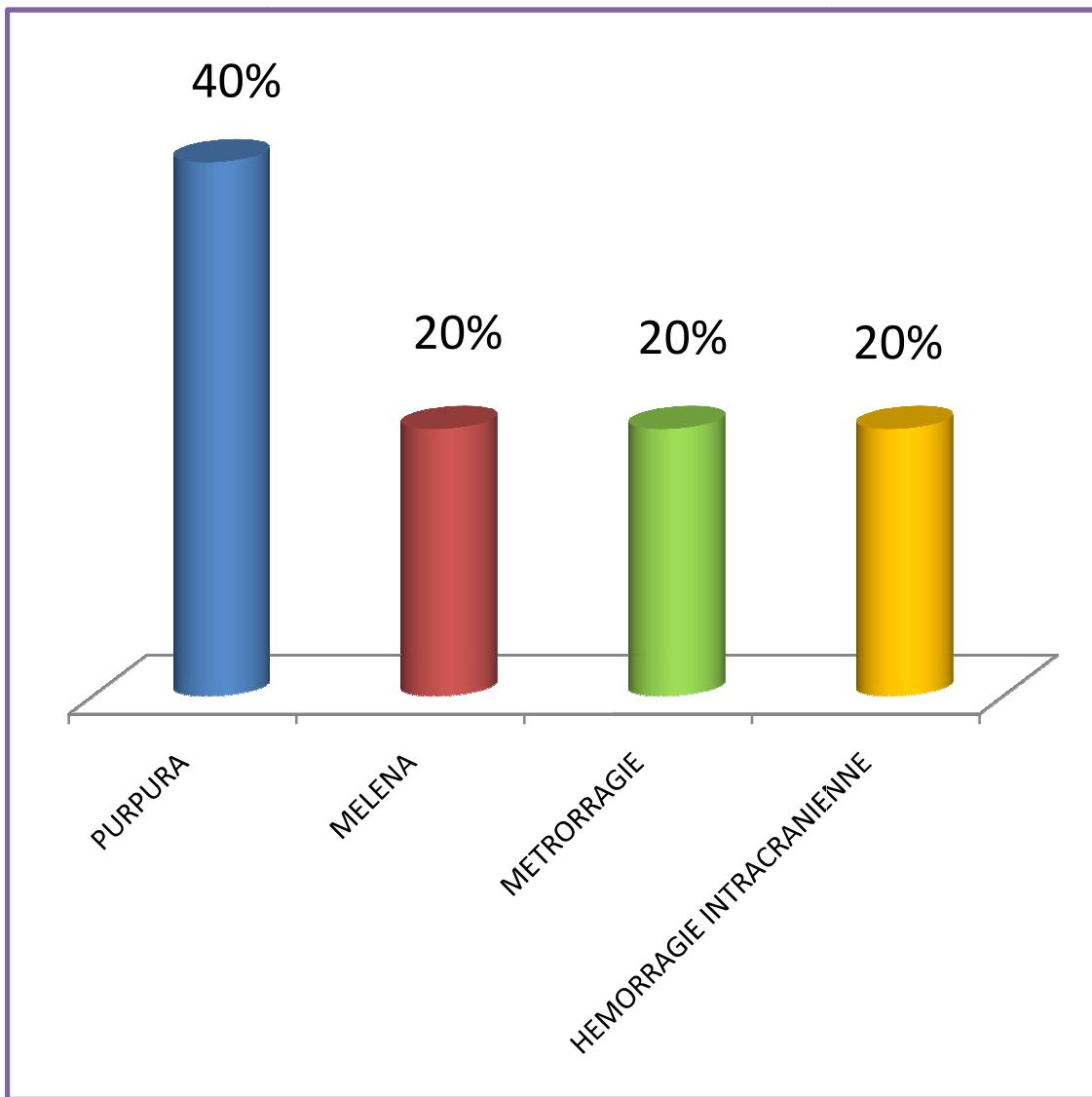


Figure 6 : Répartition selon les manifestations hémorragiques à l'entrée

L'hémorragie cutanée constitue 40% des motifs d'entrée des malades. Par contre, d'autres manifestations hémorragiques ont été vu : méléna, métrorragie, hémorragie intracrânienne.

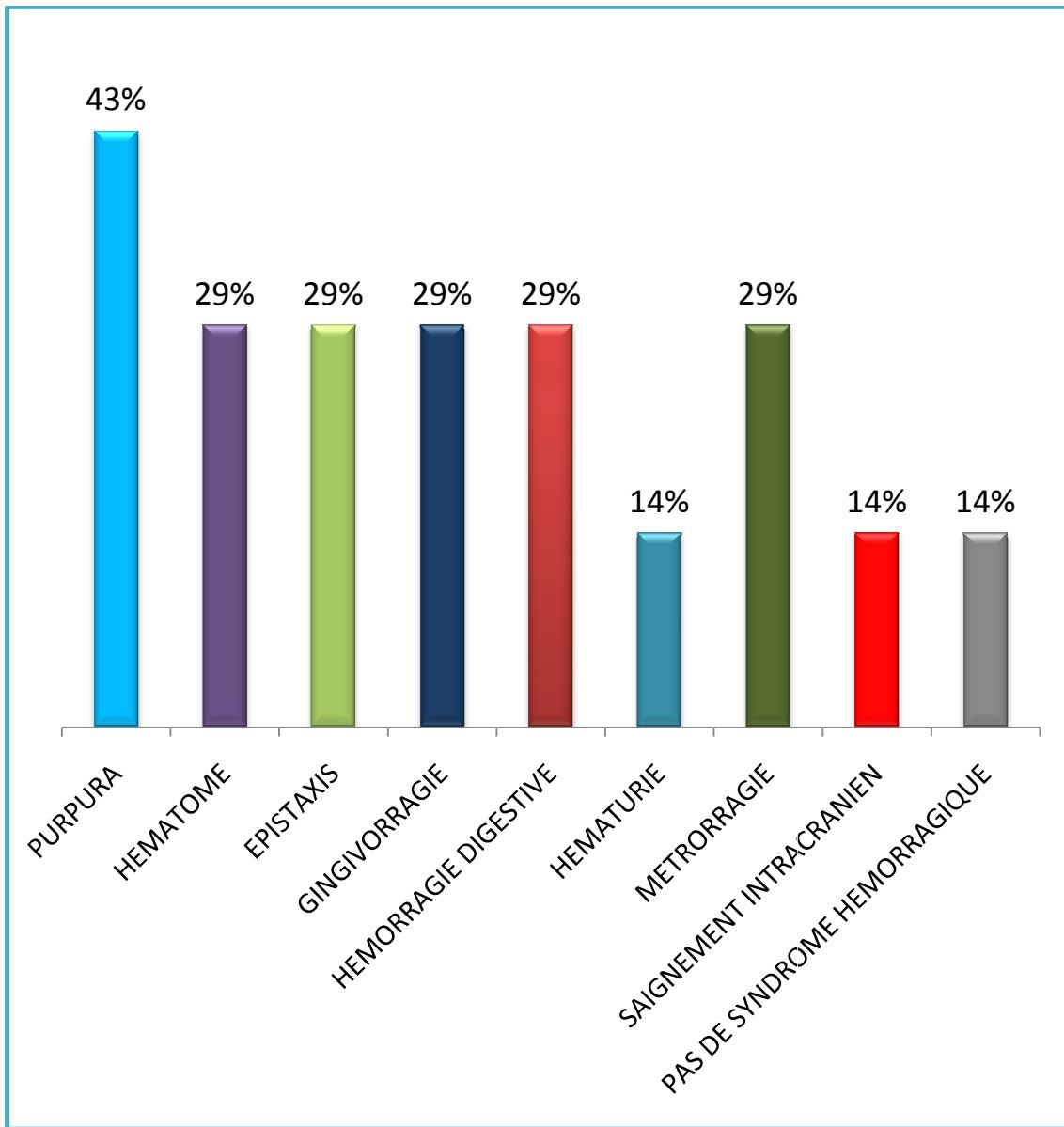


Figure 7 : Répartition selon les manifestations hémorragiques observées durant leur hospitalisation

Pendant leur hospitalisation, d'autres manifestations hémorragiques ont été détectées en plus de ce qu'on a déjà vu à l'admission: épistaxis, gingivorragie, hémorragie digestive.

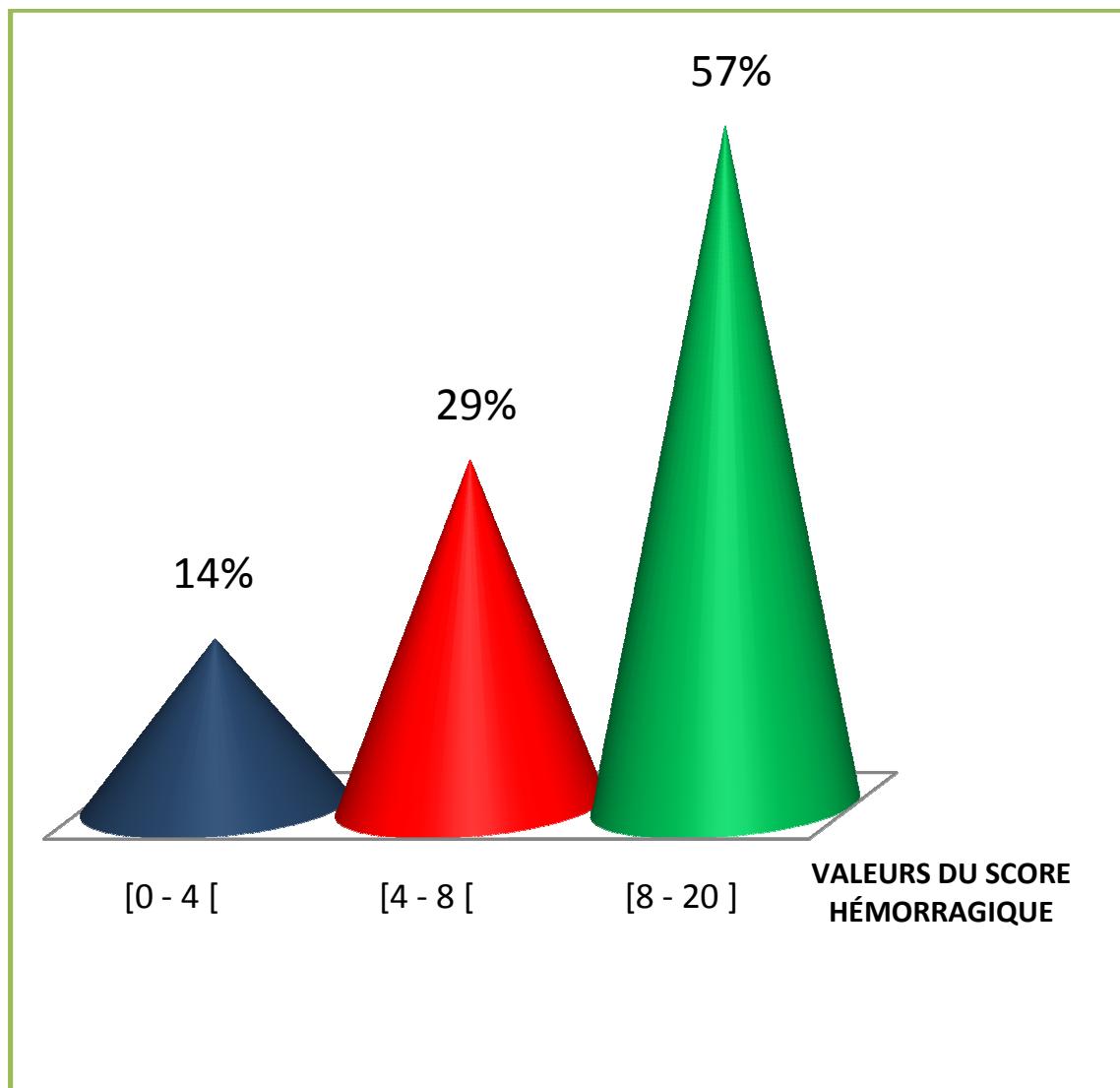


Figure 8 : Répartition selon le score hémorragique

Les valeurs du score hémorragique dans notre série varient de 0 à 20 avec 14% de 0 à 3, 29% de 4 à 7 et enfin 57% de 8 à 20.

