

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

# Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

**Domaine** : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

**Filière** : Sciences biologiques

**Spécialité** : Biochimie – Immunologie

Intitulé du thème :

**Le purpura thrombopénique immunologique chez l'adulte :  
Aspects épidémiologique, thérapeutiques et évolutifs dans  
service d'hématologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès**

Présenté par : **Melle** Hadri Amina

**Melle** Benhamimidi Khadidja

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mme** Harir Noria (Professeur/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme** Zemri Khalida (M.C.A/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mme** Kanoun Khedoudja (M.C.A/ UDL/SBA)

Co-Promoteur : **Melle** Ouali Siheme (Doctorant/ UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « Septembre »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

## **Remerciements**

*Tout d'abord, nous remercions dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience durant toutes les années d'études.*

*Nous profonds remerciement s'adressent à notre encadreur Dr. **Kanoun Khedoudja** et co-encadreur M<sup>elle</sup> **Ouali Siheme** Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour leur aides, leur encouragements, leur précieux conseils, leur confiance, leur patience, ....tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments et notre profonde gratitude.*

*Nos remerciements vont à notre responsable de la formation Biochimie Immunologie Madame le Professeur **Harir Noria**, qui malgré ses nombreuses obligatoires, a manifesté beaucoup d'intérêt et consacré énormément de temps pour ce travail.*

*On voudrait également exprimer nos sincères remerciements au Dr. **Zemri Khalida**, qui nous a honoré en jugeant ce mémoire, une enseignante merveilleuse et gentille qui aime aider les étudiants.*

*Grand merci à nos familles toute entière et particulièrement nos pères et nos mères pour tout ce qu'ils m'ont apportés avec soutien indéfectible.*

*On remercie tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

## ***Dédicace***

*Je rends grâce à **dieu** le tout puissant qui m'a permis de mener à bien ce projet de fin d'études.*

*Je tiens à dédier ce modeste travail :*

*A **ma mère**, qui m'éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue tout au long de mes études.*

*A **mon père**, qui m'a inculqué une bonne éducation, le chemin de la dignité et la voie de la sagesse.*

*A **Dr Taibi**, qui m'a aidée à faciliter le processus d'obtention des dossiers.*

*A **mes adorables frères** : que dieu les protèges, je leur souhaite réussite dans leur vie privée.*

*A **mes adorables Sœur** : Fatome, Soria, Zineb, Douâa a et Amina pour nos moment difficile nos fous rires, nos soirées.*

*A **mes collègues** pour leur soutient durant les moments difficiles de mon travail.*

*A **mes professeurs** avec tous mes respects.*

*A toute promotion de **Biochimie Immunologie** de l'année **2019-2020**.*

*A toute les personnes qui ont contribué de près ou de lion à la réalisation de ce travail.*

## Résumé

---

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTI), actuellement thrombopénie immunologique, est une maladie hématologique fréquente caractérisée par une thrombopénie isolée (plaquettes < 100 g/l) en l'absence de toute cause sous-jacente. La physiopathologie est complexe, impliquant une dérégulation immunitaire humorale et cellulaire avec défaut de production médullaire.

La corticothérapie reste la thérapeutique de référence lors de la phase aiguë, parfois en association avec des immunoglobulines intraveineuses selon l'intensité de la symptomatologie hémorragique. Ces traitements ne permettent pas un contrôle à long terme du PTI, qui évolue vers la chronicité chez la plupart des patients adultes et nécessite alors des traitements de seconde ligne à choisir parmi la splénectomie, le Rituximab et les agonistes de la thrombopoïétine

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 35 patients pris en charge dans le service d'hématologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès sur une période de 4 ans allant de 2015 à 2019. Ce travail a pour objectif d'étudier les paramètres épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et thérapeutiques des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique dans la région de Sidi-Bel-Abbès.

Il s'agit d'une population d'un âge moyen de  $42.629 \pm 16.6276$  ans avec un sexe ratio F/H de 2.88. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome hémorragique dans 91.43 % des cas. Il s'agit le plus fréquemment de purpura pétéchial dans 54.3% des cas.

Les corticoïdes, qui constituent le traitement de 1<sup>ère</sup> lignée, ont été utilisés chez 88.5% de nos patients. Une réponse est observée chez 80% des cas.

Les taux de rechute et d'échec à la corticothérapie restent importants et imposent alors le recours à d'autres lignées thérapeutiques, où la splénectomie reste le traitement de référence du PTI chronique. Dans notre série on a obtenu (11.4%) de rémission complète. Le Rituximab trouvé aussi, sa place dans le traitement de PTI chronique.

**Mot clés :** Purpura Thrombopénique Immunologique - Plaquettes -Thrombopénie – Traitements.

## Abstract

---

Autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP), currently Immune Thrombocytopenia (ITP), is a common hematological disease characterized by isolated thrombocytopenia (platelets < 100 g/L) in the absence of any underlying cause. The pathophysiology is complex, involving humoral and cellular immune deregulation with deficient bone marrow production.

Corticosteroid therapy remains the reference therapy during the acute phase, sometimes in combination with intravenous immunoglobulins depending on the intensity of the haemorrhagic symptomatology. These treatments do not allow long-term control of ITP, which evolves towards chronicity in most adult patients, and therefore requires second-line treatments to be chosen among splenectomy, Rituximab and thrombopoietin agonists.

We conducted a retrospective study on 35 patients treated in the hematology department of the Sidi-Bel-Abbes University Hospital over a 4-year period from 2015 to 2019. The objective of this work is to study the epidemiological, clinical, para-clinical and therapeutic parameters of patients suffering from immunological thrombocytopenic purpura in the region of Sidi-Bel-Abbes.

It is a population with a mean age of  $42,629 \pm 16,6276$  years with a sex ratio W/M of 2.88. The diagnosis is evoked by the presence of hemorrhagic syndrome in 91.43% of cases. Petechial purpura is the most frequent diagnosis in 54.3% of cases.

Corticosteroids, which are the first line treatment, were used in 88.5% of our patients and a response was observed in 80% of cases.

The relapse and failure rates of corticosteroid therapy remain high and therefore require the use of other therapeutic lines, where splenectomy remains the reference treatment for chronic ITP. In our series we obtained (11.4%) complete remission. Rituximab has also found its place in the treatment of chronic ITP.

**Keywords:** Purpura Thrombopenic Immunology - Platelets - Thrombocytopenia - Treatments.

## ملخص

فرقرية نقص الصفائح المناعية الذاتية ، قلة الصفائح المناعية حاليًا ، هي مرض دموي شائع يتميز بنقص الصفائح المعزول (الصفائح الدموية > 100 غرام/ لتر) في غياب أي سبب أساسي. الفسيولوجيا المرضية معقدة ، وتتطوي على تحرير مناعي خلطي وخلوي مع خلل في إنتاج النخاع الشوكي.

يبقى العلاج بالكورتيكوستيرويد هو العلاج الأساسي في المرحلة الحادة، أحيانًا بالاشتراك مع الغلوبولين المناعي الوريدي اعتمادًا على شدة الأعراض النزفية. لا تسمح هذه العلاجات بالتحكم طويل الأمد في فرقرية نقص الصفائح المناعية الذاتية، والذي يتطور إلى حالة مزمنة في معظم المرضى البالغين، وبالتالي يتطلب اختيار علاجات الخط الثاني من بينها استئصال الطحال وريتوكسيماب ومنبهات الثرومبوبويتين.

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 35 مريضًا عولجوا في قسم أمراض الدم في سيدي بلعباس على مدى 4 سنوات من 2015 إلى 2019. الهدف من هذا العمل هو دراسة العوامل الباثية، السريرية، شبه الإكلينيكية والعلاجية للمرضى فرقرية نقص الصفائح المناعية في منطقة سيدي بلعباس.

دراستنا شملت عينة من السكان متوسط عمرها ما بين  $42,629 \pm 16,6276$  سنة مع نسبة الجنس 2.88. يقترح التشخيص وجود متلازمة نزفية في 91.43% من الحالات. الأكثر شيوعًا فرقرية نمشات في 54.3% من الحالات. تم استخدام الكورتيكوستيرويدات ، التي تشكل خط العلاج الأول، في 88.5% من مرضانا ، ولوحظ وجود استجابة في 80% من الحالات.

تظل معدلات الانتكاس والفشل في العلاج بالكورتيكوستيرويد مرتفعة ، وبالتالي تتطلب استخدام خطوط علاجية أخرى حيث يظل استئصال الطحال هو العلاج الأساسي لفرقرية نقص الصفائح المناعية الذاتية المزمن. في سلسلتنا، حصلنا على (11.4%) استجابة كاملة. للريتوكسيماب أيضًا مكانة ضمن علاج فرقرية نقص الصفائح المناعية الذاتية المزمنة.

**الكلمات المفتاحية:** فرقرية نقص الصفائح المناعية – الصفائح الدموية – قلة الصفائح – العلاجات

# Table des matières

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 1

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Epidémiologie et Physiopathologie de PTI

I. Epidémiologie .....	3
II. Physiopathologie .....	4
1. Rappel physiologique sur la Mégacaryopoïèse .....	4
1.1 Caractéristiques des plaquettes (ou thrombocytes).....	5
1.1.1 Composition des plaquettes.....	5
1.1.2 Morphologie des plaquettes.....	7
1.2 Fonction de plaquettes .....	7
2. Mécanismes physiopathologies .....	8
2.1 Destruction périphérique des plaquettes.....	8
2.1.1 Implication de la réponse humorale.....	8
2.1.2 Implication de la réponse adaptative .....	10
2.1.3 Implication de la réponse cellulaire .....	10

2.2 Défaut de production médullaire .....	11
2.2.1 Origine immunologique .....	11
2.2.2 Stimulation médullaire insuffisante .....	11
2.3 Implications des facteurs génétiques et environnementaux .....	11
2.3.1 Génétique .....	11
2.3.2 Environnement .....	12

## **Chapitre II : Diagnostic et Evolution du PTI**

I. Diagnostic .....	14
1. Les circonstances de diagnostic .....	14
1.1 La survenue d'un syndrome hémorragique .....	14
2. Diagnostic positif .....	15
2.1 Interrogatoire de patient .....	15
2.2 Examen clinique .....	16
2.2.1 Examen de la rate .....	16
2.2.2 Examen du foie .....	16
2.2.3 La présence d'adénopathies superficielles et d'une éventuelle perte de poids .....	16
2.3 Aspects paracliniques .....	17
2.3.1 Examens systématiques à réaliser en urgence .....	17
2.3.2 Examens systématiques à réaliser une fois l'urgence est éliminée .....	18
2.3.3 Test immunologique .....	18
II. Evolution du PTI .....	19

## **Chapitre III : Prise en charge thérapeutique**

I. Prise en charge de PTI .....	20
II. Traitement de première ligne .....	21
1. La corticothérapie .....	22
2. Perfusion d'immunoglobulines intraveineuse .....	22

2.1 Mécanisme d'action.....	22
2.2 Efficacité thérapeutique .....	22
2.3 Effets secondaire des Ig IV .....	23
3. Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines anti-D .....	23
3.1 Mécanisme d'action.....	23
3.2 Efficacité thérapeutique .....	23
3.3 Effets indésirables.....	23
III. Traitements après échec de la première ligne en attendant la splénectomie .....	24
1. Danazol.....	24
1.1 Mécanisme d'action.....	24
1.2 Contre-indications .....	24
2. Dapsone .....	24
2.1 Mécanisme d'action.....	24
2.2 Contre-indications .....	25
IV. Traitement de deuxième ligne .....	25
1. Objectifs du traitement de deuxième ligne .....	25
2. Traitement chirurgical : la splénectomie .....	25
2.1 Indications .....	25
2.2 Efficacité .....	26
2.3 Les modalités de l'intervention .....	26
2.4 Précautions à adopter en cas de splénectomie.....	26
2.5 Vaccinations .....	27
2.6 Antibioprophylaxie .....	27
3. Traitement médical en cas de contre-indication à la splénectomie.....	27
3.1 Le Rituximab .....	28
3.1.1 Mécanisme d'action.....	28
3.1.2 Contre indication.....	29

3.1.3 Efficacité.....	29
3.2 Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine .....	29
V. Autres traitements .....	30
1. Les immunosuppresseurs.....	30
2. La Transfusion de plaquettes .....	30
3. Traitement d'éradication de HP .....	31
4. Autogreffe de cellules souches périphériques après conditionnement par cyclophosphamide à hautes doses.....	31
5. Alemtuzumab.....	31

## **Partie Expérimentale**

### **Chapitre IV : Patients & Méthodes**

I. Objectifs du travail .....	32
II. Type et population d'étude.....	32
1. Critères d'inclusion .....	32
2. Recueil des données .....	32
3. Analyse des données .....	32

### **Chapitre V : Résultats et Discussions**

I. Présentation épidémiologique .....	33
1. Répartition selon les années .....	33
2. Répartition selon les tranches d'âges .....	33
3. Répartition des cas selon le sexe.....	34
4. Répartition selon la région d'origine.....	34
II. Présentation clinique .....	35
1. Répartition selon les antécédents médicaux .....	35
2. Répartition selon le motif d'hospitalisation .....	35

2.1 Le syndrome hémorragique.....	36
III. Présentation biologique.....	37
1. Répartition selon le taux de plaquettes.....	37
2. Répartition selon le groupement sanguin .....	37
3. Répartition selon l'hémostase (TP, TCA, Fibrinogène).....	37
4. Répartition selon l'AC anti-ADN .....	38
5. Répartition selon la sérologie viral .....	38
IV. Données thérapeutiques .....	38
1. Répartition selon la prise en charge thérapeutique .....	38
1.1 La corticothérapie .....	38
2. Répartition de l'aspect évolutif selon la thérapie.....	39
3. Répartition des patients selon l'aspect évolutif .....	39
<b>Discussion.....</b>	<b>40</b>
1. Présentation de l'étude et le lieu de l'étude .....	40
2. Sur le plan épidémiologique .....	40
3. Sur le plan clinique .....	41
3.1 Les antécédents médicaux .....	41
3.2 Syndrome hémorragie .....	41
4. Sur le plan biologique .....	42
4.1 Le taux de plaquettes.....	42
4.2 Bilan d'hémostase .....	42
4.3 Les sérologies virales .....	42
4.4 Anticorps anti ADN .....	43
5. La thérapeutique.....	43
5.1 La corticothérapie .....	43
5.2 Les immunoglobulines IV .....	43
5.3 La transfusion de plaquette.....	43

5.4 Le Rituximab .....	43
5.5 La splénectomie .....	44
<b>Conclusion</b> .....	<b>45</b>
<b>Référence Bibliographiques</b> .....	<b>46</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>54</b>

