

# République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie moléculaire et cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique, rétrospective et prospective de l'évolution clinique et para clinique des cytopénies auto- immunes périphériques au niveau de HMRUC

---

Présenté et soutenu par : BOUDJERDA Saida

Le 16/07/2019

DJEFFALI Roumeissa

Jury d'évaluation :

**Président :** Dr. MESSAOUDI Saber (MAA - UFM, Constantine 1).

**Encadreur :** Dr. CHETTOUM Aziez (MCA - UFM, Constantine 1)

**Examineur :** Dr. MECHATI Chahinez (MAA - UFM, Constantine 1).

**Année universitaire  
2018 - 2019**

# **Remerciement**

*Avant tout, nous remercions DIEU tout puissant de nous avoir accordé la santé le courage et les moyens pour suivre nos études et pour la réalisation de ce modeste travail.*

*Nous remercions plus particulièrement notre encadreur Dr. CHETTOUM Aziez Pour sa patience, sa disponibilité, le temps qu'il nous a consacré, ses spacieux Conseils et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire.*

*Nous remerciments s'adressent aux membres de jury Dr. MESSAOUDI Saber, Dr. MECHATI Chahinez, d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.*

*Nous remercions énormément l'équipe du service d'hématologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine Abdelaali Ben Baatouche, qui ont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage.*

*Nos remerciments s'adressent à l'ensemble des enseignants du département de biologie animal de l'Université de Constantine qui ont veillé à notre formation ainsi qu'à tout le personnel administratif.*

*Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail à :*

*Ma source de courage, mes chers parents pour leurs sacrifices,  
leurs amours, leur aide, leurs soutiens et surtout leurs prières  
tout au long de mes études.*

*Toutes ma famille qui sans leurs encouragement ce  
travail n'aura jamais vu le jour*

*Tous mes collègues de Master II Immunologie.*

*SAIDA*

# Dédicace

*Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers*

***A ma mère,** Aucune dédicace ne saurait exprimer ma considération pour votre sacrifice, tes conseils et ton soutien sont toujours gravés dans mon cœur. Je suis fière de tout ce que tu m'a donné pour atteindre cette étape. Je souhaite que Dieu prolonge ta vie, et te donne la santé.*

***A la mémoire de mon père,** aucune dédicace ne peut exprimer combien je t'aime, j'aurais tant souhaité que tu sois présent ce jour, je suis si triste de ne pas partager cet accomplissement avec toi.*

***A ma sœur Zineb,** merci d'être toujours à mes côtés*

***A mes Amis,** Nasro, Anfel, Chahinez, et tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé à terminer ce travail, je voudrais les prier d'accueillir ici tous mes sentiments de gratitude qui viennent du fond de mon cœur.*

***A ma chère grand-mère « Fatima », et mon grand-père « Miloud », mes tantes,** Votre confiance en moi, vos encouragements, vos prières sont ce qui m'a poussés et me poussent toujours à suivre la voie de l'excellence, à rêver et à réaliser mes rêves.*

**Roumeissa**

## Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>Introduction</b> .....	<b>01</b>
<b>Synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Généralités</b>	
<b>I. Le sang</b> .....	<b>05</b>
<b>II. La moelle hématopoïétique</b> .....	<b>05</b>
1. La moelle osseuse .....	<b>07</b>
2. L'hématopoïèse.....	<b>07</b>
2.1. Définition.....	<b>07</b>
2.2. Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse .....	<b>07</b>
2.3. Facteurs de croissance hématopoïétique.....	<b>08</b>
<b>Chapitre II : Les cytopénies auto-immunes périphériques</b>	
<b>I. Purpura thrombopénique immunologique</b> .....	<b>11</b>
1. Définition.....	<b>11</b>
2. Epidémiologie.....	<b>11</b>
3. Physiopathologie.....	<b>12</b>
3.1. La destruction périphérique des plaquettes.....	<b>12</b>
3.2. Défaut de production médullaire.....	<b>14</b>
3.3. Facteurs environnementaux.....	<b>15</b>
3.4. Predisposition génétique et système HLA.....	<b>15</b>
4. Diagnostic.....	<b>16</b>
4.1. Les circonstances de découverte.....	<b>16</b>
4.1.1. Un syndrome hémorragique d'apparition brutal.....	<b>16</b>
4.1.2. Une découverte fortuite.....	<b>17</b>
4.2. Un diagnostic d'élimination.....	<b>17</b>
4.2.1 Interrogatoire du patient.....	<b>17</b>
4.2.2. Examens biologiques.....	<b>17</b>
4.2.2.1. Examen systématiques à réaliser devant une thrombopénie.....	<b>18</b>
4.2.2.2. Examen à réaliser en fonction du contexte .....	<b>19</b>
5. Traitement .....	<b>19</b>

