

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 35

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE :  
IMMUNOPATHOLOGIE ET LA PLACE DE LA BIOTHERAPIE  
ANTI CD-20 DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Yassine BOUQSSIM  
Né le 15 Mars 1992 à Agadir

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES :** Purpura thrombopénique immunologique – Plaquettes – Thrombopénie –  
Biothérapie – Rituximab.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. R. HADEF

Professeur d'Immunologie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

JUGES

Mr. A. ZRARA

Professeur d'Immunologie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><i>Clinique Royale</i></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <b><i>Doyen de la FMPR</i></b>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique



Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima

Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie

Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUMI Abdelhadi\*

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLOGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam

Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation



Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

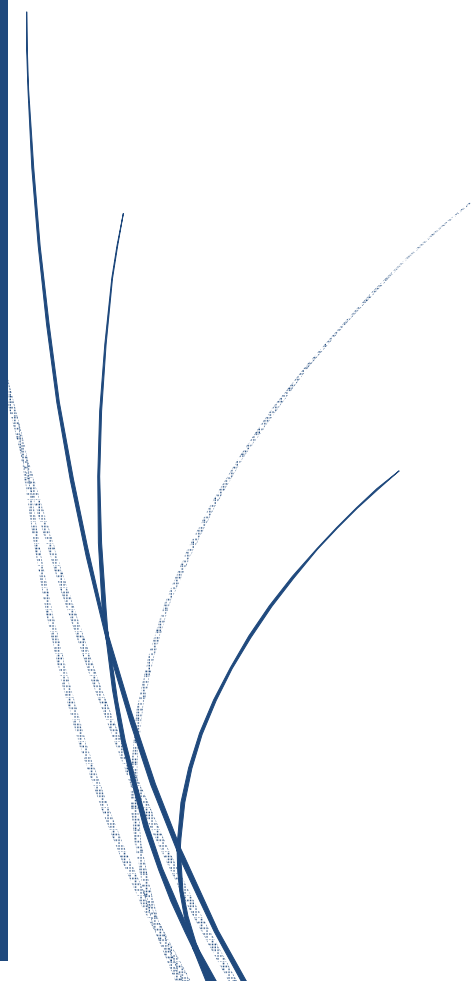
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





# *DEDICACES*



*A Allah*

*Seigneur des cieux et de la terre, Vous m'avez comblée de tant de bienfaits, vous  
m'avez guidée dans le bon chemin qui vous satisfait.*

*Louanges et remerciements pour votre générosité, clémence et miséricorde*

*À mes très chers parents*

*Je reviens à mes années d'étude où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours et de me faire ressentir l'affection parentale.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessés de me donner depuis ma naissance.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*À mes chères sœurs*

*L'entente qui nous unit et votre soutien m'a toujours rendu fier de vous, que ce travail soit le témoignage de la profonde affection que j'ai pour vous*

*À mes Oncles, Tantes, Cousins, Cousines*

*Je vous dis merci d'avoir contribué d'une manière ou d'une autre à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous exprime ma gratitude.*

*À mes amis et promotionnaires de FMPR*

*Vous êtes ma deuxième famille, nous avons partagé cinq années de joie,  
d'amitié, de fraternité mais aussi beaucoup de peines et de grandes galères.*

*À tous ceux que J'ai omis de citer*

*sachez que même si votre nom ne figure pas ici, il est gravé dans ma  
mémoire et mon cœur.*

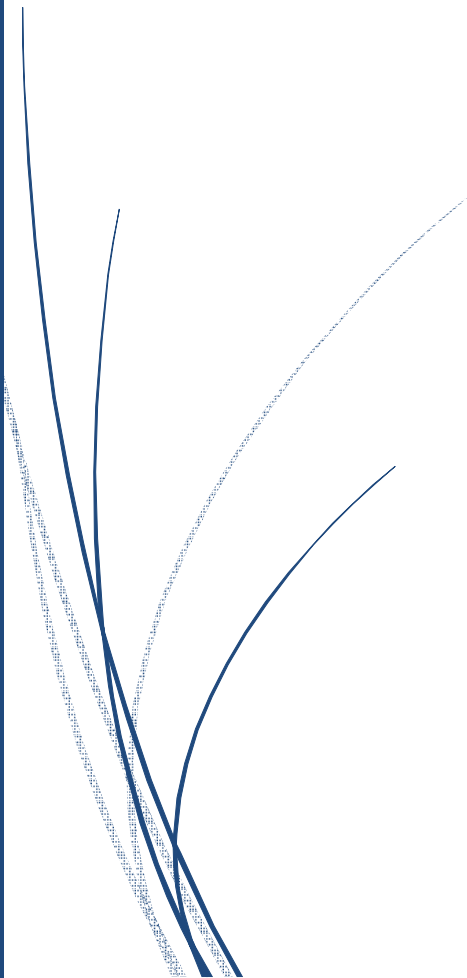
*Spéciale dédicace à toutes celles et ceux qui m'ont aidée et soutenue*

*Un profond respect et un remerciement particulier pour*

*Docteur Soukaina HAIDORI et tous les personnels du service  
d'Hématologie clinique pour la bonne contribution à ce travail.*



# *REMERCIEMENTS*



*À Notre Maître et Président de Thèse*

*Monsieur GAOUZI Ahmed*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider  
notre jury de thèse.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales,  
humaines et professionnelles.*

*Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère  
reconnaissance.*

*À Notre Maître et Rapporteur de Thèse*

*Monsieur HADEF Rachid*

*Professeur d'Immunologie*

*Je vous remercie de m'avoir si bien aidé à mener à bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous témoigner ma plus haute considération et mes sentiments les plus distingués.*

*Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et mon plus grand respect.*

*À Notre Maître et Juge de Thèse*  
*Madame El HAMZAOUI Sakina,*  
*Professeur de microbiologie*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faite en  
acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre  
compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre  
profond respect.*

*À Notre Maître et Juge de Thèse*  
*Madame El MESSAOUDI Nezha,*  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faite en  
acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre  
compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre  
profond respect.*

*À Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur ZRARA Abdelhamid*

*Professeur d'Immunologie*

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.*

*Acceptez, cher Maître l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être,  
ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.*

*À Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur DOGHMI Kamal*

*Professeur d'Hématologie Clinique*

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.*

*Acceptez, cher Maître l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être,  
ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.*

*À Notre Invité d'Honneur*

*Monsieur ZAHID Hafid*

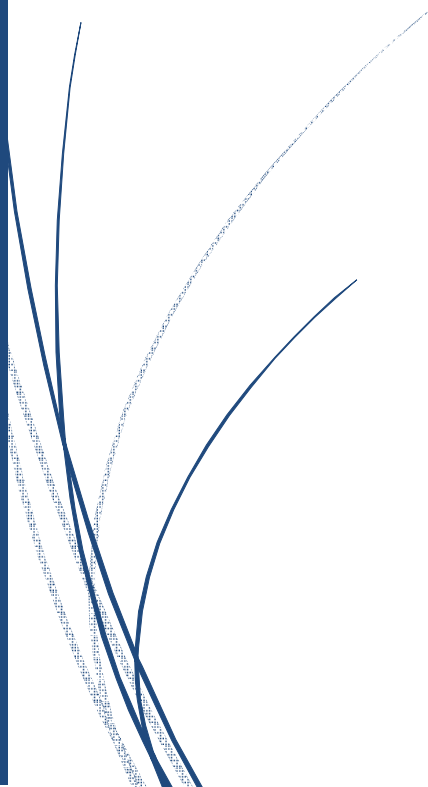
*Pr. Assistant en Hématologie Biologique*

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter notre invitation.*

*Acceptez, cher Professeur l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.*



# *LISTE DES ILLUSTRATIONS*



## LISTE D'ABREVIATION

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>aCL</b>	: Anti-cardiolipides
<b>ADCC</b>	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac
<b>Ag</b>	: Antigènes
<b>AHAI</b>	: Anémie hémolytique auto-immune
<b>aPL</b>	: Anti-phospholipides
<b>Auto-Ac</b>	: Auto-anticorps
<b>CDC</b>	: Cytotoxicité dépendante du complément
<b>CIVD</b>	: Coagulation intravasculaire disséminée
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CPRD</b>	: Clinical Practice Research Database
<b>CS</b>	: Corticoïdes
<b>DICV</b>	: Déficit immunitaire commun variable
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>GECAI</b>	: Groupe d'étude des cytopénies auto-immune de l'adulte
<b>GP</b>	: Glycoprotéines
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé
<b>HLA</b>	: Antigènes leucocytaires humains
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>Ig IV</b>	: Immunoglobulines intraveineuses
<b>LB</b>	: Lymphocytes B
<b>LT</b>	: Lymphocytes T
<b>MAI</b>	: Maladie auto-immune

<b>MAIPA</b>	: Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NR</b>	: Non réponse
<b>PNDS</b>	: Protocole national de diagnostic et de soins
<b>PTI</b>	: Purpura thrombopénique immunologique
<b>RC</b>	: Réponse complète
<b>RP</b>	: Réponse partielle
<b>SAPL</b>	: Syndrome des antiphospholipides
<b>TCA</b>	: Temps de Céphaline Activé
<b>TDA</b>	: Test direct à l'antiglobuline
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TPO</b>	: Thrombopoïétine
<b>Treg</b>	: T régulateurs
<b>TT</b>	: Taux de thrombine
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine

## LISTE DES FIGURES

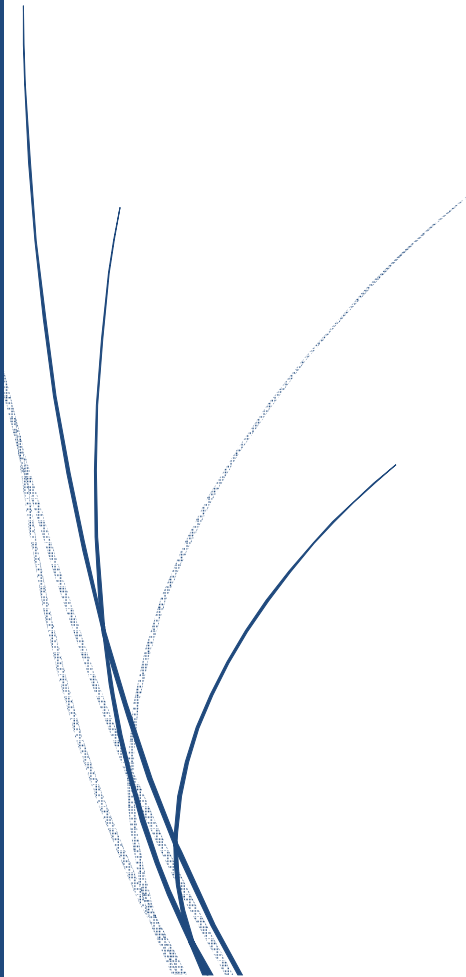
<b>Figure 1</b> : Mécanismes immunopathologiques du PTI.....	10
<b>Figure 2</b> : Phagocytose des plaquettes par les macrophages .....	12
<b>Figure 3</b> : Purpura pétéchial .....	19
<b>Figure 4</b> : Bulles intra-buccales .....	19
<b>Figure 5</b> : Principe du test de COOMBS direct .....	26
<b>Figure 6</b> : Technique MAIPA.....	26
<b>Figure 7</b> : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI.....	29
<b>Figure 8</b> : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique .....	35
<b>Figure 9</b> : Fixation du rituximab à l'antigène transmembranaire CD20 .....	37
<b>Figure 10</b> : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO.....	39
<b>Figure 11</b> : Répartition des cas de PTI selon les années.....	49
<b>Figure 12</b> : Répartition des cas de PTI en fonction de l'âge.....	50
<b>Figure 13</b> : Répartition des cas de PTI selon le sexe.....	51
<b>Figure 14</b> : Répartition des cas de PTI en fonction des hémorragies.....	52
<b>Figure 15</b> : Répartition des patients selon les taux des plaquettes .....	53
<b>Figure 16</b> : Répartition des patients selon les taux d'hémoglobine .....	54
<b>Figure 17</b> : Répartition des patients selon les taux des leucocytes .....	55
<b>Figure 18</b> : Protocole suivi pendant le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne de PTI.....	58
<b>Figure 19</b> : Protocole suivi pendant le traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne de PTI.....	60
<b>Figure 20</b> : Réponse aux différents traitements de 3 <sup>ème</sup> ligne de PTI.....	62

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Principaux médicaments indiqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques.....	21
<b>Tableau II :</b> Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses .....	34
<b>Tableau III :</b> Répartition des patients selon le score hémorragique .....	56
<b>Tableau IV :</b> Comparaison des réponses au traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne du PTI.....	59
<b>Tableau V :</b> Réponse aux différents traitements de 2 <sup>ème</sup> ligne de PTI .....	61
<b>Tableau VI :</b> Comparaison de l'efficacité du traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	66
<b>Tableau VII :</b> Comparaison des réponses au rituximab dans le PTI .....	68
<b>Tableau VIII :</b> Comparaison des réponses à la splénectomie dans le PTI.....	68



# *SOMMAIRE*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE I : Purpura thrombopénique immunologique</b> .....	4
I. EPIDEMIOLOGIE.....	5
II. IMMUNOPATHOLOGIE.....	8
1. Destruction périphérique des plaquettes .....	11
1.1. Implication de la réponse humorale .....	11
1.2. Destruction splénique par les macrophages.....	11
1.3. Implication des lymphocytes T.....	12
1.4. Dysrégulation de la réponse immunitaire.....	13
2. Réponse médullaire inadaptée.....	14
3. Implications des facteurs génétiques et environnementaux.....	16
3.1. Facteurs génétiques .....	16
3.2. Environnement.....	16
III. DIAGNOSTIC.....	18
1. Circonstances de découverte .....	19
2. Diagnostic biologique.....	20
2.1. Examens de 1 <sup>ère</sup> intention .....	20
2.2. Examens de 2 <sup>ème</sup> intention .....	23
IV. TRAITEMENT DE PTL.....	27
1. Abstention thérapeutique .....	30
2. Traitement d'urgence.....	30
3. Traitements de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	30

3.1. Corticothérapie.....	31
3.2. Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines (IgIV).....	32
3.3. Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines anti-D .....	33
4. Traitements de seconde ligne .....	36
4.1. Danazol.....	36
4.2. Dapsone .....	36
4.3. Biothérapie anti CD20.....	37
4.4. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO).....	39
5. Splénectomie .....	40
6. Agents Immunosuppresseurs (IS) .....	40
<b>PARTIE II : Prise en charge thérapeutique de PTI et place des anti CD20. Etude rétrospective de 45 patients au service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat.....</b>	<b>41</b>
I. Introduction.....	42
II. Matériels et Méthodes.....	44
1. Patients.....	45
2. Critères d'inclusion .....	45
3. Définitions des réponses .....	45
4. Fiches d'exploitation .....	45
5. Analyse statistique.....	47
III. Résultats.....	48
1. Présentation épidémiologique .....	49
2. Présentation clinique.....	51
3. Présentation biologique.....	53

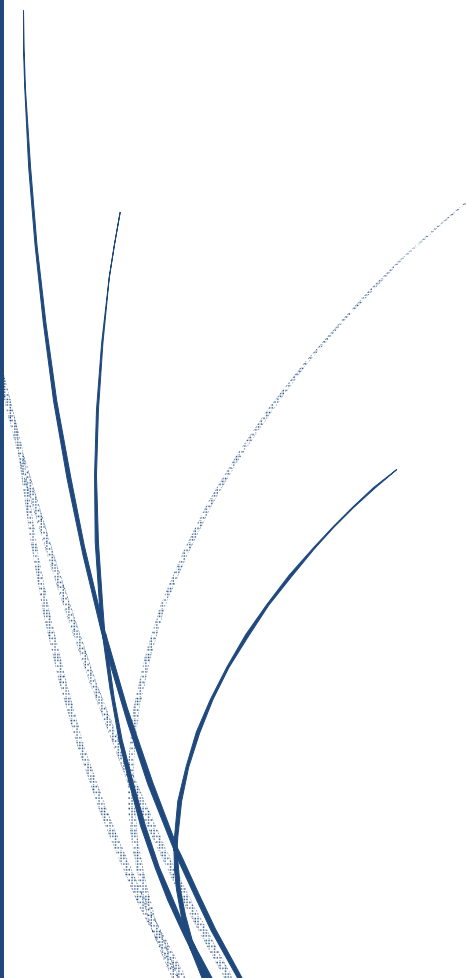
3.1. Hémogramme.....	53
3.2. Myélogramme.....	55
3.3. Score hémorragique .....	56
3.4. Sérologie virale.....	56
3.5. Etude de la durée de vie des plaquettes.....	56
4. Données thérapeutiques .....	56
4.1. Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	56
4.2. Réponse au traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne.....	59
4.3. Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne .....	59
4.4. Réponse au traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne.....	60
4.5. Réponse au traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne.....	61
IV. Discussion.....	63
1. Sur le plan épidémiologique .....	64
2. Sur le plan clinique.....	64
3. Sur le plan biologique.....	65
4. Sur le plan thérapeutique .....	66
V. Conclusion.....	70

## **RESUMES**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES**



# *INTRODUCTION*



Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune de cause inconnue qui se caractérise par une thrombopénie isolée et d'intensité variable pouvant exposer les patients à des complications hémorragiques potentiellement graves. Il n'existe aucun test diagnostique spécifique et il s'agit donc avant tout d'un diagnostic d'exclusion en présence d'une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/L.

Le PTI peut survenir à tous les âges de la vie, avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans. Il existe une prédominance féminine uniquement chez l'adulte jeune. Dans les formes vues après l'âge de 60 ans, les hommes sont plus fréquemment atteints. Le PTI répond à la définition d'une maladie orpheline avec une incidence estimée en Europe à environ 5 nouveaux cas pour 10<sup>5</sup> habitants par an [1].

Chez l'enfant, le PTI survient souvent au décours d'une infection virale et guérit en quelques semaines dans 80% des cas. Chez l'adulte, une évolution chronique est au contraire fréquente et plus de 60% des malades ont une évolution supérieure à 1 an, date au-delà de laquelle les guérisons spontanées sont rares. La mortalité par hémorragie est inférieure à 3%.

La terminologie a été récemment précisée par un groupe d'experts internationaux [1]. Il a été proposé de séparer l'évolution du PTI en trois périodes :

- Le PTI nouvellement diagnostiqué correspondant aux trois premiers mois d'évolution
- Le PTI persistant défini par une durée d'évolution comprise entre 3 et 12 mois
- Le PTI chronique caractérisé par une durée d'évolution supérieure à 1 an. Cette distinction a des implications dans la prise en charge thérapeutique.

Au cours de la première année suivant la date du diagnostic, une rémission spontanée est en effet possible et il faut éviter de proposer des traitements radicaux et dont les conséquences sont irréversibles telle que la splénectomie.

En revanche, lorsque le PTI est passé à la chronicité, la probabilité de guérisons spontanées étant très faible. Il est alors justifié de proposer dans les formes les plus sévères une splénectomie ou le recours aux immunosuppresseurs [2,3].