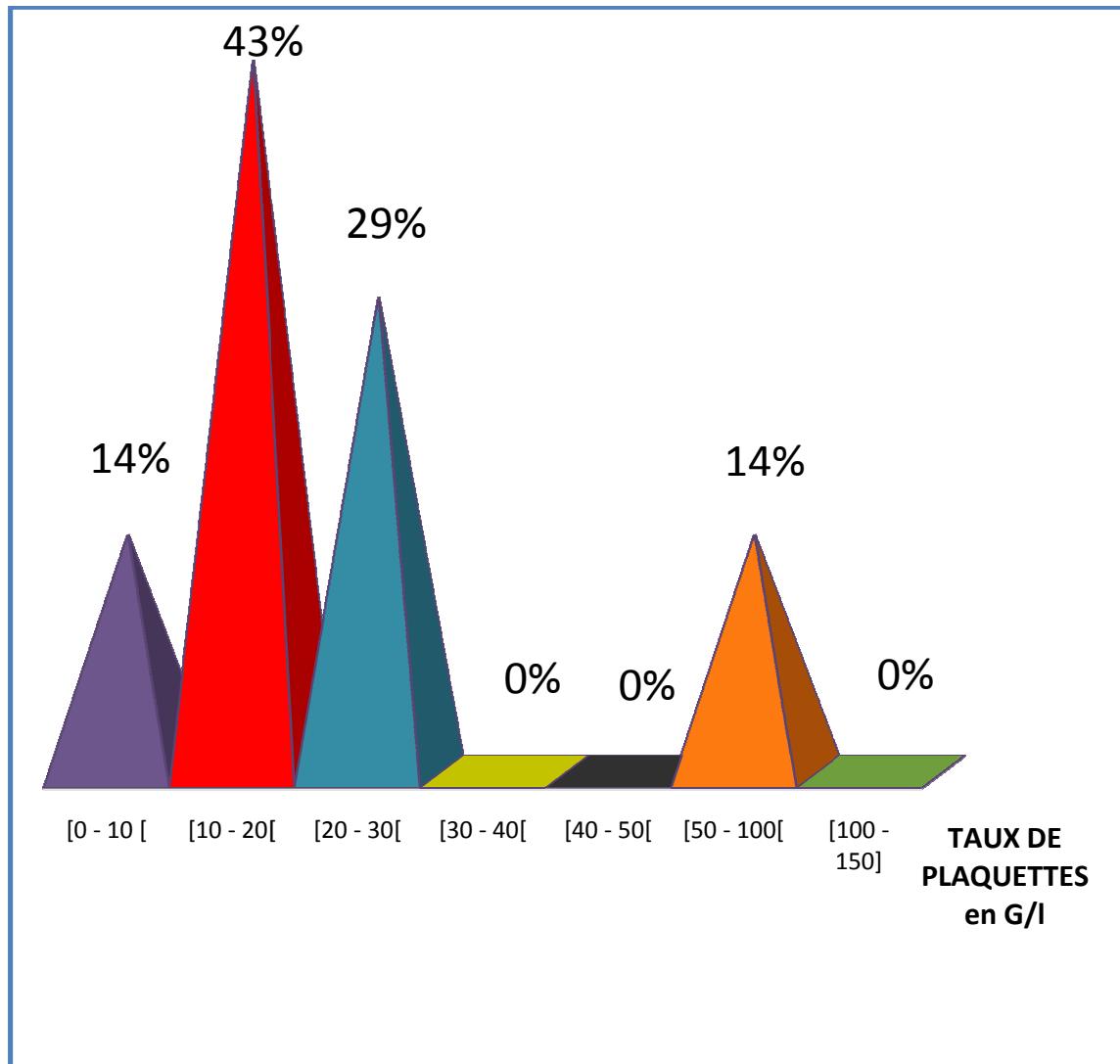


Figure 9 : La répartition des taux de plaquette des malades à l'entrée

Au diagnostic, 43% des patients ont un taux de plaquette de 10 à 19 G/l, 29 % ont un taux de 20 à 29, 14 % chacun pour ceux de 0 à 9 et 50 à 100.

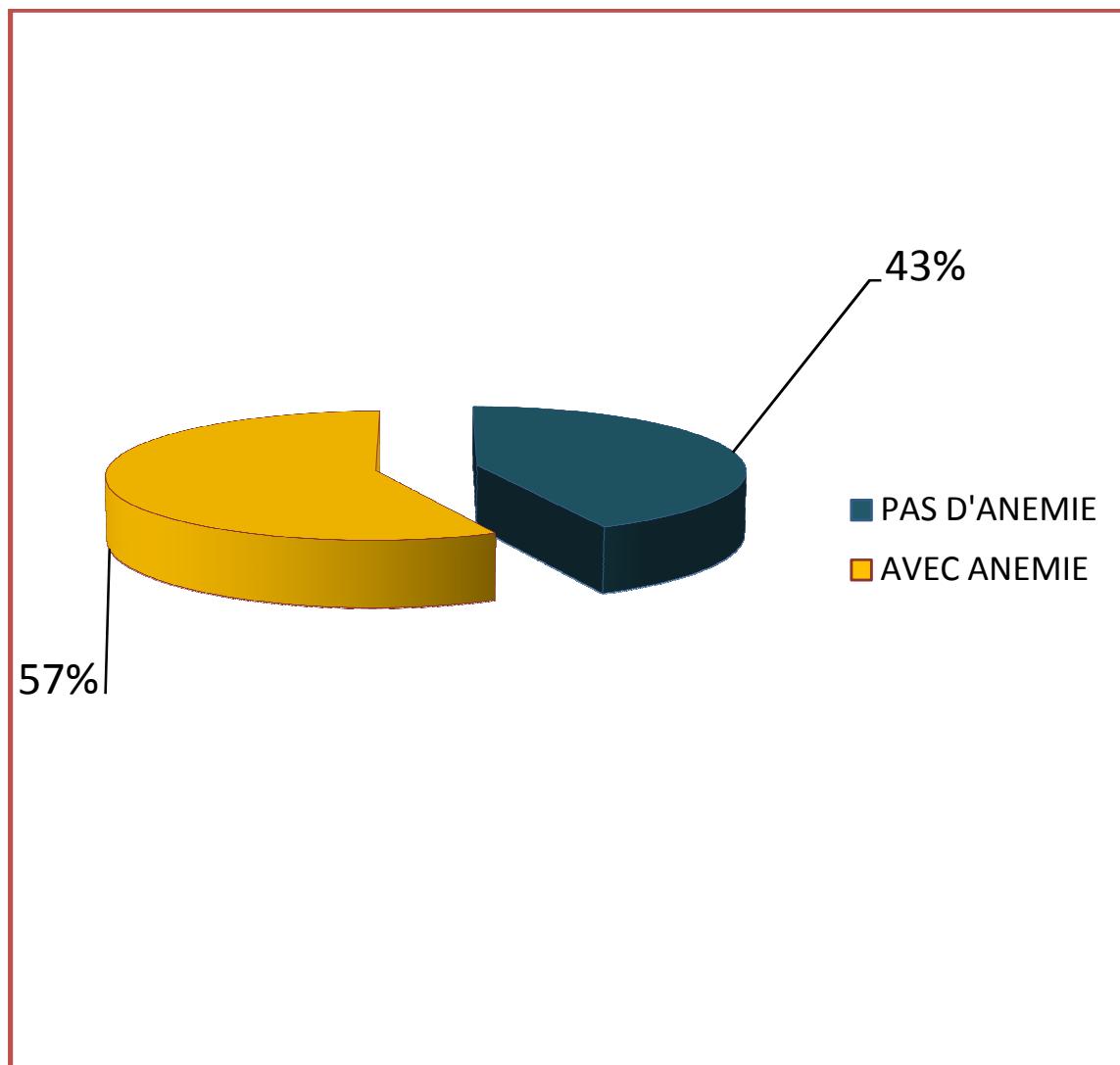


Figure 10 : Répartition des malades selon la présence ou non d'anémie

Parmi les 7 recrutés, 57 % ont présenté une anémie aigüe associée à la maladie et 43 % ne présente pas.