5.1. Indication de traitement .....	19
5.2. Moyens thérapeutiques.....	20
<b>II. Les anémies hémolytiques auto-immunes.....</b>	<b>22</b>
1. Définition.....	22
2. Epidémiologie .....	22
3. Classification immunologique des anémies hémolytiques auto immunes.....	22
3.1. AHAI à auto-anticorps chauds.....	23
3.2. Anémies hémolytiques auto immunes à auto-anticorps froids.....	23
4. Physiopathologie.....	24
4.1. Physiopathologie des autos anticorps chauds .....	24
4.2. Physiopathologie des autos anticorps froids .....	25
4.3. Le processus d'auto-immunité anti érythrocytaire.....	26
4.4. La production des autoanticorps .....	28
5. Diagnostic.....	29
5.1. Clinique des anémies hémolytiques auto-immunes.....	29
5.1.1. Circonstances de découverte.....	29
5.2. Diagnostic de laboratoire .....	29
5.2.1. Diagnostic biologique.....	29
5.2.2. Diagnostic biochimique .....	30
5.2.3. Diagnostic immuno-hématologique.....	30
6. Traitement.....	31
6.1. Traitement des anémies hémolytiques à auto anticorps « Chauds ».....	31
6.2. Traitement de la maladie chronique des agglutinines « froides ».....	32
<b>III. Neutropénies auto-immunes .....</b>	<b>33</b>
1. Définition .....	33
2. Epidémiologie.....	33
3. physiopathologie.....	33
4. Diagnostic.....	35
4.1. Clinique .....	35
4.2. Diagnostic biologique.....	36
5. Traitement.....	38
<b>IV. Le Syndrome d'Evans .....</b>	<b>39</b>

## **Partie pratique**

### **Patients et méthodes**

<b>I. Patients</b> .....	<b>42</b>
<b>II. Méthodes</b> .....	<b>42</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>47</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>68</b>
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	<b>74</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>76</b>
<b>Annexe</b>	
<b>résumés</b>	

## Liste des abréviations

- **AC** : Anticorps
- **ADCC** : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps
- **AF** : Agglutinines Froides
- **Ag** : Antigènes
- **AHAI** : Anémie Hémolitique Auto-immune
- **AHAIC** : Anémie Hémolitique Auto-immune chaudes
- **ALAT** : Alanine Amino Transférase
- **ANA** : anticorps antinucléaires
- **ASAT** : Aspartate Amino Transférase
- **BAFF** : B cell Activator Factor of the TNF Family
- **Bcl** : B- cell lymphoma
- **BRBT** : Bilirubine total
- **CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- **CD** : Cluster de Differentiation
- **CDC** : Cytotoxicité Dépendante du Complément
- **CFU** : Colony Forming Unit.
- **CFU-B** : Colony Forming Unit-Basophile.
- **CFU-E** : Colony Forming Unit-Erythrocyte.
- **CFU-Eo** : Colony Forming Unit-Eosinophile
- **CFU-GEM** : Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Megacaryocyte.
- **CFU-GEMM**: colony forming unit – granuleuse, érythrocytaire, macrophage et mégacaryocytaire.
- **CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- **CMH** : Complexe Majeure d'histocompatibilité
- **CMV** : Cytomegalovirus
- **CMV**: CytoMegaloVirus
- **CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes
- **CR** : Complément Récepteur
- **Créat** : Créatininémie
- **CSH** : Cellule Souche Hématopoïétique.
- **CSM** : Cellule Souche Mésenchymateuse.