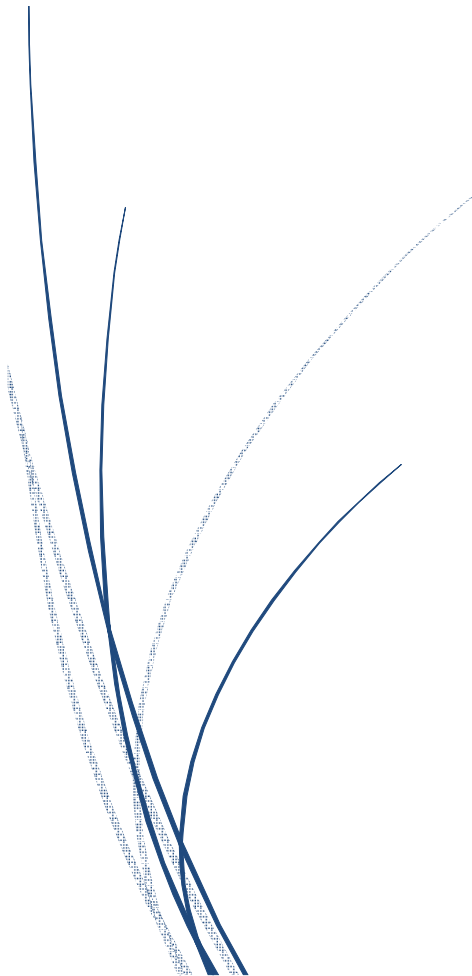
Les immunothérapies ciblées trouvent également toute leur place à ce stade évolutif de la maladie.

Nous exposerons dans un premier temps les connaissances actuelles sur l'épidémiologie, l'immunopathologie et le diagnostic de cette pathologie, puis nous décrirons les différentes options de traitement en se référant à la littérature.

Dans la seconde partie, on va mettre en évidence la tolérance de la biothérapie anti-CD20 dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie. Pour se faire, on va rapporter notre expérience dans la prise en charge des PTI en étudiant les taux de réponse aux différents traitements utilisés dans une série de patients atteints de PTI.



# *PARTIE I : Purpura thrombopénique immunologique*



# *I. EPIDEMIOLOGIE*

---

Le purpura thrombopénique immunologique 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.

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 [4].

Chez l'adulte, la prévalence du PTI a ainsi été estimée à 9,5 pour  $10^5$  habitants aux Etats-Unis (Maryland) en 2002 [4]. L'incidence annuelle du PTI a été estimée, quant à elle, à 2,68 pour  $10^5$  habitants (plaquettes < 100 G/L) au Danemark [5] et à 1,6 pour  $10^5$  (plaquettes < 50 G/L) au Royaume-Uni [6]. Ces études danoise et anglaise ont également montré que l'incidence annuelle augmentait avec l'âge. En effet, estimée à 1,6 pour  $10^5$  avant l'âge de 60 ans, elle passe à 4,1 pour  $10^5$  après cet âge [6]. Cette augmentation de l'incidence annuelle s'expliquerait par un allongement de l'espérance de vie.

Au Danemark et au Royaume-Uni, on retrouve un âge médian de diagnostic de 56,4 ans [6,7] et une prédominance féminine avec une sex-ratio global Femme/Homme égal à 1,7 qui tend à se modérer avec l'âge (sex-ratio F/H à 1,3 après l'âge de 60 ans).

Chez l'enfant, des études norvégienne et allemande ont permis d'estimer respectivement l'incidence annuelle du PTI (PLQ < 30 G/L) à 4,8 pour 100 000 [8] et à 2,16 pour 100 000 [9] avec une prédominance légèrement masculine cette fois.

En France, les premières données épidémiologiques fiables sont publiées en 2009 suite à la création du GECAI (Groupe d'étude des cytopénies auto-immune de l'adulte). Le GECAI est le centre de référence labellisé pour la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte.

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.

Le GECAI fait aussi état d'un sex-ratio global F/H voisin de 1,3 après 60 ans (sex-ratio comparable à celui observé dans les études danoise et anglaise) [10].

Une quinzaine d'études ont eu pour objectif de mesurer l'incidence du PTI. Toutes ont été conduites en Europe du Nord sauf une étude menée au Koweït et une menée aux États-Unis d'Amérique. Les estimations d'incidence annuelle varient entre 1,1 et 12,5 pour  $10^5$  habitants chez les enfants et de 1,6 à 3,9 pour  $10^5$  chez les adultes [5]. Ces grandes différences d'estimation sont dues à des différences méthodologiques quant à la définition et à l'identification des patients. Certaines estimations proviennent de résultats obtenus sur des échantillons et extrapolés avec une précision variable à la population générale. Les données récentes les plus fiables proviennent de deux enquêtes effectuées à partir de bases de données médico-administratives dans lesquelles les patients atteints de PTI étaient identifiés par des codes diagnostiques validés [11].

La première de ces études a été conduite dans une base de données de soins primaires britannique : la Clinical Practice Research Database (CPRD), et a inclus 1145 patients en 15 ans (1990–2005), mesurant une incidence annuelle du PTI à 3,9 pour  $10^5$  (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] = 3,7–4,1) [12].

La seconde étude, conduite dans les bases de l'Assurance Maladie Française [13,14], a inclus 3771 patients entre juillet 2009 et juin 2011, mesurant l'incidence du PTI nécessitant des soins à 2,9 pour  $10^5$  habitants/an [15]. Une incidence plus faible est observée par rapport à l'étude britannique s'explique par le fait que cette étude n'incluait que les patients requérant un traitement ou une hospitalisation pour PTI et ne prenait donc pas en compte les cas de PTI peu sévères.

Cinq études ont estimé la prévalence du PTI [16,17]. Quatre sont anciennes et sous-estiment la prévalence de la maladie, car l'identification des patients était réalisée par des questionnaires (avec biais de mémorisation) ou par des codes diagnostiques hospitaliers (n'identifiant pas les patients chroniques suivis en ambulatoire).

En 2011, ce problème était contourné par une nouvelle enquête populationnelle conduite dans le CPRD. La prévalence est de 50,3 pour  $10^5$  (IC95 % = 48,5–52,1) [17].

## *II. IMMUNOPATHOLOGIE*

---

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune (MAI) plurifactorielle, caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes d'origine immunologique. Cependant, alors que le taux de plaquettes est bas, la production médullaire n'est pas toujours augmentée, traduisant une implication centrale dans sa physiopathologie. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui impose la recherche et l'exclusion des thrombopénies d'autres origines [18].

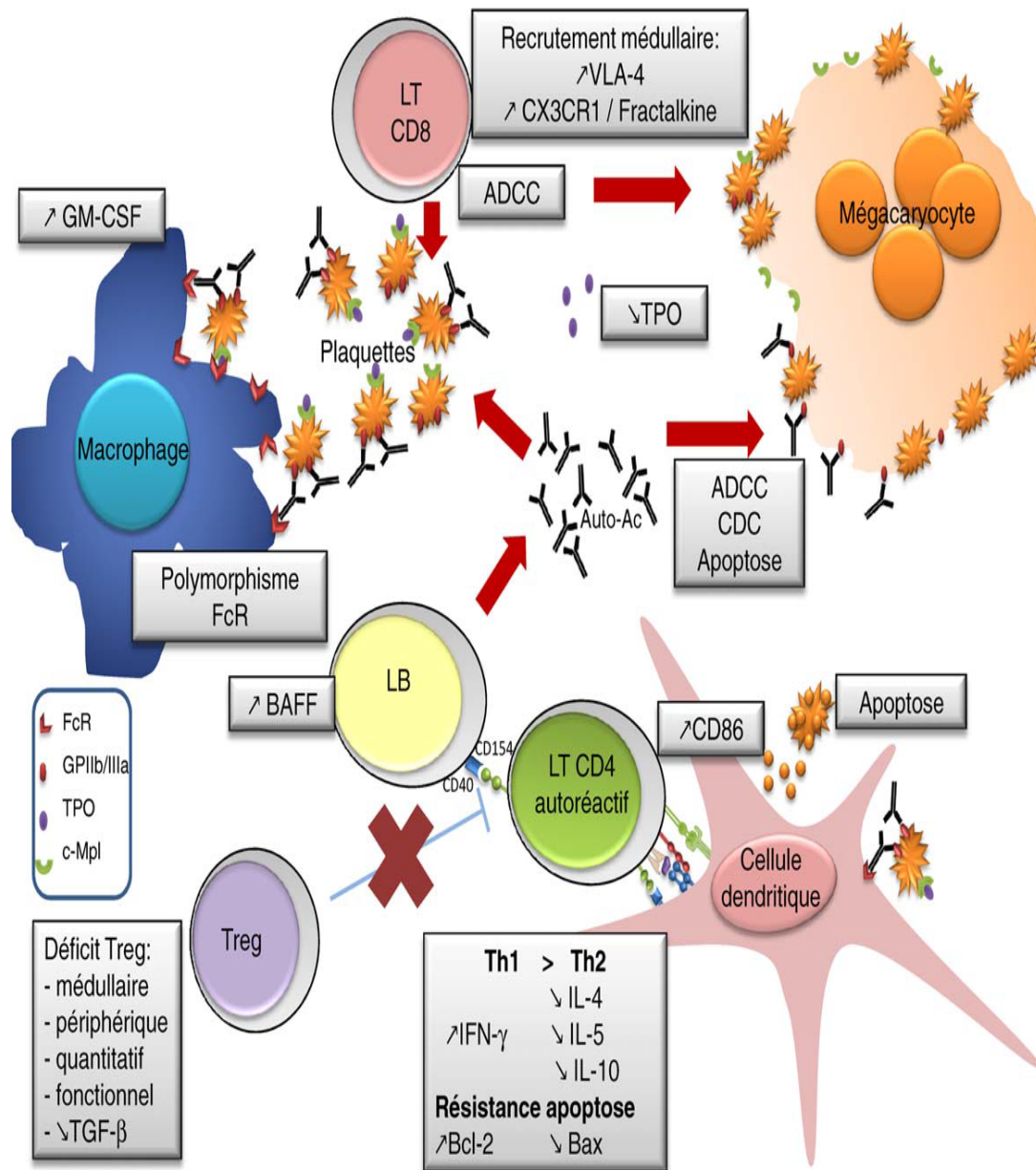
La physiopathologie du PTI est complexe, associant :

- Anomalies centrales de production plaquettaire, insuffisante en réponse à la thrombopénie périphérique.
- Réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée.

Les cibles antigéniques principales des auto-Ac sont les glycoprotéines (GP) plaquettaires, dont les complexes GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), GPIb/IX (récepteur du facteur von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène).

L'environnement et le terrain génétique interviennent dans la genèse de la pathologie, bien que le facteur déclenchant initial soit inconnu [19,20].

L'ensemble de ces mécanismes est détaillé ci-dessous et résumé sur la **Figure 1**.



**Figure 1 : Mécanismes immunopathologiques du PTI [18]**

- Ac** : Anticorps
- ADCC** : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
- CDC** : Cytotoxicité dépendante du complément
- TPO** : Thrombopoïétine
- c-Mpl** : Récepteur de la thrombopoïétine
- FcR** : Récepteur du fragment Fc des immunoglobulines
- LB** : Lymphocytes B
- Treg** : Lymphocytes T régulateurs
- VLA** : Very late antigen
- BAFF** : B-cell activator factor of the TNF family

# **1. Destruction périphérique des plaquettes**

## **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-Ac dirigés contre des antigènes (Ag) plaquettaires.

Les principales cibles antigéniques sont des glycoprotéines (GP) plaquettaires, notamment les complexes GPIIb/IIIa, qui correspondent aux récepteurs du fibrinogène. Au cours du PTI, un faible risque hémorragique est observé, du fait du maintien des fonctions d'hémostase primaire, l'interaction des auto-Ac avec ces Ag plaquettaires n'altérant que rarement leurs fonctions. Par ailleurs, les plaquettes produites au cours du PTI sont des plaquettes jeunes, de plus gros volume. Leur seuil de stimulation pour la sécrétion des protéines participant à l'hémostase, contenues dans les granules  $\alpha$  (facteur von Willebrand, le fibrinogène ou la thrombospondine), est plus bas que les plaquettes de sujets sains ou présentant une thrombopénie d'origine centrale.

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

La maturation et la stimulation des lymphocytes B (LB) auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (B-cell Activator Factor of the TNF family), dont les taux sériques sont élevés au cours du PTI et se normalisent lorsque la maladie est inactive ou contrôlée par des traitements immunosuppresseurs [21].

## **1.2. Destruction splénique par les macrophages**

La fixation des auto-Ac à la surface des plaquettes favorise leur phagocytose par les macrophages spléniques. Ces derniers jouent un rôle prépondérant dans le maintien de la réponse auto-immune au cours du PTI en induisant in vitro l'activation et la prolifération de lymphocytes TH spécifiques de la GPIIb/IIIa. Ils participent aussi à la diversification épitopique en exposant certains épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa [22].

Les macrophages expriment à leur surface plusieurs types de récepteurs reconnaissant le fragment Fc des IgG qui favorisent la phagocytose des plaquettes recouvertes par les auto-Ac.

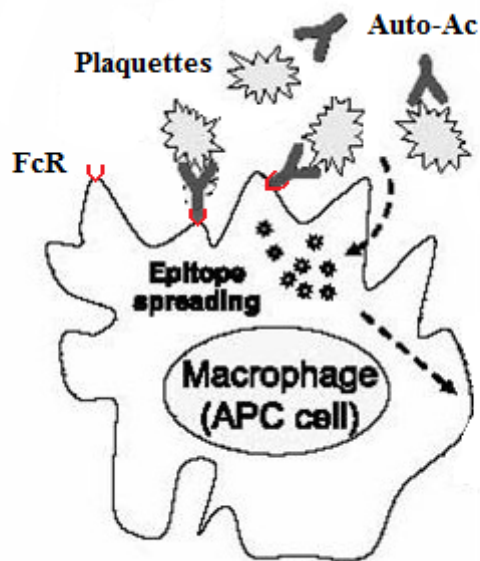


Figure 2 : Phagocytose des plaquettes par les macrophages [22]

### 1.3. Implication des lymphocytes T

De nombreuses études ont suggéré un déséquilibre des populations lymphocytaires T  $CD4^+$  Th1 et Th2 au cours du PTI. L'augmentation de l'interleukine 2 (IL-2) et de l'interféron (IFN)- $\gamma$  témoigne d'une réponse Th1 prédominante, au détriment de la réponse Th2, avec diminution de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-10 [23]. Pour d'autres auteurs, ce déséquilibre Th1/Th2 implique également des LT cytotoxiques  $CD8^+$  (Tc1/Tc2), et est le fait, non pas d'une augmentation des réponses Th1, mais plutôt d'une diminution des réponses Th2 [24].

De façon surprenante, le rituximab (une thérapeutique antilymphocytaire B) permet une correction de ces anomalies, traduisant les interactions complexes entre LB et LT [24]. En effet, chez les patients répondeurs au rituximab, on observe un rééquilibrage des ratios Th1/Th2, ainsi que la restauration d'un profil polyclonal des LT.

L'expression accrue dans les LT, lorsque la maladie est active, de gènes codant pour des protéines impliquées dans la lyse cellulaire, notamment le système perforine-granzyme témoigne d'une participation de la réponse immunitaire cytotoxique au cours du PTI. À l'inverse, en phase de rémission, les lymphocytes Natural Killer surexpriment des récepteurs KIR, récepteurs inhibiteurs de lyse cellulaire lorsqu'ils se lient à leurs ligand les molécules ubiquitaires CMH de classe I, situées notamment à la surface des plaquettes [25].

Une résistance à l'apoptose des LT autoréactifs participe à la genèse et/ou l'entretien de la réponse auto-immune. Ce déséquilibre des mécanismes apoptotiques est lié à une augmentation intracellulaire de Bcl-2, molécule anti-apoptotique, et une diminution de Bax, molécule proapoptotique dans les LT de sujets atteints de PTI [24,26].

Par ailleurs, il s'y associe une dysrégulation de nombreux autres gènes codant des protéines initiatrices de l'apoptose, comme les caspases 1 et 8, mais aussi de protéine inhibitrice de l'apoptose comme la calpastatine [27].

En résumé, plusieurs facteurs permettent d'expliquer la destruction des plaquettes par le système immunitaire. La production d'Ac dirigés contre des déterminants antigéniques plaquettaires favorise leur phagocytose et une cytotoxicité cellulaire directe [25,28]. Les perturbations de la réponse immunitaire avec un déséquilibre Th1/Th2, par diminution des réponses Th2, favorisent l'émergence de clones T autoréactifs qui participent à l'activation des LB [24,29]. Par ailleurs, une résistance des LT à l'apoptose alors qu'il existe une apoptose accrue des plaquettes entretient cette réponse auto-immune [24,27,30]. Enfin, un défaut d'immunorégulation, par déficit en lymphocytes T régulateurs (Treg), entretient probablement ces phénomènes.

#### **1.4. Dysrégulation de la réponse immunitaire**

La présence de LT autoréactifs, reconnaissant le complexe GPIIb/IIIa, chez des sujets sains [31] mais également chez les sujets atteints de PTI [32], 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 LTreg. LesLTreg constitutifs ou «naturels» sont une sous-population lymphocytaire T CD4+, d'origine thymique, exprimant de façon constitutive et

intense le CD25, chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2 [33]. Ils expriment très peu le CD127, récepteur de l'IL-7, ce qui permet de les distinguer des LT effecteurs activés. En effet, les LT effecteurs expriment le CD25 de façon importante après activation, mais aussi le CD127 [34].

Le facteur de transcription (Foxp3) joue un rôle primordial dans la genèse des LTreg et dans le maintien de leur fonction régulatrice en périphérie [33]. Les LTreg sont des LT CD4+CD25HighFoxp3+CD127Low. Après activation, leurs fonctions régulatrices s'exercent de façon non spécifique d'Ag [35] et dépendante du contact intercellulaire [36].

Les LTreg sont impliqués dans l'immunorégulation des réponses immunitaires innée et adaptative. Ils agissent sur plusieurs types cellulaires (LT, LB, NK, DC et polynucléaires neutrophiles) en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions [37,38]. Les résultats concernant les anomalies quantitatives et qualitatives des LTreg au cours du PTI sont discordants. Pour certains auteurs, il existe une diminution du nombre de Treg circulants chez les patients atteints de PTI, comparativement aux sujets sains [39,40], tandis que pour d'autres, les taux sont identiques [41].

## **2. Réponse médullaire inadaptée**

La destruction périphérique des plaquettes a longtemps fait supposer que leur production médullaire était augmentée. En fait, la quantité de mégacaryocytes est normale ou augmentée, avec une production plaquettaire qui reste normale mais inadaptée.

Plusieurs mécanismes participent à ces anomalies. Tout d'abord, du fait de l'expression des complexes glycoprotéiques GPIIb/IIIa et GPIb/IX par les mégacaryocytes, leur maturation et la production des plaquettes sont diminuées par la fixation des auto-Ac à leur surface. Cela a été suggéré par les travaux de McMillan qui ont montré que le plasma de patients atteints de PTI était capable in vitro de diminuer le nombre et la croissance des mégacaryocytes à partir de cultures de moelle de sujets sains [42].

Les mécanismes engagés dans la destruction ou l'inhibition de la croissance des mégacaryocytes ne sont pas bien connus, mais sont probablement le fait d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), d'une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ou par induction d'apoptose [42].

Ces caractéristiques favorisent ainsi le recrutement des cellules cytotoxiques au niveau médullaire et leur activité cytotoxique dirigée contre les mégacaryocytes reconnus par les auto-Ac [43]. Par ailleurs, un déficit quantitatif des LTreg au sein de la moelle osseuse est également présent [43].

Le défaut de production médullaire pourrait également être lié à la présence d'auto-Ac dirigés contre le récepteur de la TPO (la thrombopoïétine). Il a en effet été mis en évidence par une technique Elisa la présence d'Ac d'isotype IgG capable de se fixer au récepteur de la TPO et d'inhiber la mégacaryopoïèse.