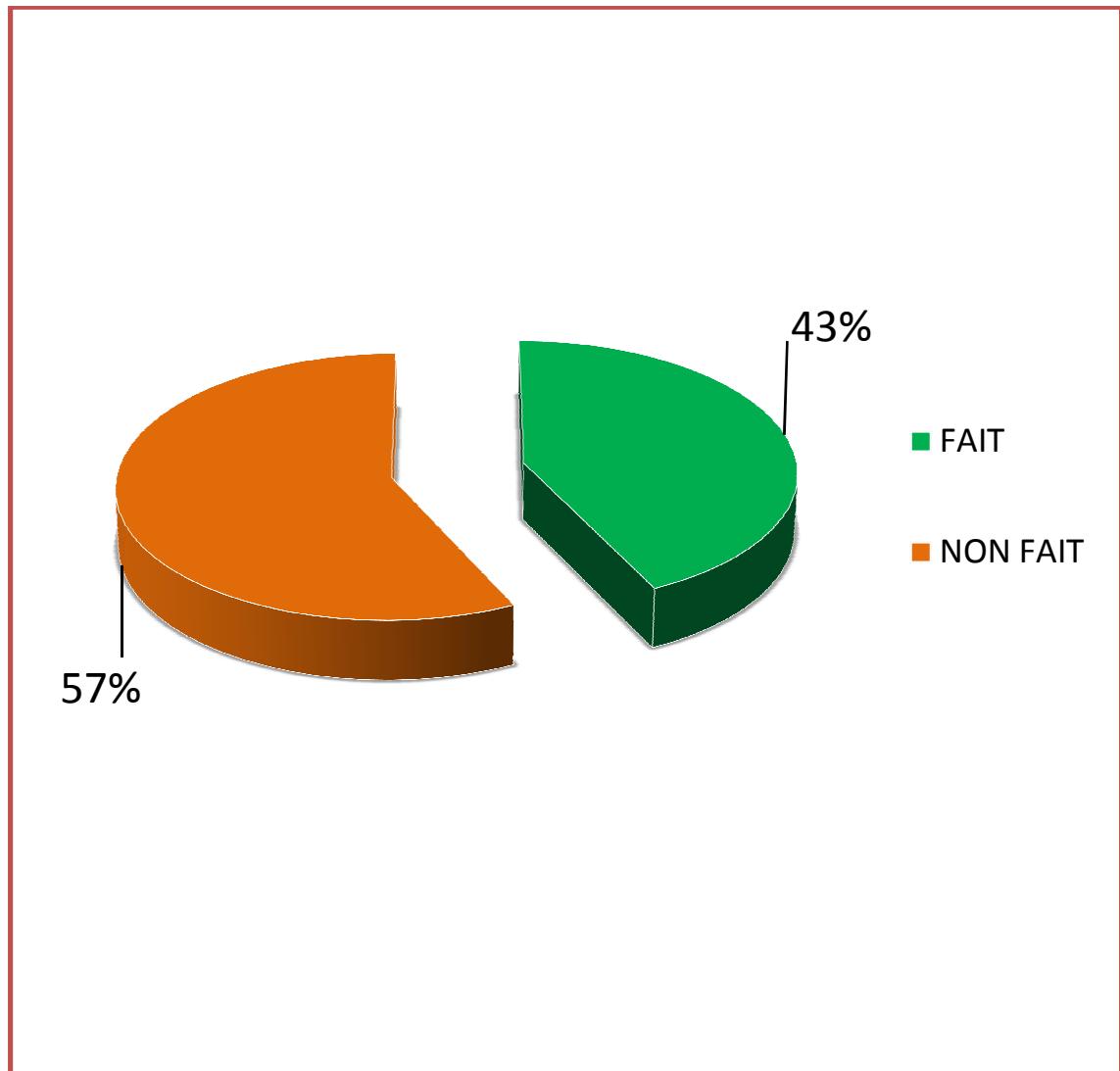


Figure 11 : Répartition des malades qui ont pu effectuer le dosage des anticorps antiplaquettes

Le dosage des anticorps antiplaquettes ont été effectué sur 43% des malades.

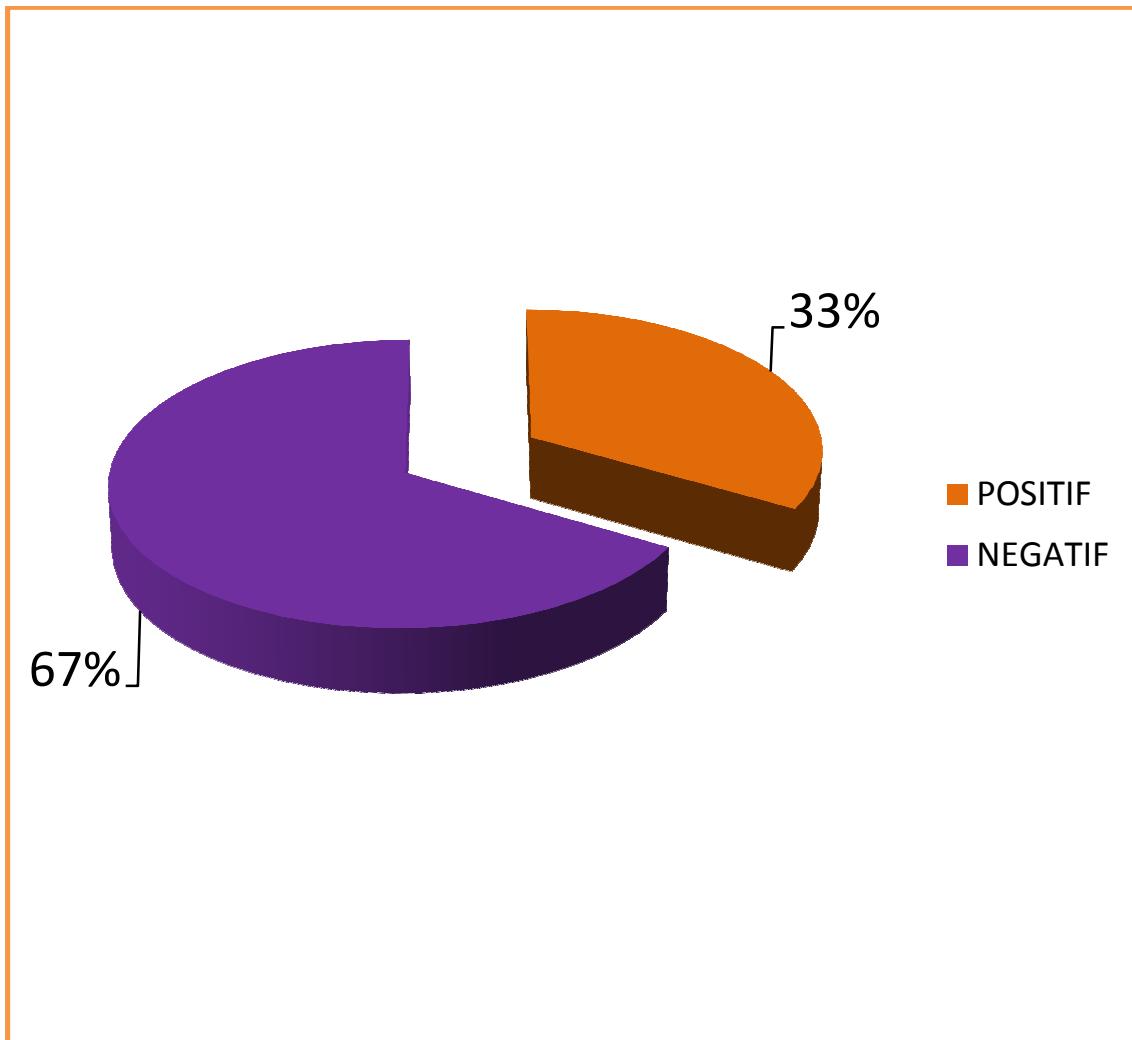


Figure 12 : Répartition des malades selon le résultat du dosage des anticorps antiplaquettes

Parmi ce qui a effectué le dosage des anticorps antiplaquettes, 33 % sont revenus positif avec une prédominance des GP IIb/IIIa.

Concernant le statut sérologique des malades au VHB, VHC, VIH : tous les malades sont séronégatifs vérifiant les caractéristiques du PTI.

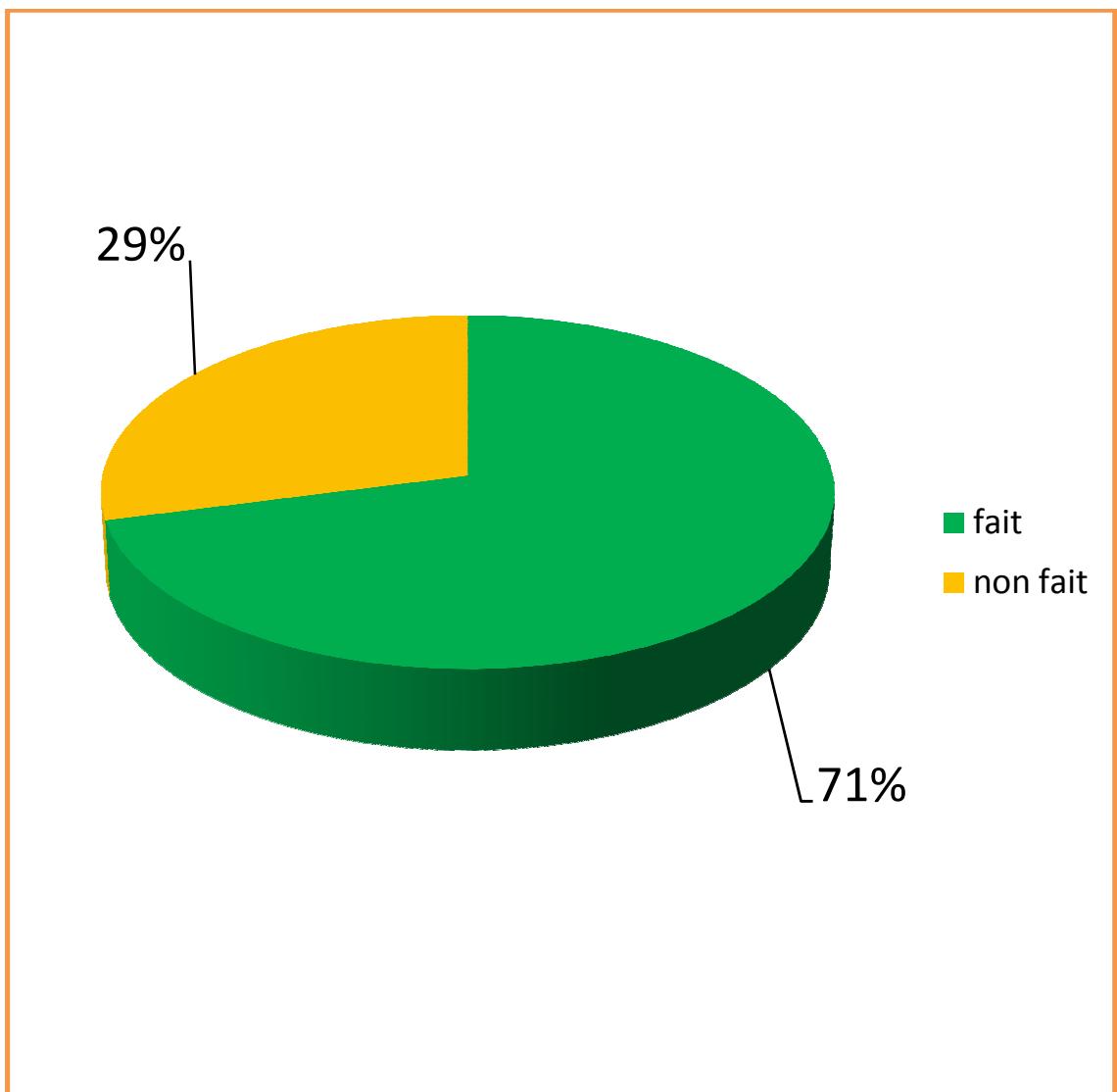


Figure 13 : Répartition des malades selon le médullogramme

Le médullogramme est un examen facultatif chez les patients atteints de PTI. Les conditions de son exécution sont déjà citées dans la première partie. Dans cette série, 71% ont pu l'effectué.