## Liste des abréviations

**AC** : Anticorps

**ADCC**: Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

**ADP** : Adénosine Diphosphate

**Ag** : Antigène

**AHAI** : Anémie Hémolytique Auto Immune

**ANA**: Anicorp –Anti Nucléaires

**ATP**: Adénosine Triphosphate

**BAFF**: B-cell Activator Factor of the TNF Family

**Bcl-2** : B-cell Lymphoma 2

**BCMA** : B Cell Maturation Antigen

**CagA** : Antigène Associé à la Cytotoxine

**CD** : Cluster Différents

**CDC** : Cytotoxicité Dépendante du Complément

**CEREVANCE** : Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant

**CHU** : Centre Hospitalo-universitaire

**C-Mpl** : C-Myelo Proliferative Leukemia virus oncogène

**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes

**EBV** : Epstein Barr Virus

**EPO** : Erythropoietine

**FAB** : Fragment de liaison Antigène

**FC** : Fragment Cristallisable

**GECAI** : Groupe d'Etude des Cytopénies Auto-Immunes

**GM-CSF**: Granulocyte and Macrophage-Colony Stimulating Factor

**GP:** Glycoprotéine

**GSK:** Glaxo SmithKline

**G6PD:** Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

**HLA :** Human Leucocytes Antigens

**HTA :** Hypertension Artérielle

**IFN- $\gamma$  :** Interféron Gamma

**IGG :** Immunoglobuline G

**IGE :** Immunoglobuline E

**IG IV :** Immunoglobulines Intraveineuses

**IL :** Interleukine

**LB:** Lymphocyte B

**LT:** Lymphocyte T

**MGG:** May-Grünwald Giemsa

**MAI:** Maladies Auto-Immunes

**MICA:** Major Histocompatibility Complex class I polypeptide-related sequence A

**NFS :** Numération Formule Sanguine

**NK :** Natural Killer

**NKG2D:** Natural Killer cell receptor G2D

**PDGF:** Platelet-Derived Growth Factor

**PF4:** Platelet Factor 4

**PL :** Phospholipides

**PNDS :** Protocole National de Diagnostic et de Soins

**PNN :** Polynucléaires Neutrophiles

**PTI :** Purpura Thrombopénique Immunologique

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**TACI :** Activateur Transmembranaire et Interacteur CAML

**TCA** : Temps de Céphaline

**TCR** : Récepteur des Lymphocytes T

**Th**: Lymphocytes T auxiliaires (T helper)

**TGF $\beta$ 1**: Transforming Growth Factor

**TP** : Taux de Prothrombine

**TPO** : Thrombopoïétine

**VHC** : Virus Hépatite C

**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humaine.

## Liste des figures

<b>Figure.01</b> :Processus de mégacaryopoïèse.....	5
<b>Figure.02</b> : Structure de la plaquette sanguine .....	7
<b>Figure.03</b> : Observation au microscope des cellules de sang humain grossissement X2000 Frottis sanguin.....	7
<b>Figure.04</b> : Ensemble des mécanismes physiopathologique du PTI.....	13
<b>Figure.05</b> : Purpura pétéchial.....	15
<b>Figure.06</b> :Bulles intra-buccales .....	15
<b>Figure.07</b> : Saignements intracrâniens .....	15
<b>Figure.08</b> : Evolution du PTI.....	19
<b>Figure.09</b> : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI.....	20
<b>Figure.10</b> : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique .....	21
<b>Figure.11</b> : Fixation du Rituximab à l'antigène transmembranaire CD20 .....	28
<b>Figure.12</b> : Mécanisme de cytotoxicité induite par les anticorps.....	29
<b>Figure.13</b> : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à TPO.....	30
<b>Figure.14</b> : Répartition des cas selon l'année de recrutement. ....	33
<b>Figure.15</b> : Répartition des patients selon les tranches d'âges.....	34
<b>Figure.16</b> : Répartition des cas selon le sexe. ....	34
<b>Figure.17</b> : Répartition selon la région d'origine. ....	35
<b>Figure.18</b> : Répartition selon le motif d'hospitalisation. ....	36

## Liste des tableaux

<b>Tableau.01</b> : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques.....	9
<b>Tableau.02</b> : Score hémorragique de Khellaf .....	17
<b>Tableau.03</b> : Répartition des patients selon les antécédents médicaux. ....	35
<b>Tableau.04</b> : Les signes hémorragiques des patients. ....	36
<b>Tableau.05</b> : Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie. ....	37
<b>Tableau.06</b> : Répartition des cas selon le groupement sanguin. ....	37
<b>Tableau.07</b> : Répartition des cas selon la thérapie. ....	38
<b>Tableau.08</b> : Répartition selon la Corticothérapie. ....	39
<b>Tableau.09</b> : Répartition de l'aspect évolutif selon la thérapie.....	39
<b>Tableau.10</b> : Répartition des patients selon l'aspect évolutif. ....	39
<b>Tableau.11</b> : Tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries. ....	40
<b>Tableau.12</b> : Tableau comparatif (signes cliniques) entre les différentes séries. ....	41
<b>Tableau.13</b> : Tableau comparatif (chiffres de plaquettes) entre les différentes séries. ....	42

## **Introduction**

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou purpura thrombopénique auto-immune, anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique, est défini par une thrombopénie isolée acquise (plaquettes < 100 g/l) d'origine auto-immune avec la présence ou non de purpura hémorragique (**Lambert et Gernsheimer, 2017**).

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte (**Godeau, 2013**), dont le mécanisme principal est la destruction accrue des plaquettes par le système réticuloendothélial, en particulier splénique, et une production inadéquate des plaquettes par la moelle osseuse (**Audia et al., 2011**).

L'histoire de la maladie est le plus souvent intermittente, avec des remissions entrecoupées de rechutes plus ou moins brutales et sévères. Cette pathologie est responsable d'un risque accru d'hémorragies bénignes à potentiellement mortelles.

Les formes sévères sont définies par un nombre de plaquettes inférieur à 30 g/l et ou des manifestations hémorragiques. Ce seuil de 30 g/l est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique (**Rodeghiero et al., 2009**).

Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination en présence d'une thrombopénie isolée inférieure à 100 g/l. Les différentes phases chronologiques de la maladie ont également été renommées. On parle de PTI nouvellement diagnostiquée au cours des 3 premiers mois suivant le diagnostic, de PTI persistant entre 3 et 12 mois et de PTI chronique après 1 an d'évolution. Le terme de réfractaire doit être réservé aux thrombopénies persistantes après splénectomie, chez des patients présentant des manifestations hémorragiques sévères ou à haut risque de saignement (**Rodeghiero et al., 2009**).

La principale manifestation du PTI est le saignement cutané ou muqueux. Les hémorragies sévères, en particulier cérébro-méningées, sont rares. Les traitements conventionnels visent à réduire la destruction périphérique des plaquettes sont principalement les corticoïdes, les immunoglobulines à forte dose et la splénectomie. Divers autres traitements ont été proposés, avec des résultats inconstants et difficiles à évaluer.

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 nombre plaquettaire. La réponse au traitement est définie par un taux de plaquettes supérieur à 30 g/l avec au moins un

doublement du taux mesuré avant initiation de la thérapeutique; on parle de réponse complète, si le taux s'élève au-dessus de 100 g/l. La non réponse est définie par un taux de plaquettes restant inférieur à 30 g/l ou lorsque l'augmentation n'atteint pas le double du taux avant traitement (**Rodeghiero *et al.*, 2009**).

*Partie*  
*Bibliographique*

# **Chapitre I**

*Epidémiologie et physiopathologie de  
PTI.*

## I. Epidémiologie

Le PTI n'est pas une maladie génétique et peut survenir à tout âge. Cependant, il a longtemps été considéré à tort, par analogie avec d'autres maladies auto-immunes, comme étant essentiellement une maladie de la femme jeune. C'est pour cette raison que l'on a longtemps manqué des données épidémiologiques fiables (**Segal et Powe, 2006**).

Récemment, des études menées aux Etats-Unis et en Europe ont permis d'apporter des estimations de la prévalence (nombre de cas observés dans une population rapporté au nombre total d'individus de cette population) et de l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) du PTI en fonction de l'âge. Chez l'adulte, la prévalence du PTI a ainsi été estimée à 9.5 pour 100 000 aux Etats-Unis (Maryland) en 2002 (**Segal et Powe, 2006**).

L'incidence annuelle du PTI a été estimée, quant à elle, à 2.68 pour 100 000 habitants (plaquettes < 100 g/l) au Danemark (**Landgren, 2006**), et à 1.6 pour 100 000 habitants (plaquettes < 50 g/l) au Royaume-Uni (**Neylon, 2003**). Ces études danoise et anglaise ont également montré que; l'incidence annuelle augmentait avec l'âge. En effet, elle est estimée à 1.6 pour 100 000 avant l'âge de 60 ans, elle passe à 4.1 pour 100 000 après cet âge (**Frederiksen et Schmidt, 1999 ; Neylon, 2003**).

Au Danemark et au Royaume-Uni, on retrouve un âge médian de diagnostic de 56.4 ans et une prédominance féminine avec une sex-ratio global Femme/Homme égal à 1.7 (**Frederiksen et Schmidt, 1999**).

Cette prédominance féminine tend à se modérer avec l'âge puisqu'un sex-ratio global F/H égal à 1.3 est retrouvé après l'âge de 60 ans (**Zeller, 2005**).

Chez l'enfant, des études norvégienne et allemande ont permis d'estimer respectivement l'incidence annuelle du PTI (plaquettes < 30 g/l) à 4.8 pour 100000 et à 2.16 pour 100 000 (**Sutor et al., 2001**) avec une prédominance légèrement masculine cette fois.

En Algérie l'incidence annuelle du PTI a été estimée à 0.25% en 2015 (**Kounti et Messaoudi, 2016**).

En France, les premières données épidémiologiques fiables sont publiées en 2009 suite à la création du GECAI. Le GECAI est le centre de référence labellisé pour la prise en charge

des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Il a été constitué dans le cadre du plan national des maladies rares 2005-2008. La prévalence du PTI est estimée à 1 cas pour 10 000 habitants. L'incidence annuelle estimée, quant à elle, de 1 pour 62 500 personnes à 1 pour 25 600 fait de cette maladie l'une des plus fréquentes parmi les 7 000 maladies rares identifiées (**Anonyme.01**). Le GECAI fait aussi état d'un sexe ratio global F/H voisin de 1.3 après 60 ans (sexe ratio comparable à celui observé dans les études danoise et anglaise) (**Gecai, 2007**).

Chez l'enfant, le CEREVANCE estime l'incidence annuelle du PTI entre 2 et 5 cas pour 100 000 enfants/adolescents de moins de 18 ans, avec un pic d'incidence maximale observé chez les enfants de moins de 10 ans. Chez ces patients, le PTI s'installe de façon aiguë et brutale mais évolue favorablement en quelques semaines voire quelques mois dans 80% des cas (les 20% restants évoluant vers la chronicité) (**Anonyme.02**).

## II. Physiopathologie

Le purpura thrombopénique immunologique est une pathologie auto-immune caractérisée par des mécanismes physiopathologiques multiples et complexes faisant intervenir le système immunitaire, mais avant de décrire ce dernier, nous commencerons par effectuer un bref rappel physiologique sur la mégacaryopoïèse (**Rodeghiero et al., 2009**).

### 1. Rappel physiologique sur la Mégacaryopoïèse

La mégacaryopoïèse est le processus par lequel les plaquettes sont produites et mises dans la circulation sanguine. Elle débute dans la moelle osseuse avec une cellule souche pluripotente qui se spécialise en progéniteur mégacaryocytaire à partir duquel trois étapes majeures se succèdent : prolifération, endomitose et différenciation par maturation cytoplasmique. Au terme de cette maturation, le cytoplasme des mégacaryocytes matures se fragmente pour donner entre  $2.10^3$  à  $3.10^3$  plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocytes (**Chang et al., 2007**) (**Figure. 01**).

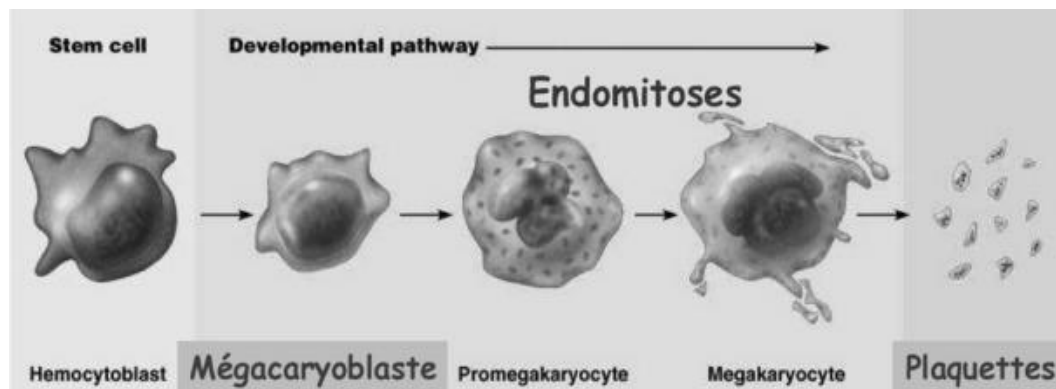
La mégacaryopoïèse est régulée :

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

La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du pool circulant de plaquettes:

- En cas de thrombocytose : Une grande partie de la TPO produite se fixe sur le récepteur des plaquettes puis est internalisée et dégradée par les plaquettes elles-mêmes, ce qui diminue significativement la fraction libre de TPO disponible ce qui diminue la production médullaire.

- En cas de thrombopénie : peu de TPO se fixe sur les plaquettes. La fraction libre de TPO disponible est alors plus importante et la production médullaire augmentée (**Jandrot-Perrus et Nurden, 2010**).



**Figure.01** : Processus de Mégacaryopoïèse (**Anonyme.03**).

### 1.1. Caractéristiques des plaquettes (ou thrombocytes)

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) sont des fragments cellulaires anucléés de forme discoïde. Son taux physiologique est de 150.000 à 450.000 plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang (ou 150 à 450 g/l de sang). Cette numération est indépendante de l'âge et du sexe de la personne. En dessous de la valeur normale on parle de thrombopénie, au-dessus de thrombocytose. Environ 30% de la masse totale plaquettaire est séquestrée au niveau splénique, de façon réversible (**Elalamy et al., 2004**).

La durée de vie moyenne d'une plaquette est de 7 à 12 jours. Elles sont ensuite physiologiquement éliminées par les macrophages du système réticuloendothélial au niveau de la rate, de la moelle osseuse mais également au niveau du foie (**Sebahoun, 2005**).

#### 1.1.1 Composition des plaquettes

De l'extérieur vers l'intérieur, les plaquettes comportent :

□ Une membrane composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique. Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GP IIb-IIIa et la GP Ib ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur à la thrombine.

□ Sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (micro fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (micro tubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette (**Caen et Tobelem, 2020**).