Ces Ac, présents chez moins de 10 % des patients atteints de PTI mais jamais chez des témoins sains [44].

En outre, la production de TPO, principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes, n'est pas adaptée à la profondeur de la thrombopénie. Dès 1996, une faible concentration sanguine de TPO a été mise en évidence. Des taux sériques de l'ordre de 1,9 fmol/ml sont observés chez les patients atteints de PTI contre 0,8 chez les sujets sains, tandis qu'au cours de l'aplasie médullaire les taux s'élèvent à environ 12 fmol/ml. Par ailleurs, 30 % des patients atteints de PTI présentent des taux de TPO normaux [45].

Ces résultats sont expliqués par le fait que les taux de TPO sont régulés par le pool plaquettaire circulant. En effet, le récepteur de la TPO c-Mpl (c-Myeloproliferative leukemia virus oncogène), est présent à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mégacaryocytes mais également des plaquettes. Ainsi, la quantité de TPO libre pouvant stimuler les mégacaryocytes correspond à la fraction non fixée aux plaquettes.

Au cours du PTI, la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique étant proche de celle des sujets sains, la fraction libre de TPO est donc basse. À l'inverse, au cours de l'aplasie médullaire, où il existe un défaut central de production et donc une masse

plaquettaire faible, la fraction libre de TPO est élevée. Ainsi, quel que soit le chiffre de plaquettes au cours du PTI, les taux de TPO restent inadaptés, similaires ou faiblement augmentés par rapport à ceux des sujets sains [46].

Ces constatations ont conduit à utiliser des agonistes du récepteur de la TPO (eltrombopag, romiplostim) au cours du PTI, avec des taux de réponse de l'ordre de 70 à 90 % [47]. Ces pourcentages de réponses spectaculaires confirment l'hypothèse d'une production médullaire insuffisante.

### **3. Implications des facteurs génétiques et environnementaux**

#### **3.1. Facteurs génétiques**

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique liée aux antigènes leucocytaires humains (HLA) au cours du PTI. En effet, seule une association faible avec le HLA DR4 (DRB1\*0410) a été montrée, et ce, uniquement au sein de la population japonaise [48]. Par ailleurs, une étude a rapporté un taux d'anticorps (Ac) fixés à la surface des plaquettes plus important chez les patients atteints de PTI porteurs des allèles HLA B8 et DR3 [49].

De façon plus récente, un polymorphisme de gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MICA) a été identifié chez 51 patients atteints de PTI, comparés à 145 témoins sains [50]. Ce polymorphisme pourrait jouer un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité, MICA étant le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface de cellules natural killer (NK).

#### **3.2. Environnement**

Plusieurs facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement du PTI. En effet, chez l'enfant, une virose précède fréquemment la survenue de la maladie.

Il existe une association entre PTI et diverses infections virales, notamment infections aux VIH, VHC, CMV et EBV [51].

Ces infections virales peuvent déclencher une dysrégulation cellulaire (VIH), une stimulation polyclonale des LB (EBV) et, comme cela est montré chez la souris, stimuler le système phagocytaire mononuclée [52,53].

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont été évoqués. Des études japonaises et italiennes ont 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 [54,55].

### *III. DIAGNOSTIC*

---

## 1. Circonstances de découverte

➤ Un syndrome hémorragique d'apparition brutale

Le plus souvent cutanéomuqueux (plaquettaire < 30 G/L) [56]:

- Purpura constitué de pétéchie (**figure 3**)
- Ecchymoses spontanées ou survenant après des traumatismes minimes
- Bulles hémorragiques de la cavité buccale (**figure 4**)
- Epistaxis volontiers bilatérales
- Ménométrorragie
- Gingivorragies spontanées ou provoquées (brossage de dents)



Figure 3 : Purpura pétéchial [57]



Figure 4 : Bulles intra-buccales [57]

- Rarement viscéral (touchant un organe) :
  - Hématurie, hémorragies digestives, hémorragies rétinienne, hémorragies méningées et/ou cérébrales.

Les hémorragies viscérales font toute la gravité de la maladie mais sont rares [57].

- Une découverte fortuite devant une prise de sang faite en préopératoire ou dans une autre indication
  - Dans un grand nombre de cas, le PTI est asymptomatique et la thrombopénie est découverte fortuitement à la suite :
    - Bilan de santé
    - Bilan préopératoire

## 2. Diagnostic biologique

### 2.1. Examens de 1<sup>ère</sup> intention

Le diagnostic d'un PTI est avant tout un diagnostic d'élimination. La démarche diagnostique repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques mais aussi radiologiques.

- Interrogatoire et examen clinique du patient:

Lors d'un entretien, le clinicien précise la notion de prise de médicaments ou vaccins récemment administrés et pouvant être inducteurs de thrombopénie (**Tableau I**).

Il cherche des antécédents personnels d'éventuelles situations hémorragiques (extractions dentaires, interventions chirurgicales, etc.) ou infectieuses.

Il cherche également à savoir si le patient a présenté des manifestations hémorragiques de longue date avant la découverte de la thrombopénie.

Une fois qu'il a recueilli toutes ces données, le clinicien peut dater le début de la thrombopénie et ainsi éliminer ou suspecter une thrombopénie constitutionnelle devant une thrombopénie apparue tôt dans l'enfance. A ce titre, il recherche l'existence ou non d'une notion de thrombopénie familiale.

**Tableau I : Principaux médicaments indiqués dans la survenue de thrombopénies immunologiques [58,59]**

<b>Famille thérapeutique</b>	<b>Médicaments impliqués (DCI)</b>
<b>Héparines</b>	Héparine non fractionnée, HBPM
<b>Antiagrégants Plaquettaires Anti-GpIIb / IIIa</b>	Abciximab, aspirine, eptifibatide, tirofiban
<b>Quinidiniques</b>	Quinine, quinidine
<b>Antibiotiques  Antifongiques</b>	Amphotéricine B, etambutol, fluconazole, linézolide, acide nalidixique, rifampicine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, vancomycine
<b>Antihypertenseurs Ani-arythmiques Diurétiques</b>	Alpha-methyl-dopa, alrénolol, amiodarone, captopril, digoxine, hydrochlorothiazide, minoxidil, oxprenolol
<b>Antalgiques AINS Médicaments antirhumatismaux</b>	Diclofenac, D-pénicillamine, ibuprofène, naproxène, paracétamol, sels d'or, sulfasalazine
<b>Immunosuppresseurs</b>	Fludarabine, ciclosporine, interferon alpha, oxaliplatine, anticorps anti-CD20, tamoxifène
<b>Anti comitiaux psychotropes</b>	Diazépam, carbamazépine, halopéridol, lithium, acide valproïque
<b>Antihistaminiques, Antiulcéreux</b>	Cimétidine, ranitidine, oméprazole

Le clinicien questionnera ensuite le patient sur sa consommation ou non de toxiques et/ou d'alcool et sur les voyages récemment effectués.

Chez une jeune femme, le clinicien recherche la présence de douleurs articulaires, de photosensibilité, d'antécédents de fausse couche ou de mort fœtale in utero afin d'écartier toute éventualité de lupus ou de syndrome des anti-phospholipides. Si une notion d'infection respiratoire à répétition est retrouvée, le clinicien oriente son diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV).

➤ Hémogramme + Frottis sanguin

L'hémogramme est un examen biologique fondamental. Il permet de quantifier et de qualifier les différentes cellules sanguines (érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire), et de mettre en évidence le caractère isolé de la thrombopénie attendue dans un PTI. Cet examen est réalisé sur sang total capillaire (chez le petit enfant) ou sur sang veineux (chez l'adulte) prélevé sur tube EDTA. L'Hémogramme peut être réalisé sur sang prélevé sur tube citraté pour éliminer une fausse thrombopénie par agglutination des plaquettes à l'EDTA [10,60].

Le frottis sanguin permet de mettre en évidence l'aspect de différentes cellules du sang (globule rouge, globule blanc et plaquettes), l'absence d'agrégats plaquettaires, l'absence de cellules blastiques pour éliminer une leucémie aigüe, et de suspecter une microangiopathie thrombopénique par l'absence de schizocytes [10,60].

➤ Bilan d'hémostase

Comprend :

- La mesure du temps de Quick
- La mesure du temps de Céphaline Activé
- Le dosage du fibrinogène

Ce bilan permet de détecter une consommation intra-vasculaire disséminée (CIVD) avec thrombopénie profonde, temps de coagulation allongés, taux de fibrinogène bas et D-dimères élevé.

Dans le cadre d'un PTI, le bilan d'hémostase n'est pas perturbé [10,61].

➤ Faire des sérologies HVB, HVC et VIH

Des examens de sang à la recherche d'une infection ou d'auto-anticorps pouvant expliquer une thrombopénie. Il s'agit notamment de rechercher une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les virus des hépatites B et C et une infection par la bactérie *Helicobacter pylori*.

## **2.2. Examens de 2<sup>ème</sup> intention**

Au cours d'une démarche diagnostique de PTI, certains examens ne sont pas réalisés de façon systématique mais uniquement en fonction du contexte clinique du patient.

➤ Myélogramme

Le myélogramme (souvent couplé avec un caryotype médullaire) est un examen pertinent pour déterminer le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Il permet d'exclure une hémopathie maligne ou un syndrome myélodysplasique. Sa réalisation systématique (par ponction sternale sous anesthésie locale) a souvent été remise en cause par les équipes médicales. Aussi en 2009, l'HAS (l'Haute Autorité de Santé) a précisé des recommandations concernant son indication.

Le myélogramme, non systématique, reste indispensable dans les cas suivants [60]:

- Age supérieur à 60 ans
- Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin,
- Organomégalie,
- Absence de réponse à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (corticoïdes ou IgIV),
- Avant splénectomie
- Avant traitement par rituximab si ce dernier est administré avant la splénectomie (pas de consensus).

Le myélogramme montre une moelle riche en mégacaryocytes non dystrophiques et présents à tous les stades de maturation, et, des lignées granulocytaires et érythrocytaires normales.

➤ **Recherche d'anticorps anti-phospholipides** [62,63,64]

Les anticorps anti-phospholipides (aPL) représentent avec les anticoagulants circulants de type lupique (LA) et les anticorps anti-cardiolipides (aCL) une famille hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane de cellules de l'organisme. Ils peuvent être responsables de risques thromboemboliques importants et de risques de fausse couche pendant la grossesse.

La recherche d'aPL est un examen qui permet de vérifier l'absence d'un lupus érythémateux systématique mais aussi d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) chez un patient au contexte clinique évocateur (antécédents de thromboses veineuse ou artérielle ou de fausses couches). Dans le cas d'un PTI, des aPL sont retrouvés chez 31 à 73% de cas de PTI contre 100% de patients avec SAPL [65].

La présence d'aPL chez des patients atteint de PTI est un facteur de risque d'évolution vers un SAPL (45%) [65] et notamment de développement des complications thromboemboliques. Leur recherche est justifiée en cas de PTI.

➤ **Test direct à l'antiglobuline (TDA) ou test de COOMBS direct** [66]

Le TDA permet grâce à un sérum d'antiglobulines humaines (anti-IgG ou anti-complément) de révéler la présence d'anticorps spécifique fixé sur l'antigène correspondant à la surface de l'hématie in vivo (**figure 5**). Il est réalisé dans le but d'éliminer un syndrome d'Evans associant un PTI à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

➤ **Recherche d'anticorps antiplaquettaires** [67,68]

Examen réalisé dans le laboratoire d'immunohématologie spécialisé.

Les Ac anti-plaquettaires sont des Ac spécifiques des glycoprotéines (GP) de la membrane plaquettaire. Ces Ac anti-GP sont détectés grâce au test MAIPA direct (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens) qui repose sur un principe d'immuno-capture. Ce test comporte 4 étapes (**figure 6**) :

- **Fixation** d'un Ac monoclonal anti-GP sur les PLT du malade: sur la GP considérée se trouvent fixés à la fois l'Ac monoclonal et les éventuels auto-Ac du malade (sur des épitopes différents).

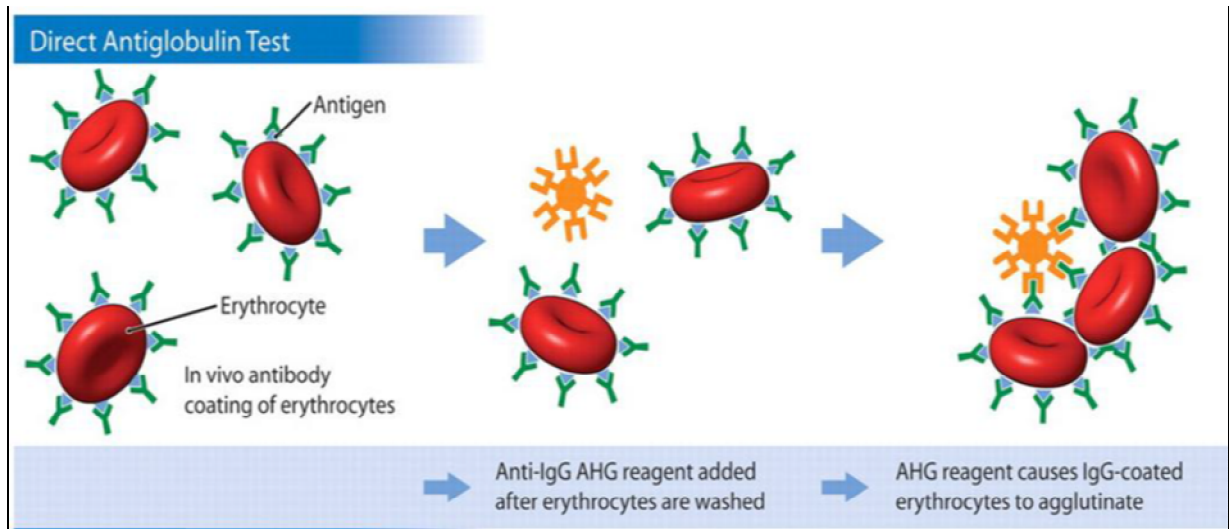
- **Solubilisation** des PLT avec un détergent dénaturant les membranes plaquettaires, sans dissocier les complexes GP-antiGP.
- **Immobilisation** des complexes GP + Ac sur une microplaque recouverte d'antiglobulines anti-Ig de souris (dirigées contre l'Ac monoclonal ajouté au départ).
- **Révélation** de la présence d'anticorps humains sur les complexes GP + Ac immunocapturés par addition d'antiglobuline humaine marquée à la peroxydase.

Ce test présente une spécificité de l'ordre de 85 à 90% mais une sensibilité médiocre (inférieure à 50%) c'est pourquoi il n'est réalisé qu'en cas de difficulté pour établir le diagnostic de PTI.

➤ **Autres examens**

Le clinicien pourra aussi demander :

- **Immunophénotypage des lymphocytes circulants** si l'électrophorèse des protéines sériques est anormale.
- **Etude de la durée de vie isotopique des plaquettes** en cas de difficulté diagnostique ou lorsqu'une splénectomie est envisagée.



AHG : Anti-Human Globulin

Figure 5 : Principe du test de COOMBS direct [66]

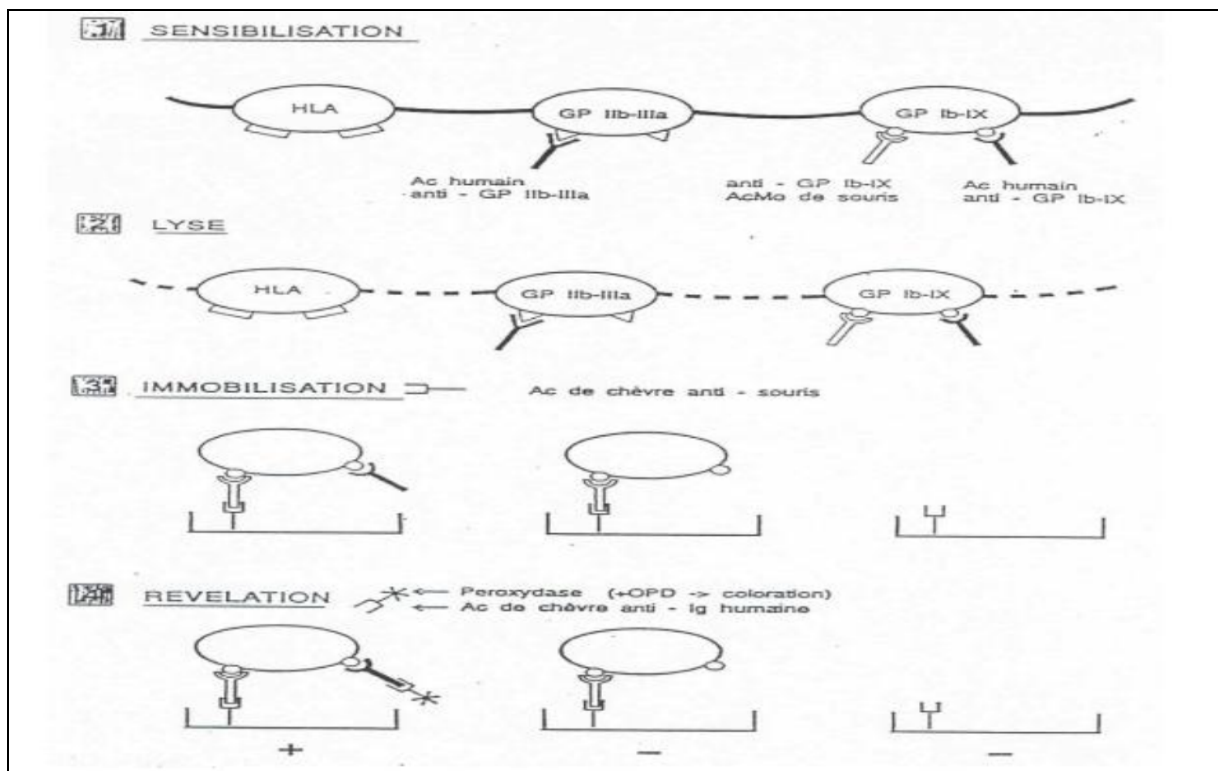


Figure 6 : Technique MAIPA [69]