- **EBV** : Epstein Barr Virus
- **ELISA** : EnzymeLinked ImmunoSorbent Assay
- **EPO**: Erythropoïétine
- **EPS** : L'Electrophorèse des Protéines Sériques
- **Fab** : Fragment Fixant l'Antigène
- **Fc** : Fragment Cristallisable
- **FCH** : Facteur de croissance Hématopoïétique.
- **FcR** : Récepteur du Fragment Fc
- **FNS** : Formule Numération Sanguin
- **GB** : Globule Blanc
- **G-CSF** : Granulocyte Colony Stimulating Factor
- **GECAI** : Groupe d'Etude des Cytopénies Auto-Immune
- **GIFT** : Granulocyte ImmunoFluorescence Test
- **GM-CSF** : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.
- **GP** : Glycoprotéines
- **GR**: Globules Rouges
- **Hb** : Hémoglobine
- **HLA** : Human Leucocyte antigène
- **HMRUC** : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine
- **HNA** : Human Neutrophil Antigen
- **HSC**: Hematopoietic stem cell
- **HTA** : hypertension artérielle.
- **IFN  $\gamma$**  : Interféron gamma
- **Ig IV** : Immunoglobuline Intra veineuse.
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : interleukine
- **LA** : Leucémie Aigue
- **LB** : Lymphocytes B
- **LDH** : LacticoDéshéHydrogénase
- **LED** : Lupus Erythémateux Disséminé
- **LGL** : Large Granular Lymphocytes
- **LLC** : Leucémie Lymphoïde Chronique

- **LMNH** : Lymphome Malin Non Hodgkinien
- **LT** : Lymphocytes T
- **MAI** : Maladies Auto-Immuns
- **MAIPA** : Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens
- **MAT** : Microangiopathie Thrombotique
- **MCAF** : Maladie Chronique des Agglutinines Froides
- **MK** : Mégacaryocytes
- **MO** : Moelle Osseuse
- **NK** : Natural Killer
- **PNN** : Polynucléaires Neutrophiles
- **PTAI** : Purpuras thrombopéniques Auto-Immuns
- **PTI** : purpura thrombopénique immunologique.
- **Rétic** : Réticulocyte
- **SCF**: stem cell factor
- **TCA** : Temps de Céphaline Activé
- **TCD** : Test de Coombs Direct
- **TCR** : récepteur à l'antigène des cellules T (T Cell Receptor).
- **TDA** : Test Direct à l'Anti globuline
- **TGO** : Transaminase Glutamate Oxaloacétate
- **TGP** : Transaminase Glutamate Pyruvate
- **Th** : T helper
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **TP** : Taux de Prothrombine
- **TPO** : thrombopoïétine
- **VGM** : Volume Globulaire Moyen
- **VHB** : Virus de Hépatite B
- **VHC** : Virus de Hépatite C
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **VLA-4** : Very Late Antigen-4