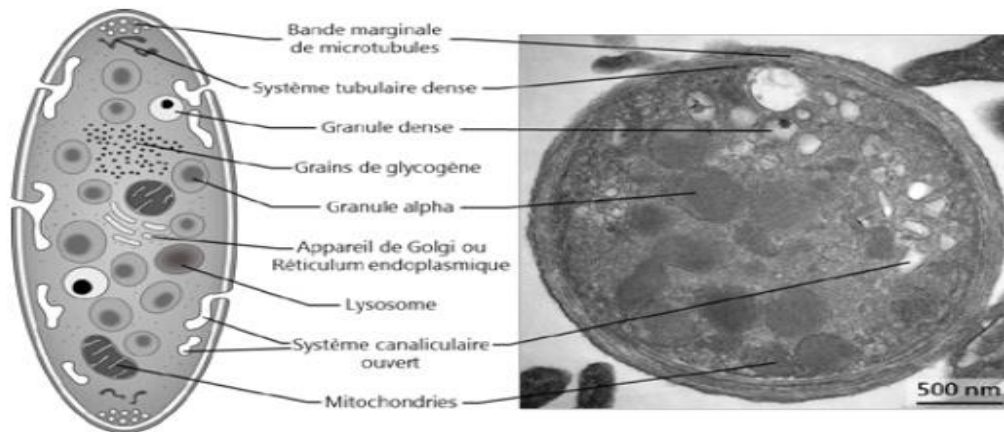
□ L'intérieur des plaquettes on trouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux :

- Le système canaliculaire ouvert
- Le système tubulaire dense, lieu de stockage du calcium

□ Dans le cytoplasme on reconnaît également des granulations de trois types :

- Granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium)
- Granules alpha (facteur 4 plaquettaire, beta-thromboglobuline, facteur Von Willebrand et de très nombreuses autres substances)
- Grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases)

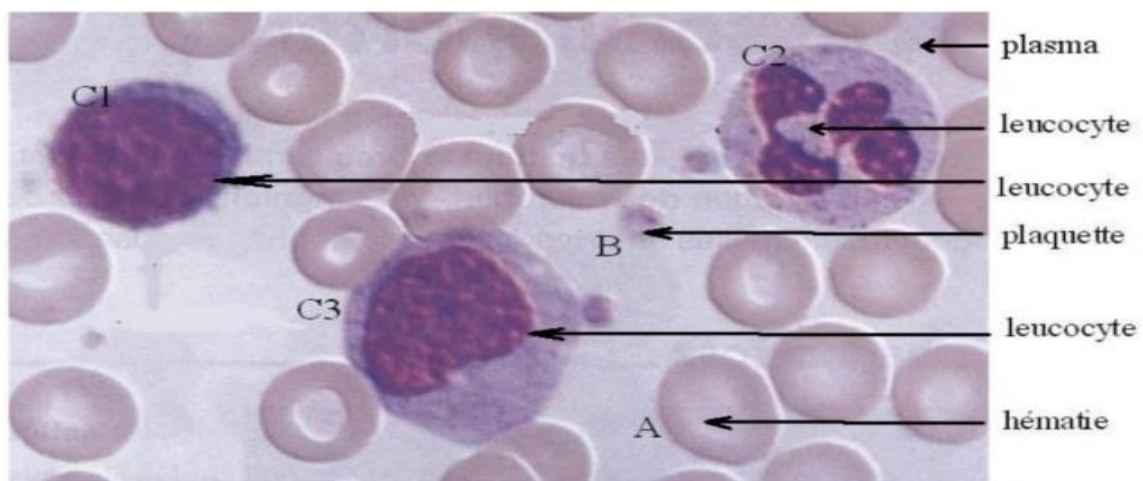
Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase (**Escolair et white, 1991**) (**Figure. 02**).



**Figure.02** : Structure de la plaquette sanguine ( Boneu *et al.*, 1997).

### 1.1.2 Morphologie des plaquettes :

Sur un frottis sanguin coloré au MGG (May-Grünwald Giemsa), les thrombocytes apparaissent comme de petits éléments hétérogènes en taille et forme, souvent arrondis ou ovalaires, de 2-3 $\mu$ m de diamètre (Sebahoun ,2005) (Figure.03).



**Figure.03** : Observation au microscope des cellules de sang humain grossissement X2000 Frottis sanguin (Anonyme.04).

## 1.2 Fonction de plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle primordial de l'hémostase qui est un phénomène physiologique, contribuant à la prévention et à l'arrêt des saignements. Il assure le maintien de la fluidité du sang et l'intégrité des vaisseaux. L'hémostase est subdivisée en trois étapes presque simultanées que sont l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. C'est

surtout les deux premières étapes qui sont conditionnées par l'action des plaquettes sanguines (**Mhamed, 2007**).

Les plaquettes peuvent aussi amplifier une réaction inflammatoire par la sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, par leur aptitude à promouvoir le chimiotactisme des PNN et par la synthèse des prostaglandines (**Handin et al., 2003**).

Les thrombocytes possèdent aussi d'autres fonctions : immunologique (ont à leur surface un récepteur pour les IgE), métastase des cancers, et aussi action sur la paroi vasculaire par la sécrétion des PDGF.

## 2. Mécanismes physiopathologies

L'ensemble des mécanismes détaillés dans les paragraphes suivants sont schématisés dans la (**Figure.04**).

### 2.1 Destruction périphérique des plaquettes

#### 2.1.1 Implication de la réponse humorale

Un des mécanismes impliqués dans la destruction périphérique des plaquettes au cours du PTI est la production d'auto-anticorps dirigés contre des Ag plaquettaires.

##### ❖ Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire

Les principales cibles antigéniques reconnues par le système immunitaire du patient sont les épitopes des complexes glycoprotéiques GP IIb-IIIa, plus rarement GP Ib-IX et GP Ia-IIa, qui sont exprimés par les plaquettes (**Reid et al., 1994**).

Le tableau N°1 détaille la nature des épitopes des différents complexes GP impliqués et leur rôle dans la cascade de coagulation.

**Tableau.01** : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques  
(Carniel, 2013).

Complexes Glycoprotéiques	Epitope
GP IIb-IIIa	CD41/CD61 ou intégrine $\alpha$ IIb $\beta$ 3 <input type="checkbox"/> Récepteur du fibrinogène <input type="checkbox"/> Rôle dans l'agrégation des plaquettes
GP Ib-IX	CD42b <input type="checkbox"/> Récepteur du facteur Von Willebrand <input type="checkbox"/> Rôle dans l'adhésion de la plaquette au sous endothélium
GP Ia-Ia	CD49b/CD29 ou intégrine $\alpha$ 2 $\beta$ 1 <input type="checkbox"/> Récepteur du collagène et de la laminine <input type="checkbox"/> Rôle dans l'adhésion de la plaquette à l'endothélium

Au cours d'un PTI, lorsque certains clones de lymphocytes B rencontrent les complexes GP présents à la surface des plaquettes, ils sont activés et sécrètent des auto-anticorps anti-plaquettes (de type IgG) ayant une forte affinité pour ces antigènes plaquettaires. La fixation des auto-anticorps aux antigènes n'altère que rarement les fonctions plaquettaires, c'est pourquoi un faible risque hémorragique est observé au cours du PTI. Toutefois cette fixation est responsable de la destruction des plaquettes par différents mécanismes qui sont : une phagocytose (par les macrophages), une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (Audia *et al.*, 2001; Mcmillan *et al.*, 2004).

La maturation et la stimulation des lymphocytes B auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les neutrophiles. BAFF se lie à plusieurs récepteurs (BAFF-R, BCMA et TACI) exprimés principalement à la surface des LB. La stimulation du récepteur BAFF-R joue un rôle dans le développement et la survie des lymphocytes B (Mackay et Schnrider, 2009).

### 2.1.2 Implication de la réponse adaptative

Les cellules dendritiques et les macrophages (d'origine spléniques essentiellement) sont des CPA qui subissent une hyper activation tout au long du PTI. Cette hyper activation est mise en évidence par des taux sériques élevés de GM-CSF et une surexpression de la molécule de co-stimulation CD86 (marqueurs de maturation des cellules dendritiques) (**Catani et al., 2006**).

La fixation d'auto-anticorps aux antigènes de surface plaquettaire (GP IIb-IIIa essentiellement) entraîne leur destruction par les macrophages spléniques. En effet, les macrophages expriment à leur surface des récepteurs capables de reconnaître le fragment Fc des auto-Ac fixés aux plaquettes (**Audia et al., 2011**).

Au cours du PTI, les macrophages spléniques ont un rôle important dans le maintien de la réponse auto-immune puisqu'ils induisent aussi la prolifération de lymphocytes T spécifiques du complexe GP IIb-IIIa (**Kuwana et al., 2009**).

Par ailleurs, les plaquettes présentent une apoptose accrue, celle-ci étant déterminée par l'expression d'annexine V présente à leur surface. Les corps apoptotiques plaquettaires qui en résultent sont phagocytés par les cellules dendritiques. Cet excès d'apoptose plaquettaire et l'état de « sur activation » des cellules dendritiques entretiennent l'auto-réactivité des lymphocytes T CD4+ dont la coopération avec les lymphocytes B entraîne la production d'auto-anticorps (**Bonnotte, 2009**).

### 2.1.3 Implication de la réponse cellulaire

#### -Lymphocyte T

Les LT CD4+ et CD8+ participent à la physiopathologie du PTI. Au cours du PTI, on observe un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur d'une orientation Th1, puisqu'il existe une augmentation de la production d'IFN- $\gamma$  et une diminution de la sécrétion d'IL-4 par les LT (**Stati, 2007**). Par ailleurs, l'analyse de la région hypervariable (CDR3) de la chaîne  $\beta$  du récepteur des LT (TCR) montre que les LT représentent une population oligoclonale. De façon surprenante, ces anomalies sont réversibles chez les patients répondeurs après Rituximab, un traitement anti-lymphocytaire B. Dans le même temps, l'engagement dans une voie anti apoptotique de ces LT auto-réactifs, avec l'augmentation intracellulaire de la molécule anti apoptotique Bcl-2, et la diminution de la molécule pro-apoptotique Bax, est également corrigée après traitement (**Stati, 2007**).

## **-Lymphocytes T régulateurs**

La présence de LT auto réactifs, reconnaissant le complexe GPIIb-IIIa, chez des sujets sains mais également chez des patients atteints de PTI (**Kuwana *et al.*, 1998**) 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 LT régulateurs (T reg). Les T reg constitutifs ou « naturels » sont une sous-population lymphocytaire T CD4+, d'origine thymique. Après activation, ils acquièrent leurs fonctions inhibitrices, qu'ils exercent (**Sakaguchi *et al.*, 2008**).

## **2.2 Défaut de production médullaire**

### **2.2.1 Origine immunologique**

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes, exprimant à leur surface les complexe GP IIB-IIIa et GP Ib-IX, entraîne une diminution de la maturation et de la production des plaquettes via des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), d'une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et par induction d'apoptose (**Houwerzijl, 2004 ; Mcmillan *et al.*, 2004**)

La présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine (TPO), facteur de croissance principal des mégacaryocytes, a été incriminée (**Audia *et al.*, 2011**).

### **2.2.2 Stimulation médullaire insuffisante**

Le TPO est un facteur de croissance principal de la mégacaryopoïèse. Produite par le foie, elle se lie au récepteur c-Mpl, présent à la surface des mégacaryocytes. Cependant, au cours du PTI, on observe une faible concentration sérique de TPO comparativement à des sujets atteints de thrombopénie d'origine centrale. En fait, la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique étant proche de celle des sujets sains au cours du PTI, la fraction libre de TPO est donc basse, n'entraînant pas de réponse médullaire accrue. (**Kosugi, 1996**)

## **2.3 Implications des facteurs génétiques et environnementaux**

### **2.3.1 Génétique**

Contrairement à d'autres MAI, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique au cours du PTI. Seule une association faible avec le HLA DR4 a été montrée au sein de la population japonaise (**Nomura *et al.*, 1998**). Récemment, un

polymorphisme de MICA (gène A associé au Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe I) a également été identifié et pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité, MICA étant le ligand d'un récepteur situé à la surface de cellules Natural killer (NK), NKG2D (Natural Killer cell receptor G2D) (Maia, 2009).

### 2.3.2 Environnement

De multiples infections virales [VIH, VHC, cytomégalovirus, Epstein Barr Virus (EBV)] ou bactériennes peuvent participer au déclenchement du PTI (Cines *et al.*, 2009). Des phénomènes de mimétisme moléculaire sont suspectés pour *Helicobacter pylori* dont la protéine Cag A, exprimée par certaines souches, partagerait des déterminants antigéniques avec des glycoprotéines plaquettaires (Takahashi, 2004). Ces phénomènes de mimétisme moléculaire sont clairement identifiés pour la GP IIIa et la particule virale GP120 du VIH (Bettaieb *et al.*, 1996), ainsi que pour une protéine du VHC (core envelope 1) (Zhang *et al.*, 2008).

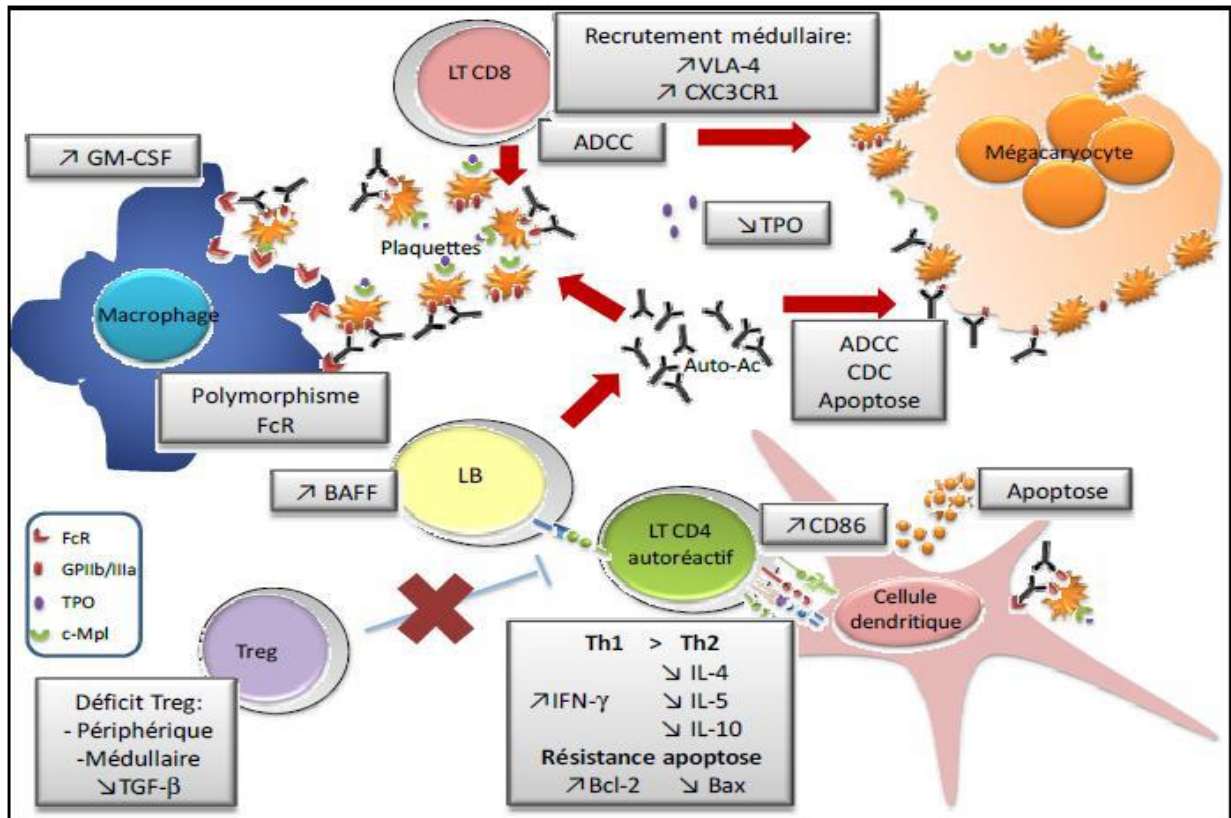


Figure.04 : Ensemble des mécanismes physiopathologique du PTI (Audia *et al.*, 2011).