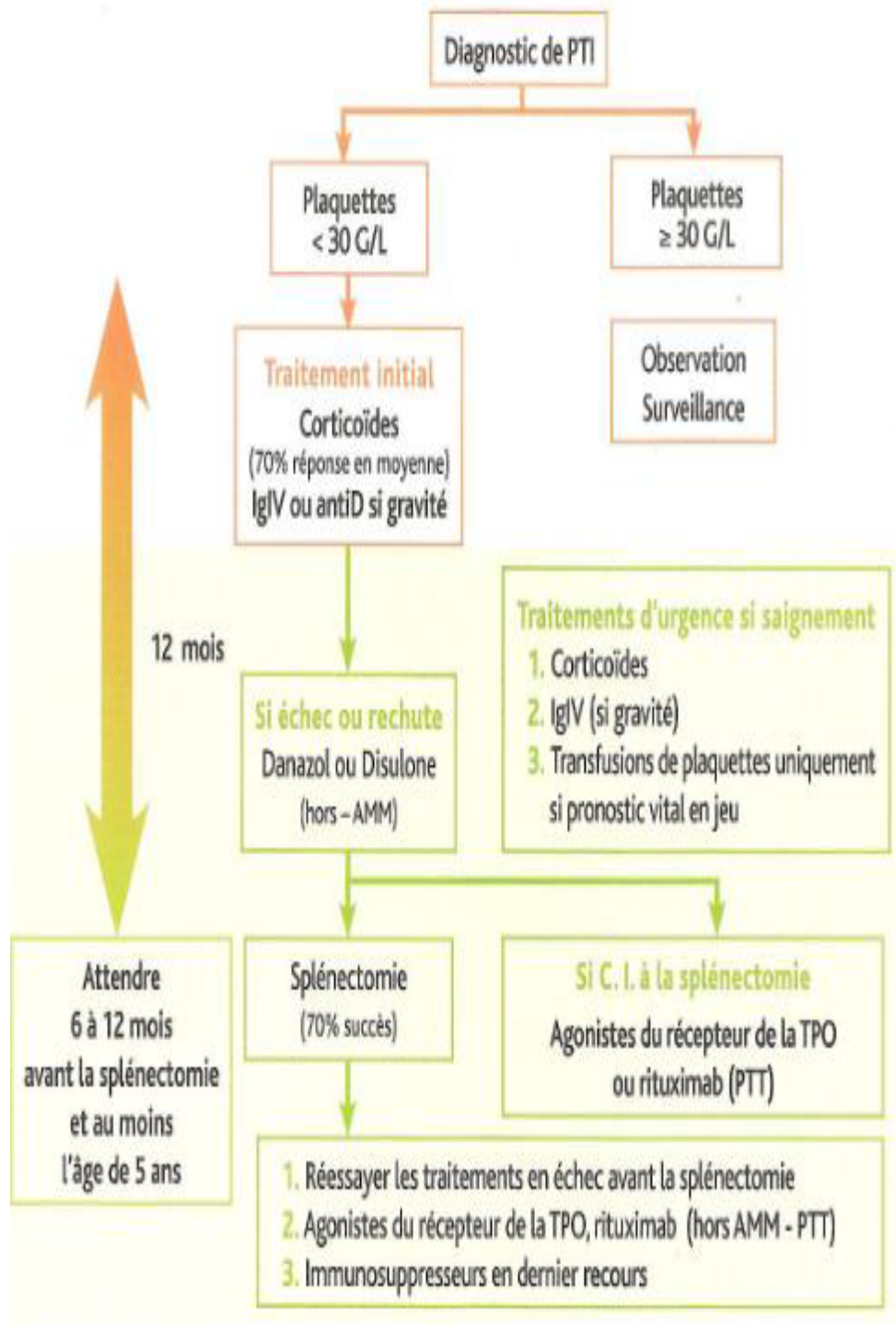
## *IV. TRAITEMENT DE PTI*

---

Le PTI est une maladie bénigne dont la mortalité globale est voisine de 2 à 3 %. Le pronostic peut cependant être beaucoup plus sévère chez les patients atteints de forme chronique réfractaire à la splénectomie. Il faut également souligner que cette pathologie a une influence indéniable sur la qualité de vie des malades [70]. Il existe un consensus international qui définit un seuil plaquettaire à 30 G/L qui met le patient à l'abri de complications hémorragiques graves [1]. Ce seuil n'est pas respecté chez le sujet âgé ou en cas de comorbidités où le risque hémorragique est plus important.

La stratégie thérapeutique à adopter au cours du PTI de l'adulte et de l'enfant suit les recommandations de la Haute Autorité de Santé en France (HAS) publiées en octobre 2009 dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). L'organigramme sur **la figure 7** résume cette stratégie.

Le traitement du PTI a longtemps été basé sur les résultats d'études rétrospectives non contrôlées et sur des avis d'experts. La situation a beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies où plusieurs études prospectives contrôlées ont été publiées. Il n'en reste pas moins que si le traitement de première ligne du PTI nouvellement diagnostiqué est désormais bien codifié et relativement consensuel, il n'en est pas de même pour les traitements de deuxième ligne et la place respective des différents traitements et notamment de la splénectomie, du rituximab et des agonistes de la thrombopoïétine (TPO) reste débattue [71]. Pour aider les cliniciens, un consensus international, des recommandations de l'American society of hematology (ASH) et en France des recommandations du Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte ont été publiées [72].



**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**PTT** : Purpura thrombopathique thrombocytopénique

**Figure 7 : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI [60]**

## 1. Abstention thérapeutique

Une fois que le diagnostic d'un PTI a été posé, la mise en place d'un traitement n'est pas toujours nécessaire [60]. La prise de décision est basée sur plusieurs paramètres qui sont:

- l'importance de la thrombopénie
- l'intensité du syndrome hémorragique
- le terrain (âge, comorbidité, ancienneté du PTI)

## 2. Traitement d'urgence

Lorsque le pronostic vital du patient est engagé (saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif ou des voies génito-urinaires), un traitement d'urgence est instauré dans les plus brefs délais. Ce traitement d'urgence repose sur l'administration de thérapeutiques visant à faire remonter rapidement la numération plaquettaire du patient :

Association de perfusions d'IgIV à des bolus de méthylprednisolone et à des transfusions de plaquettes. Les transfusions de plaquettes ne sont justifiées que dans les cas les plus sévères [60].

## 3. Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

Lorsqu'un PTI est nouvellement diagnostiqué, que le patient présente une numération plaquettaire inférieure à 30 G/L ainsi que des signes hémorragiques cutanéomuqueux, un traitement de première ligne est instauré (**figure 7**) [60].

Celui-ci repose sur trois options thérapeutiques :

- Corticothérapie
- Perfusions intraveineuses d'Ig G
- Perfusions intraveineuses d'Ig 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 à 50 G/L) le mettant à l'abri d'hémorragies graves.

### **3.1. Corticothérapie**

La prédnisone par voie orale reste le traitement de première ligne pour la majorité des équipes [73,74]. Il est démontré que ce traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 2 mois, sous peine d'exposer les patients à la survenue de complications infectieuses graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il a été proposé d'utiliser la dexaméthasone à forte dose par voie orale sur une courte période [75,76]. Un tel traitement permettrait d'obtenir un pourcentage de réponse plus important qu'avec la prédnisone per os et avec une durée de réponse plus prolongée, voire d'obtenir un taux de guérison plus important. Il faut néanmoins souligner que ces études ne sont pas randomisées et concluent par comparaison avec des données historiques. Il est donc prématuré de proposer systématiquement la dexaméthasone à forte dose plutôt que la prédnisone en première ligne de traitement au cours du PTI.

Les bolus de méthylprédnisolone ont été proposés comme une alternative beaucoup moins onéreuse [77]. Une étude multicentrique française a comparé, chez des patients adultes ayant un PTI nouvellement diagnostiqué avec une concentration plaquettaire < 20 G/L, 3 bolus de méthylprédnisolone à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 1g par injection associés aux IgIV à la dose de 2,1 mg/kg secondairement relayés par de la prédnisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg pendant 21 jours [78].

Cette étude dont le critère principal était fondé sur l'augmentation du chiffre de plaquettes a montré la supériorité des IgIV par rapport au bolus de méthylprédnisolone avec une fréquence de réponse plus élevée, un délai d'obtention de la réponse plus rapide et une durée de réponse plus prolongée. Cette étude a également démontré sans ambiguïté que la prescription d'une courte cure de prédnisone au décours de l'injection d'IgIV ou des bolus de méthylprédnisolone permettait d'obtenir une réponse significativement plus prolongée. Il faut néanmoins signaler qu'aucun accident hémorragique grave n'est survenu au sein de la cohorte de patients.

### 3.2. Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines (IgIV)

Des Igs humaines polyvalentes sont utilisées par voie intraveineuse (IgIV). Ces médicaments dérivés du sang sont composés à 97 % d'IgG et sont préparées à partir de pools de plasma provenant d'un grand nombre de donneurs de sang.

Ces immunoglobulines sont utilisées au cours du PTI afin d'en moduler la composante immunitaire. Ces immunoglobulines bloquent de façon immédiate les récepteurs Fc des cellules phagocytaires (macrophages) et inhibent la production et/ou neutralisent l'action des auto-anticorps [60,79].

L'efficacité des IgIV au cours du PTI a été démontrée à la dose de 2 mg/kg depuis plus de 20 ans [8]. Une étude randomisée suggère que cette dose peut être réduite à 1 mg/kg en première intention, permettant d'obtenir une réponse chez 60 % des malades, une deuxième injection de 1 mg/kg devant être réservée aux patients ne répondant pas à la première dose de 1 mg/kg [77].

En cas de manifestations hémorragiques sévères, la place respective des IgIV ou de la corticothérapie à forte dose reste débattue. Une stratégie thérapeutique a été proposée, fondée sur l'utilisation d'un score hémorragique en réservant l'utilisation des IgIV aux patients ayant un score hémorragique élevé (**figure 8**) [80].

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 8**) :

**- S'il est inférieur à 8 :**

On administrera une corticothérapie par voie orale (si score hémorragique  $\leq 3$ ) ou par voie intraveineuse (si score hémorragique compris entre 3 et 8).

**- Si le score hémorragique augmente après la corticothérapie:**

On conclura à un échec du traitement et on mettra en place une association de perfusions IgIV à des corticoïdes.

Cette association sera aussi administrée si le score hémorragique est initialement supérieur à 8.

### **3.3. Perfusion intraveineuse d'immunoglobulines anti-D**

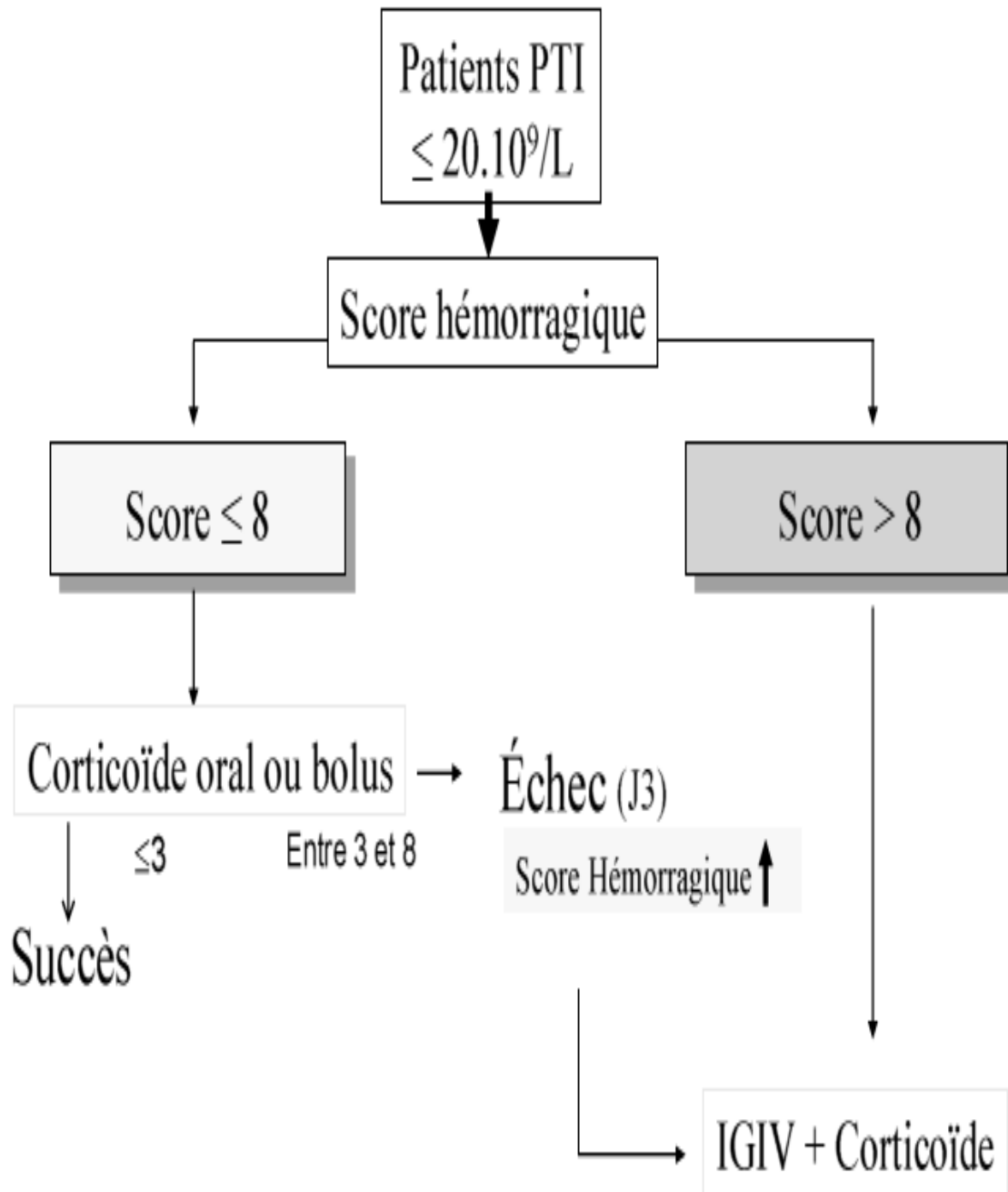
Les Ig anti-D (ou anti-RH1) sont des Ig spécifiques humaines de type IgG dirigés contre l'antigène RH1(D) des érythrocytes humains, agissant par blocage des récepteurs Fc des macrophages par les hématies autologues recouvertes d'Ig anti-D [81].

La HAS recommande l'administration intraveineuse d'Ig anti-D à la dose de 75 µg/kg en perfusion intraveineuse unique [60]. Ce choix de posologie se base sur deux études qui ont démontré qu'une perfusion de 75µg/kg d'Ig anti-D permettait de faire remonter la numération plaquettaire du patient à une vitesse comparable à celle observée lors d'une administration d'IgIV [82,83].

Des accidents mortels par hémolyse intravasculaire ont cependant été rapportés chez des adultes atteints de PTI traités par anti-D [15,84]. Même si la fréquence de ces accidents paraît exceptionnelle, ils pourraient représenter un obstacle à cette option thérapeutique.

**Tableau II : Score hémorragique utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses [57]**

<b>Age</b>		<b>Saignement gastro-intestinal</b>	
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
<b>Saignement cutané</b>		<b>Saignement urinaire</b>	
Purpura pétéchial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3	<b>Saignement du système nerveux central (SNC)</b>	
Purpura pétéchial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
<b>Saignements muqueux</b>			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		



**Figure 8 : Stratégie de traitement des patients atteints de PTI en fonction du score hémorragique [57]**

## 4. Traitements de seconde ligne

Ces traitements correspondent aux traitements de fond du PTI. En cas d'échec ou de réponse insuffisante à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et lorsqu'un PTI est passé à la chronicité (PTI diagnostiqué > 12 mois), il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne.

L'objectif principal de cette seconde ligne de traitement est de maintenir la numération plaquettaire du patient >30G/L voire >50G/L en cas de facteur de risque de saignement (prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires et/ou d'anticoagulants, sujet âgé avec une comorbidité associée). Quatre options thérapeutiques :

### 4.1. Danazol

Le Danazol est une molécule antigonadotrope de synthèse (dérivé de l'éthistérone ou 17 aéthynyl-testostérone) qui a une activité androgénique et anabolisante modérée. Le Danazol agit par modulation de l'expression des récepteurs Fc des macrophages et par modification des sous-populations lymphocytaires [61].

Une étude monocentrique française rétrospective et non contrôlée a récemment confirmé les bons résultats rapportés avec le danazol il y a plus de 20 ans [85]. Le traitement semble plus efficace chez les sujets âgés et nécessite d'être administré sur une longue période pour être actif. Il est recommandé d'administrer le danazol par voie orale à une posologie  $\leq 400$  mg/jour de façon prolongée [60]. Après 12 mois de danazol, on conclura ou non à l'inefficacité du traitement. En cas d'efficacité, le traitement sera poursuivi à dose réduite.

### 4.2. Dapsone

La dapsone est un antibactérien qui appartient à l'une des principales familles antibiotiques : les sulfones. C'est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne PTI peu onéreux mais sous-utilisé compte tenu de ses potentiels effets indésirables.

Elle agit par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire et entraîne une hémolyse modérée à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au bénéfice des plaquettes recouvertes d'anticorps [60]. L'adjonction d'oxalate de fer tend à réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsone.

### 4.3. Biothérapie anti CD20

La biothérapie peut être définie comme un traitement basé sur l'emploi d'organismes vivants (levures, ferments, certains microbes, gènes, cellules, tissus) ou de substances prélevées sur des organismes vivants (hormones, extraits d'organes ou de tissus).

Ces traitements sont obtenus par génie biologique [86], recouvrent la thérapie génique, l'enzymothérapie, la thérapie cellulaire (sur cellules souches ou différenciées) ou tissulaire (greffe d'organe) et l'immunothérapie. Ce dernier domaine, objet de cette mise au point, connaît une croissance exponentielle ces dernières années, multipliant les niveaux de contrôle de la réponse immune allogénique, auto-immune, allergique, inhibant la croissance tumorale ou l'infection.

Les molécules utilisées sont des anticorps monoclonaux produits par des cellules humaines ou humanisées [87].

#### - Rituximab (MabThera) :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) anti-CD20. 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 9**).

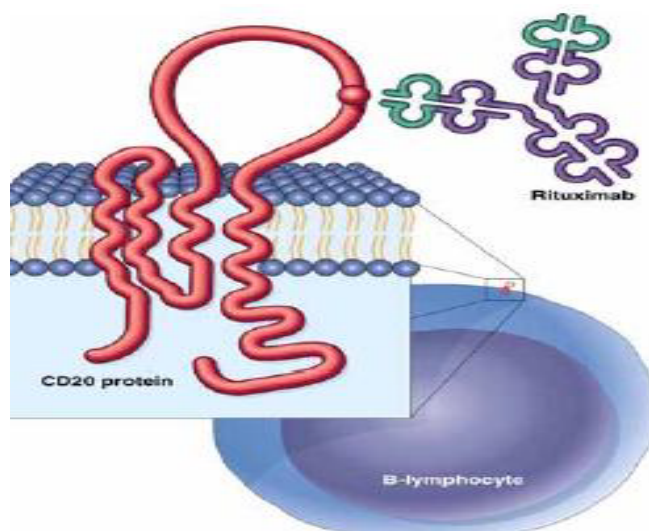


Figure 9 : Fixation du rituximab à l'antigène transmembranaire CD20 [83]

Durant la phase de PTI persistant (trois mois à un an), en cas d'échec des traitements précédents, le rituximab est largement utilisé avant la splénectomie d'autant que plusieurs essais contrôlés contre placebo ont montré son efficacité à court et moyen termes dans cette situation [85]. La posologie la plus utilisée au cours du PTI est celle employée au cours du lymphome (quatre perfusions hebdomadaires de 375mg/m<sup>2</sup>). Il est probable que des posologies moindres ont une efficacité similaire. L'efficacité et la tolérance du traitement sur le long terme restent mal connues [88].

Plus récemment, l'injection d'anti-CD20 a été proposée avec des résultats préliminaires encourageants [89,90]. Ce traitement, utilisé à raison de 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m<sup>2</sup> comme au cours des hémopathies lymphoïdes, permet d'obtenir 60% de réponses immédiates et 30 à 40 % de réponses prolongées [89].

Des durées de réponses >24 mois ont été rapportées alors que la remontée des lymphocytes CD19<sup>+</sup> et CD20<sup>+</sup> est observée 6 à 10 mois après l'administration du produit. Même si le mode d'action des anti-CD20 au cours du PTI reste mal compris, ces réponses prolongées suggèrent que des guérisons pourraient être obtenues au cours du PTI alors que ces dernières apparaissent exceptionnelles au cours d'autres maladies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde lors desquelles la répétition d'injections est souvent nécessaire pour éviter les rechutes [90,91].