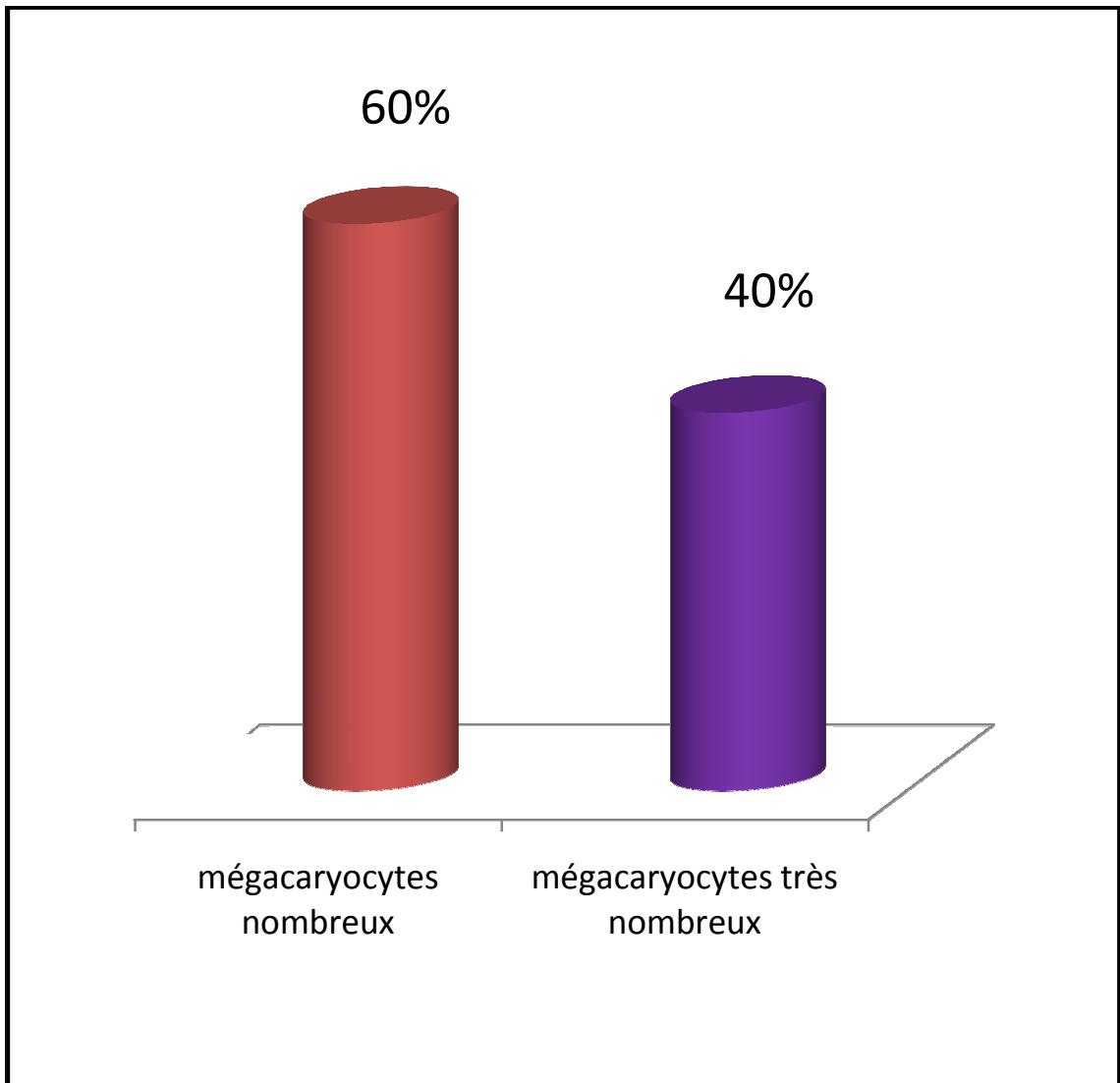


Figure 14 : Répartition des malades selon le résultat du médullogramme

Selon le résultat du médullogramme, 60% ont une moelle normale contre 40 % avec une moelle très riche.

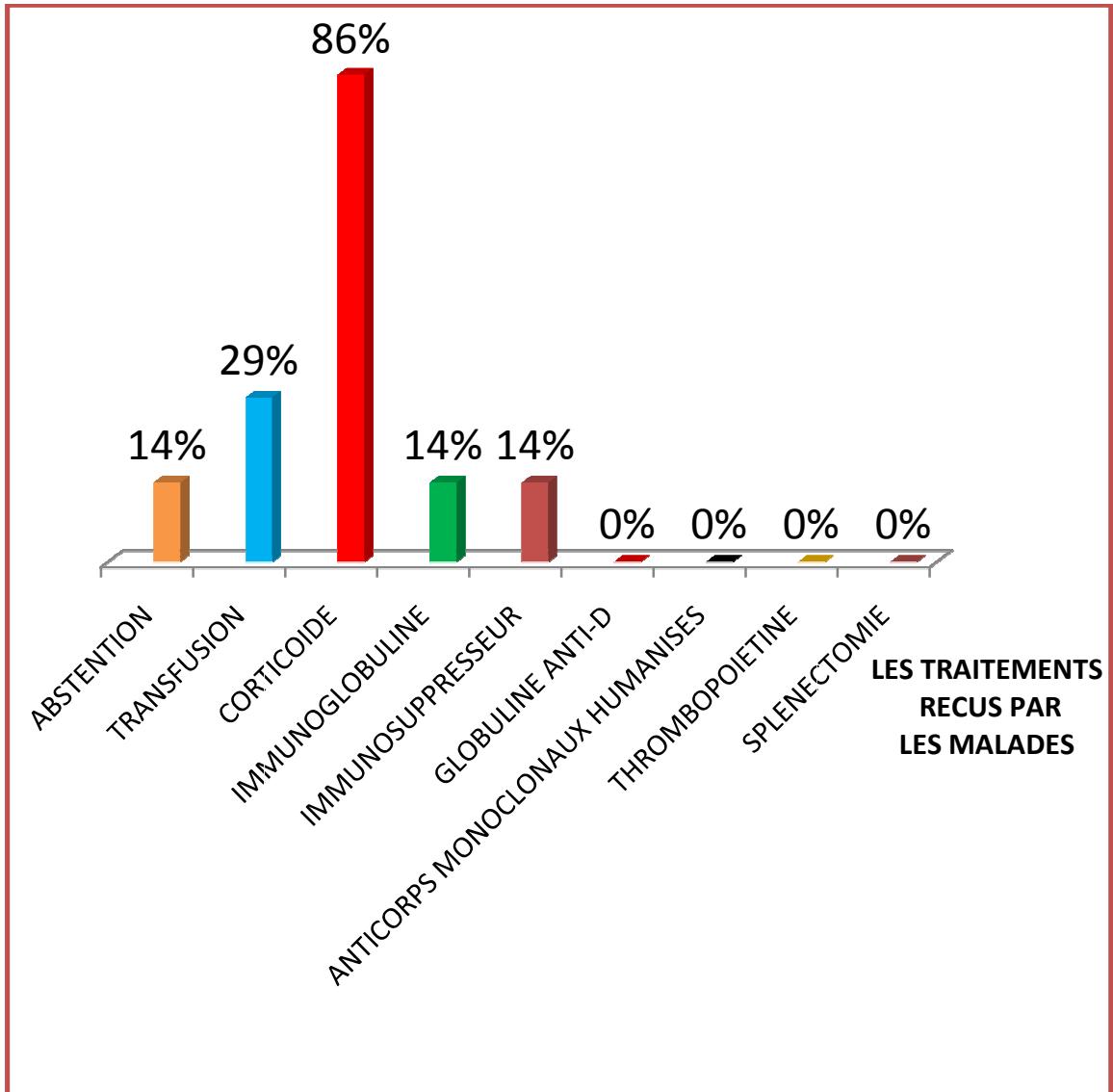


Figure 15 : Répartition des malades selon les traitements reçus

Parmi les traitements possibles du PTI, 86% des patients ont été traité par corticothérapie, 29 % ont reçu des transfusions sanguines soit du sang total soit du plasma frais congelé. Un de nos patients a bénéficié de l'Ig en IV, un de l'immunosuppresseur (ENDOXAN), et un malade a fait l'objet d'une observation : abstention thérapeutique.

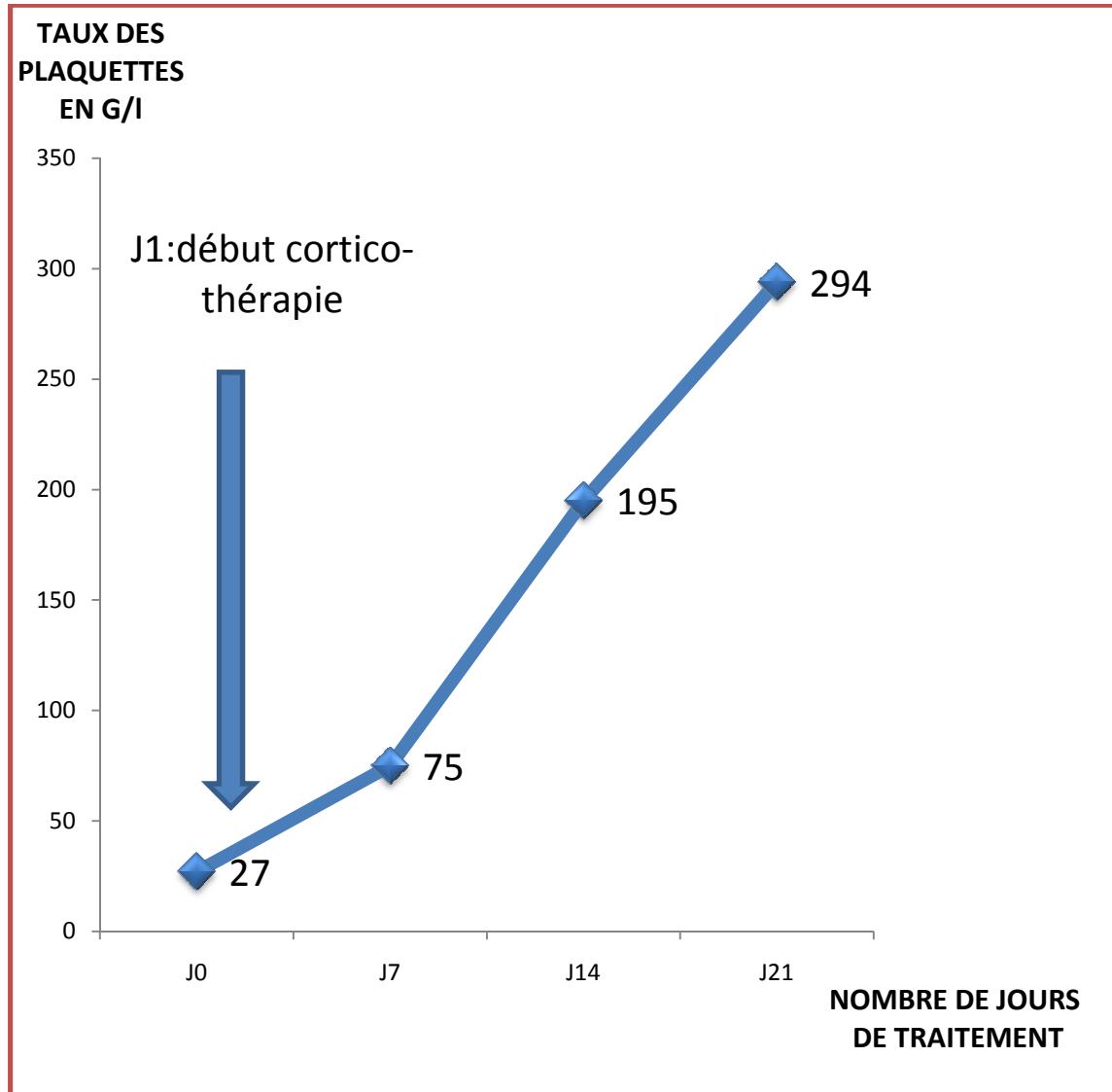


Figure 16 : Représentation graphique de la moyenne du taux des plaquettes pour les malades M2, M4, M5 et M6 classés « CORTICOSENSIBLES » après la première ligne de traitement.