# **Chapitre II**

*Diagnostic et évolution de PTI*

## I. Diagnostic

Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination qui repose sur un faisceau d'arguments clinique et biologique. Le clinicien devra ainsi avoir une démarche minimale d'investigation devant une thrombopénie avant de conclure un PTI. La plupart des examens à demander sont simples, mais dans le cas difficile, on pourra avoir recours à des examens spécialisés (**Bertand, 2010**).

### 1. Les circonstances de diagnostic

#### 1.1 La survenue d'un syndrome hémorragique

Ce syndrome hémorragique survient de manière brutale et généralement chez de jeunes patients sans antécédents.

Le plus souvent, il est de type cutané-muqueux lorsque la numération plaquettaire est inférieure à  $50.10^9/l$ . Il se caractérise par des pétéchies (petites taches cutanées rouges-violacées par l'extravasation sous cutané de sang et ne s'effaçant pas à la pression) (**Figure.05**), des ecchymoses spontanée ou apparaissant suites à de petits traumatismes, des bulles hémorragiques intra-buccales (**Figure.06**), des épistaxis prolongées bilatérales, des gingivorragies ou encore des ménorragies ou méno-métrorragies chez la femme (**Sebahoun, 1998**).

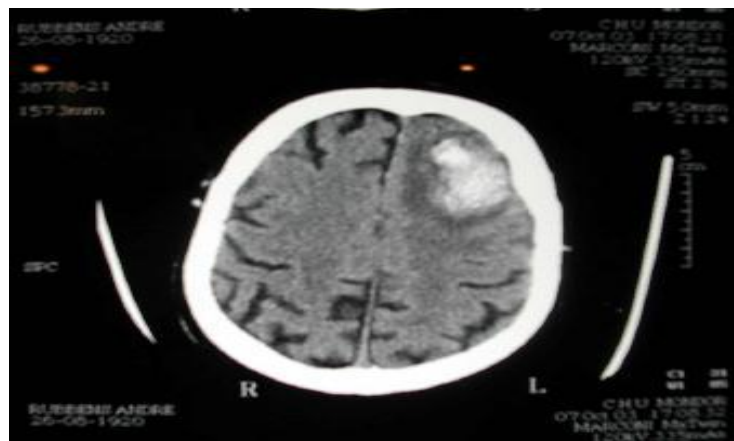
De façon plus rare et lorsque la numération plaquettaire descend en dessous de  $10.10^9/l$  ce syndrome hémorragique se manifeste par des hémorragies viscérales telles que des hématuries, des hémorragies digestives, des hémorragies rétinienne, des hémorragies méningées et/ou cérébrales (**Figure.07**). Bien qu'elles soient rares, ces hémorragies sont signes de gravité car elles mettent en jeu le pronostic vital du patient notamment si celui-ci présente un âge avancé (**Khellaf et al.,2010**).



**Figure.05:** Purpura pétéchial (Khellaf,2010).



**Figure.06 :**Bulles intra-buccales(Khellaf,2010)



**Figure.07:** Saignements intracrâniens (Khellaf, 2010).

## 2. Diagnostic positif

### 2.1 Interrogatoire de patient

Face à un patient thrombopénique, le clinicien en charge de l'investigation commence par un interrogatoire minutieux du patient dans le but de connaître le contexte exact de survenue de la thrombopénie (Godeau et Varet, 2010).

Au cours de cet interrogatoire le clinicien précise l'ancienneté de la thrombopénie, ou lors d'interventions chirurgicales, souvent alors banales comme une extraction dentaire ou une amygdalectomie ( Mcmillan et Durette, 2004).

Il est toujours indispensable d'analyser de manière exhaustive les médicaments reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie, même en cas de prise unique (George, 1998).

Il faut rechercher également la présence de comportements à risque pour l'infection par le VIH, une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, et des signes orientant vers une connectivite et/ou un syndrome des anti-phospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecies, phlébites récidivantes). Par ailleurs la présence ou non de grossesse chez la femme est un élément important à vérifier (Mcmilan et Durette, 20004).

## **2.2 Examen clinique**

Après avoir minutieusement interrogé le patient, le clinicien effectue un examen clinique complet de celui-ci en portant tout particulièrement son attention sur :

### **2.2.1 Examen de la rate**

Cet examen est le plus important puisqu'il permet au clinicien de noter la présence ou non d'une splénomégalie. En présence de splénomégalie, le diagnostic de PTI est remis en cause et d'autres étiologies tels un lupus ou une hémopathie lymphoïde (par exemple) sont à rechercher (Gegai, 2007).

### **2.2.2 Examen du foie**

Cet examen permet de rechercher une hépatopathie chronique comme une cirrhose ou une hypertension portale (Godeau et Varet, 2010).

### **2.2.3 La présence d'adénopathies superficielles et d'une éventuelle perte de poids**

La présence de tels symptômes permet d'orienter le diagnostic vers une hémopathie ou une pathologie auto-immune comme un lupus. Par ailleurs, le clinicien pourrait quantifier le syndrome hémorragique du patient en s'appuyant sur un score décrit par Khellaf. Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie (Tableau. 02) et permet au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient (Gecai, 2007).

**Tableau.02 : Score hémorragique de Khellaf (Khellaf, 2005).**

Âge		Saignement gastro-intestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétechial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétechial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétechial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

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

## 2.3 Aspects paracliniques

### 2.3.1 Examens systématiques à réaliser en urgence

**A. Hémogramme ou (FNS) + plaquettes :** Il permet de quantifier et de qualifier les différentes lignées sanguines (érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire), et de mettre en évidence le caractère isolé de la thrombopénie attendue dans un PTI (**Khellaf, 2010**).

**B. Frottis sanguin :** L'hémogramme est couplé avec un examen du frottis sanguin pour but de vérifier :

- L'aspect des globules rouges et des globules blancs
- L'aspect des plaquettes
- L'absence d'agrégats plaquettaires
- L'absence des cellules blastiques pour éliminer une leucémie aigue
- L'absence des schizocytes pour éliminer une MAT (**Gecai, 2007**).

**C. Le bilan d'hémostase :** On réalise une étude du bilan d'hémostase par une mesure des (TP) et (TCA) et d'un dosage des D-Dimères et fibrinogène (**Sebahoun, 1998**).

### 2.3.2 Examens systématiques à réaliser une fois l'urgence est éliminée

**A. Sérologies VIH, VHB et VHC :** Ces différents virus peuvent être responsables de thrombopénies secondaires (soit par un mécanisme immun soit par le biais d'une hépatopathie chronique avec hypersplénisme) (Has, 2009).

**B. Bilan hépatique :** Afin de vérifier l'absence de maladie hépatique et d'étayer ainsi le diagnostic de PTI (Has, 2009).

**C. Recherche d'anticorps antinucléaires:** Le dépistage (ANA) permet de mettre en évidence des maladies auto-immunes comme un lupus érythémateux systémique ou un syndrome de Gougerot–Sjögren (Altintas *et al.*, 2007).

**D. Détermination du groupe sanguin :** La détermination du groupe sanguin du patient ainsi qu'une recherche d'agglutinines irrégulières doivent être réalisées notamment si ce patient présente un syndrome hémorragique prononcé, nécessitant une transfusion sanguine (Godeau et Varet, 2010).

### 2.3.3 Test immunologique

**A. Le myélogramme :** Le myélogramme (souvent couplé avec un caryotype médullaire) est un examen pertinent pour déterminer le caractère central ou périphérique de la thrombopénie (Has, 2009).

**B. Test de Coombs direct :** Il est réalisé dans le but d'éliminer un syndrome d'Evans associant un PTI à une anémie hémolytique auto-immune (Zarandona et Yazer, 2006).

**C. MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilized Platelet Antigen):** Ce test permet de préciser la spécificité des auto Ac dirigés contre les Ag plaquettaires. Les Ag plaquettaires cibles des Ac sont le plus souvent situés sur le complexe GP IIb-IIIa ou GP Ib-IX (Audia *et al.*, 2011).

**D. La biopsie médullaire :** Elle permet d'écarter une thrombopénie d'origine centrale lorsque le myélogramme n'est pas concluant (Godeau et Bierling, 2008).

## II. Evolution du PTI

Dans l'histoire naturelle d'un purpura thrombopénique immunologique, on peut identifier trois périodes d'évolutions (**Figure.08**). Le passage d'une période à l'autre diffère selon les sujets est imprévisible au moment du diagnostic du PTI. On parle ainsi de:

-PTI nouvellement diagnostiqué pour une évolution inférieure à 3 mois.

-PTI persistant pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic .Lors de cette période, une rémission spontanée est possible. Cependant il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme du PTI.

-PTI chronique pour une durée d'évolution dépassant 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%) (**Has, 2009**).

Un PTI sévère est caractérisé par la présence de signes hémorragiques assez sévères pour requérir un traitement ou une intervention (**George et al., 1996**).

On parle aussi de PTI chronique réfractaire si le PTI est résistant à la splénectomie (échec ou rechute) la fréquence des PTI devenant persistante (durant plus de trois mois) ou chroniques (plus de 12 mois) a été estimée à 30 % chez l'enfant et 70 % chez l'adulte (**George et al., 1996**). Les études populationnelles ont confirmé cette évolution (**Moulis et al., 2014**). Une numération plaquettaire très basse au diagnostic pourrait être associée à une fréquence moindre de passage à la chronicité (**Grimaldi et al., 2016**).



**Figure.08** : Evolution du PTI (**Rodeghiero et al., 2009**).

# **Chapitre III**

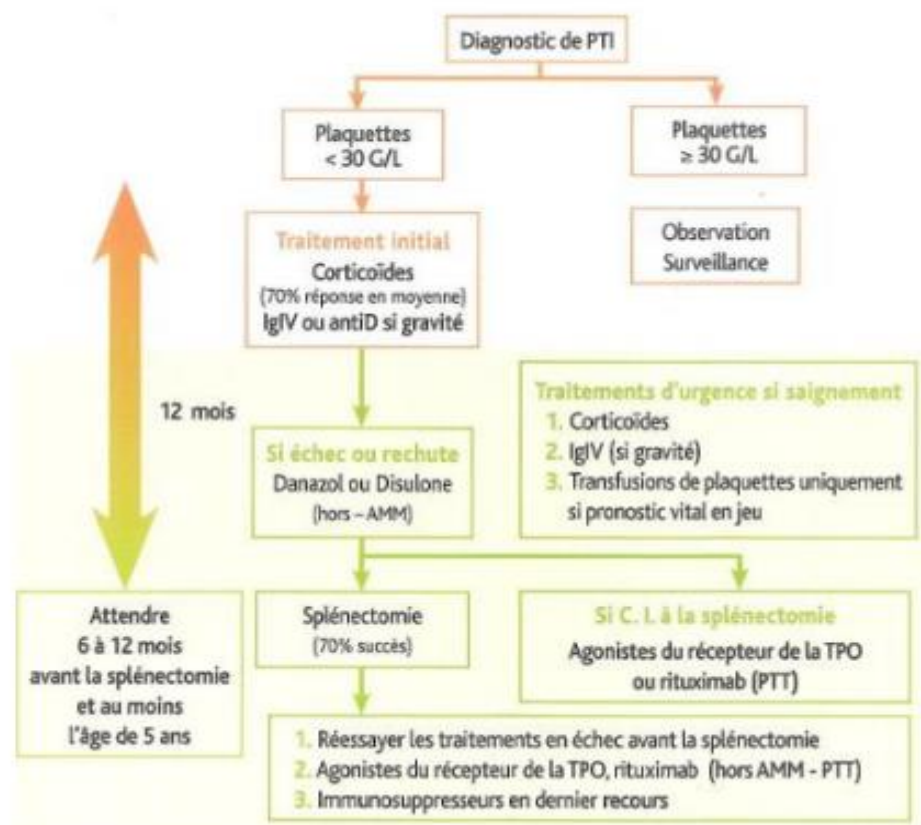
*Prise en charge thérapeutique*

## I. Prise en charge de PTI

La stratégie thérapeutique à adopter au cours du PTI de l'adulte et de l'enfant suit les recommandations de HAS publiées en octobre 2009 dans le PNDS. L'organigramme qui suit (**Figure.09**) Figuré dans ce PNDS et résume cette stratégie ( **Has, 2009**).

Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :

- ✓ Assurer l'hémostase primaire afin de réduire ou de supprimer le risque d'hémorragie sévère associé aux thrombopénies très profondes
- ✓ Limiter les effets indésirables et le risque de séquelles liés au traitement
- ✓ Maintenir une meilleure qualité de vie possible
- ✓ Maintenir l'insertion familiale socioprofessionnelle ou scolaire et/ou permettre le retour rapide ( **Has, 2009** ).



**Figure.09** : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI (Has, 2009).

## II. Traitement de première ligne

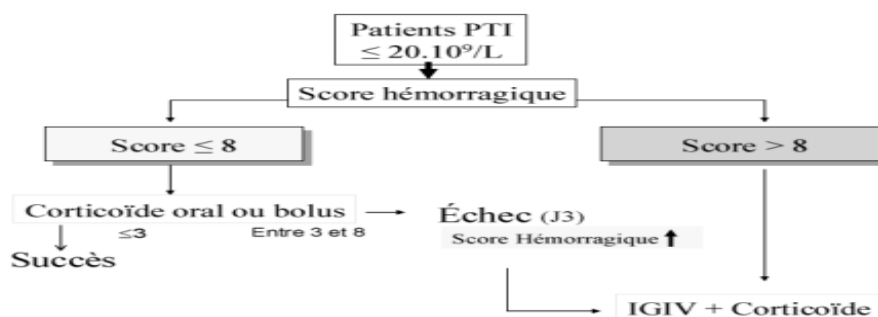
Lorsqu'un PTI est nouvellement diagnostiqué, et que le patient présente une numération plaquettaire inférieure à  $30.10^9/l$ , ainsi que des signes hémorragiques cutanéomuqueux, un traitement de première ligne est instauré (**Figure.09**) (**Godeau et Varet, 2010**), Celui-ci repose sur trois options thérapeutiques :

- La corticothérapie
- Les perfusions intraveineuses d'immunoglobulines G
- Les perfusions intraveineuses d'immunoglobulines anti-D

La première ligne de traitement a pour objectif de faire rapidement remonter la numération plaquettaire du patient au-dessus d'un seuil ( $30.10^9/l$  à  $50.10^9/l$ ) le mettant à l'abri d'hémorragies graves (**Has, 2009**).

Le choix de l'une ou l'autre de ces options est basé sur la sévérité du tableau clinique du patient et plus particulièrement sur le score hémorragique (**Figure.10**) :

- S'il est inférieur à 8 : on administrera une corticothérapie par voie orale (si le score hémorragique est  $\leq 3$ ) ou par voie intraveineuse (si le score hémorragique est compris entre 3 et 8) (**Rodeghiero et al., 2009**).
- Si le score hémorragique augmente après la corticothérapie: on conclura un échec du traitement et on mettra en place une association de perfusions intraveineuses d'immunoglobulines et des corticoïdes. Cette association sera aussi administrée si le score hémorragique est initialement supérieur à 8 (**Rodeghiero et al., 2009**).