Il faut souligner le caractère rétrospectif et non contrôlé de la plupart de ces études et insister sur l'hétérogénéité des populations incluses qui comprennent par exemple des patients splénectomisés et non splénectomisés. Le caractère encourageant de ces résultats et la bonne tolérance du produit plaident cependant pour l'utilisation du rituximab en première intention chez les malades réfractaires à la splénectomie.

L'intérêt du rituximab comme alternative à la splénectomie a été étudié au cours d'une étude multicentrique prospective française incluant 65 malades adultes atteints d'un PTI évoluant depuis plus de 6 mois et ayant moins de 30 G/L plaquettes. Le rituximab chez ces malades a permis d'obtenir 40 % de réponses prolongées, sans effet indésirable grave. Ces résultats suggèrent que le rituximab pourrait représenter une alternative à la splénectomie au cours du PTI chronique [85].

#### 4.4. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)

Une autre voie thérapeutique attractive est constituée par l'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) [92]. On a longtemps considéré que le mécanisme physiopathologique unique du PTI était une destruction périphérique des plaquettes par les macrophages spléniques par le biais d'autoanticorps. Il est maintenant bien établi qu'il existe également une participation « centrale » avec souvent un défaut de production médullaire des plaquettes qui peut d'ailleurs s'associer au mécanisme précédent.

Plusieurs molécules dont le principe d'action est fondé sur une stimulation du récepteur de la TPO (**Figure 10**), principale substance stimulant *in vivo* la mégacaryopoïèse, sont actuellement en développement et en particulier Romiplostim ou AMG 531, administrable par voie sous-cutanée, et l'eltrombopag, disponible par voie orale [93].

Ces deux médicaments ont montré, au cours d'essais prospectifs randomisés, qu'ils étaient capables d'entraîner une augmentation significative du chiffre de plaquettes chez 80 % des patients atteints d'un PTI chronique ayant moins de 30 G/L plaquettes et en échec d'un traitement de première ligne [47].

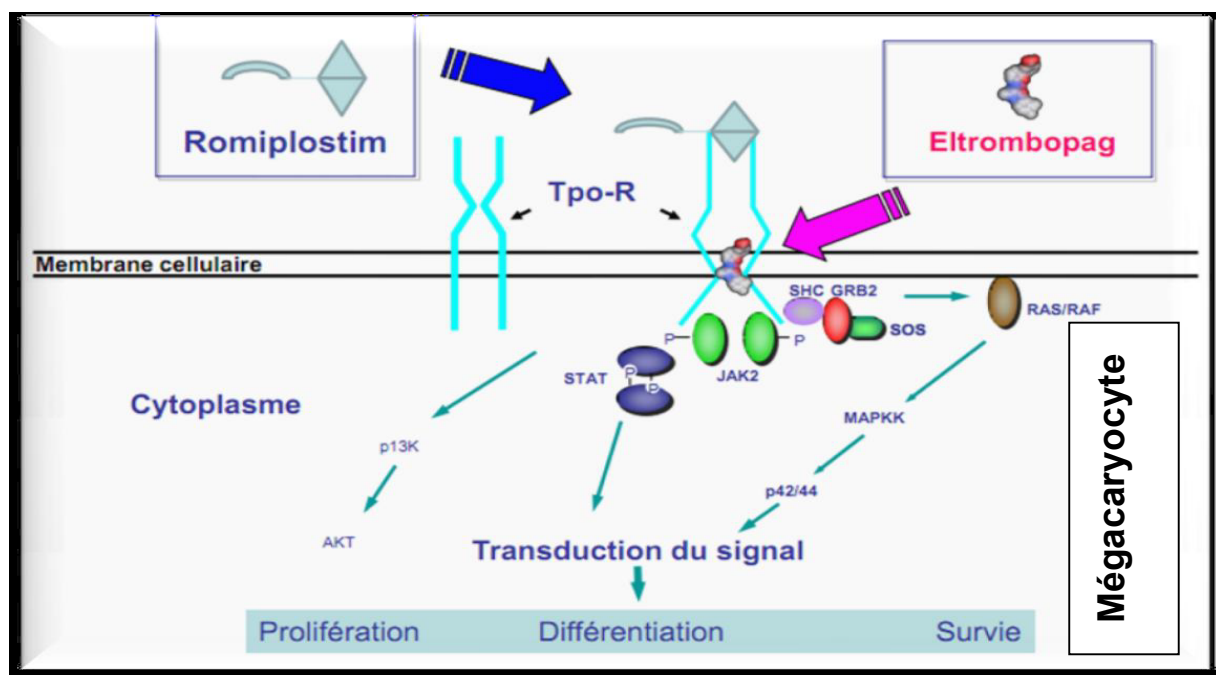


Figure 10 : Mécanisme d'action des agonistes au récepteur à la TPO [93]

## 5. Splénectomie

Chez l'adulte comme chez l'enfant, la splénectomie (ou exérèse de la rate) constitue le meilleur traitement curatif d'un PTI devenu chronique. 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.

Chez l'enfant, les recommandations de la SHIP (Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique) préconisent la splénectomie à l'âge  $\geq 5$  ans en raison d'un risque infectieux non négligeable en dessous de cet âge.

À ce jour, la splénectomie reste le meilleur traitement curateur du PTI avec un taux de succès de 60 à 70 %. Il existe un risque d'environ 10 à 15 % de rechute essentiellement dans la première année post-splénectomie.

## 6. Agents Immunosuppresseurs (IS)

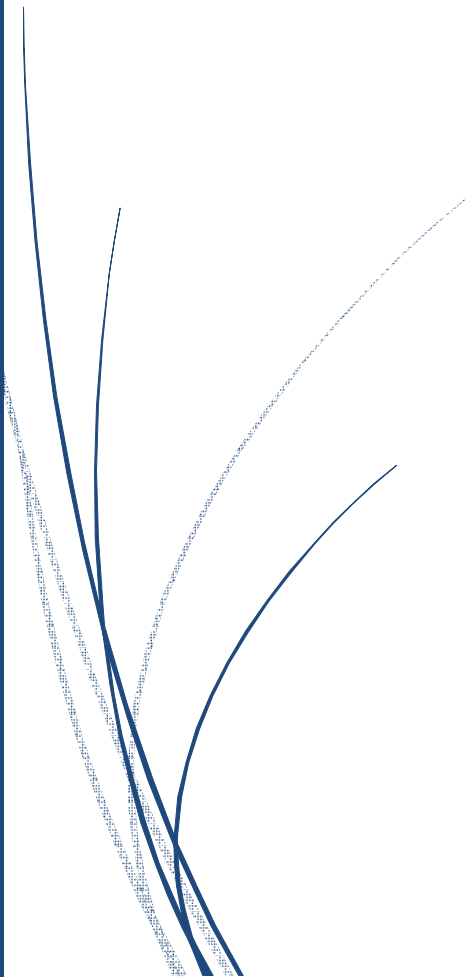
Habituellement prescrit pour prévenir un rejet de greffe ou pour traiter des maladies autoimmunes inflammatoires comme une polyarthrite rhumatoïde, les agents IS peuvent être prescrits en dernier recours uniquement (selon les recommandations de l'HAS) chez des patients adultes présentant un PTI chronique sévère réfractaire aux 2 premières lignes de traitements [60]. Parmi les molécules utilisées on trouve :

- **AZATHIOPRINE**
- **VINCRISTINE**
- **VINBLASTINE**
- **CYCLOPHOSPHAMIDE**
- **CICLOSPORINE**

Un traitement IS est possible chez l'enfant avant splénectomie à l'exception du cyclophosphamide. Dans les formes les plus sévères de PTI réfractaire l'association de plusieurs IS est possible mais elle reste exceptionnelle.

Chez la femme enceinte, seule l'azathioprine peut être administrée. Les autres agents immunosuppresseurs sont contre-indiqués du fait de leur risque tératogène.

*PARTIE II : Prise en charge thérapeutique  
de PTI et place des anti CD20.  
Etude rétrospective de 45 patients au service  
d'hématologie clinique de l'hôpital militaire  
Mohamed V de Rabat.*



## *I. Introduction*

---

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie auto-immune plurifactorielle caractérisée par une destruction périphérique accélérée des plaquettes dont le traitement est basé sur des études non contrôlées associant plusieurs lignes thérapeutiques dont classiquement les corticoïdes, la splénectomie et depuis peu les anti-CD20 et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.

Nous rapportons dans cette étude monocentrique rétrospective l'expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Mohammed V de rabat dans la prise en charge des PTI en étudiant les taux de réponse aux différents traitements utilisés et en particulier l'efficacité et la tolérance du rituximab dans une série de 45 patients atteints de PTI chroniques. Nous discuterons ensuite les résultats en les comparant aux données de la littérature.

## *II. Matériels et Méthodes*

---

## 1. Patients

Ce travail est une étude rétrospective descriptive, portant sur 45 cas de PTI colligés au service sur une durée d'environ 15 ans allant de 2002 à 2016.

## 2. Critères d'inclusion

Le diagnostic de PTI a été retenu chez les patients présentant un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L et ayant un bilan étiologique négatif.

## 3. Définitions des réponses

Les seuils de taux de plaquettes retenus pour définir les réponses sont les suivants:

- Supérieur à 100 G/L pour la réponse complète (RC)
- Supérieur à 30 G/L avec au moins doublement du chiffre de plaquettes initial pour la réponse partielle (RP)
- Chiffre de plaquettes < 30 G/L par millimètre cube constitue une non réponse (NR) ou échec

## 4. Fiches d'exploitation

Comprend :

- Identité
  - Nom , Prénom
  - Sexe , Age
  - Couverture sociale
- Motif d'hospitalisation
- Antécédents
  - Grossesse

- Infection virale
- Prise médicamenteuse récente
- Transfusion sanguine
- Exposition à un produit toxique
- Notion de traumatisme récent
- Notion de thrombopénie familiale
- Notion de maladie hémorragique
- Histoire de la Maladie
  - Date de début
  - Mode de début
  - Manifestations cliniques
    - type
    - localisation
- Examens cliniques
  - Examen général :
    - Examen cutanéomuqueux
    - Examen abdominal
    - Examen des aires ganglionnaires
    - Adénopathies : Oui /Non
    - Examen ophtalmologique
    - Examen ORL
    - Examen ostéo-articulaire
    - Examen neurologique
    - Examen cardiovasculaire
    - Examen pleuro-pulmonaire
- Examens biologiques
  - Biologie :
    - Hémogramme

- Myélogramme
- Score hémorragique
- Sérologies (HVB, HVC, VIH)
- Radiologie
- Traitement et Evolution
- Traitement médical :
  - Reçu : Oui /Non
  - Si reçu :
    - Corticothérapie
    - Ig IV
    - Concentrés plaquettaires
    - Concentrés globulaires
    - Autres
- Evolution après traitement médical :
  - Favorable avec normalisation du taux des plaquettes
  - Persistance d'une thrombopénie
    - Sans syndrome hémorragique (purpura)
    - Avec syndrome hémorragique
  - Passage à la chronicité (thrombopénie > 1 an)
- Traitement chirurgical :
  - Splénectomie: Oui /Non
  - Evolution de la thrombopénie après la splénectomie
  -

## **5. Analyse statistique**

Toutes les données ont été saisies sur Excel et traitées par le logiciel XLSTAT.

### *III. Résultats*

---

# 1. Présentation épidémiologique

## ➤ Répartition selon les années

45 patients ont été inclus dans cette étude dont les cas ont été suivis entre 2002 et 2016 et sont répartis comme suit :

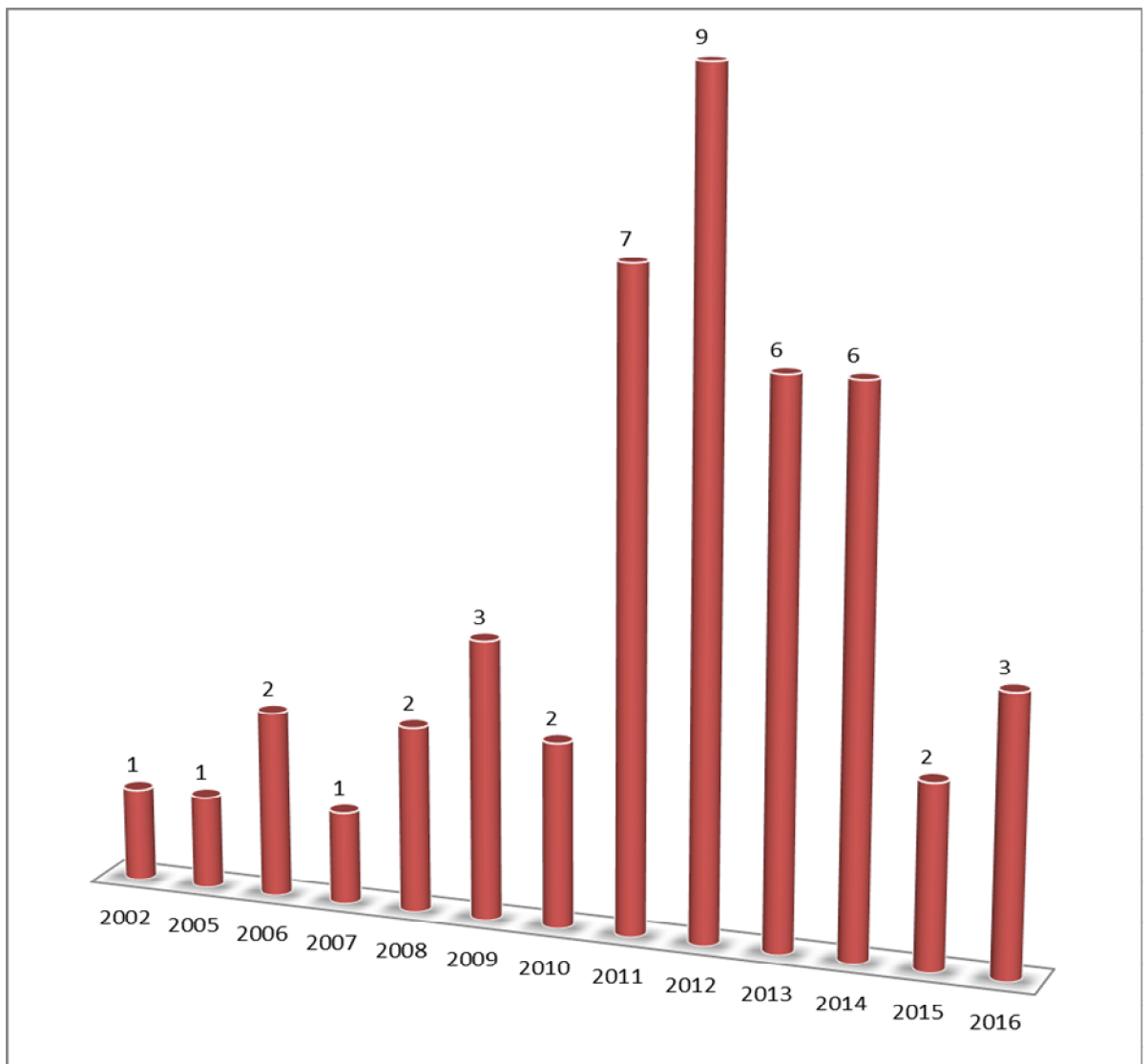
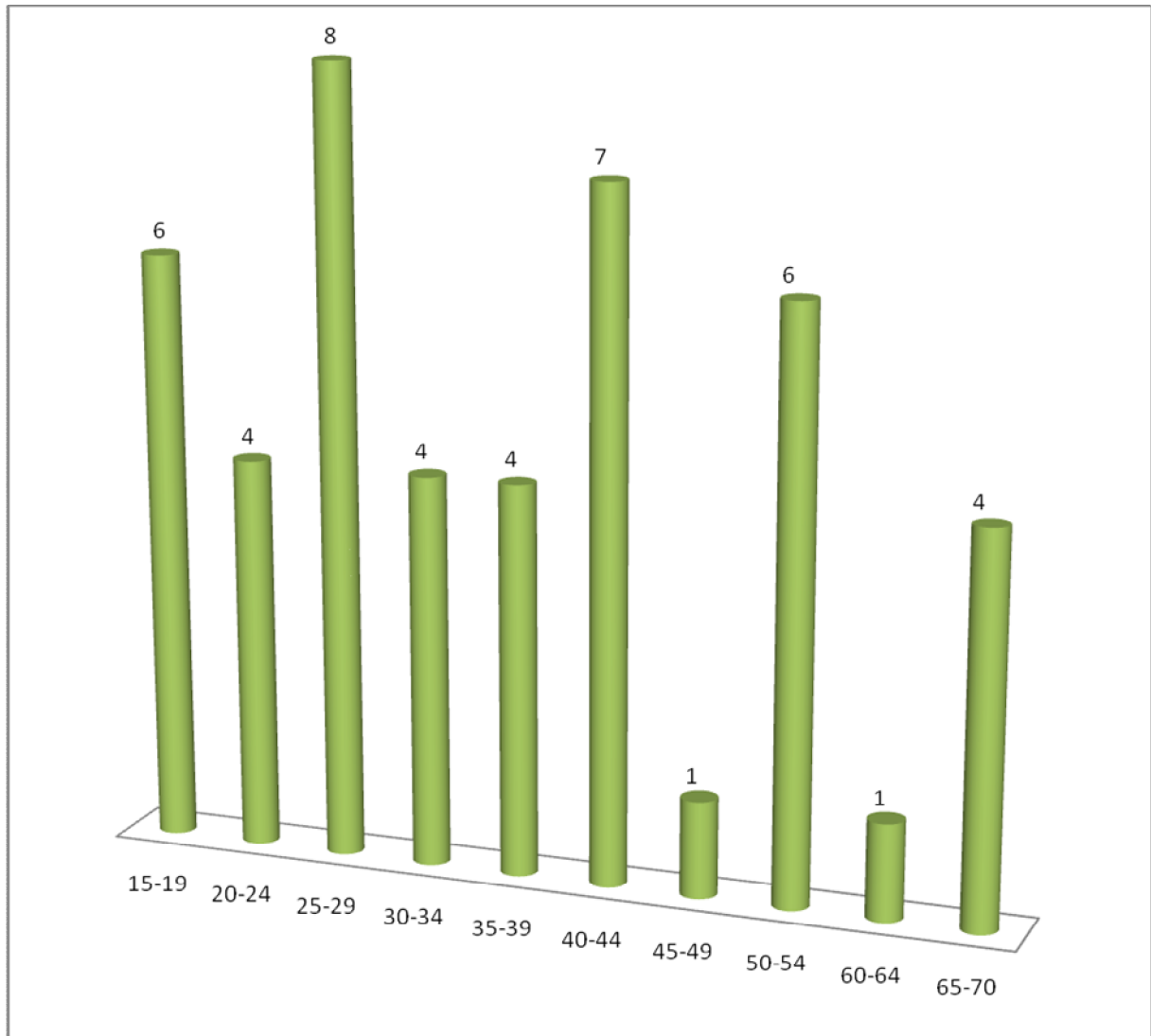


Figure 11 : Répartition des cas de PTI selon les années

➤ Répartition selon les tranches d'âge

L'âge des patients varie de 16 à 68 ans avec un âge moyen de  $37.4 \pm 15,1$ ans.