Sur les 7 malades recrutés, on a constaté une augmentation du taux des plaquettes chez 4 patients après la première ligne de traitement.

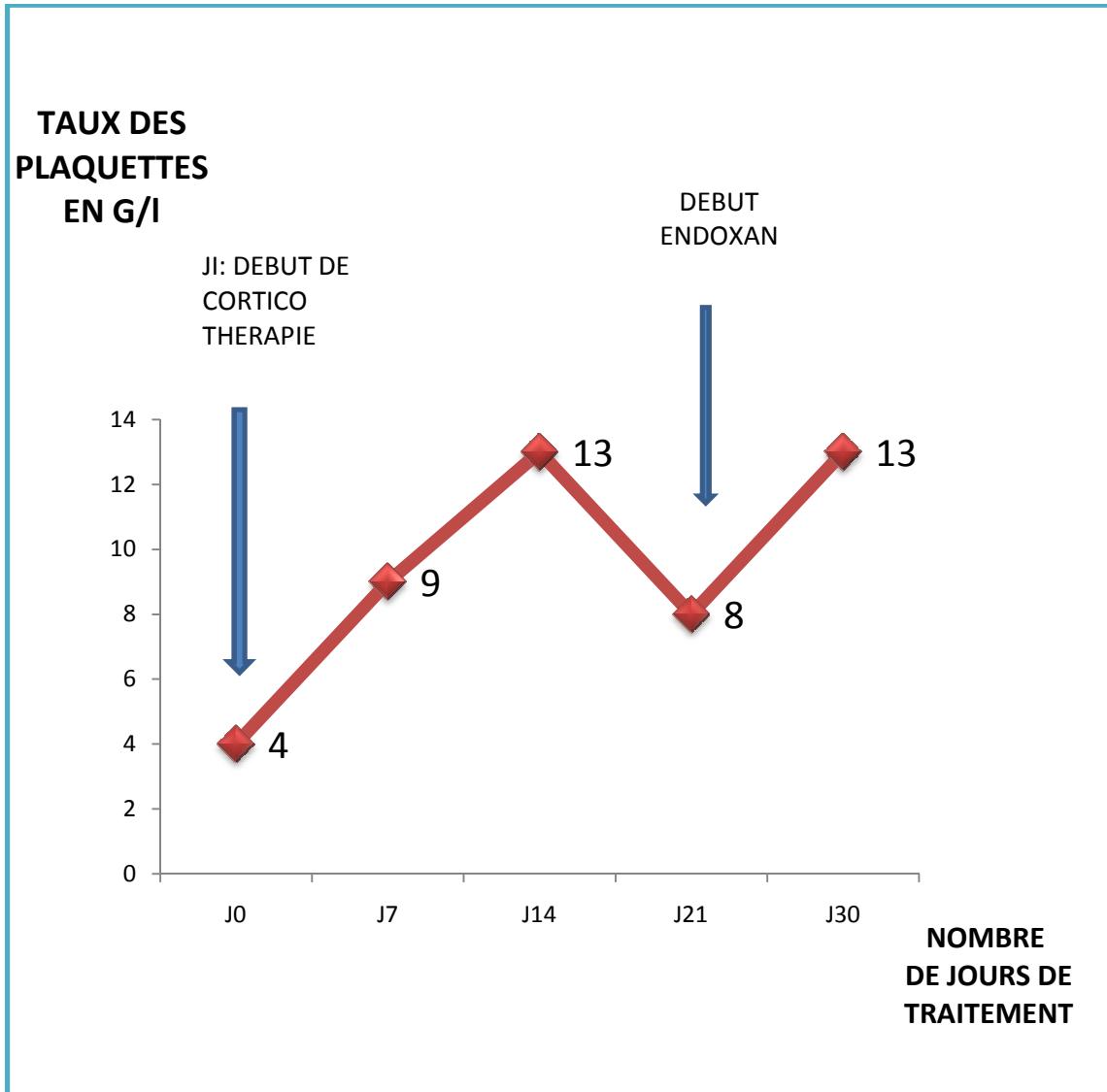


Figure 17 : Représentation graphique de l'évolution du taux des plaquettes de M3 après la première ligne de traitement.

Chez ce patient, même après une corticothérapie à dose adéquate pendant trois semaines, le taux des plaquettes reste toujours inférieur à 13 G/l.

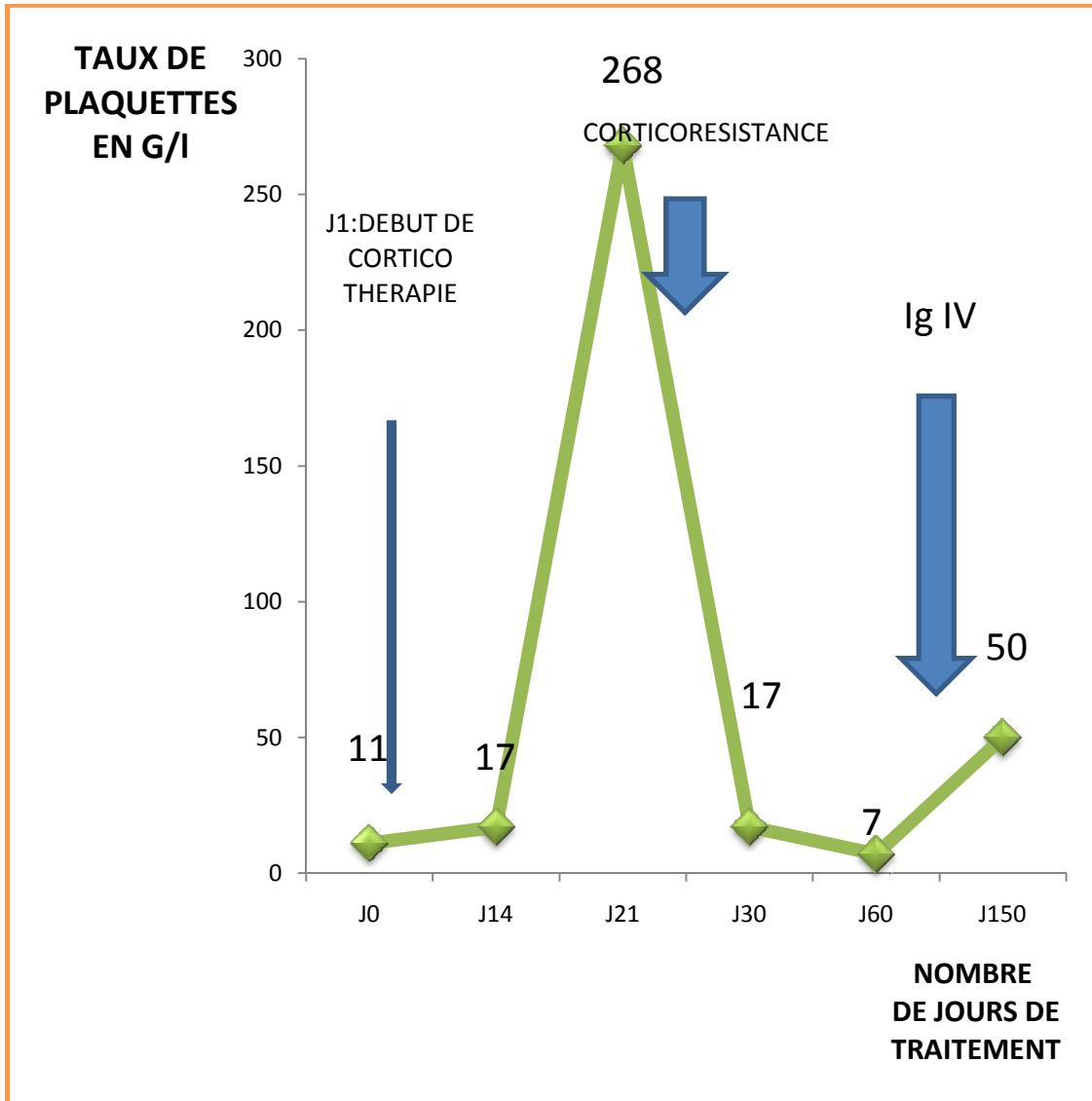


Figure18 : Représentation graphique de l'évolution du taux des plaquettes de M7 après la première ligne de traitement.

Ce malade a bien répondu à la corticothérapie à la première cure mais dès qu'on diminue la dose, le taux des plaquettes chute aussi. Ce phénomène se répétait à la fin de chaque cure, d'où le recours à l'Ig en IV.

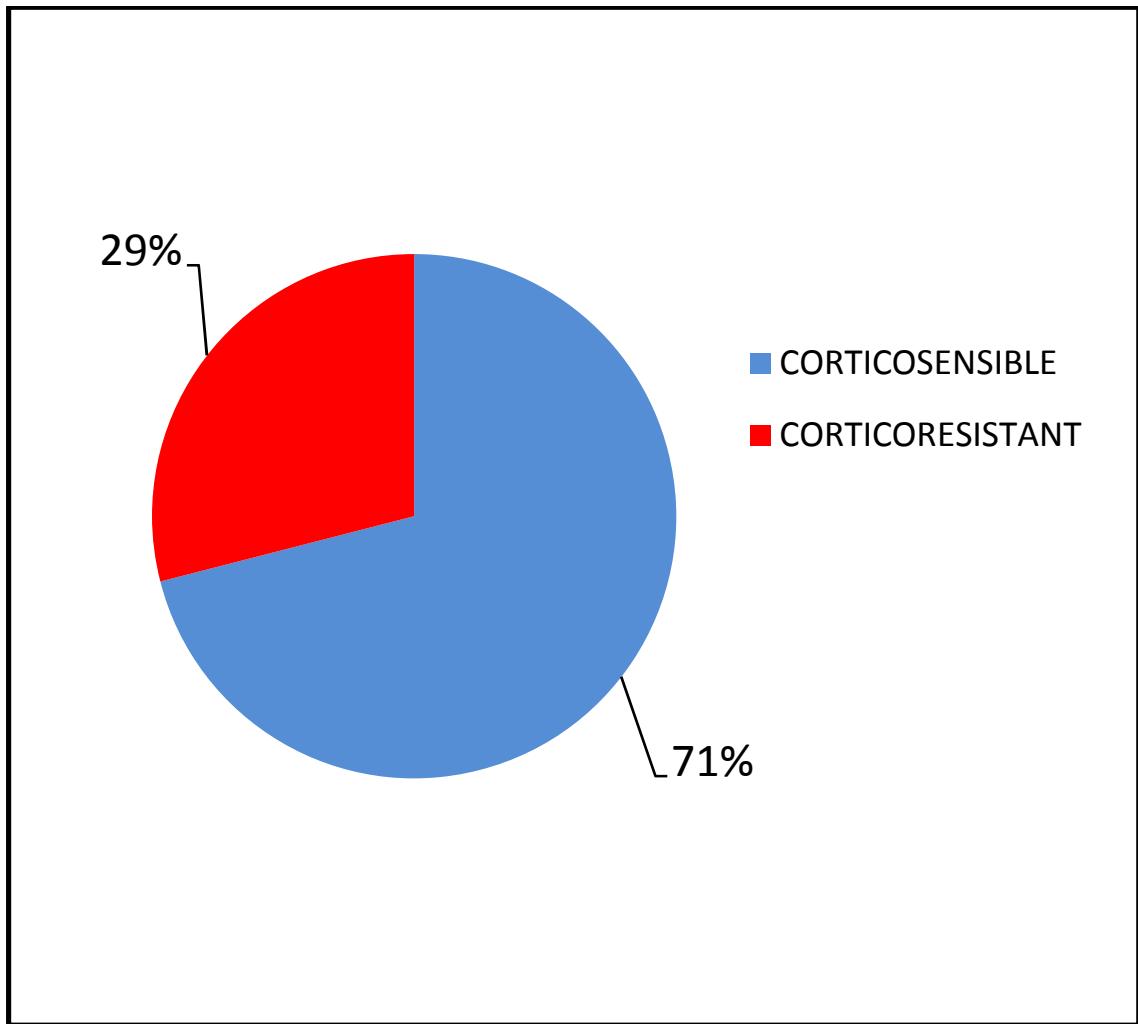


Figure 19 : Répartition des malades selon leur mode d'évolution après la première ligne de traitement