**Figure.10** : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique (**Khellaf, 2009**).

## 1. La corticothérapie

La corticothérapie est utilisée comme traitement initial chez l'adulte et l'enfant atteint de PTI. Elle repose sur l'administration de dérivés de synthèse de la cortisone: prednisone, dexaméthasone et méthylprednisolone (**Has, 2009**).

Ces molécules ont une activité immunosuppressive. Elles inhibent de façon rapide l'activité phagocytaire des macrophages spléniques et diminuent secondairement la synthèse des auto-anticorps produits par les cellules B (**Sebahoun, 1998**).

Par ailleurs, le risque fréquent de cortico-dépendance ainsi que l'apparition rapide d'effets secondaires responsables de complications significatives (diabète, ostéoporose, HTA, anxiété/insomnie, immunosuppression et infections opportunistes) font de la corticothérapie une thérapie de courte durée. L'administration de corticoïdes sera contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'infections sous-jacentes et de vaccinations par des vaccins vivants (**Sebahoun, 1998**).

## 2. Perfusion d'immunoglobulines intraveineuse

Des immunoglobulines humaines polyvalentes sont utilisées par voie intraveineuse (IgIV). Ces médicaments dérivés du sang sont composés à 97 % d'immunoglobulines G (IgG) et sont préparées à partir de pools de plasma, provenant d'un grand nombre de donneurs. Ces immunoglobulines sont utilisées au cours du PTI afin d'en moduler la composante immunitaire (**Has, 2009**).

### 2.1 Mécanisme d'action

Les immunoglobulines G bloquent de façon immédiate les récepteurs Fc des cellules phagocytaires (macrophages) et inhibent la production et/ou la neutralisation d'auto anticorps (**Provan, 2010**).

### 2.2 Efficacité thérapeutique

L'efficacité de ce traitement s'observe rapidement. Plus de 80% des patients traités répondent dans un délai de 24 à 72h et la réponse est maximale entre 4 et 10 jours, après la première injection; Les IgIV ont l'avantage d'avoir une fréquence de réponse un peu plus élevée que celle observée avec les corticoïdes (**Nydekker, 1996**).

### 2.3 Effets secondaire des IgIV

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont :

- Myalgies, dorsalgies, lombalgies, arthralgies
- Nausées et vomissements
- Bronchospasmes
- Frissons et hyperthermie
- Céphalées modérées à sévères

Ces effets peuvent être prévenus par le ralentissement du débit de perfusion ou par l'administration concomitante de paracétamol (**Anonyme.05**).

### 3. Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines anti-D

Les immunoglobulines anti-D (ou anticorps anti-Rhésus) sont des immunoglobulines spécifiques humaines de type IgG dirigés contre l'antigène Rh (D) des érythrocytes humains (**Has, 2009**).

#### 3.1 Mécanisme d'action

L'administration d'Ig anti-D entraînerait une « diversion phagocytaire », c'est-à-dire une destruction préférentielle par les macrophages spléniques des hématies Rh-positives recouvertes d'anticorps plutôt que des plaquettes (**Cheung et Liebman, 2009**).

#### 3.2 Efficacité thérapeutique

La proportion de patients répondeurs à un traitement par immunoglobulines anti-D est similaire à celle de patients traités par IgIV, c'est-à-dire plus de 80%. Le délai de réponse initiale est de 4 à 5 jours et la réponse persiste sur 3 à 4 semaines voire sur quelques mois chez certains patients (**Provan, 2010**).

#### 3.3 Effets indésirables

Peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Réaction cutanée, érythème, prurit, céphalées, fièvre, malaise et frissons. Afin de réduire le risque de fièvre et frissons, une prémédication par paracétamol ou corticoïdes (20 mg de prednisone) est recommandée (**Anonyme.06**).

### III. Traitements après échec de la première ligne en attendant la splénectomie

En cas d'échec ou de rechute à un traitement de première ligne, certaines options thérapeutiques comme l'administration de danazol ou de dapsons peuvent être envisagées (**Figure.09**). Ces molécules constituent une solution d' « attente » avant une éventuelle splénectomie qui n'est réalisable que 12 mois après le diagnostic du PTI (**Has, 2009**).

#### 1. Danazol

Le danazol est une molécule anti gonadotrope de synthèse (dérivé de l'éthistérone ou 17  $\alpha$ -éthynyl-testostérone) qui a une activité androgénique et anabolisante modérée et qui est dénuée de propriétés oestrogéniques et progestatives (**Ahin et al., 1983**).

##### 1.1 Mécanisme d'action

Une fois administré, le danazol agit par modulation de l'expression des récepteur Fc de macrophages et par modification des sous-populations lymphocytaires (**Sebahoun, 1998**).

##### 1.2 Contre-indications

Le danazol est contre-indiqué en cas d'adénome prostatique ou de cancer de la prostate, d'insuffisance cardiaque, rénale et hépatique mais aussi chez la femme enceinte et allaitante (**Anonyme.07**).

#### 2. Dapsons

##### 2.1 Mécanisme d'action

La dapsons est un sulfamide anti lépreux. Administré dans le PTI, il agit par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. Il entraîne une hémolyse modérée à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies, par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps (**Has, 2009**). L'adjonction d'oxalate de fer est destinée à réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsons (**Godeau, 1997**).

## 2.2 Contre-indications

L'administration de dapsone est contre-indiquée en cas de :

-Déficit congénital en G6PD (ceci concerne 10% des hommes de type afro-américains et 1 à 2% des méditerranéens). Le déficit en G6PD doit être recherché grâce à un bilan hématologique avant le début du traitement.

- Intolérance aux sulfones

- Anémie

- Méthémoglobinémie

- Insuffisance rénale et hépatique (**Khellaf, 2010**).

## IV. Traitement de deuxième ligne

### 1. Objectifs du traitement de deuxième ligne

De maintenir durablement un nombre de plaquettes  $> 30$  g/l, voire  $> 50$  g/l en cas de traitement antiagrégant et/ou anticoagulant concomitant et/ou chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidités associées majorant les risques hémorragiques telle qu'une insuffisance rénale ou une HTA mal équilibrée.

Un nombre de plaquettes plus bas peut toutefois être toléré, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur à la corticothérapie ou aux IgIV, ce qui permet alors d'augmenter rapidement et transitoirement le chiffre de plaquettes en cas de survenue d'un saignement ou si le contexte l'exige (intervention chirurgicale programmée par exemple) (**Has, 2009**).

### 2. Traitement chirurgical : la splénectomie

#### 2.1 Indications

La splénectomie (ou exérèse de la rate) constitue le meilleur traitement curatif d'un PTI devenu chronique (12 mois). La rate est le principal organe où sont fabriqués les anticorps, qui interviennent dans la destruction des plaquettes et où sont situés les macrophages qui détruisent les plaquettes (**Has, 2009**).

## 2.2 Efficacité

La splénectomie est efficace dans 70% des cas. Cette efficacité s'observe très rapidement. En effet, la numération plaquettaire du patient remonte dès la première semaine qui suit l'intervention et est maximale en 15 jours. La remontée rapide des plaquettes dans la première semaine de la splénectomie constitue un facteur de bon pronostic (**Portielje et al., 2001**).

Cependant, il existe un risque de rechutes dans 10 à 15% des cas. Ces rechutes s'observent dans les six semaines qui suivent l'intervention (voire dans la première année), et sont d'autant plus fréquentes que la remontée de plaquettes dans les quinze premiers jours post-opératoires a été minime (**Schulze et Gaedicke, 2011**).

## 2.3 Les modalités de l'intervention

Une splénectomie est un acte chirurgical qui peut être réalisé suivant deux méthodes distinctes:

- ✓ Une méthode conventionnelle : la laparotomie. L'intervention s'effectue à ciel ouvert par incision abdominale.
- ✓ Une méthode « mini-invasive » : la laparoscopie. L'intervention s'effectue par de petites incisions (**Anonyme.08**).

## 2.4 Précautions à adopter en cas de splénectomie

La splénectomie est une stratégie thérapeutique qui a un taux d'efficacité élevé. Cependant, elle expose le patient à un risque d'infections sévères (pouvant être mortelles). Chez un patient splénectomisé, la mortalité par infection est 50 à 100 fois supérieure à celle d'un patient non splénectomisé. Bien que les infections surviennent en général dans les premières années qui suivent l'intervention (**El-alfy et El-Sayed, 2004**).

La prévention des infections est essentielle et se base sur trois mesures qui sont : la vaccination (anti-*Pneumococcique*, anti-*Hæmophilus* et anti *Méningocoque*), l'antibioprophylaxie anti-*Pneumococcique* et l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage (**El-alfy et El-Sayed, 2004**).

## 2.5 Vaccinations

**A. La vaccination anti-*Pneumococcique*** : doit idéalement débiter 15 jours avant la splénectomie, si celle-ci est programmée. Si la splénectomie s'effectue en urgence, le vaccin anti-*Pneumococcique* doit être administré dans les 15 jours à 6 semaines qui suivent l'intervention. Deux vaccins anti-*Pneumococciques* sont disponibles en France. Il s'agit des vaccins PNEUMO 23® (vaccin polysaccharidique à 23 valences) et PREVENAR® (vaccin conjugué à 7 valences) (**Omedit, 2004**).

**B. La vaccination anti-*Hæmophilus B*** : est normalement prévue dans le schéma vaccinal de l'enfant. Chez l'adulte, en l'absence de consensus, on recommande toutefois cette vaccination 15 jours avant la splénectomie avec un rappel tous les 10 ans (**Omedit, 2004**).

**C. La vaccination anti-*Méningocoque C*** : par le vaccin monovalent MENINGITEC® (disponible en France), est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 12 mois avec un rattrapage possible jusqu' l'âge de 24 ans révolus et un rappel à 5 ans (**Omedit, 2004**).

## 2.6 Antibio prophylaxie

Même si une antibio prophylaxie est systématiquement indiquée chez l'enfant, elle reste discutée chez l'adulte. En effet, chez l'adulte le niveau de preuve de son efficacité est moindre, mais compte tenu des données épidémiologiques et de la diminution du risque infectieux en cas de bonne observance, l'antibio prophylaxie reste recommandée (**El-alfy et El-sayed, 2004**).

Cette antibio prophylaxie repose sur l'utilisation de pénicilline V (phénoxy méthyl pénicilline ORACILLINE®) (**Godeau et Varet, 2010**), l'administration de pénicilline V a un effet significatif sur la morbidité et la mortalité des patients ; puisqu'elle diminue de 84% les infections à Pneumocoque dans les années qui suivent la splénectomie (**Gaston et al., 1986**).

## 3. Traitement médical en cas de contre-indication à la splénectomie

La splénectomie constitue le meilleur traitement curatif d'un PTI devenu chronique et sévère. Elle peut être réalisée après une période de 12 mois qui suit le diagnostic.

Il existe cependant certaines circonstances cliniques qui contre-indiquent sa réalisation:

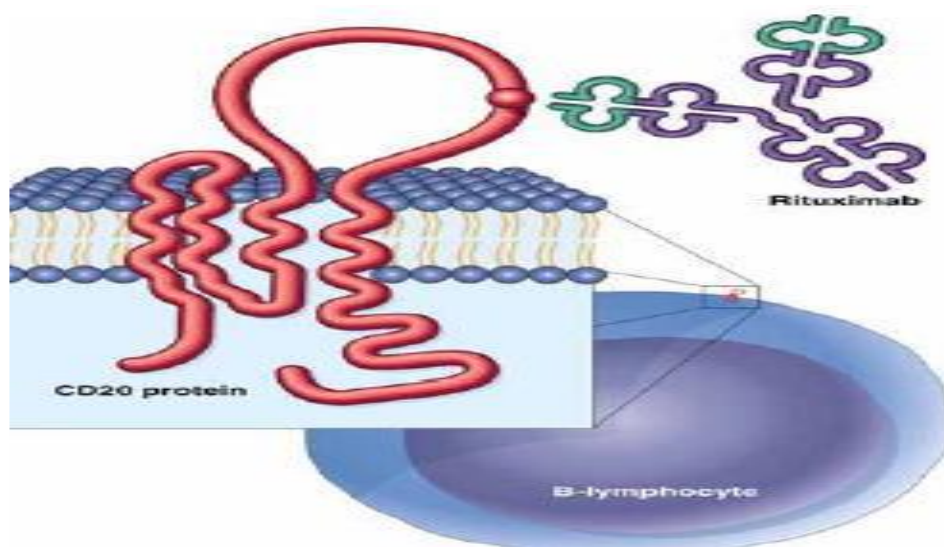
- Un âge inférieur à 5 ans

- Une cirrhose avec hypertension portale
- Un taux de plaquettes préopératoire inférieur à  $30.10^9/l$
- Des troubles graves de l'hémostase qu'une instabilité hémodynamique.

Dans ces situations, le clinicien aura recours à des traitements médicaux tels que le Rituximab ou les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (**Omedit, 2004**).

### 3.1 Le Rituximab

Le Rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) anti-CD20 utilisé en hématologie. Il se lie, de façon spécifique grâce au fragment Fab à l'antigène transmembranaire CD20 présent sur les lymphocytes pré-B et lymphocytes B matures (**Figure .11**) (**Juilard-Condât, 2009**).

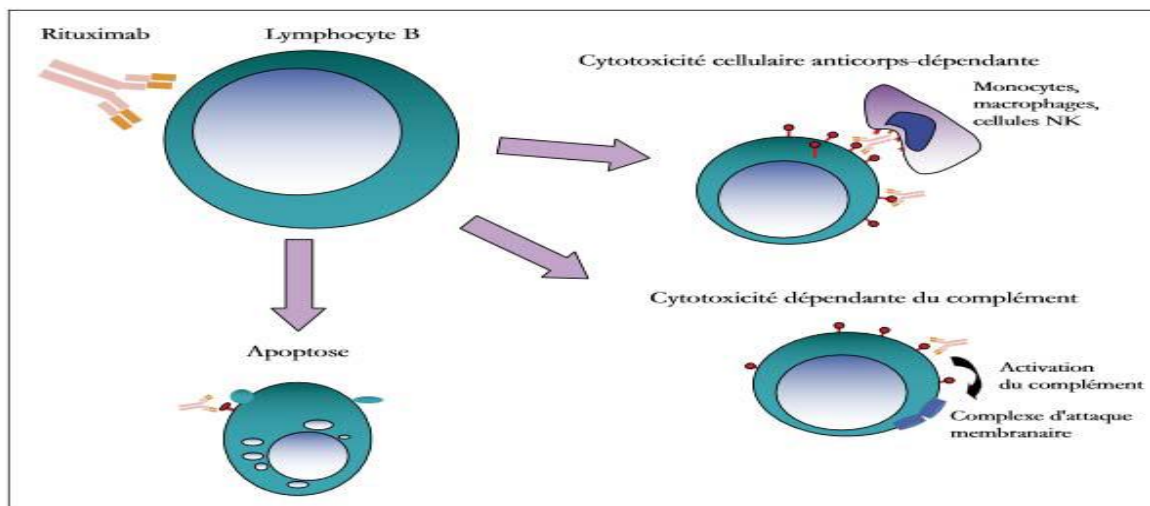


**Figure.11** : Fixation du Rituximab à l'antigène transmembranaire CD20 (**Pescovitz, 2006**).

#### 3.1.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme de cytotoxicité induit par les anticorps anti-CD20 repose sur trois modes d'action (**Figure. 12**) :

- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC)
- La cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- L'apoptose induite (**Dalle et Dumontet, 2007**).