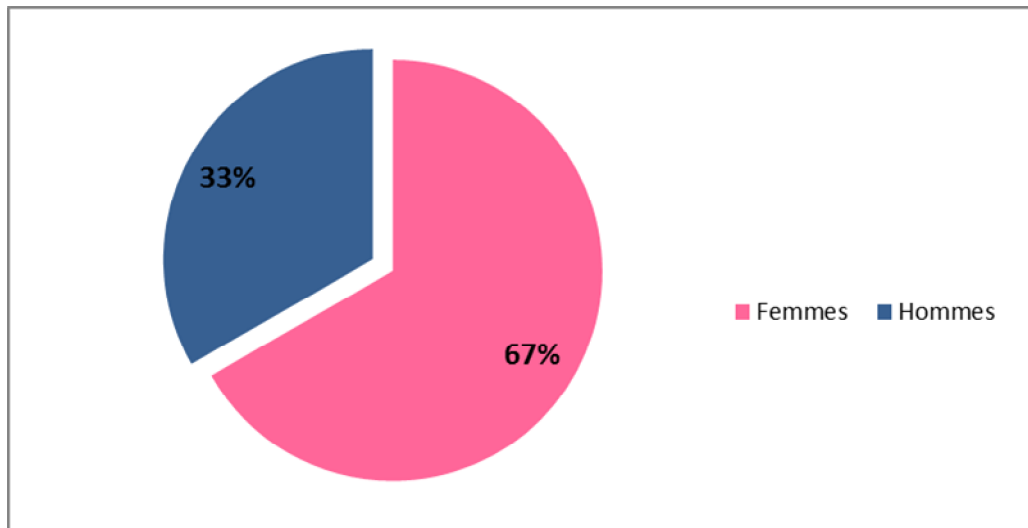
Un pic de fréquence a été noté dans l'intervalle d'âge 25- 29 ans et qui est de 8 cas, soit un pourcentage d'environ 17.7 % (**Figure 12**).



**Figure 12 : Répartition des cas de PTI en fonction de l'âge**

➤ Répartition selon le sexe

Dans notre série on a noté 15 hommes (33 %) et 30 femmes (67 %) avec un Sex-ratio femme/homme de 2 (2F/1H) (**Figure 13**).



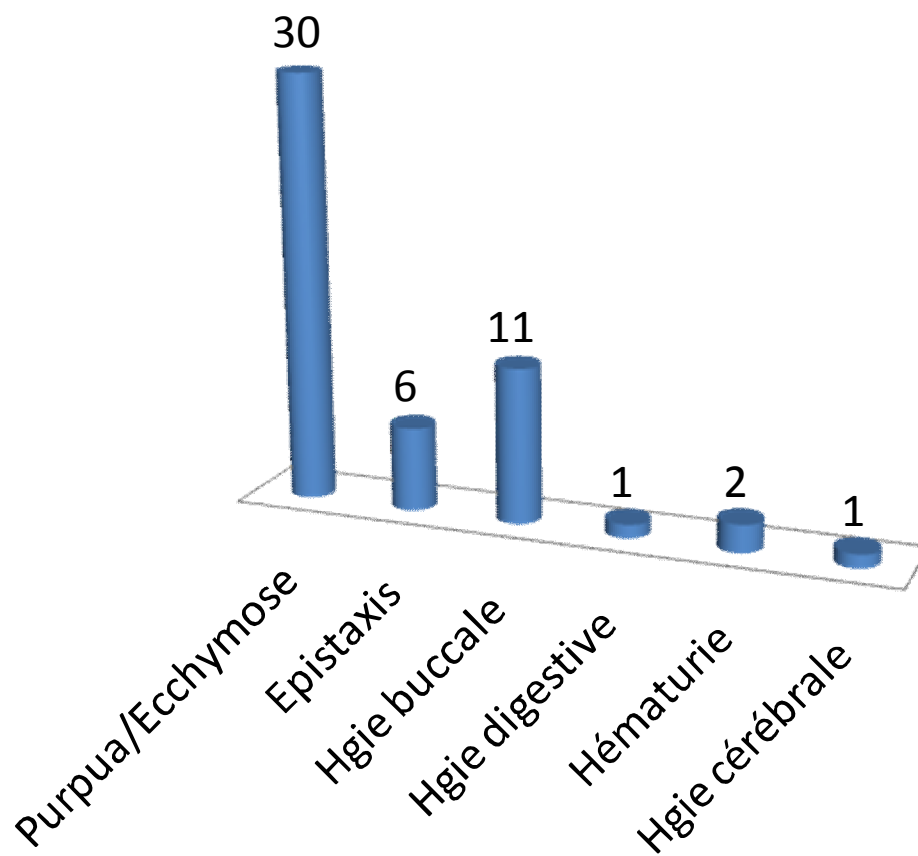
**Figure 13 : Répartition des cas de PTI selon le sexe**

## **2. Présentation clinique**

Le diagnostic est évoqué devant la présence de manifestations hémorragiques dans 80 % des cas. Il s'agit le plus fréquemment d'une atteinte cutanée, comportant l'ecchymose et purpura chez 30 patients. Une atteinte muqueuse, caractérisée par une épistaxis, des bulles hémorragiques intrabuccales ou des gingivorragies, est présente chez 17 cas.

On retrouve seulement un cas d'hémorragie digestive et un autre cas d'hématome cérébral dans cette série.

Une association significative entre le taux de plaquettes et le mode de révélation est mise en évidence. L'hémorragie est d'autant plus fréquente que le taux de plaquettes est bas.



**Figure 14 : Répartition des cas de PTI en fonction des hémorragies**

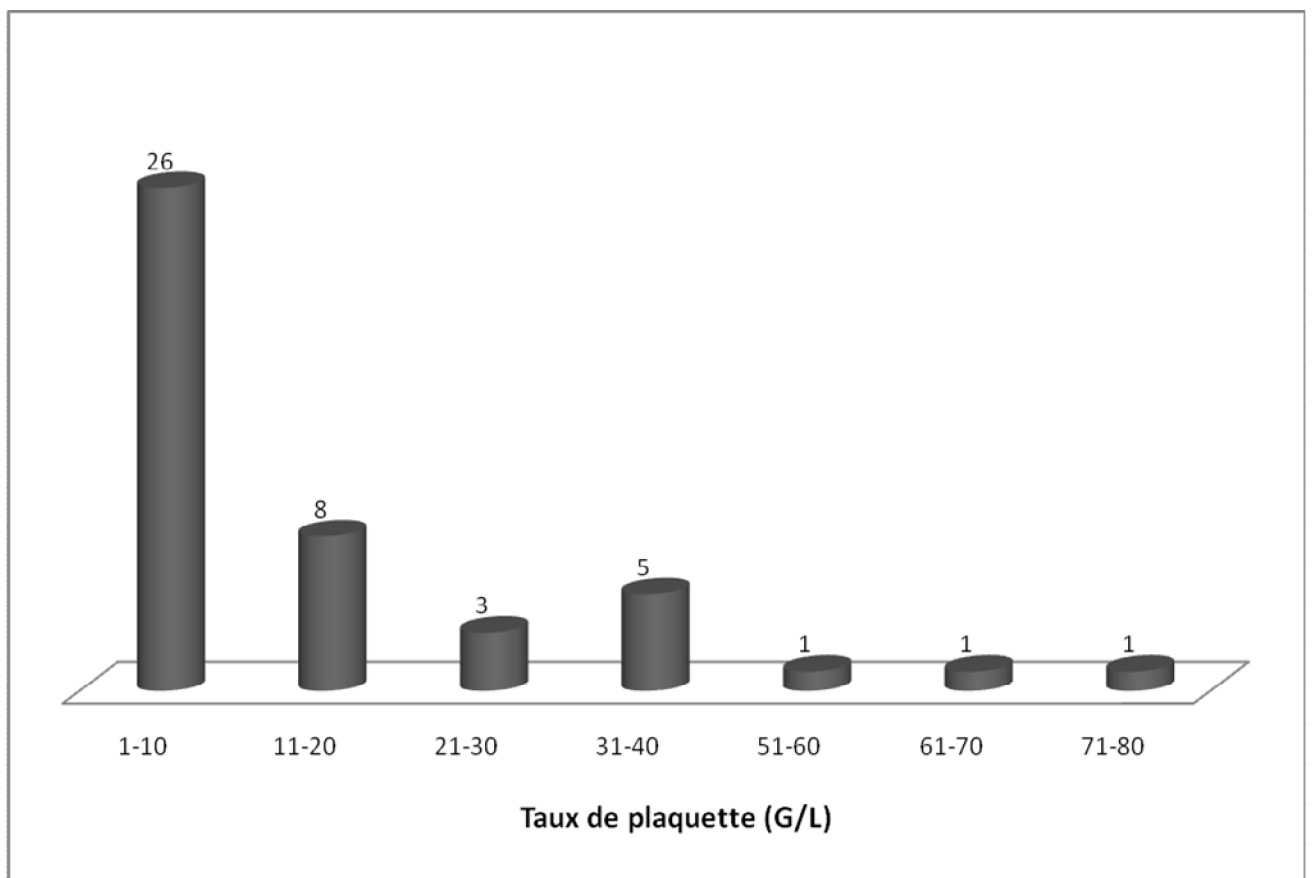
### 3. Présentation biologique

#### 3.1. Hémogramme

➤ Numération plaquettaire

L'hémogramme a toujours montré une thrombopénie avec un nombre initial de plaquettes compris entre 1 G/L et 74 G/L.

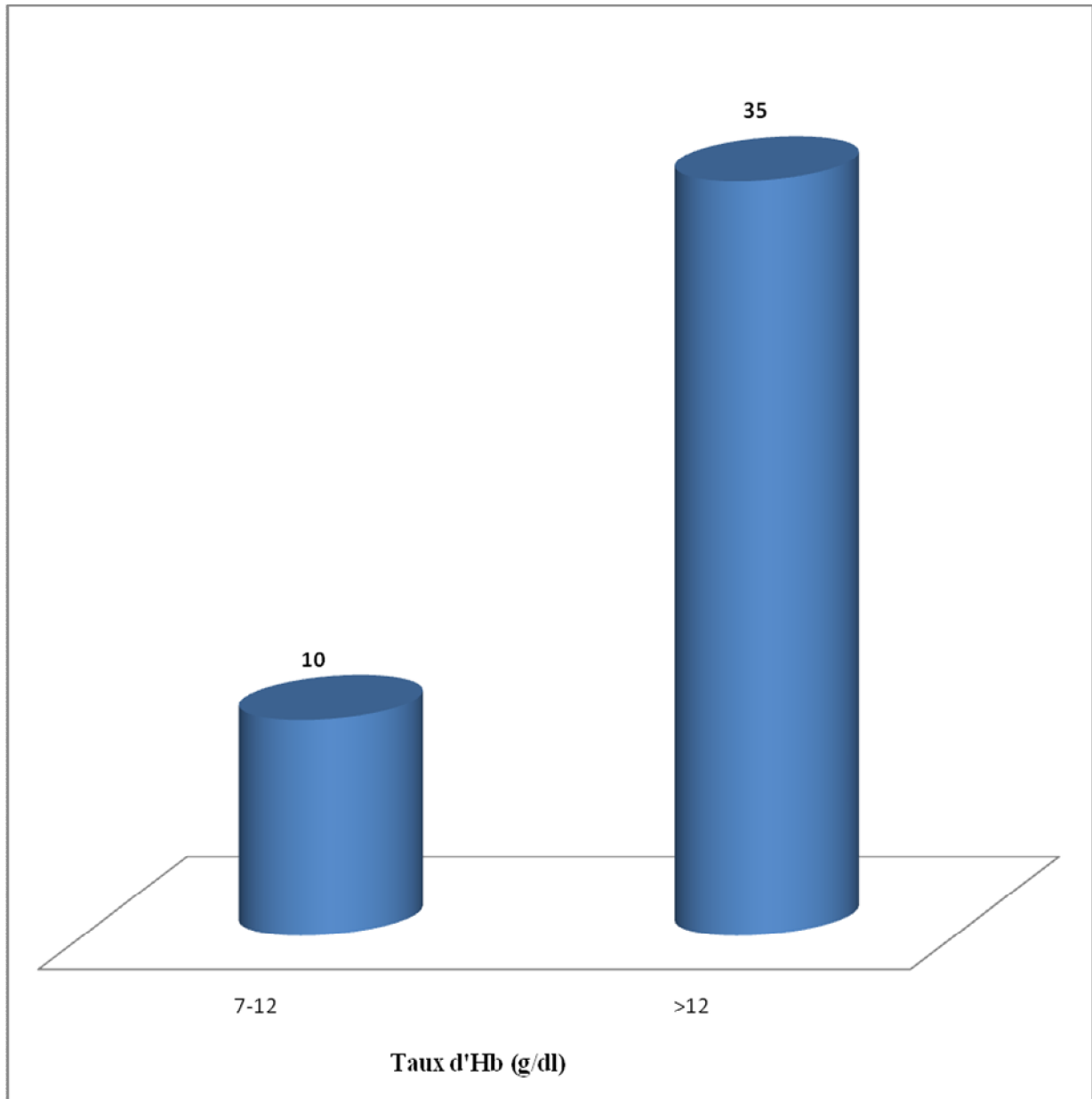
Le nombre initial des plaquettes  $\leq 30$  G/L est le plus fréquemment retrouvé et a été vu chez 37 cas (82.2%) (**Figure 15**).



**Figure 15 : Répartition des patients selon les taux des plaquettes**

➤ Hémoglobine

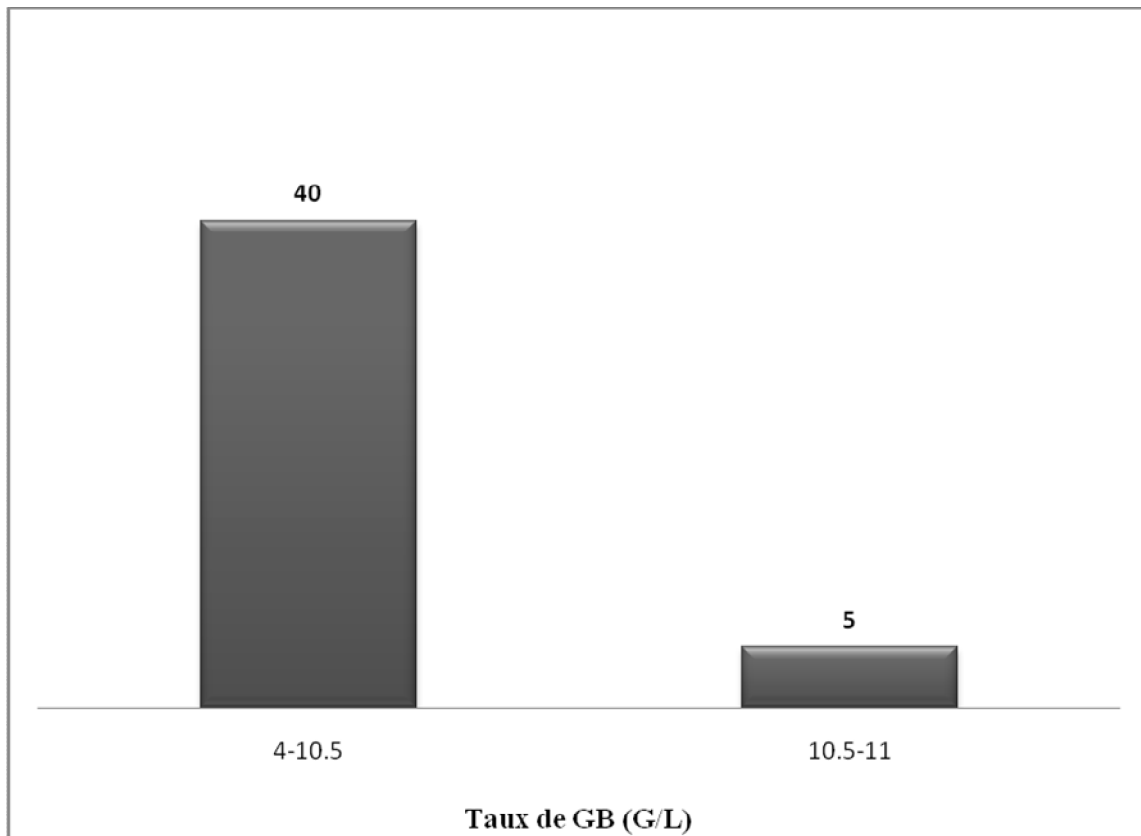
On constate que 10 patients (22.2%) ont présenté une anémie avec un taux d'hémoglobine variant entre 7 et 11g/dl (**Figure 16**).



**Figure 16 : Répartition des patients selon les taux d'hémoglobine**

➤ Numération des globules blancs

Une légère hyperleucocytose a été découverte chez 5 patients variée entre 10.6 et 11 G/L.



**Figure 17 : Répartition des patients selon les taux des leucocytes**

### **3.2. Myélogramme**

Réalisé chez 18 patients pour les indications suivantes:

- ✓ Age : 6 patients
- ✓ Autre cytopénie: 3 patients
- ✓ Adénopathies: 2 patients
- ✓ autre indications (paludisme, polyglobulie...) : 7 patients

### 3.3. Score hémorragique

Le calcul du score hémorragique a été réalisé chez tous les patients, 7 parmi eux ont exprimé un score supérieur à 8, soit 15.6% des cas (**Tableau 3**).

**Tableau III : Répartition des patients selon le score hémorragique**

Score hémorragique	Nombre des patients	Pourcentage
≤ 8	38	84.4%
>8	7	15.6%
<b>Total</b>	45	100%

### 3.4. Sérologie virale

Les sérologies virales notamment VIH, VHB et VHC ont été pratiquées chez tous les patients et sont revenues toutes négatives.

### 3.5. Etude de la durée de vie des plaquettes

Cette étude n'a été pratiquée chez aucun patient.

## 4. Données thérapeutiques

### 4.1. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

➤ Abstention thérapeutique

4 patients (8.9%) n'ont reçu aucun traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et dont l'évolution a été favorable en quelques jours sauf chez un seul patient qui a présenté une rechute.

Les 41 patients restants ont reçu le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

➤ Corticothérapie

• **Bolus de corticoïdes (méthylprednisolone)**

Le bolus de corticoïdes à base de méthylprednisolone 1 mg/kg par jour a été utilisée chez 14 patients (31%).

• **Dexamethasone**

La dexamethasone a été utilisée chez 12 patients (26%)

• **Prednisone**

Un relais à base de prednisone a été utilisé chez 24 patients (53.3%) à une dose de 1-2 mg/kg/j.

17 patients (37.8%) ont reçu seulement la prednisone comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

➤ Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Seulement 2 patients (4%) sont traités par les IgIV à une dose de 0.8-1 mg/kg/j.

**La figure 18** résume le protocole suivi pendant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients pris en charge.