Evolution à long terme : Le délai moyen de suivi est de 15,14 mois allant de 6 mois à 54 mois. 4 patients (57%) sont perdus de vue ; une rechute est survenue au 24^{ème} mois de diagnostic chez un malade qui était corticosensible initialement et dont la 2^{ème} cure de corticothérapie a été efficace.

Aucune maladie autoimmune n'a été diagnostiquée au cours du suivi dans cette série.

TROISIEME PARTIE
DISCUSSION ET SUGGESTIONS

Troisième partie : Discussion et suggestions

I. DISCUSSION

Le PTI est une maladie hématologique qui atteint un élément figuré du sang : plaquette. Il se manifeste surtout par des signes hémorragiques qui peuvent être cutanéo-muqueux, digestif, urinaire ou intracrânien. La fréquence d'apparition de cette maladie est variable. Dans cette série étudiée sur les 1735 malades hospitalisés dans ce service pendant 6 ans, il n'y a que 7 seulement qui ont été diagnostiqués PTI. Pourtant cette étude mérite d'être menée car malgré les limites rencontrées, le PTI peut être fatal par sa gravité.

En plus, une étude effectuée par Andriamandamina Razafimandimby H. en 1999 concernant le PTI chez l'enfant a incité une nouvelle recherche chez l'adulte afin d'en déterminer les caractéristiques de cette maladie. Durant son étude, elle a soulevé que chez l'enfant cette maladie reste bénigne, le taux de mortalité et de morbidité est nulle, le pronostic est bon malgré la sévérité de la thrombopénie inférieure à 20 G/l. Cette étude a montré aussi que cette maladie évolue toujours de façon aiguë avec un taux de réponse à la corticothérapie très élevé (32).

En effet, cette étude est limitée par son caractère rétrospectif et monocentrique et par la taille restreinte de la population étudiée. La faible taille de notre série répertoriée sur une période de six ans confirme la rareté de cette maladie, mais un sous diagnostic est possible car la plupart des malgaches ne viennent à l'hôpital que si les manifestations sont graves et menaçantes et cette maladie est peu connue des médecins de ville et surtout ceux répartis dans les brousses. En effet, cette maladie n'est pas enseignée aux deux Facultés de Médecine existant à Madagascar.

Toutefois, les intérêts de cette étude sont multiples :

- Intérêts scientifiques : étant donné qu'il s'agit de la première description du PTI chez l'adulte menée au CHU d'Antananarivo. Sur le plan international, des avancées notables ont été réalisées tant sur la physiopathologie que sur le plan thérapeutique de cette maladie.

- Il s'agit d'une cytopénie autoimmune fréquente à laquelle il faut penser devant une thrombopénie périphérique inexplicable.
- Il s'agit d'une maladie mortelle si elle est non diagnostiquée, notamment chez les sujets de plus de 60 ans.

I.1. Sur le plan démographique

La moyenne d'âge de cette série est en accord avec la littérature aux environs de la cinquantaine(33). Tandis que d'autres études analytiques concluent que l'âge de survenue est entre 20 et 40 ans (34) et 25 à 35 ans (35).

Par contre, on ne retrouve pas la nette prédominance féminine correspondant à cette moyenne d'âge.

Une étude danoise portant sur plus de 200 patients retrouve un sex-ratio respectif F/H de 2,1 chez les patients de moins de 60 ans et 1,3 F/H pour les plus de 60 ans (34).

I.2. Sur le plan clinique

La fréquence des manifestations hémorragiques ayant conduit au diagnostic est plus élevée dans cette série : 71% versus 55% dans une étude prospective portant sur 205 patients(33) et 65% dans une étude rétrospective sur 40 malades(36).

Ceci confirme le fait que les malades viennent à l'hôpital à l'occasion des manifestations hémorragiques et que peu de patients ont recours à un hémogramme pour dépister une anomalie hématologique expliquant la plus faible fréquence de la révélation fortuite. Cette série est caractérisée non seulement par la fréquence élevée des manifestations hémorragiques, mais également par la présence de manifestations engageant le pronostic vital : saignement digestif chez 29% et cérébroméningé chez 14% alors qu'aucune de ces manifestations n'a été répertoriée ni dans la série de Audia et al(35) ni dans celle de Aledort et al(36) tandis que d'autres références rapportent une fréquence ne dépassant pas 1%.

Il est admis qu'il existe une corrélation entre le chiffre de plaquettes et la présentation clinique. Dans notre série, 83% des malades avaient moins de 30G/ l, 14% seulement étaient à moins de 10 G versus 40% dans une série de 221 patients de Frederiksen et Schmidt (34) alors qu'aucune manifestation engageant le pronostic vital

n'a été observée dans ces études. Cela est en partie lié à la présence dans le sang, au cours du PTI, de précurseurs plaquettaires (plaquettes réticulées ou mégathrombocytes), cellules présentant une activité hémostatique plus importante qu'une plaquette mature (37) (38).

Le caractère rétrospectif et la faible taille de notre série limitent l'interprétation de cette tendance plus élevée aux saignements nécessitant une étude multicentrique et prospective incluant beaucoup plus de patients pour confirmer cette hypothèse.

De plus, pendant l'hospitalisation des malades, plusieurs manifestations hémorragiques ont été détectées : purpura 49% ; hématome, épistaxis, gingivorragie, métrorragie et hémorragie digestive ont été vu dans les mêmes proportions 29% chacune et enfin l'hématurie et le saignement intracrânien représentent 14% chacun.

I.3. Sur le plan biologique

Le chiffre moyen de plaquette au diagnostic est de 21G/l. L'intervalle 10 à 19 G/l constitue la tendance de la population étudiée avec une fréquence de 43 %. Cette moyenne retrouvée dans notre étude est sensiblement égale à celle de la littérature (1) (34).

Parmi ces patients inclus dans notre étude, 57% ont présenté une anémie aigue et 43% n'en ont pas. La recherche de l'anémie, reflet de la gravité des manifestations hémorragiques, est primordiale car la présence d'une déglobulisation et sa sévérité dicte le choix thérapeutique à mettre en route dans les plus brefs délais.

La recherche d'Ac antiplaquettes a été effectuée chez 3 patients. Chez deux malades, la recherche était positive avec présence d'Ac dirigé contre les GP IIb/IIIa. Pour le troisième patient, la recherche était négative. Le manque de spécificité de cette technique est connu. Sa positivité permet toutefois d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle. Toutefois, d'autres arguments dans ce cas sont à considérer : histoire familiale de thrombopénie ; amplitude de la remontée plaquettaire après traitement spécifique introduit pour un PTI; anomalies morphologiques; taille et la morphologie

des plaquettes évaluées sur un frottis soigneusement analysé. Ainsi, même chez des patients adultes, des diagnostics de PTI ont été portés de façon erronée, les patients bénéficiant à tort, et le plus souvent sans succès, de thérapeutiques inappropriées, voire dangereuses, telles que l'utilisation d'immunosuppresseurs voire la splénectomie (39). Chez le malade corticorésistant d'emblée, la recherche d'Ac antiplaquettes a été positive et il n'y a aucun argument en faveur d'une thrombopénie constitutionnelle.

Le myélogramme révèle une moelle de richesse normale dans 60% des cas et 40% ont une moelle hyperplasique en mégacaryocyte. Il a été pratiqué chez 5 patients sur les 7 recrutés au moment du diagnostic. Les dernières recommandations anglaises préconisent la réalisation de cet examen invasif lors d'une thrombopénie isolée, chez les patients de plus de 60 ans, ou en cas de non réponse aux thérapeutiques de première ligne, en cas de rechute ou avant splénectomie (40).

Cependant, certains auteurs préconisent tout de même sa réalisation dès l'âge de 40 ans (1).

I.4. Sur le score hémorragique

C'est un paramètre clinico-biologique, calculé à partir des signes hémorragiques présentés par les malades et leur association avec ou non une anémie aiguë. Dans la pratique courante, ce paramètre n'est pas calculé. Nous avons calculé ce score rétrospectivement dans cette série pour tous les patients afin d'évaluer la prise en charge selon les recommandations qui tiennent compte du score hémorragique dans les différentes indications.

I.5. Sur le plan thérapeutique

L'indication de traitement ne doit être posée qu'en cas de thrombopénie < 30 G/l. Le traitement doit être établi sur la sévérité du tableau clinique et non sur le chiffre de plaquettes. Le score hémorragique proposé par Khellaf et al, utilisé également dans notre étude doit encore être valide de manière prospective (39).

On considère un score ≤ 8 comme peu sévère : on peut alors proposer une corticothérapie seule, éventuellement sous forme de bolus de méthylprednisolone.

En cas de syndrome hémorragique sévère avec un score > 8, le traitement associe des bolus de méthylprednisolone à 15 mg/kg relayés par une corticothérapie orale, des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à 2 g/kg et des transfusions plaquettaires si nécessaire (33) (41).

Cinquante sept pour cent de nos patients avaient un score > 8 et devraient ainsi bénéficier de ce dernier schéma, mais du fait de son coût élevé, nous avons opté pour une corticothérapie per os dont l'effet est similaire à celui des bolus de méthylprednisolone(42).