**Figure.12** : Mécanisme de cytotoxicité induite par les anticorps (Dalle et Dumontet, 2007).

### 3.1.2 Contre-indications

L'administration de Rituximab est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines, de déficit immunitaire, d'infection sévère évolutives, d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée ( **Anonyme.09**).

### 3.1.3 Efficacité

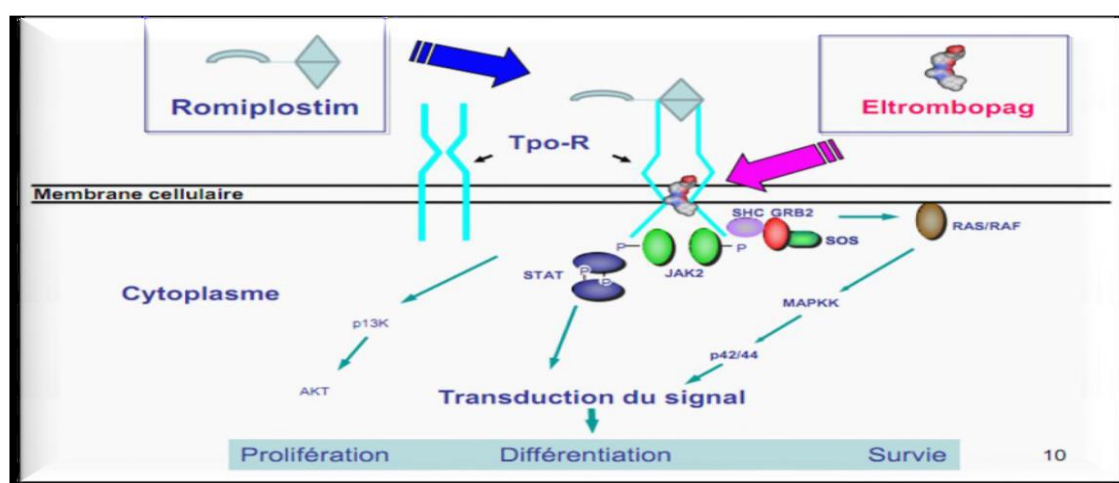
Trois études ouvertes et plusieurs séries de cas publiés (menés chez des patients atteints de PTI chronique réfractaire à la première ligne de traitement voire à la splénectomie) ; ont fait état de l'utilisation du Rituximab à la dose de 375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines avec réponse complète (remontée de la numération plaquettaire au-dessus de 150.10<sup>9</sup>/l ) chez 30% des patients (en moyenne) et une réponse partielle (remontée de la numération plaquettaire au-dessus de 50.10<sup>9</sup>/l ) chez 20% des patients (en moyenne) (**Godeau, 1997**).

## 3.2 Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Grâce au développement des biotechnologies, aux nouvelles informations obtenues sur la physiopathologie du PTI et l'action physiologique de la TPO, deux molécules ont été commercialisées en 2009 et 2010. Il s'agit du Romiplostim (NPLATE®, laboratoire AMGEN) et D'Eltrombopag (REVOLADE®, laboratoire GSK) (**Godeau etVaret, 2010**), qui sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, indiqués dans la seconde ligne de traitement d'un PTI devenu chronique et réfractaire. Ces agonistes du récepteur de la TPO

n'ont aucune homologie de structure avec la thrombopoïétine endogène. Cependant, ils se lient à son récepteur et l'activent. Ceci stimule le développement des mégacaryocytes et la production de plaquettes (**Figure. 13**), et permet ainsi de compenser l'excès de destruction périphérique des plaquettes (**Khellaf, 2009**).

Romiplostim et Eltrombopag constituent une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement du PTI puisqu'ils sont les seuls à cibler le défaut de production plaquettaire, tous les autres traitements ciblent le phénomène de destruction périphérique des plaquettes par le système auto-immun (**Metjian et Abrams, 2009**).



**Figure.13** : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à TPO (**Kuter et al., 2008**).

## V. Autres traitements

### 1. Les immunosuppresseurs

Les agents immunosuppresseurs peuvent être prescrits en dernier recours uniquement chez des patients adultes, qui présentant un PTI chronique sévère réfractaire aux deux premières lignes de traitements. La réponse observée est équivalente selon les molécules, et pouvant atteindre 50% des cas. Leurs utilisations sont réduites depuis l'avènement des agonistes de la TPO (**Anonyme.10**).

### 2. La Transfusion de plaquettes

Les transfusions de plaquettes sont habituellement jugées comme peu ou pas efficaces au cours du PTI, car les plaquettes transfusées sont détruites en quelques heures et le rendement transfusionnel à 24h est le plus souvent nul. Elles sont cependant formellement

indiquées dans les situations d'urgence vitale, car elles peuvent avoir un effet hémostatique immédiat ; surtout lorsqu'elles sont administrées en association avec les corticoïdes et les IgIV, et ce même en l'absence d'augmentation significative du nombre de plaquette (**Has, 2009**).

### 3. Traitement d'éradication de HP

Une étude italienne a montré que l'infection par *Helicobacter pylori* peut être associée au PTI, l'éradication de la bactérie pouvant occasionnellement entraîner une guérison de la thrombopénie (**Delchier et al.,2014**).

### 4. Autogreffe de cellules souches périphériques après conditionnement par cyclophosphamide à hautes doses

L'autogreffe de cellules souches périphériques consiste à administrer de fortes doses de cyclophosphamide après recueil de cellules souches CD34+, qui seront réinjectées après chimiothérapie. Cette technique est uniquement réservée aux patients atteints de PTI chronique sévère réfractaire et en cas d'impasse thérapeutique. 45% des patients traités sont répondeurs mais avec un risque thérapeutique. 45% des patients traités sont répondeurs mais avec un risque infectieux (associant neutropénie, hyperthermie, hémorragie cérébrale et septicémie) pouvant être fatal (**Has, 2009**).

### 5. Alemtuzumab

Alemtuzumab (CAMPATH®) est un anticorps monoclonal anti-CD52 qui reconnaît un antigène exprimé aussi bien par les lignées lymphocytaire B que T. Son effet immunosuppresseur étant puissant et associé à un risque infectieux potentiellement élevé, une prophylaxie antifongique, antibactérienne et antivirale est requise. Les données d'efficacité étant minimales et décevantes, l'utilisation d'alemtuzumab (hors-AMM) n'est réservée qu'aux cas d'impasses thérapeutiques (**Provan, 2010**).

*Partie*  
*Expérimentale*

# **Chapitre IV**

*Patients & méthodes*

## **I. Objectifs du travail**

L'objectif principal de notre travail était l'étude des paramètres épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et thérapeutiques des patients atteints de Purpura thrombopénique immunologique dans la région de Sidi-Bel-Abbès.

## **II. Type et population d'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 35 patients atteints de Purpura thrombopénique immunologique pris en charge dans le service d'Hématologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès, sur une période de 4 ans allant de 2015 à 2019.

### **1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude tous les dossiers regroupant les critères suivants :

- Patients âgés de 17 ans ou plus.
- Ayant un purpura thrombopénique immunologique, nouvellement diagnostiqué ou déjà suivi.
- Dont l'analyse des critères cliniques, paracliniques a permis de conclure au diagnostic et au suivi de PTI.

### **2. Recueil des données**

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les manifestations cliniques, biologiques, ainsi que les traitements reçus (**Annexe.01**).

### **3. Analyse des données**

Le logiciel SPSS et l'Excel ont été utilisés pour calculer les différents tests statistiques présentés dans cette étude. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les pourcentages, les moyennes et les écarts.

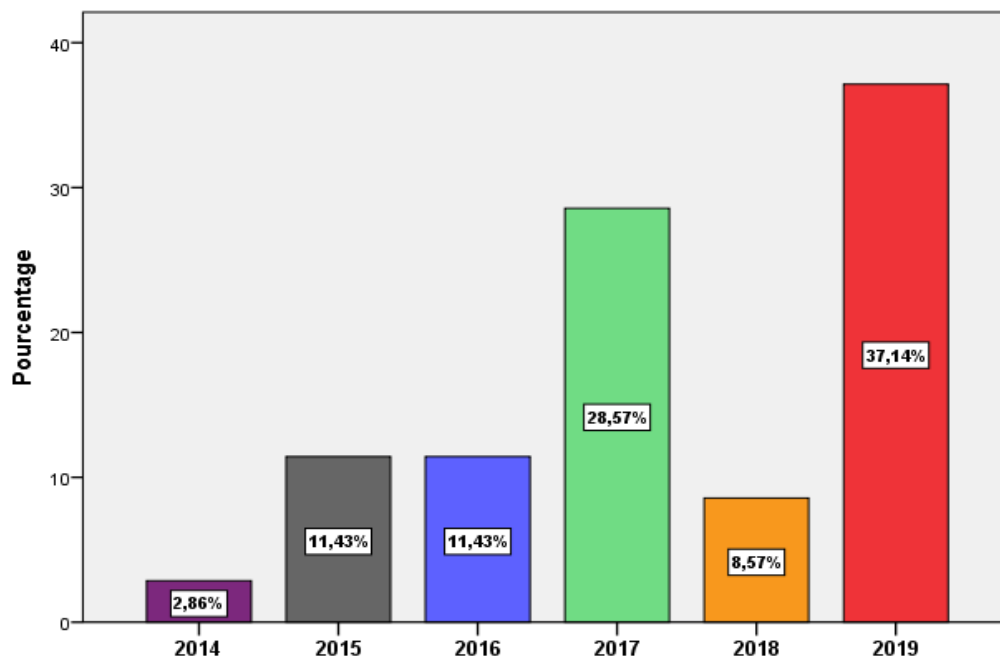
# **Chapitre V**

## *Résultats et Discussions*

## I. Présentation épidémiologique

### 1. Répartition selon les années

35 patients ont été inclus dans cette étude avec une durée de la maladie :  $3.06 \pm 20.376$ , dont les cas ont été suivis entre 2014 et 2019, on a trouvé que, le nombre des cas le plus fréquent dans l'année 2019 (13cas), et un seul cas dans l'année 2014 (2.86) (**Figure.14**).



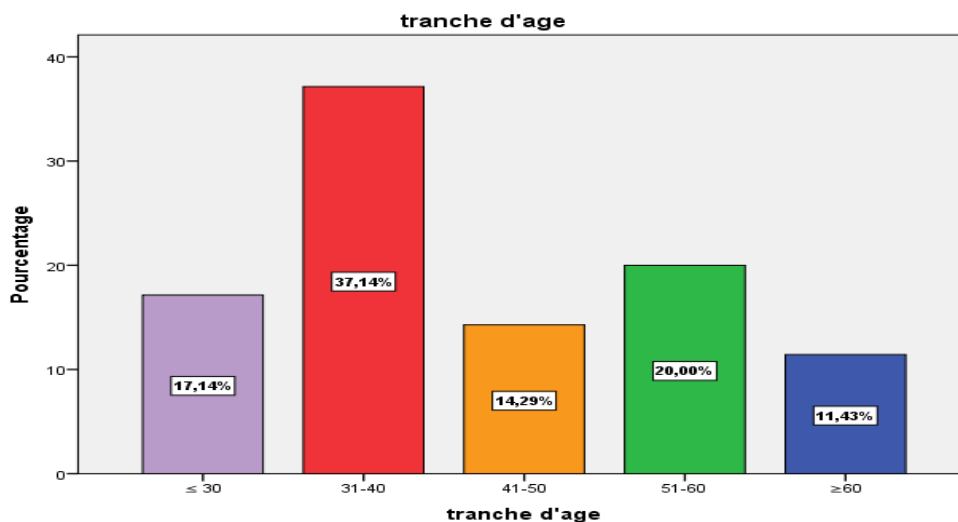
**Figure.14** : Répartition des cas selon l'année de recrutement.

### 2. Répartition selon les tranches d'âges

L'âge médian des patientes dans notre série est  $42.629 \pm 16.6276$ , avec des extrêmes allant de 17 à 91 ans.

Tous les âges semblent être concernés et les sujets dont l'âge se situe entre 31 et 40 ans sont les plus touchés.

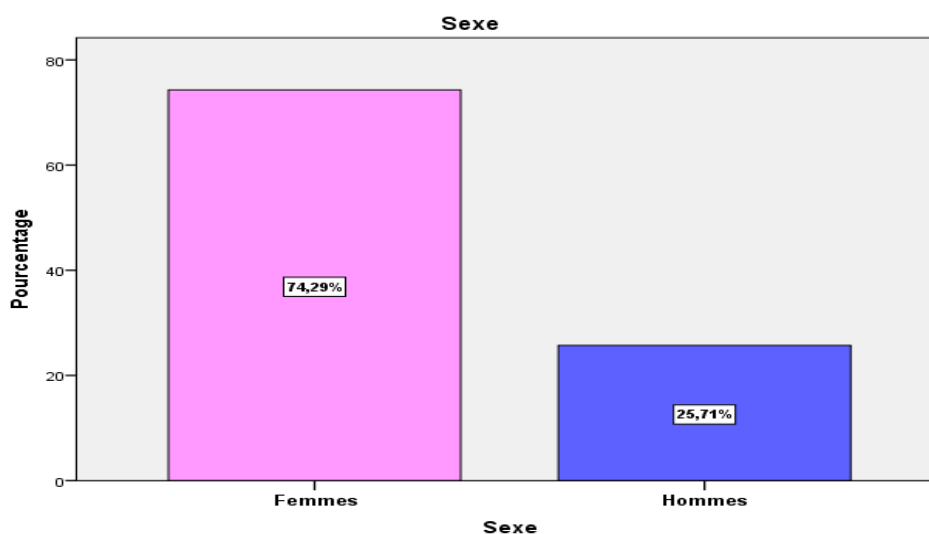
La tranche d'âge la moins touchée est celle des patients âgés de plus de 60 ans (**Figure.15**).