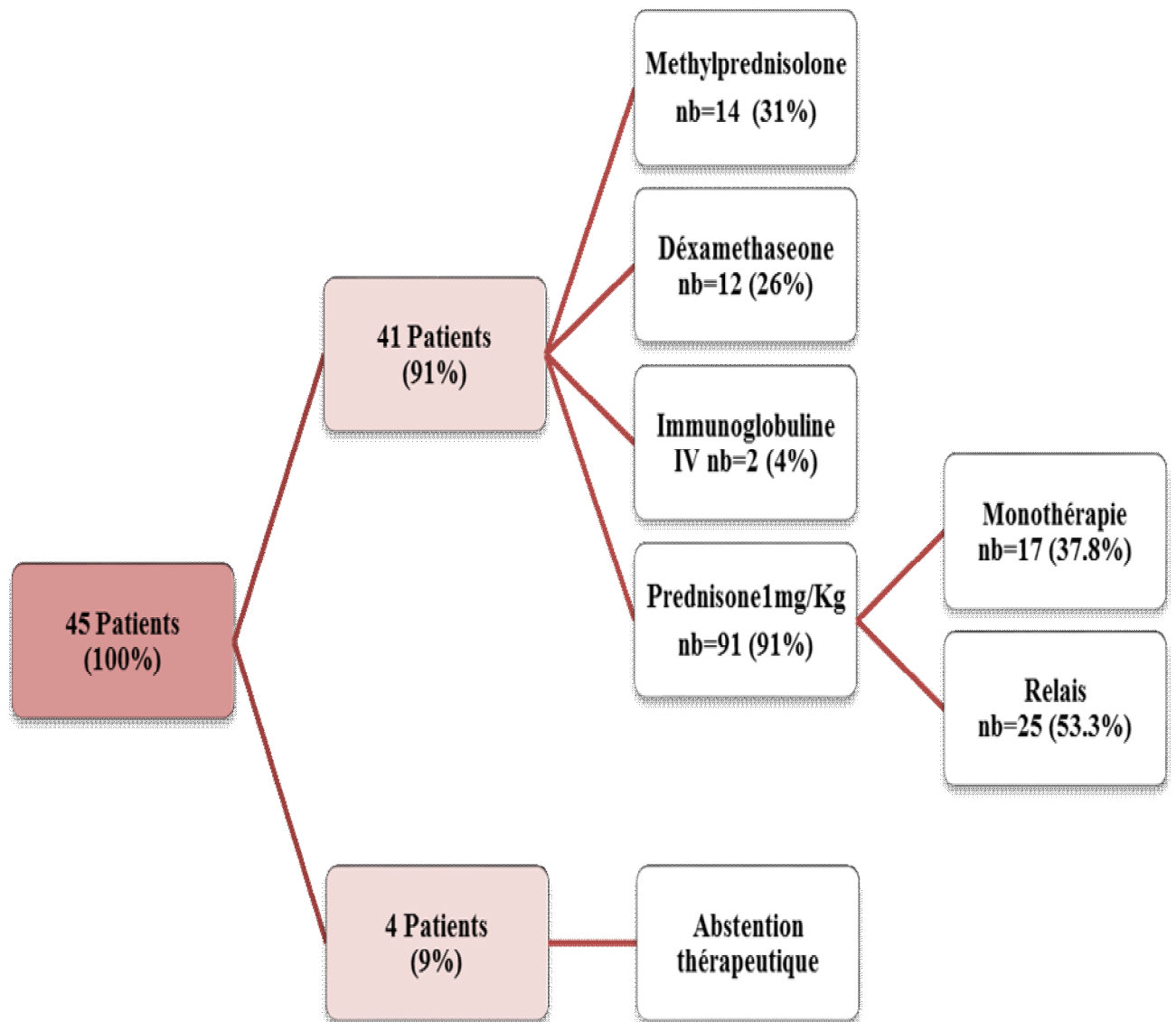


Figure 18 : Protocole suivi pendant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de PTI

## 4.2. Réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Une bonne réponse initiale a été observée dans la majorité des cas. Après un suivi moyen de 11 mois, on a observé :

- Rémission complète est notée chez 21 patients (51%)
- Réponse est partielle chez 15 patients (36%)
- Echec chez 5 patients (12%)

Une rechute est survenue chez 25 patients traités avec un délai moyen de 11 mois.

**Tableau IV : Comparaison des réponses au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du PTI**

TTT 1 <sup>ère</sup> ligne	Total	Répondeurs (36 patients)		Echec	Rechute
		RC	RP		
Nombre de patients	41	21	15	5	25
Sex-ratio (F/H)	27/14	13/8	13/2	1/4	17/8
Âge à l'instauration du traitement (Années)	37.4 (16-68)	35.4	36.5	33.4	36.7

## 4.3. Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

Une rechute, après traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, est survenue chez 25 patients. 24 de ces patients (96%) ont subi un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et une seule abstention thérapeutique est notée.

➤ Corticothérapie

13 patients (52%) ont bénéficié de corticoïdes, en thérapie de 2<sup>ème</sup> ligne.

➤ Rituximab

6 patients (24%) ont été traités par le rituximab.

➤ Splénectomie

5 patients (20%) ont subi une splénectomie.

La figure 19 résume le déroulement du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne chez 25 patients.

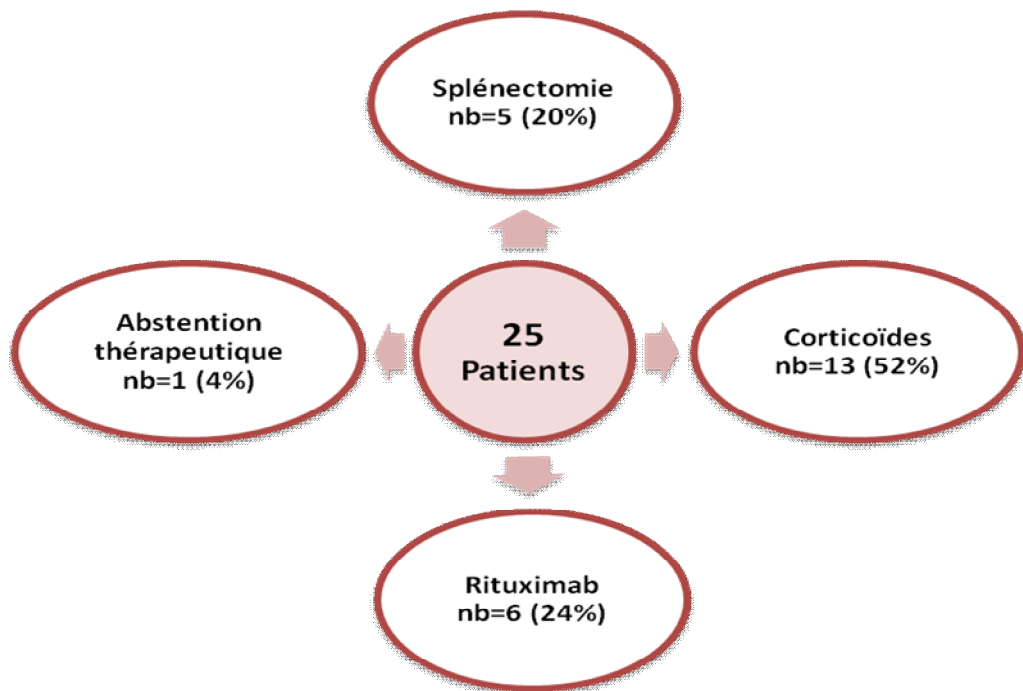


Figure 19 : Protocole suivi pendant le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de PTI

#### 4.4. Réponse au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

➤ Corticoïdes

Une réponse est observée chez 10 patients (77 %). Il s'agit d'une RC chez 6 cas (44 %) et d'une RP chez 4 patients (33 %).

Une rechute, après l'arrêt de la corticothérapie, est survenue dans 4 cas (38 %).

➤ Rituximab

Utilisé chez 6 patients, la réponse est observée chez 5 patients (83%) : 4 RC (67%) et 1 RP (16%). Un seul échec a été noté (16%).

Une rechute survenant en moyenne de 4.3 mois après la fin du traitement, est observée chez 3 patients (50 %).

➤ Splénectomie

5 patients (20%) ont subi une splénectomie et une RC est notée dans 4 cas (80%).

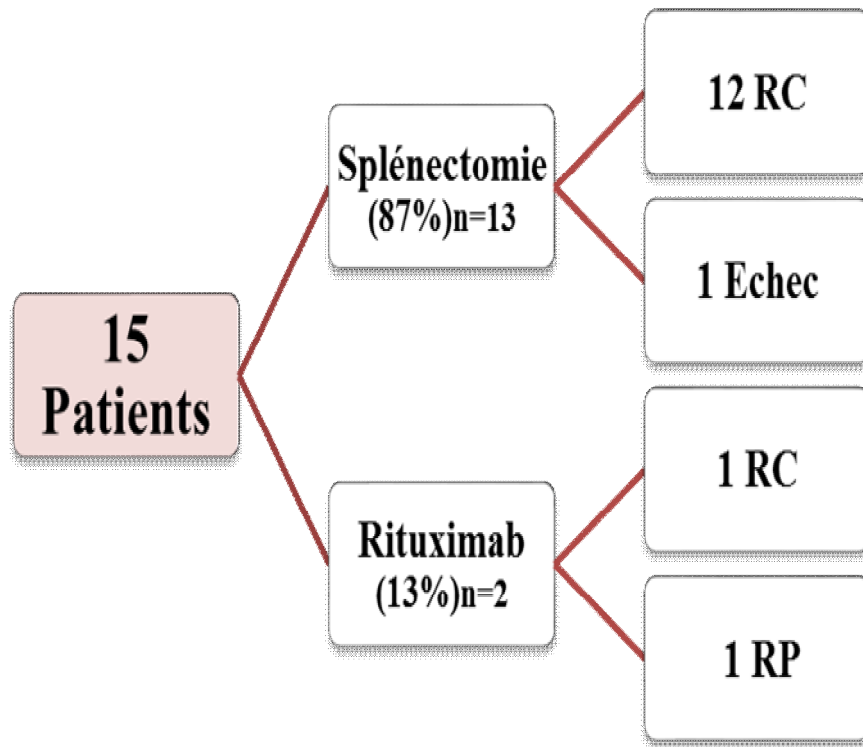
**Tableau V : Réponse aux différents traitements de 2<sup>ème</sup> ligne de PTI**

	<b>Nombre des patients</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>Echec</b>	<b>Rechute</b>
<b>Corticoïdes</b>	<b>13</b>	<b>6</b> <b>(44%)</b>	<b>4</b> <b>(33%)</b>	<b>3</b> <b>(23%)</b>	<b>5</b> <b>(38%)</b>
<b>Rituximab</b>	<b>6</b>	<b>4</b> <b>(66%)</b>	<b>1</b> <b>(16%)</b>	<b>1</b> <b>(16%)</b>	<b>3</b> <b>(50%)</b>
<b>Splénectomie</b>	<b>5</b>	<b>4</b> <b>(80%)</b>	<b>0</b>	<b>1</b> <b>(20%)</b>	<b>0</b>

#### 4.5. Réponse au traitement de 3<sup>ème</sup> ligne

- 15 patients ont été pris en charge pour un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne.
- 13 patients (87%) ont subi une splénectomie avec 12 RC et 1 seul échec.
- 2 patients sont traités par le rituximab (13%) avec 1 RC et 1 RP.

La durée de suivi des patients est de 3 mois à 10 ans. 2 patients sont perdus de vue et aucun décès n'a été noté



**Figure 20 : Réponse aux différents traitements de 3<sup>ème</sup> ligne de PTI**

Les anti CD20 font partie du choix thérapeutique indiqué après échec de la corticothérapie et avant d'appliquer une splénectomie.

Le traitement de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> ligne à base de rituximab est instauré chez 8 patients au total. 7 patients ont été répondeurs avec 5 RC et 2 RP.

## *IV. Discussion*

---

A travers le travail que nous avons effectué, nous avons pu constater que la prise en charge du PTI repose sur plusieurs lignes de traitement selon la réponse de chaque patient.

On dispose d'une panoplie de traitements pour prendre en charge le PTI insuffisamment contrôlée par les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne.

Le rituximab fait partie de ce choix thérapeutique indiqué après échec de la corticothérapie et avant d'appliquer une splénectomie.

## **1. Sur le plan épidémiologique**

Une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 2/1 est notée chez les patients. Rappelons que le sexe ratio F/H selon GECAI était de 1.3 [10].

Le PTI est une maladie qui touche essentiellement l'adulte jeune avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40 ans [94].

Dans ce travail, l'âge moyen au moment du diagnostic de PTI est de 37.4±15,1 ans. Selon Audia S et al, il est de 53,5±23,1 ans [94].

Les sujets dont l'âge se situe entre 20 et 45 ans sont les plus touchés (27 cas ≈ 60%).

## **2. Sur le plan clinique**

Le principal mode de révélation de la maladie est le syndrome hémorragique cutanéomuqueux dans (80%). Il est de 85% selon les études de Khellaf .M [57]. Le purpura cutané (pétéchial ou ecchymotique) vient au premier rang des localisations hémorragiques comme ce qui a été décrit dans les données de Khellaf .M [57].

Les hémorragies sévères dans notre série sont plus fréquentes chez les femmes et semblent plus toucher les sujets >40 ans, ce qui rejoint les données de la littérature [95, 97, 98, 99].

### 3. Sur le plan biologique

L'ensemble des patients a un taux de plaquettes compris entre 1 et 74 G/l.

#### - Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :

36 patients ont un syndrome hémorragique, avec une thrombopénie  $\leq 30$  G/l. Dans le PTI, le syndrome hémorragique cutanéomuqueux survient le plus souvent lorsque les plaquettes sont inférieures à 30 G/l [97].

9 patients ont, par ailleurs, présenté une thrombopénie comprise entre 22 et 74 G/L sans manifestation hémorragique.

Le PTI peut être révélé par un hémogramme en dehors de toute hémorragie [10, 60].

4 patients ayant présenté une hémorragie sévère (saignement viscéral ou hémorragie cérébro-méningée) ont une thrombopénie  $\leq 10$  G/l. Cette donnée est conforme à celle de la littérature [97].

Au total 26 patients ont une thrombopénie  $\leq 10$  G/l dont 4 avec hémorragie sévère. L'hémorragie est d'autant plus sévère que le taux de plaquettes est très bas

#### - Hémoglobine et leucocytes :

Une anémie est retrouvée chez 10 patients (22.2%) avec un taux d'hémoglobine variant entre 7 et 11g/dl.

Une légère hyperleucocytose est observée chez 5 patients allant de 10.6 à 11 G/L. Dans le PTI, une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile peut parfois être observée [100].

#### - Myélogramme :

Selon des indications précises [99], le myélogramme réalisé chez 18 patients a révélé dans la majorité des cas une moelle riche avec de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques.

## 4. Sur le plan thérapeutique :

### - Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

La prednisone par voie orale reste le traitement de première ligne pour la majorité des équipes [73, 74]. Selon Neunert, Cindy E, l'efficacité de la prednisone atteint les 80% chez l'adulte [101], ce qui se confirme par nos résultats (87%).

Les IgIV à une dose de 0.8-1 mg/kg/j sont instaurées chez 2 patients seulement avec RC. Une efficacité comparable (80%) est décrite [101].

La perfusion intraveineuse d' anti-D n'a pas été utilisée dans ce travail.

**Tableau VI : Comparaison de l'efficacité du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

<b>TRAITEMENT</b>	<b>HMIMV</b>	<b>Neunert, Cindy E [101]</b>
<b>Corticostéroïdes</b> Adultes: prednisone 1-2 mg/kg/d pendant 4 semaines	Efficacité: <b>87%</b> Rémission: <b>37% de longue durée</b>	Efficacité: <b>70%-80%</b> Rémission: <b>10%-30% de longue durée</b>
<b>IVIg</b> 0.8-1 mg/kg/d pendant 1-2 j	Efficacité: <b>100% de rémission</b>	Efficacité: <b>80%</b>
<b>Anti-D</b>	<b>Non utilisés</b>	Efficacité: <b>80%</b> Durée: <b>3-4 semaines</b>

### - Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du PTI repose essentiellement sur la corticothérapie. Dans les formes chroniques avec une thrombopénie profonde, la splénectomie et le rituximab sont une thérapeutique de choix.

L'objectif principal de ce travail au stade de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du PTI est de vérifier l'efficacité et la tolérance du rituximab en la comparant à celles de la splénectomie.

Le rituximab apparaît bien toléré et le nombre d'effets secondaires rapporté est faible. Des réactions mineures sont cependant fréquentes en cours de perfusion, en particulier lors de la première administration (hypertension artérielle, fièvre, frissons, nausées, rash cutané ou irritation laryngée) avec une prévalence de l'ordre de 25 % [102].

Le taux de mortalité chez les patients porteurs de maladies auto-immunes traités par rituximab est estimé à 2,4 % soit 101 patients dans une revue récente de 4320 cas [103].

Stasi et al. ont rapporté en 2001, 25 cas de PTI chroniques ayant reçu préalablement des lignes thérapeutiques, 8 ayant été splénectomisés [104].

Au total, une réponse a été obtenue dans 13 cas : 5 RC (plaquettes >100 G/L), 5 RP (50 ≤ plaquettes < 100 G/L) et 3 réponses mineures (< 50 G/L) sans traitement de fond

La réponse a été maintenue au moins 6 mois dans 7 cas.

En 2007, une revue systématique de la littérature sur 313 patients a confirmé la bonne activité à court terme du rituximab dans le PTI, avec une proportion de réponse de 62,5 % persistant entre 2 et 48 mois [90].

La réponse à long terme est moins bien connue, une étude rétrospective évalue à 21 % le maintien de réponse à 5 ans chez l'adulte [106].

Dans notre série 6 patients ont été traités par le rituximab dont un seul cas associé avec la dexaméthasone. Le taux de réponse est de 83 % : 4 RC et 1 seule RP.

Une réponse initiale (62%) et une réponse à long terme à 5 ans (37%) sont notées. Ces résultats sont comparables à celles de Arnold DM, al. [90] et Ghanima W, al [106].

**Tableau VII : Comparaison des réponses au rituximab dans le PTI**

Traitement	HMIMV	Arnold DM, al. [90] et Ghanima W, al [106]
<b>Rituximab (MabThera*)</b>	Réponse initiale: <b>62%</b>	Réponse initiale: <b>62.5% (2 à 48 mois)</b>
	Réponse à long terme: <b>37%(5ans)</b>	Réponse à long terme: <b>21%(5ans)</b>

La splénectomie a été réalisée chez 5 patients avec 4 RC (80 %) et un échec. Une réponse à court terme de 80% et à long terme (5ans) de 77% sont observées. Les résultats sont concordants avec les données de Ghanima W, al [106].

**Tableau VIII : Comparaison des réponses à la splénectomie dans le PTI**

Traitement	HMIMV	Ghanima W, al [106].
<b>Splénectomie</b>	Réponse à court terme: <b>80%</b>	Réponse à court terme: <b>80%</b>
	Réponse à long terme: <b>77%(5ans)</b>	Réponse à long terme: <b>60-70% (5-10ans)</b>

Une étude récente a également montré que le rituximab pouvait constituer une alternative à la splénectomie avec une efficacité de 60 % et prolongée de 40% à un an [95].

**- Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne :**

13 patients (87%) ont subi une splénectomie avec 12 RC et 1 seul échec.

2 patients (13%) sont traités par rituximab avec 1 RC et 1 RP.

Le rituximab a été utilisé principalement en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne (respectivement 23 % et 13 % des traitements prescrits dans ces lignes) comme la splénectomie (19 % et 87 % des traitements de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne).

Au total, sur la période de suivi, 17.7 % des patients ont bénéficié d'un traitement par rituximab et 40 % d'une splénectomie.

Les résultats de notre étude étaient généralement concordants avec les données de la littérature, on note ainsi que l'utilisation de l'anti CD20 a permis de diminuer le recours à la splénectomie. Cette dernière reste un traitement de référence après les thérapeutiques de première ligne selon l'équipe de Kojouri K [107]. Même si les dernières études laissaient penser que cette chirurgie radicale aurait pu être réservée aux patients en échec après traitement par le rituximab selon l'équipe de Godeau B et al. [88].