Ainsi, utilisés chez 85,7 % de nos patients, à la dose de 1mg/kg par jour, ces bolus ont permis d'obtenir une réponse dans 85% des cas après deux semaines de traitement en moyenne. Ce taux de réponse élevé (85,7%) versus 54% pour Audia et al et 66% pour Godeau et Stasi(43) (44), est en partie lié au fait qu'il s'agit de PTI aigu pour la plupart des patients de cette série, ceci en tenant compte du nombre élevé (4/6 : 57%) des perdus de vue et du comportement des malades qui ne consultent que pour des raisons apparemment inquiétantes, en l'occurrence la réapparition des manifestations hémorragiques. Audia et al ont exclus les patients atteints de PTI aigu qui répondent souvent favorablement à la corticothérapie initiale et le nombre de perdu de vue est minime par la présence des sécurités sociales. Sachant que la majorité des patients évoluant vers un PTI chronique rechuteront dès l'arrêt de la corticothérapie, habituellement après trois ou quatre semaines.

Chez les deux malades suivis avec un recul de 38 et 54 mois, une seule rechute, corticosensible avec réponse complète, a été constatée. Ces résultats confirment donc que les corticoïdes doivent être donnés en première intention d'autant plus que le prix unitaire de l'Ig IV équivaut à 20 fois le salaire minimal des malgaches et une seule de nos patients a pu en bénéficier en deuxième ligne suite à une corticodépendance. Un patient corticorésistant d'emblée a bénéficié de six bolus de cyclophosphamide ce qui a donné une réponse complète avec une bonne tolérance.

La dapsone, peu onéreux et généralement bien toléré, possède un très bon taux de réponse, 42 % selon Audia et al et jusqu'à 60 % selon les autres équipes(33) et peut

être proposée en deuxième ligne en tenant compte des effets secondaires : anémie hémolytique avec ou sans déficit en G₆PD.

Toutefois, la splénectomie reste le traitement de référence après les thérapeutiques de première ligne (45).

Non indiquée dans cette série, cet acte invasif entraîne le plus souvent une forte morbidité voire de mortalité chez nous, puisque outre le coût élevé de cet acte, les mesures préventives sont rarement respectées du fait du coût élevé des vaccins. Khellaf et al ont évalué le coût de la prise en charge du PTI chronique en France (29), et ont constaté que le PTI chronique de l'adulte est une maladie coûteuse nécessitant une admission à l'hôpital dans près de 50 %. Le coût moyen par patient est supérieur à celui d'autres maladies chroniques telles que le diabète ou l'insuffisance cardiaque et est comparable à celui observé pour d'autres maladies auto-immunes traitées par biothérapies comme la polyarthrite rhumatoïde.

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à limiter le recours à l'hospitalisation et aux injections d'Ig IV est à encourager.

Dans notre série, il n'y a pas eu de signe d'intolérance tandis qu'une autre série a décelé que parmi 56 patients traités par l'immunoglobuline intraveineuse de marque Isiven (Istituto Sierovaccinogeno Italiano, Italie) fait état d'au moins un effet secondaire lié à l'administration d'Ig IV pour 36 % (20/56) des patients, indépendamment du type de pathologie et de la réponse clinique au traitement. Cependant, les patients ayant présenté un effet secondaire dès la première perfusion semblent plus à même de développer une intolérance aux Ig IV lors de nouvelles perfusions (46).

Pour ce qui est du PTI, une revue de la littérature fait état d'un taux d'effet secondaire de 12 % des patients et 4 % des perfusions avec différentes préparations d'immunoglobulines : Sandoglobuline (Sandoz, Bâle), Endobuline® (Baxter, Vienne), Ig Vena (Sclavo, Sienne), Venimmun (Behring, Marburg), Biaven (Pharma Biagini, Naples) (47).

Ces dernières années ont été marquées par une avancée dans la prise en charge du PTI dont l'utilisation du Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti- CD 20 en

deuxième ligne s'il y a contre indications à la splénectomie, ou en troisième ligne après la splénectomie.

Pour le rituximab, les données d'une méta-analyse rapportent des taux de réponse importants, de l'ordre de 62,5 %, que les patients soient ou non splénectomisés (48).

Une étude récente a également montré que le rituximab pouvait constituer une alternative à la splénectomie, avec une efficacité dans 60 % des cas, prolongée dans 40% à un an (49).

Plus récemment, les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine ont fait leur apparition et sont actuellement utilisés au cours des PTI chroniques et réfractaires à la splénectomie ou à d'autres lignes de traitement(33). En effet, outre la destruction immunologique des plaquettes par l'intermédiaire de la fixation sur leur membrane de complexes immuns ou d'allo- ou d'autoanticorps, il a été démontré qu'il n'y a pas d'augmentation compensatrice des taux de thrombopoïétine, cytokine stimulant la thrombopoïèse, malgré la sévère thrombopénie. Ces molécules seraient efficaces et bien tolérées, mais un recul suffisant est nécessaire pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de ces nouvelles thérapeutiques.

La réponse à l'eltrombopag n'est pas affectée par différents paramètres comme le taux de base des plaquettes, la prise concomitante des médicaments traitant PTI ou une splénectomie préexistante. Les résultats montrent que 59 % des patients recevant des molécules actives répondent au traitement. L'eltrombopag peut être donc considérer comme un traitement efficace de la thrombopénie dans le PTI chronique(30).

Finalement, dans notre étude, le taux de mortalité et de morbidité n'est pas mentionné car sur les 7 patients recrutés, aucun n'a perdu sa vie pendant notre suivi. Par contre, cette maladie constitue un facteur de morbidité. En effet, un de nos patients a eu une hémorragie méningée pendant sa maladie qui lui aurait été fatal si on n'a pas diagnostiqué son PTI à temps. Alors que dans un modèle prédictif à partir de 17 séries de la littérature, Cohen *et al.* soulignent la gravité probablement sousestimée de cette maladie : la mortalité à 5 ans serait de 2,2 % avant 40 ans, de 4 % de 40 à 60 ans et estimée à 47,8 % après 60 ans. Les événements hémorragiques fatals concerneraient

jusqu'à 12 % des patients selon les études, en cas de PTI réfractaire à la splénectomie avec un taux de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$: cette augmentation est multifactorielle mais les événements hémorragiques et les infections liées aux immunosuppresseurs sont plus fréquents (7).

II. SUGGESTIONS

Le but de notre étude est de décrire le profil clinico- biologique, thérapeutique et évolutif du PTI. Terminant cette recherche, nous voulons apporter quelques suggestions.

II.1. Pour la population générale, nous incitons la population générale à venir consulter dès la moindre anomalie constatée tel qu'un saignement qu'ils prétendent être minime mais qui peuvent menacer leur vie. Mais pour cela, les centres sanitaires devraient être accessibles, et disposant d'au moins du matériel pour réaliser un hémogramme afin de détecter toute anomalie, en l'occurrence une thrombopénie. Ceci permettrait de faire un diagnostic précoce et par la suite, faciliter le suivi des malades.

II.2. Sur le plan de la formation : nous suggérons la réalisation des séances de formation médicale continue concernant les maladies rares autoimmunes et inflammatoires car elles sont peu enseignées à la faculté de médecine et restent peu connues des médecins de ville et surtout ceux éparpillés dans tout Madagascar

II.3. Sur le plan de soin : une politique de prise en charge de ces maladies rares et chroniques tant sur le plan diagnostique que thérapeutique devrait être mise en place guidée par un protocole national de prise en charge avec la participation des médecins référents experts en ces maladies rares dont le PTI.

II.4. Sur le plan de la recherche : un centre de référence de ces maladies devrait être créé afin de coordonner les actions de recherche dont la réalisation d'études prospectives multicentriques à l'échelle nationale

II.5. Pour les dirigeants de l'Etat et les responsables de la santé en particulier, seule une population saine peut faire avancer son pays. Nous suggérons :

- La réalisation de Formation Continue pour tous les prestataires de la santé dans les formations sanitaires existantes à Madagascar non seulement concernant sur les maladies courantes mais aussi sur les maladies rares existantes chez nous comme le PTI,
- L'encouragement des médecins de brousse pour qu'ils aient la motivation et la capacité d'exercer aisément dans leur localité,
- La subvention sur le plan financier sur les médicaments et les analyses médicales afin que toute la population entière puisse avoir accès aux soins de qualité et une prise en charge adéquate de ces maladies rares dont le PTI.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le PTI de l'adulte est une maladie rare, parfois sévère se manifestant par des hémorragies dont les complications mettent en jeu le pronostic vital et justifient le recours à l'hospitalisation et à des traitements coûteux.

Cette étude rétrospective, la première menée sur les adultes à Madagascar, malgré son effectif restreint, a permis de dégager quelques particularités à confirmer par une étude prospective et multicentrique. Seules la moyenne d'âge et la prédominance féminine avant l'âge de 60 ans sont en accord avec la littérature. Les manifestations hémorragiques menaçant le pronostic vital sont plus fréquentes sans aucun décès toutefois. Le taux de réponse aux corticoïdes, prescrits en première ligne même en cas de risque élevé de complications, est élevé. La dapsone constitue une autre alternative en deuxième ligne dans un pays comme Madagascar. L'Ig IV, le Rituximab et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine récemment utilisées au cours du PTI dans les pays développés sont difficilement accessibles pour les malgaches.

ANNEXES

Tableau 1 : présentation clinique de chaque malade

M	AGE	SEXE	MOTIFS D'HOSPITALISATION	EXAMEN CLINIQUE	MALADIES ASSOCIEES
M1	46	F	métrorragie	normal	néant
M2	64	H	dysarthrie	paralysie faciale gauche, hémiplégie du membre supérieur droit, pas de syndrome hémorragique cutanéo-muqueux	AVC ischémique et lacune cérébrale
M3	45	H	syndrome hémorragique	purpura pétéchial au niveau de l'abdomen, gingivorragie minime, épistaxis bilatérale, hémorragie digestive (méléna), asthénie physique, apyrexie, pas de prise de médicament hémato-toxique	néant
M4	51	F	fièvre et méléna	gingivorragie, purpura des deux mains puis extensif, hématome sus-pubien et au niveau de la cuisse droite, céphalée, arthralgie, hématémèse, méléna, dans un contexte fébrile	néant
M5	64	H	hématome spontané	Hématurie macroscopique, hématome spontané des 2 bras, 2 cuisses	hépatite aigue auto-immune
M6	40	F	céphalées et AEG	fatigabilité importante, dyspnée permanente, purpura pétéchial (thorax, membres) devient ecchymotique, gingivorragie, épistaxis bilatérale, polyménorrhée	lupus érythémateux
M7	48	F	perte de connaissance	pas de manifestation hémorragique	spasmophilie

Tableau 2 : résultats des examens paracliniques des malades recrutés (1^{ère} partie)

M	PLAQUETTES (G/l)	HEMOGLOBINE (g/dl)	HEMATOCRITE (%)	SCHIZOCYTES	GLOBULES BLANCS ($10^6/\text{mm}^3$)	VSH (mn)
M1	57	12,8	40,9	non fait	52,3	39
M2	29	16,1	49,1	négatif	79,7	6
M3	4	9,6	41	non fait	4,6	3
M4	12	5,5	15,6	non fait	24,3	45
M5	16	10	44,2	non fait	9	3
M6	21	9,9	30	non fait	6	100
M7	11	13,8	41	non fait	4,5	11

Tableau 3 : résultats des examens paracliniques des malades recrutés (2^{ème} partie)