**Figure.15** : Répartition des patients selon les tranches d'âges.

### 3. Répartition des cas selon le sexe

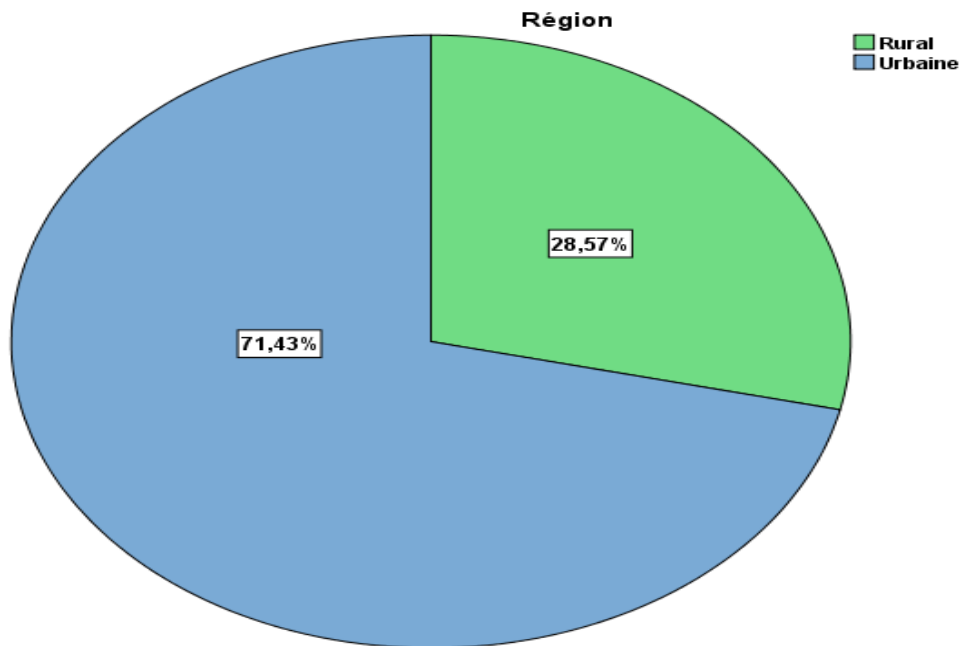
La répartition de notre échantillon en fonction du sexe indique une prédominance du sexe féminin soit à 74.29% (26 cas), alors que le sexe masculin représentait que 25.71% (9cas). Le sexe ratio F/H est de 2.88 (**Figure.16**).



**Figure.16** : Répartition des cas selon le sexe.

### 4. Répartition selon la région d'origine

Dans notre série de 35 cas, la majorité des patients réside dans la zone urbaine (71,43%). Les patients qui sont originaires d'une zone rurale représentent 28,57% (10 cas) (**Figure. 17**).



**Figure.17** : Répartition selon la région d'origine.

## II. Présentation clinique

### 1. Répartition selon les antécédents médicaux

Concernent les pathologies nous avons trouvé :

-HTA la maladie la plus courante avec 20 %.

-DT2 et PTI chronique dans la même fréquence 5.7 % (**Tableau.03**).

**Tableau.03** : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.

Antécédents médicaux	Fréquence	%
<b>HTA</b>	7	20
<b>DT2</b>	2	5.7
<b>Anémie</b>	1	2.9
<b>PTI chronique</b>	2	5.7

### 2. Répartition selon le motif d'hospitalisation

Le principal motif d'hospitalisation était le syndrome hémorragique retrouvé chez 32 cas (91.43 %). Seulement 3cas (8.57%) n'avaient pas le syndrome hémorragique (**Figure.18**).

## 2.1 Le syndrome hémorragique

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

-Purpura pétéchial : 19 cas

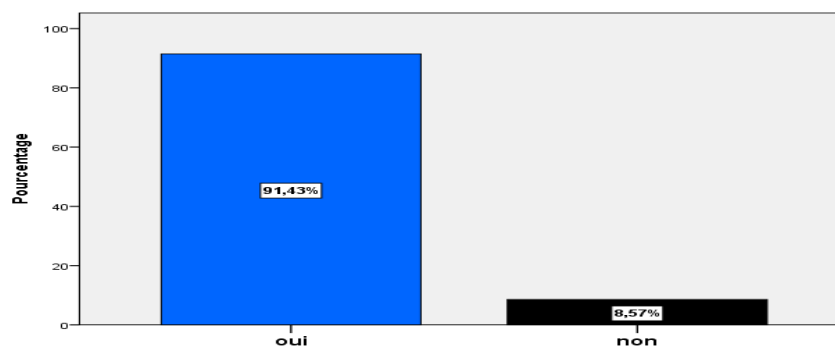
-Purpura ecchymotique : 18 cas

-Gingivorragies : 4 cas

-Bulles endobuccales : 3 cas

-Epistaxis : 6 cas

Nous avons relevé que, le signe hémorragique le plus fréquent est le purpura pétéchial (54.3%) (**Tableau .04**).



**Figure.18** : Répartition selon le motif d'hospitalisation.

**Tableau.04** : Les signes hémorragiques des patients.

Les signes hémorragiques	Fréquence	%
Purpura pétéchiale	19	54.3
Purpura ecchymotique	18	51.4
Gingivorragies	4	11.4
Bulle endobuccale	3	8.6
Epistaxis	6	17.1

### III. Présentation biologique

#### 1. Répartition selon le taux de plaquettes

Le taux de plaquettes est compris entre 1 g/l (valeur minimale) et 70 g/l (valeur maximale). La valeur moyenne de la thrombopénie au diagnostic est de  $26.686 \pm 21.2226$ . La thrombopénie (chiffre de plaquettes  $< 100$  g/l est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas). En fonction du seuil de la thrombopénie, nous avons réparti nos cas comme suit (**Tableau.05**) :

**Tableau.05** : Répartition des cas selon le seuil de thrombopénie.

Nombre de plaquettes Milliers/mm <sup>3</sup>	Fréquence	%
<10	5	14,3
10-30	17	48,6
30-50	8	22,9
>50	5	14,3

#### 2. Répartition selon le groupement sanguin

Les groupes sanguins A+ et O+ sont les plus fréquents 22.9%, par contre les groupes A- et O- sont les moins fréquents avec 2.9% (**Tableau.06**).

**Tableau.06** : Répartition des cas selon le groupement sanguin.

Groupement sanguin	Fréquence	%
A-	1	2,9
A+	8	22,9
AB+	2	5,7
B+	3	8,6
O-	1	2,9
O+	8	22,9

#### 3. Répartition selon l'hémostase (TP, TCA, Fibrinogène)

Un bilan d'hémostase complet a été fait chez nos patients, sans aucune anomalie de résultat détectée.

#### 4. Répartition selon l'AC anti-ADN

Parmi 35 cas étudiés dans notre série, 54.3% négative, et 45.7% des patients leur Ac Anti ADN n'était pas mentionnée.

#### 5. Répartition selon la sérologie viral

Les sérologies virales notamment VIH, VHB et VHC ont été pratiquées chez tous les patients et sont revenues toutes négatives, sauf 1 seul cas (2.9%) était positive pour HCV.

### IV. Données thérapeutiques

#### 1. Répartition selon la prise en charge thérapeutique

Le traitement de nos patients était basé sur 6 types de thérapies (**Tableau.07**):

- Les corticoïdes dans 31 cas
- Les immunoglobulines dans 25 cas
- Transfusion plaquettaire dans 18 cas
- La splénectomie dans 5 cas
- Le Rituximab dans 15 cas

Et pour le Romiplostim (NPLATE®) on trouve un seul cas.

**Tableau.07** : Répartition des cas selon la thérapie.

Thérapie	Fréquence	%
Corticothérapie	31	88.5
Transfusion plaquettaire	18	51.4
Ig IV	25	71.4
Splénectomie	5	14.3
Rituximab	15	42.9

#### 1.1 La corticothérapie

La corticothérapie a été utilisée chez 31 patients sous déférente formes (**Tableau.08**), mais la molécule la plus utilisé c'est la Dexaméthasone chez 20 patients (57.1%).

**Tableau.08** : Répartition selon la Corticothérapie.

Corticothérapie	Fréquence	%
Dexamathasone	20	57,1
Cortancyl	11	31,4
Solupred	1	2,9

## 2. Répartition de l'aspect évolutif selon la thérapie

Tous les traitements avaient un taux de réponse plus élevé que l'échec. Le traitement le plus reçu une reprise est la corticothérapie, 28 patient (80%) ayant présenté une réponse et 4 patient (11,4%) présenté un échec.

**Tableau.09** : Répartition des l'aspect évolutif selon la thérapie.

	Réponse	Echec
<b>Corticothérapie</b>	28(80%)	4(11.4%)
<b>Transfusion plaquettaire</b>	15(42.9%)	3(8.6%)
<b>Ig IV</b>	23(65.7%)	2(5.7%)
<b>Splénectomie</b>	4(11.4%)	1(2.9%)
<b>Rituximab</b>	12(34.3%)	3(8.6%)

## 3. Répartition des patients selon l'aspect évolutif

Nous avons évalué la réponse thérapeutique chez ces patients traités. Et nous avons obtenu les résultats écrits dans le tableau ci-dessous (**Tableau. 10**), donc la réponse la plus fréquent c'est la réponse partielle chez 16cas (45.7%).

**Tableau.10** : Répartition des patients selon l'aspect évolutif.

	Fréquence	%
Réponse complète	12	34.3
Réponse partielle	16	45.7
Echec	4	11.4
Rechute	3	8.6

## Discussion

### 1. Présentation de l'étude et le lieu de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective, portant 35 cas de PTI collectés dans le Service d'Hématologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès, sur une période de 4ans allant de 2015 à 2019.

### 2. Sur le plan épidémiologique

Le PTI est une pathologie qui touche les deux sexes avec une prédominance féminine (**Moulis et al., 2017**), Nous avons noté une forte prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 2.88 dans notre série. Ces données sont comparables avec ceux retrouvés par (**Benabdejlil, 2009**), qui a constaté un sexe ratio (F/H) de 1.6, de même dans la série de (**Kouhen, 2013**), il y'avait une forte prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1.7.

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic a été de  $42.629 \pm 16.6276$  ans. Ces résultats sont situés entre les âges médians (42-46 ans) des séries de (**Berrada, 2017 ; Benabdejlil, 2009**).

Les sujets dont l'âge situé entre 31 et 40 ans ont été les plus touchés dans notre étude, il est de même dans la série de (**Audia et al., 2010**) qui ont trouvé que, la PTI touche essentiellement le jeune adulte avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40 ans (**Tableau.11**).

**Tableau. 11** : Tableau comparatif (épidémiologie) entre les différentes séries.

	Série de ( <b>Benabdejlil, 2009</b> )	Série de ( <b>Berrada, 2017</b> )	Série de ( <b>Kouhen, 2013</b> ).	Série de ( <b>Audia et al., 2010</b> )	Notre série
<b>Effectif</b>	32	30	61	40	35
<b>Âge</b>	46	42	34	53.5	42.629
<b>Médian (an)</b>					$\pm 16.62$ 76
<b>Sexe ratio (F /H)</b>	1.6	1.7	1.7	1.35	2.88

### 3. Sur le plan clinique

#### 3.1 Les antécédents médicaux

Dans notre série, nous avons noté que, 20% des patients étaient atteints d'une HTA, 5.7% diabétiques, 2.9% ont eu une anémie, notamment ces résultats étaient comparables avec les séries de (Benali et Harzine, 2018 ; Emin *et al.*, 2007).

#### 3.2 Syndrome hémorragique

Dans notre série d'étude, on a enregistré une fréquence du syndrome hémorragique cutanéomuqueux dont 91.43% des patients, (Douglas *et al.*, 2002) a souligné un pourcentage de 85% des patients atteints de PTI présentaient un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

Dans notre étude, le syndrome hémorragique cutané est dominé par le purpura pétéchial, ce qui concorde avec les résultats de la série de (Djouahri, 2018).

(Kouhen, 2013 ; Djouahri, 2018) montrait que les gingivorragies avec les bulles endobuccales étaient considérées parmi les symptômes les plus fréquents du syndrome hémorragique muqueux. Ces résultats se rapprochent aux résultats de notre étude (Tableau.12).

**Tableau. 12 :** Tableau comparatif (signes cliniques) entre les différentes séries.

Syndrome hémorragique	Notre série		Série de (Djouahri, 2018)		Série de (Kouhen, 2013)	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Purpura pétéchial	19	54.3%	13	72.22%	08	16%
Purpura ecchymotique	18	51.4%	08	44%	12	24%
Gingivorragies et Bulles endo buccales	07	20%	05	22%	19	38%
Épistaxis	06	17.1%	04	17%	15	31%

## 4. Sur le plan biologique

### 4.1 Le taux de plaquettes

Tous nos patients (100%) ont présentés une thrombopénie, le taux de plaquettes est compris entre 1g/l et 70 g/l. La valeur moyenne de la thrombopénie est de  $26.686 \pm 21.2226$  g/l avec 1 seul patient à 01 g/l de plaquette au moment du diagnostic.

Les résultats de notre étude étaient similaires à la série de (**Kouhen, 2013**), et respectivement avec les séries de (**Benabdejlil, 2009 ; Djouahri 2018**) ce qui est élucidé dans le (**Tableau.13**) suivant :

**Tableau.13** : Tableau comparatif (chiffres de plaquettes) entre les différentes séries.

	Série de (Benabdejlil ,2009)	Série de (Kouhen, 2013)	Série de (Djouahri, 2018)	Notre Série
Valeur minimale des plaquettes (g/l)	2	1	2	1
Valeur Maximale des plaquettes (g/l)	82	70	65	70
Valeur moyenne des Plaquettes (g/l)	18	18	12	$26.686 \pm$ 21.2226

### 4.2 Bilan d'hémostase

Un bilan d'hémostase complet a été réalisé chez nos patients, sans aucune anomalie de résultat détectée. Ces résultats sont comparables avec ceux retrouvés dans la série de (**Berrada, 2017**).

### 4.3 Les sérologies virales

Les sérologies virales étaient négatives chez nos patients, sauf un seul cas d'HCV positif, dans la série de (**Bouqssim, 2018**), la sérologie été pratiquée chez tous les patients (45cas) et étaient toutes négatives (100%).

## 4.4 Anticorps anti ADN

Dans notre étude la recherche des anticorps anti ADN, a été effectuée chez 54.3% de patients était négative, ce qui en concordance avec la série de (**Pamuk et al., 2002**), qui a montré un anti-DNA négatif chez 72.9% des patients.

## 5. La thérapeutique

### 5.1 La corticothérapie

La corticothérapie est souvent la première intention au cours du PTI (**Godeau, 2007**), c'est le traitement le plus utilisé chez la plus part de nos patients. Dans notre étude, 88.5% des patients étaient traités par corticostéroïdes avec une réponse chez 80 % des cas et un échec chez 11.4% des cas. (**Djouahri, 2018**) a noté que tous les patients (100%) étaient traités par le même protocole avec une réponse de 87% et un taux d'échec 13%.

### 5.2 Les immunoglobulines IV

Parmi les 71.9% de nos patients, on a observé une bonne réponse aux immunoglobulines chez nos patients; avec un pourcentage 65.7%, et un échec dans 5.7% des cas. Dans la série de (**Arnold et al., 2017**), parmi les 24% des patients traités par les Ig IV, 20% des patients ont présenté une réponse et 49% ont présenté un échec.

### 5.3 La transfusion de plaquette

Les transfusions plaquettaires sont rarement nécessaires au cours d'une thrombopénie, elles sont recommandées en cas de thrombopénie très sévère, il existe des manifestations hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital (**Has,2015**). Dans notre série, 51.4%des cas ont subi la transfusion de plaquettes, à un pourcentage global de réponse de 42.9% et un taux d'échec estimé dans 5.7% des cas.

### 5.4 Le Rituximab

Dans notre série d'étude, 42.9% des patients ont subi un traitement par Rituximab, avec une réponse survenue chez 34.3%des cas et un échec chez 8.6% des cas. (**Khellaf, 2013**)a noté que, 71% des patients ont été traités par ce protocole avec un taux de réponse de 43% et 10% d'échec.