## *V. Conclusion*

---

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

Sa survenue peut constituer une urgence hématologique, en particulier lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux et/ou viscéral important. Bien que les complications hémorragiques graves soient rares, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le PTI reste un diagnostic d'élimination. Il n'y a pas de test biologique fiable permettant de l'affirmer et son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

La meilleure compréhension de l'immunopathologie faisant intervenir à la fois une réponse immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'un défaut de production médullaire a permis le développement de nouvelles voies thérapeutiques.

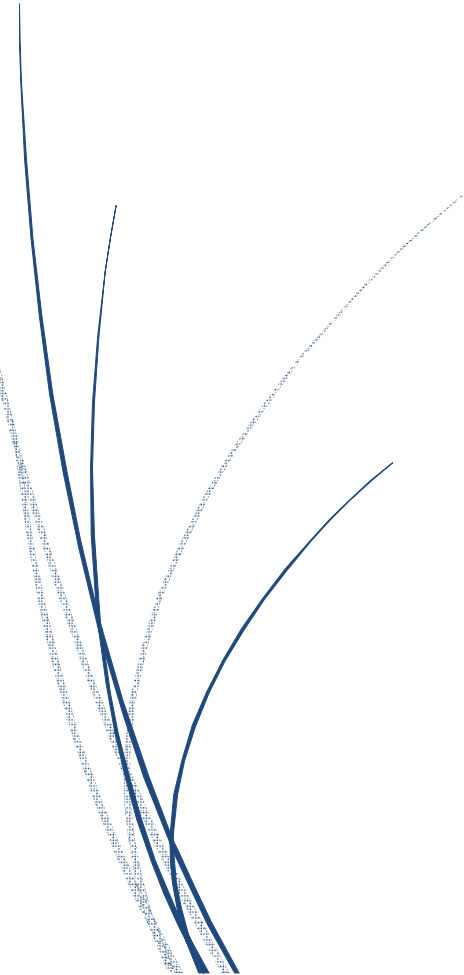
Les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses dans les formes les plus graves constituent le traitement de première ligne. La splénectomie garde une place prépondérante dans la prise en charge des formes chroniques graves.

Le développement des biothérapies et en particulier des anticorps anti-CD20 et l'apparition de nouvelles molécules visant à augmenter la production des plaquettes, pourraient bouleverser la prise en charge du PTI et rendre les indications de la splénectomie plus rares.

Plus d'études sont indispensables à l'appréciation de l'efficacité thérapeutique et de l'innocuité à long terme en cas d'usage prolongé de ces nouvelles molécules.



# *RESUMES*



## RESUME

**Titre :** Purpura Thrombopénique Immunologique : Immunopathologie et place de la biothérapie Anti-CD20 dans l'arsenal thérapeutique

**Auteur :** BOUQSSIM Yassine

**Directeur de thèse :** Pr. HADEF Rachid

**Mots clés :** Purpura Thrombopénique Immunologique - Plaquettes -Thrombopénie - Biothérapie - Rituximab.

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes qui a longtemps été considérée comme une pathologie dépendante uniquement du lymphocyte B.

Son immunopathologie est en fait beaucoup plus complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ainsi qu'un défaut de production médullaire.

Le traitement est essentiellement basé sur les résultats d'études non contrôlées. La prednisone et les immunoglobulines intraveineuses sont les traitements de première ligne.

La splénectomie reste le traitement de référence chez les patients atteints de PTI chronique.

De nouvelles voies thérapeutiques et en particulier le rituximab et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont en cours de développement avec des résultats très prometteurs.

Notre travail concerne 45 cas de PTI qui ont été colligés en 13 ans dans le service de l'hématologie clinique à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammad V Rabat.

Ce travail a pour objectif de faire le point sur la prise en charge thérapeutique de PTI et démontrer l'efficacité de l'anti CD20.

L'âge moyen des patients a été de  $37.4 \pm 15$  ans avec un sexe ratio de 2. Le mode d'apparition brutal des symptômes a été prédominant et le purpura a été le principal symptôme observé.

Les résultats de notre étude ont démontrés que l'utilisation de l'anti CD20 a permis de diminuer le recours à la splénectomie.

## SUMMARY

**Title:** Immune thrombopenic purpura: Immunopathology and the place of the biotherapy Anti-CD20 antibody in therapeutic arsenal

**Author:** BOUQSSIM Yassine

**Supervisor:** Pr.HADEF Rachid

**Key words:** Immune thrombopenic purpura - Platelets - Thrombocytopenia - Biotherapy - Rituximab.

Immune thrombopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by a peripheral destruction of platelets.

B lymphocytes play a key role but pathophysiology is more complex, involving humoral and cellular immunity associated with an inappropriate platelet production.

The treatment of ITP is still based on uncontrolled studies. Prednisone and intravenous immunoglobulins remain the first line treatments.

Splenectomy remains the best “curative” treatment for adults with chronic ITP. However, most patients are reluctant to undergo surgery and new treatments give promising results.

Among them, rituximab and thrombopoietin receptor agonists could replace splenectomy in near future.

Our work involves 45 cases of PTI which were collected in 13 years in the Department of Clinical Hematology at Military Hospital Mohammad V Rabat.

This work aims to take stock of the therapeutic management of PTI and demonstrate the effectiveness of anti CD20.

The average age of the patients was  $37.4 \pm 15.1$  years with a sex ratio of 2. The brutal manner of appearance of symptoms was predominant and purpura was the primary symptom observed.

The results of our study demonstrated that the use of anti CD20 reduced the use of splenectomy.

## ملخص

**العنوان :** فرقرية نقص الصفيحات المناعية : المناعة المرضية و مكان العلاج البيولوجي مضاد س د- 20 في

مجال العلاج

**المؤلف :** ياسين بوقسيم

**المشرف :** أستاذ هادف رشيد

**الكلمات الأساسية :** فرقرية نقص الصفيحات المناعية - صفائح - قلة الصفيحات - العلاج البيولوجي - ريتوكسيماب.

فرقرية نقص الصفيحات المناعية هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تتميز بتدمير طرفية الصفائح الدموية التي طالما اعتبرت الممرض معتمد فقط على الخاليا اللمفية البائية

مرضيته المناعية هي في الواقع أكثر تعقيدا بكثير ، التي تنطوي على الاستجابة المناعية الخلطية والخلوية، وكذلك نقص الإنتاج الشوكي

يستند العلاج أساسا على نتائج الدراسات غير الخاضعة للمراقبة .البردنيزون و الجلوبيين المناعي عبر الوريد هي علاجات الخط الأول .

يبقى استئصال الطحال العلاج المرجعي للمرضى الذين يعانون من فرقرية نقص الصفيحات المناعية المزمّن يجري تطوير مسارات علاجية جديدة، وخاصة ريتوكسيماب و منبهات مستقبلات ثرومبوبويتين مع نتائج واعدة جدا.

عملنا يتعلق 45 حالة من فرقرية نقص الصفيحات المناعية التي تم جمعها أثناء 13 سنة في قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى التعليم العسكري محمد الخامس الرباط.

يهدف هذا العمل إلى تقييم الإدارة العلاجية لفرقرية نقص الصفيحات المناعية وإثبات فعالية مضاد س د-

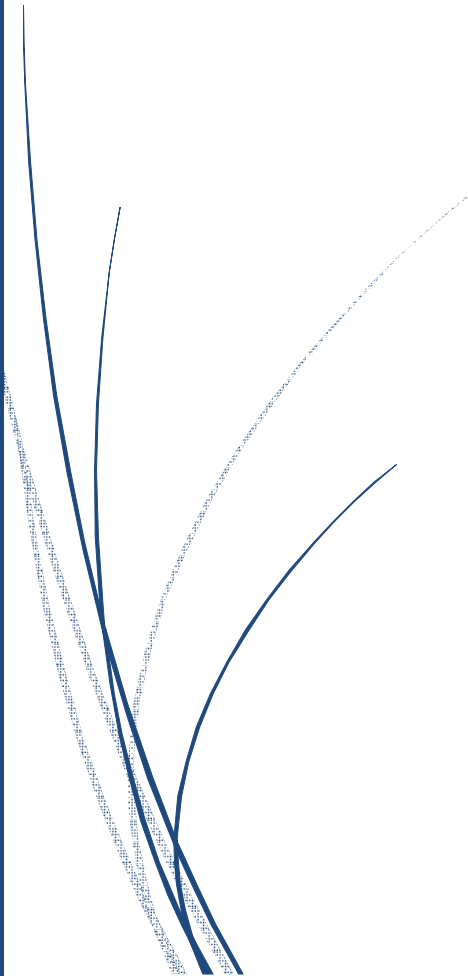
20 .

كان متوسط عمر المرضى ما بين  $37.4 \pm 15.1$  سنة مع نسبة الجنس من 2. طريقة الظهور المفاجئ للأعراض كان سائدا وكانت فرقرية من بين الأعراض الرئيسية التي لوحظت.

أظهرت نتائج دراستنا أن استخدام مضاد س د- 20 خفض استخدام استئصال الطحال.



*REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES  
ET WEBOGRAPHIQUES*



- [1] **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children report from an international working group *Blood* 2009 ; 113 : 2386-93.
- [2] **Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
- [3] **www.has-sante.fr.** Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins, 2009.
- [4] **Segal JB, Powe NR.** Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2377-783.
- [5] **Landgren O, et al.** Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and white veterans. *Blood.* 2006; 108: 1111-2.
- [6] **Neylon AJ, et al.** Clinically significant newly presenting auto-immune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003; 122(6): 966-74.
- [7] **Frederikson H, Schmidt K.** The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999; 94(3): 909-13.
- [8] **Zeller B, et al.** NOPHO ITP Working Group. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr.* 2005; 94(2): 178-84.
- [9] **Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K.** Acute immune thrombocytopenia ITP in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost.* 2001; 27(3): 253-67.

- [10] **GROUPE D'ÉTUDE DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES (GECAD).**Le purpura thrombopénique immunologique. 2007; 1-8.
- [11] **Moulis G, et al.**Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique. Rev Med Interne (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016;12:16>.
- [12] **Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al.**Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research ResearchDatabase. Br J Haematol 2009;145:235-44.
- [13] **Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L.**French health insurance databases: what interest for medical research? RevMed Interne 2015;36:411-7.
- [14] **Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M.**Overview of drugdata within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. Fundam Clin Pharmacol 2016;30:616-24.
- [15] **Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, SaillerL.**Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwidepopulation-based study in France. Blood 2014;124:3308-15.
- [16] **Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G.**Prevalence and treatment of chronicidiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. Acta Paediatr1997;86:226-7.
- [17] **Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW.**Prevalence of diagno-sed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. Adv Ther2011;28:1096-104.
- [18] **Cines DB, Blanchette VS.**Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995-1008.

- [19] **Cines DB, McMillan R.** Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:511-4.
- [20] **Cooper N, Bussel J.** The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.
- [21] **Aschenbrenner K, D'Cruz LM, Vollmann EH, Hinterberger M, Emmerich J, Swee LK, Rolink A, Klein L.** Selection of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire<sup>+</sup> medullary thymic epithelial cells. *Nat Immunol*, 2007; 8.
- [22] **Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y.** Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2009; 7 (2): 322-9.
- [23] **Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al.** Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004;103:2645-7.
- [24] **Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al.** Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110:2924-30.
- [25] **Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al.** T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-4.
- [26] **Liu F, Wu C, Yang X, Xiao H, Zhuo X, Cheng Z, et al.** Polarization and apoptosis of T cell subsets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cell Mol Immunol* 2005;2:387-92.

- [27] **Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik H.** Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2005;93:139-44.
- [28] **Abboud MR, Laver J, Xu F, Weksler B, Bussel J.** Serum levels of GM-CSF are elevated in patients with thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996;92:486-8.
- [29] **Ware RE, Howard TA.** Phenotypic and clonal analysis of T lymphocytes in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1993;82:2137-42.
- [30] **Yoshimura C, Nomura S, Nagahama M, Ozaki Y, Kagawa H, Fukuhara S.** Plasmasoluble Fas (APO-1, CD95) and soluble Fas ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2000;64:219-24.
- [31] **Filion MC, Proulx C, Bradley AJ, Devine DV, Sekaly RP, Decary F, et al.** Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow-derived cells. *Blood* 1996;88:2144-50.
- [32] **Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y.** Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102:1393-402.
- [33] **Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M.** Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133:775-87.
- [34] **Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, et al.** Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med* 2006;203:1693-700.
- [35] **Thornton AM, Shevach EM.** Suppressor effector function of CD4 + CD25 + immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol* 2000;164:183-90.

- [36] **Thornton AM, Shevach EM.** CD4 + CD25 + immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998;188:287-96.
- [37] **Miyara M, Sakaguchi S.** Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007;13:108-16.
- [38] **Askenasy N, Kaminitz A, Yarkoni S.** Mechanisms of T regulatory cell function. *Autoimmun Rev* 2008;7:370-5.
- [39] **Ling Y, Cao XS, Yu ZQ, Luo GH, Bai X, Su J, et al.** Alterations of CD4 + CD25 + regulatory T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2007;28:184-8.
- [40] **Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, et al.** Reduced CD4 + CD25 + T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120:187-93.
- [41] **Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, et al.** Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:1325-8.
- [42] **McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J.** Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364-9.
- [43] **Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H.** Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 2008;112:1078-84.
- [44] **Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al.** Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum* 2002;46:2148-59.

- [45] **Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al.** Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;93:704-6.
- [46] **Kuter DJ.** The physiology of platelet production. *Stem Cells* 1996;14(Suppl. 1):88-101.
- [47] **Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al.** Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47.
- [48] **Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, et al.** Clinical significance of HLA-DRB1\*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:3616-22.
- [49] **Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, et al.** Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes. *Tissue Antigens* 1985;26:132-7.
- [50] **Maia MH, Peixoto Rde L, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa Pdo S, et al.** Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol* 2009;70:179-83.
- [51] **Liebman HA, Stasi R.** Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:557-73.
- [52] **Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier JP.** Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood* 2004;104:2102-6.

- [53] **Musaji A, Meite M, Detalle L, Franquin S, Cormont F, Preat V, et al.** Enhancement of autoantibody pathogenicity by viral infections in mouse models of anemia and thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2005;4:247-52.
- [54] **Stasi R, Provan D.** Helicobacter pylori and Chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;206-11.
- [55] **Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al.** Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-40.
- [56] **Francesco R.** ITP an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica/ Journal of Haematology*, 2003;88(10).
- [57] **Khellaf M.** Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*. 2010; 31: 329-32.
- [58] **Aster R , Bougie D.** Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2007; 357:580-7.
- [59] **George JN et al.** Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 886-90.
- [60] **HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS).** Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009; 1-45.
- [61] **Sebahoun G.** Purpura thrombopénique auto-immun. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette. 1998, 2ème édition, 185-191.
- [62] **Godeau B , Varet B.** Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext. 2010.

- [63] **Orphanet.**Le syndrome des antiphospholipides. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008; 1-11.
- [64] **Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M. et al.**Antiphospholid antibodies in adults with immune thrombocytopenia purpura. Br J Haematol. 2008; 142: 638-43.
- [65] **Boehlen F, Kuhne T, De Moerloose P.**Purpura thrombopénique auto-immun et syndrome des anticorps antiphospholipides - différences et similitudes. Hématologie Mini revue. 2003; 9(2): 117-24.
- [66] **Zarandona J , Yazer M.**The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. CMAJ. 2006; 31(74): 305-7.
- [67] **Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B.**Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. Revue de médecine interne. 2011; 32(6): 350-7.
- [68] **Picard C.**La recherche d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires. EFS, 2010; 1-27.
- [69] **Kiefel V, et al.**Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. Blood. 1987; 70(6): 1722-6.
- [70] **Godeau B, Provan D, Bussel J.**Current Opinion. Hematol J 2007;14:535-56.
- [71] **Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al.** How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood 2012;120:960-9.
- [72] **Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.**International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.Blood 2010;115:168-86.

- [73] **George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
- [74] **Marie JP, Simon D, Baumelou E, Bellucci S, Bierling P, Bordessoule D et al.** Prurpura thombope' nique auto-immun. Pratiques cliniques lors du diagnostic : enquête francaise et recommandations. Commission d'évaluation du collège francais des hématologistes *Presse Med* 1997;26:433-8.
- [75] **Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP et al.** Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
- [76] **Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L et al.** Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura. A GIMEMA experience. *Blood* (Epub 2006 Oct 31) 2007;109(4):1401-7
- [77] **Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P.** Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999;107:716-9.
- [78] **Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F et al.** French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or highdose methylprednisolone, with or without oral prednisone for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359:23-9.
- [79] <http://www.theriaque.org>. [Online]
- [80] **Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B.** Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005;90:829-32.

- [81] **Sebahoun G.** Purpura thrombopénique auto-immun. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette. 1998; 2ème édition: 185-91.
- [82] **Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, et al.** A dose of 75 µg/kg/d of IV anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2001;112(4), 1076-1078.
- [83] **Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al.** Single dose of anti-D immune globulin at 75µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr. 2006; 148(4): 489-94.
- [84] **Gaines AR.** Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. Blood 2005;106:1532-7.
- [85] **Delmas Y, et al.** Le CD154 plaquettaire: une nouvelle interface dans l'hémostase et la réaction inflammatoire. M/S: Médecine Sciences. 2005; 21(10): 825-31.
- [86] **Robinson MK, Adam GP.** Antibody engineering principles and applications .Cancer J 2008; 14: 149-53.
- [87] **Belot A, Cochat P.** Biological therapy in pediatrics. Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2010;17(11):1573-82.
- [88] **GodeauB, Porcher R, Fain O, Lefrere F, Fenaux P, Cheze S, et al.** Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008;112:999-1004.

- [89] **Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S et al.** The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125:232-9.
- [90] **Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C et al.** Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
- [91] **Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR.** Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
- [92] **Michel M.** Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine : actualités et perspectives. *Hématologie* 2006;12:305-14.
- [93] **Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT et al.** AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
- [94] **Audia S et al.** *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 337–44.
- [95] **Frederiksen H, Schmidt K.** The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909- 913.
- [96] **Godeau B, Bierling P.** Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *La Revue de médecine interne*, 1996; 2573-76.
- [97] **Francesco R.** ITP an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica/ Journal of Haematology*, 2003; 88(10).
- [98] **Portielje, Johanna EA, et al.** Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97.9 (2001): 2549-54.

- [99] Guidelines for the investigation and management of ITP in adults, children and pregnancy. *British Journal of Haematology*, 2003; 120: 574-96.
- [100] **Bierling, Medhi KhM, Godeau B.** Le Purpura Thrombopénique Immunologique. *L'hématologie*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1992; 1178-1204.
- [101] **Neunert, Cindy E.** Current management of immune thrombocytopenia. *ASH Education Program Book*, 2013; 1: 276-82.
- [102] **Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al.** Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37(3):558-67.
- [103] **Shetty S, Ahmed AR.** Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2013;46(8):487-96.
- [104] **Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S.** Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98(4):952-7.
- [105] **Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al.** Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119(25):5989-95.
- [106] **Ghanima W, Godeau B, Cines D B, Bussel J B.** How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*, 2012; 120(5): 960-69.
- [107] **Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN.** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.

# Serment de Galien



*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**فرغرية نقص الصفيحات المناعية:  
المناعة المرضية ومكان العلاج البيولوجي  
مضاد س د -20 في مجال العلاج**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**السيد: ياسين بوقسيم**

المزاد في: 15 مارس 1992 بأكادير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

**الكلمات الأساسية:** فرغرية نقص الصفيحات المناعية - صفائح - قلة الصفيحات -  
العلاج البيولوجي - ريتوكسيماب.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: رشيد هادف

أستاذ في علم المناعة

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم السريري

السيد: عبد الحميد ازراة

أستاذ في علم المناعة