M	SEROLOGIE VIRALE (VHC, VHB, VIH)	MEDULLOGRA MME	TEST DE COOMB S	ANTICORPS ANTIPLAQUET TES	RATE	FOIE
M1	négative	non fait	non fait	non fait	normal	normal
M2	négatif	richesse normale avec nombreux mégacaryocytes, pas de blastes	négatif	MAIPA direct positif IIb/IIIa; MAIPA indirect: trace au Ib IX;	normal	normal
M3	négatif	très nombreux mégacaryocytes	non fait	négatif	normal	normal
M4	négative	non fait	non fait	non fait	splénomé galie légère	normal
M5	négative	richesse normale avec nombreux mégacaryocytes, pas de blastes	non fait	non fait	normal	normal
M6	négative	hyperplasie mégacaryocytaire contrastant avec la thrombopénie périphérique	négatif	non fait	normal	normal
M7	négative	discret signe de mégacaryopoïèse, thrombopénie probablement périphérique	positif	positif	normal	normal

Tableau 4 : les autres paramètres étudiés

M	Sc.H.	TRAITEMENTS RECUS	EVOLUTION
M1	4	abstention thérapeutique	
M2	15	corticoïde 1mg/kg/j avec cortège thérapeutique	J6:149;J16:259, arrêt de corticothérapie; apparition d'asthénie et dyspnée; J26: 503
M3	8	2 poches de sang total, 2 poches de PFC, corticoïde 1mg/kg/j	J5:9; J15: 13 avec persistance des syndromes hémorragiques; J22: 8: arrêt de la corticothérapie; J28:13, VSH: 75mm; Juillet: cyclophosphamide 15mg/kg en bolus mensuel pendant 6 mois; MAIPA indirect devient faiblement positif
M4	18	corticoïde 1mg/kg/j pendant 10 jours, 3 poches de sang total	J4: 78, J10: arrêt de corticothérapie, J20: 209
M5	6	corticothérapie 1mg/kg/j, fer	J8:104; J20: 200; normalisation ALAT et ASAT à J20. Rechute à 30 après arrêt corticothérapie: 30, reprise de corticothérapie 1mg/kg/20j dose dégressive; J7: 180. ALAT-ASAT normales
M6	20	corticothérapie en bolus puis dose dégressive	J4:44; J7:105; J14:267
M7	0	corticothérapie 1 mg/kg/j puis dose dégressive pendant 21 jours	J11:17, J19:268; J29: 17; J35:7; apparition de corticorésistance; reprise de la 2ème cure de corticothérapie; réapparition de la thrombopénie dès l'arrêt de la corticothérapie; 3ème cure: même réponse; 4ème cure: même réponse; passage à l'Ig IV: TEGELINE ou SANDOGLOBULINE 0,8-1g/kg

Sc. H. : score hémorragique

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995-1008.
2. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122: 966-974.
3. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554.
4. British Committee for Standards in Haematology. General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-596.
5. 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; 88:30-40.
6. Berthou C. Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) ou Purpura Thrombopénique Auto-Immun (PTAI). *ECN* 2006; 335: 1-17.
7. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160:1630-1638.

8. Segal JB, Khellaf M. Prise en charge du Purpura Thrombopénique Auto Immun et actualités. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 ; 11:2377-2383.
9. Olivier F, Eric R. Actualités dans la prise en charge du Purpura Thrombopénique Idiopathique. Elsevier, Masson, *Rev Med Interne* 2009 ; 30:1.
10. Thomas K, Bâle. Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: faits et questions. *Fortschritte / Formation continue*, 2008 ; 19 :1.
11. Audia S, et al. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Med Interne* 2010 ; 10 : 1016.
12. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:511–514.
13. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133:364–374.
14. Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier JP. Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood* 2004; 104:2102–2106.
15. Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Preat V, et al. Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2005; 4:247–252.
16. Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008:206–211.

17. 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; 113:1231–1240.
18. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood* 2002; 100:1388–1398.
19. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol* 2002; 168:3675–3682.
20. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantzta M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004; 103:2645–2647.
21. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 110:2924–2930.
22. Ling Y, Cao XS, Yu ZQ, Luo GH, Bai X, Su J, et al. Alterations of CD4 + CD25 + regulatory T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2007; 28:184–188.
23. 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; 103:1364–1369.

24. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and paraapoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:500–506.
25. Ehreta GB, Boehlenb F, Rothc P, Berisd P. Le purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte. 1re partie. Forme usuelle: diagnostic et traitement. *Schweiz Med Forum* 2005;5:791–797.
26. The American Society of Hematology. ITP Practice Guideline Panel*. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 323-324.
27. Godeau B., Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. *Encycl Med Chir Hématol* 2008 ; 10 :13-20 .
28. Ehreta GB, Boehlenb F, Rothc P, Berisd P. Le purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte. 2^{ème} partie. Formes particulières: PTI chronique réfractaire et PTI pendant la grossesse. *Schweiz Med Forum* 2005; 5:821-825.
29. 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.
30. Bussel J, Provan D et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 641-648.
31. Khellaf M, Godeau B, Bussel J. Prise en charge du Purpura Thrombopénique Auto Immun et actualités .*Lancet* 2008; 371; 9610:395-403.

32. Andriamandamina Razafimandimby H. Purpura thrombopénique de l'enfant à Antananarivo. Antananarivo : Thèse de Médecine 1999 ; n° 5189.
33. Audia S, Lakomy D, Guyc JV, Leguy S, Berthiera S, Aho S, et al. Immune thrombocytopenia: A retrospective study of 40 patients. Rev Med Interne 2010; 31: 337–344.
34. Hamdi S, Touil FZ, Hamouda H, Dali M, Benkhodja FZ, Bentahar I, et col. Profil épidémiologique, clinique et biologique du purpura thrombopenique auto-immun. Hématologie-CHU-Sétif. 5ème congrès de la SAHTS 2008 ; 14-15.
35. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood 1999;94:909–913.
36. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. Am J Hematol 2004; 76: 205–213.
37. Rinder HM, Tracey JB, Recht M, DeCastro L, Rinder CS, McHugh C, et al. Differences in platelet alpha-granule release between normals and immune thrombocytopenic patients and between young and old platelets. Thromb Haemost 1998; 80:457–462.
38. Viallard JF. Ces purpuras thrombopéniques idiopathiques qui n'en sont pas : quand penser à une thrombopénie constitutionnelle ? Rev med interne 2007 ; 28 : 312–314.
39. Viallard JF, Prise en charge diagnostique et thérapeutique du Purpura Thrombopenique Idiopathique. Rev Med Interne 2009 ; 30 : 9-12.

40. Provan, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115; 2:168–86.
41. Coumil E, Fouilhou AC, Ruivard M, Tournilhac O, Philippe P. Bilan de l'utilisation de la corticothérapie dans le purpura thrombopénique idiopathique dans une série de 90 patients. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 3.
42. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:535–556.
43. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79:504–522.
44. 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;104:2623–2634.
45. Khellaf M, Eckert L, Poitrinal P, Francesconi C, Haddad A, Riou-Franc L, et col. Combien coûte la prise en charge d'un purpura thrombopénique immunologique chronique de l'adulte ? À propos d'une étude monocentrique de 57 cas. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 323–384.
46. Shere Y, Levy Y, Langevitz P, Rauova L, Fabrizzi F, Shoenfield Y. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology* 2001; 62:133–137.
47. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Hematologica* 1993; 78(suppl):35–40.

48. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146:25–33.

49. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrere 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 ; 89 :21-24.

VELIRANO

«Eto anatrehan'i ZANAHARY, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaha-m-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamoràna famitàn-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.Horakotry ny henatra sy horabirabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany. »

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

Full Name : RAELOSOA Véronique Anicette
Thesis title : Immunological Thrombocytopenic Purpura observed in a department of internal Medicine at CHU/JRB

Category	: Medicine	Number of pages	: 49
Number of figures	: 19	Number of table	: 01
Number of annexes	: 04	Number of references bibliographical	: 49

SUMMARY

The immunological thrombocytopenic purpura is a multi-factorial rare autoimmune illness characterized by the peripheral destruction accelerated of the platelets and a maladjusted medullar production. Data don't exist on this pathology in Madagascar. The objective is to describe the clinico-biologic, therapeutic and evolutionary aspects of it.

It is about a retrospective and descriptive survey of the patients affected by immunological thrombocytopenic purpura in an internal medicine service during six years.

We listed seven cases of immunological thrombocytopenic purpura composed of four women and three men with a middle age of 51 years. The diagnosis was put before a bleeding in 71% of the cases and the vital prognosis was hired in 43% of the cases. We didn't record any death in spite of a bleeding score superior to eight at 58% of the cases. The antibodies anti platelets were recovered in two third the patients, the GPIIb/IIIa was the antigen targets recovered. The oral corticosteroids was used with success in first line offs with a rate of answer of 85% and only one relapse. The intravenous immunoglobulin and bolus of cyclophosphamide was respectively efficient in second line among two patients who are resistant to the oral corticosteroids.

We suggest conducting a multicenter prospective study to confirm these data.

Keywords: immunological thrombocytopenic purpura, old, platelet, corticosteroids, Madagascar

Director of thesis : Professor RAKOTO ALSON Aimee Olivat
Reporter of thesis : Doctor VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle
Author's Address : Lot II F 3 C Ter DC Antsahameva

Nom et Prénoms : RAEELISOA Véronique Anicette

Titre de la thèse : Purpura thrombopénique immunologique observé dans un service de Médecine interne au CHU /JRB Antananarivo

Rubrique	: Médecine	Nombre de pages	: 49
Nombre de figures	: 19	Nombre de tableau	: 01
Nombres d'annexes	: 04	Nombre de références bibliographiques	: 49

RESUME

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune rare plurifactorielle caractérisée par la destruction périphérique accélérée des plaquettes et une production médullaire inadaptée. Il n'existe pas de données sur cette pathologie à Madagascar.

L'objectif est d'en décrire les aspects clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutifs.

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique dans un service de médecine interne durant six ans.

Nous avons répertorié sept cas de purpura thrombopénique immunologique composés de quatre femmes et trois hommes avec un âge moyen de 51 ans. Le diagnostic était posé devant un saignement dans 71 % des cas et le pronostic vital était engagé dans 43 % des cas. Nous n'avons enregistré aucun décès malgré un score hémorragique supérieur à huit chez 58 % des cas. Les anticorps anti plaquettes étaient retrouvé dans deux tiers des malades, le GPIIb/IIIa était l'antigène cible retrouvé. La corticothérapie per os était utilisée avec succès en premier ligne avec un taux de réponse de 85 % et une seule rechute. L'immunoglobuline intraveineuse et des bolus de cyclophosphamide étaient efficaces en deuxième ligne respectivement chez une patiente en corticodépendance et chez un autre corticorésistant d'emblée.

Nous suggérons la réalisation d'une étude prospective et multicentrique pour confirmer ces données.

Mots clés : purpura thrombopénique immunologique, adulte, plaquette, corticoïdes, Madagascar

Directeur de thèse : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Rapporteur de thèse : Docteur VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle

Adresse de l'auteur : Lot II F 3 C Ter DC Antsahameva