## **5.5 La splénectomie**

La splénectomie a été considérée comme dernier recours après les échecs aux différents paliers de traitement, avec un taux de réponse est supérieur au taux d'échec, ce que nous avons observé à travers notre étude.

Elle était réalisée chez 14.3% des patients dans notre étude ; avec un taux de réponse estimé à 11.4% et un seul cas d'échec. Tandis que seulement 9.8% des cas splénectomisés dans la série de **(Kouhen, 2013)**.

*Conclusion*

## **Conclusion**

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune multifactorielle, caractérisée entre autre par une destruction périphérique des plaquettes par des auto –anticorps .

La principale manifestation clinique du PTI est le saignement cutanéomuqueux. Les hémorragies sévères sont rares. Aucun examen ne peut confirmer le diagnostic de PTI. IL s'agit alors d'un diagnostic d'élimination. On retient le diagnostic de PTI devant une thrombopénie <100 g/l après exclusion de toutes les autres étiologies possibles.

La physiopathologie du PTI est complexe : elle fait intervenir à la fois une réponse immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'un défaut de production médullaire, d'où la diversité des voies thérapeutiques.

Les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses dans les formes les plus sévères constituent le traitement de 1<sup>ère</sup> lignée. La splénectomie reste le traitement de référence du PTI chronique.

A travers l'étude réalisée, on peut retenir que dans notre contexte, le PTI est une pathologie qui touche les 2 sexes avec une prédominance féminine, et tous les âges avec une fréquence plus importante pour les patients entre 31 et 40 ans. Il se manifeste essentiellement par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Le traitement de 1<sup>ère</sup> lignée repose sur la corticothérapie qui donne une réponse chez la majorité des cas. En revanche, les rechutes, les formes réfractaires et corticodépendantes sont fréquentes. Le recours à la splénectomie est fréquent après un an d'évolution. Elle constitue le traitement de référence des formes chroniques.

*Références*  
*Bibliographique*

Ahin Y, Harrington W, Simon S et al (1983) Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 308 : 1396-1399.

Altintas A, Ozel A, Okur N (2007) Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 24 (2): 163-168.

Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al (2017) Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Advances* 1 (25): 2414-2420.

Audia S, Lakomyb J, Guyc V et al (2010) Traitement du purpura thrombopénique immunologique : étude rétrospective de 40 patients. *La revue de médecine interne* 31: 337-344.

Audia S, Lorcerie B, Godeau B, et al (2011) Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *La Revue de médecine interne* 32 (6): 350-357.

Benabdejlil Y (2009) 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, Rabat, pp 157.

Benali K, Harzine S (2018) Étude épidémiologique et prise en charge du purpura thrombopénique immunologique chez l'adulte .Thèse de doctorat en médecine .Université A.Mira, bejaia, pp 1-189.

Berrada A (2017) Purpura thrombopénique immunologique ; aspects thérapeutiques et évolutifs: expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès à propos de 30cas. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, pp 1-160.

Bertand G (2010) Purpura thrombopénique immunologique et cytopénies auto-immune, 118p.

Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N, et al (1996) Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 103 (1) : 19-23.

Boneu J-P ,Cazenave (1997) Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. 2<sup>ème</sup> édition, laboratoire Millot, Paris, 290 p.

Bonnotte B (2009) Physiopathologie du purpura thrombopénique idiopathique. *Revue de médecine interne* 30 (9): 2-5.

- Bouqssim Y (2018) Purpura thrombopénique immunologique: immun pathologie et la place de la biothérapie anti CD-20 dans l'arsenal thérapeutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Rabat, p1128.
- Caen J, Tobelem G :Encyclopaedia universalis. Disponible sur : [http://www.universalis .fr/encyclopedie/sang-coagulation/](http://www.universalis.fr/encyclopedie/sang-coagulation/), page consultée le 06/05/2020.
- Carniel A (2013) La place de nouvelles molécules dans la prise en charge thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique. Université de lorraine .Faculté de pharmacie, p 58.
- Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, et al (2006) Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *ExpHematol* 34 (7): 879-887.
- Chang Y, Bluteau D, Debili N, et al (2007) From hematopoietic stem cells to platelets. *J Thromb Haemost* 5(1): 318-327.
- Cheung E, Liebman HA (2009) Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics : Targets and Therapy* 3: 57-62.
- Cines DB, Liebman H, Stasi R (2009) Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 46 (1 ): 2-14.
- Dalle S, Dumontet C (2007) Rituximab: mode d'action et de résistance. *Bull Cancer* 94 (2) : 198-202.
- Delchier JC , Malfertheiner P , Thierofe-Ekerdt R (2014) Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 40 (2) :171-7.
- Djouahri Y (2018) Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne, pp199.
- Douglas B, Cines MD, Victor S, et al (2002) Purpura thrombocytopenique immunitaire. *New england journal of médecine* 346(13):995-1008.
- Elalamy I, Depase F, Gerotziapas G, et al (2004) Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique de l'hémostase. In : Hémorragies et thromboses. Paris, Masson, pp 3-28.
- El-alfy MS, El-Sayed MH (2004) Overwhelming post splenectomy infection: is Quality of patient knowledge enough for prevention. *Hematol J* 5(1) : 77-80.

- Emin K, Mehmet A, Ismet A, et al (2007) Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from eastern anatolia. *Medical Principles And Practice* 17:100-106.
- Escolaire G, White J-G (1991) The platelet open canalicular system: a final common pathway. *Blood cells* 17: 467-85.
- Frederiksen H, Schmidt K (1999) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94( 3) : 909-913.
- Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al (1986) Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 314 (25): 1593-1.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88 :3- 40.
- George JN (1998) Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 129 : 886-890.
- Godeau B (1997) Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 97 :336-339.
- Godeau B (2013) Actualités du purpura thrombopénique immunologique. *Revue Francophone des Laboratoires* 449: 14-18.
- Godeau B, Bierling P (2008) Purpura thrombopénique auto-immun. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Hématologie* 1-13.
- Godeau B, Provan D, Bussel J (2007) Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 14: 535-56.
- Godeau B, Varet B (2010) Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes, John Libbey Eurotext, 160 p.
- Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al (2016) Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 101 : 1039-45.
- Groupe d'etude des cytopénies auto-immunes (Gecai) (2007) Le purpura thrombopénique immunologique, pp 1-8.

Handin Ed, Lippincott W, Wilkins (2003) Life of the Blood platelet. *Blood. principles and practice of hematology* 1050-1079.

Haute autorite de santé (HAS) (2009) Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte. *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)*, pp 1-45.

Haute autorité de santé (2015) Transfusion de plaquettes ; produits, indications. *hématologie-oncologie*, 50p.

Houwerzijl EJ, et al ( 2004) Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 103 (2) : 500-506.

Jandrot-Perrus M, Nurden P (2010) Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *Revue de médecine interne* 31: 319-323.

Juilard-Condat B (2009) Le purpura thrombopénique auto-immun et son traitement. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* 17(5) : 29.

Khellaf M (2010) Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne* 31 : 329-332.

Khellaf M, Michel M, Bierling P, et al (2010) Le Purpura thrombopénique immunologique. *Encyclopédie Orphanet Grand Public* 4 (2):193-195.

Khellaf M (2005) Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 90 (6) : 829-832.

Khellaf M (2009) Les nouveautés thérapeutiques dans le purpura thrombopénique immunologique: les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *Revue de médecine interne* 30 (9):13-15.

Khellaf M. (2013) 68e Congrès de la Société française de médecine interne, Saint-Malo. *La Revue de médecine interne* 34:22–79.

Kosugi S (1996) Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 93(3): 704-706.

Kouhen N (2013) Le purpura thrombopénique immunologique: Étude rétrospective à propos de 61 cas. *Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès*, pp1-66.

Kounti M, Messaoudi K (2016) Purpura thrombopénique idiopathique. Thèse de doctorat en médecine .Université de Abou bekr belkaid. pp 69.

Kuter D (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immunethrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 371: 395-403.

Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y (1998) Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 102 (7) : 1393-1402.

Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y (2009) Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 7 (2): 322-329.

Landgren O (2006) Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and white veterans. *Blood* 108 : 1111-1112.

Lambert M., Gernsheimer T (2017) Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 129(21): 2829-2835.

Mackay F, Schnrider P (2009) Cracking the BAFF code. *Nature Immunology* 9 : 491-502.

Maia MH, et al (2009) Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol* 70 (3) : 179-183.

Mcmillan R, Durette C (2004) Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 104 :956-960.

Mcmillan R, Wang L, Tomer A, et al (2004) Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 103(4): 1364-1369.

Metjian A, Abrams C (2009) New advances in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenic purpura: role of thrombopoietin receptor-stimulating agents. *Biologics: targets and therapy* 3: 499-513.

Mhamed H (2007) Hémostase de la physiologie à la pathologie. Thèse de doctorat. Casablanca, pp 241.

Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population based study in france. 124: 3308-15.

- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, et al (2017) Épidémiologie et pharmaco-épidémiologie du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Med Interne* 38 (7): 444-449.
- Neylon A (2003) Clinically significant newly presenting auto-immune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 122(6) : 966-974.
- Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al (1998) Clinical significance of HLA-DRB1\*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 91(10) : 3616-3622.
- Nydejjer U (1996) Safety and side effects of IV immunoglobulin therapy. *Clinical and experimental rheumatology* 14: 53-7.
- Omedit (Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques) (2004) Fiche de prescription: prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. *Commission anti-infectieux* 1-2 .
- Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, et al (2002) Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 81:436-440.
- Pescovitz M (2006) Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *American Journal of Transplantation* 6(5): 859-866.
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-nelemans HC, et al (2001) Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97 : 2549–2554.
- Provan D (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115(2): 168-186.
- Reid D, Jones C (1994) Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum anti glycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 83: 1024-1032.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113(11): 2386-2393.
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al (2008) Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 133(5): 775-787.
- Schutlze H, Gaedicke G (2011) Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different?. *Haematologica* 96(12) : 1739-1741.

Sebahoun G (1998) Purpura thrombopénique auto-immun. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette, 2ème édition, pp 185-191.

Sebahoun G (2005) Hématologie clinique et biologique Chapitre 3: lignées mégacaryocyte-plaquettaire et pathologie. 2ème édition, 578 p.

Segal JB, Powe NR (2006) Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 4: 2377-2783.

Stati R (2007) Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 110 (8) : 2924-2930.

Sutor A, Harms A, Kaufmehl K (2001) Acute immune thrombocytopenia ITP in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 27(3) : 253-267.

Takahashi T (2004) Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 124(1) : 91-96.

Zarandona J, Yazer M (2006) The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. *CMAJ* 31(74): 305-307.

Zeller B (2005) Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 94( 2) : 178-184.

Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, et al (2008) Role of molecular mimicry of hepatitis C-virus (HCV) protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Bibliothèque nationale de médecine* 113(17) : 4086-4093.

### **Sites internet consultés**

Anonyme 01: <http://fondation-maladiesrares.org/>, page consultée en 2012-2013.

Anonyme 02: Centre de référence des maladies rares présentation cervice cytopénies auto-immunes de l'enfant : <http://www.chu-bordeaux.fr/chu/professionnelsante/centre-references/>, consultée en 2011.

Anonyme 03: Cours biologie bouamoud chap 2. [PDF], disponible sur : <http://www.fsr.ac.ma/>, consultée en 2012-2013.

Anonyme 04: <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php>.

## *Références Bibliographiques*

---

Anonyme 05: <http://www.theriaque.org/page/>, page consultée en 2012-2013.

Anonyme 06: Medicament-Rhophylac.htm. Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/medicament-Rhophylac.htm/>, page consultée le 2019.

Anonyme 07: <http://www.theriaque.org/>, Consulté en 2012-2013.

Anonyme 08 : Splénectomie technique chirurgicale 215.html. Disponible sur : <http://www.chirurgiedigestivemontpellier.fr/fr/chirurgiedigestivefonctionnelle/>, page consultée en 2013.

Anonyme09 : [PDF], disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/), page Consultée en 2013.

Anonyme 10 : [www.pti-ahai.fr/](http://www.pti-ahai.fr/), consultée en 2012-2013.

# *Annexes*

**Fiche d'exploitation**

Nom :..... Prénom :..... N de dossier :

Sexe :..... Age :..... Profession :.....

Origine géographique :..... Lieu d'habitation :.....

Motif d'hospitalisation et/ou consultation :.....

Antécédents : -personnels :

-TRT sanguine : -prise médicamenteuse :

-Familiaux : Notion de thrombopénie familiale.....

Notion de maladie hémorragique familiale.....

Date de début :..... Date de diagnostic :.....

Mode de début :.....

**Score hémorragique :**

- **Age**
- Age > 65ans : **02**
- Age > 75ans : **05**
- **Peau**
- Purpura cutané localisé : **01**
- Purpura ecchymotique localisé : **02**
- Purpura ecchymotique localisé : **02**
- Purpura ecchymotique localisations (ex :thorax+jambes) : **02**
- Purpura généralisé ou extensif sous traitement : **03**
- Purpura ecchymotique diffus : **04**
- **Muqueuses**
- Epistaxis unilatérale : **02**
- Epistaxis bilatérale : **03**
- Lésions purpuriques intra buccale isolée : **02**
- Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies : **05**
- **Organes**

Hématurie macroscopique : **04**

Hématurie macroscopique avec perte d'Hb > 2g/dl : **10**

Ménométrorragies sans déglobulisation : **04**

Ménométrorragies avec – 2g d'Hb : **10**

Hémorragies digestives sans perte d'Hb : **05**

Hémorragies digestives avec – 2g d'Hb ou choc : **15**

Saignement au fond de fond de l'œil : **05**

Hémorragies cérébro-meningées : 15

**Score du patient :**

**Examen biologique :**

FNS : taux de plaquettes :.....

Hémoglobine :.....

GR :..... GB:..... PN :.....

Lymphocytes :..... Mono :.....

-Frottis sanguin :

-Taux de prothrombine

-Ac anti plaquettes

-Ac anti DNA

Bilan d'hémostase : TP.....

TCA.....

Fibrinogène.....

Bilan biochimique :

Sérologies : HVB..... HVC..... HIV

HP.....

Breath test

Medullogramme (sujet >ou égal 60ans)

Ponction sternale :

**Traitement :**

❖ 1<sup>ère</sup> ligne intention (date )

-corticothérapie (durée ): Dexamethasone :

Prednisone Bolus :

Prednisone IV :

Prednisone PO :

-IG:

-TRF de plaquettes:

**Evolution** :-taux de plaquettes:

-Réponse complète :

-Réponse partielle :

-Echec :

-Rechute :

**Délai de réponse :**

**TRT de la 1<sup>ère</sup> rechute :**

-Résultat :

**TRT de 2<sup>ème</sup> rechute :**

-Résultat :

❖ 2<sup>ème</sup> ligne ligne (date )

-Rituximab :

**Evolution** :-taux de plaquettes:

-Réponse complète :

-Réponse partielle :

-Echec :

-Rechute :

**Délai de réponse :**

❖ 3<sup>ème</sup> ligne ligne (date )

Splénectomie :

**Evolution** :-taux de plaquettes:

-Réponse complète :

-Réponse partielle :

-Echec :

-Rechute :

**Délai de réponse :**