## Liste des figures

<b>Figure 01 :</b>	Représentation schématique des constituants cellulaires du sang .....	<b>05</b>
<b>Figure 02 :</b>	Représentation schématique de l'anatomie de la moelle osseuse .....	<b>06</b>
<b>Figure 03 :</b>	Localisation de la moelle hématopoïétique .....	<b>06</b>
<b>Figure 04 :</b>	Schéma résumant l'hématopoïèse .....	<b>09</b>
<b>Figure 05 :</b>	Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaires .....	<b>13</b>
<b>Figure 06 :</b>	Orientation de la réponse immunitaire cellulaire .....	<b>14</b>
<b>Figure 07 :</b>	L'ensemble des mécanismes physiopathologique du PTI .....	<b>16</b>
<b>Figure 08 :</b>	Arbre décisionnel, démarche thérapeutique au cours du PTI .....	<b>21</b>
<b>Figure 09 :</b>	Anticorps chauds .....	<b>23</b>
<b>Figure 10 :</b>	Mécanisme d'hémolyse auto-immune due aux AC froids .....	<b>24</b>
<b>Figure 11 :</b>	Activation et inactivation des cellules T .....	<b>27</b>
<b>Figure 12 :</b>	Physiopathologie des AHAI .....	<b>28</b>
<b>Figure 13 :</b>	Test directe à l'anti-globuline .....	<b>31</b>
<b>Figure 14 :</b>	Granulocyte immunofluorescence test GIFT .....	<b>37</b>
<b>Figure 15 :</b>	Granulocyte agglutination test GAT .....	<b>37</b>
<b>Figure 16 :</b>	Répartition selon le type de cytopénies auto-immunes .....	<b>47</b>
<b>Figure 17 :</b>	Répartition selon le sexe .....	<b>47</b>
<b>Figure 18 :</b>	Répartition selon l'âge .....	<b>48</b>
<b>Figure 19 :</b>	Répartition en fonction de sexe et tranches d'âge .....	<b>48</b>
<b>Figure 20 :</b>	Courbe de répartition selon l'année de consultation .....	<b>49</b>
<b>Figure 21 :</b>	Répartition selon l'origine .....	<b>49</b>
<b>Figure 22 :</b>	Répartition selon les antécédents .....	<b>50</b>
<b>Figure 23 :</b>	Répartition selon les signes cliniques .....	<b>50</b>
<b>Figure 24 :</b>	Répartition selon les signes hémorragiques .....	<b>51</b>
<b>Figure 25 :</b>	Ecchymoses sur les membres supérieurs d'une patiente atteinte de PTI ..	<b>51</b>
<b>Figure 26 :</b>	Histogramme de répartition selon l'état générale. ....	<b>52</b>
<b>Figure 27 :</b>	Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients .....	<b>53</b>
<b>Figure 28 :</b>	Répartition selon le seuil de la thrombopénie .....	<b>54</b>
<b>Figure 29 :</b>	Observation microscopique d'un frottis médullaire .....	<b>55</b>
<b>Figure 30 :</b>	Répartition selon le traitement .....	<b>56</b>
<b>Figure 31 :</b>	Répartition selon le sexe .....	<b>57</b>
<b>Figure 32 :</b>	Répartition des patients selon les tranches d'âge .....	<b>57</b>

<b>Figure 33 :</b>	Répartition en fonction de sexe et tranches d'âge .....	<b>58</b>
<b>Figure 34 :</b>	Courbe de répartition selon l'année de consultation .....	<b>58</b>
<b>Figure 35 :</b>	Répartition des patients selon la wilaya de résidence .....	<b>59</b>
<b>Figure 36 :</b>	Répartition des patients selon l'antécédent personnel et familiale .....	<b>59</b>
<b>Figure 37 :</b>	Répartition selon les signes cliniques .....	<b>60</b>
<b>Figure38:</b>	Répartition selon l'état général .....	<b>61</b>
<b>Figure 39 :</b>	Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients ....	<b>62</b>
<b>Figure 40 :</b>	Histogramme représentant les VGM et CCMH chez les patients .....	<b>63</b>
<b>Figure 41 :</b>	Observation microscopique (G X100) d'un frotti sanguin .....	<b>64</b>
<b>Figure 42 :</b>	Répartition selon le rhésus .....	<b>65</b>
<b>Figure 43 :</b>	Teste de coombs directe (TCD) .....	<b>65</b>
<b>Figure 44 :</b>	Répartition selon le traitement .....	<b>68</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01 :</b> Les principales cellules sanguines .....	<b>08</b>
<b>Tableau 02 :</b> Antigènes des polynucléaires neutrophiles .....	<b>34</b>
<b>Tableau 03 :</b> Répartition selon le taux d'hémoglobine .....	<b>52</b>
<b>Tableau 04 :</b> Répartition selon le taux des plaquettes .....	<b>52</b>
<b>Tableau 05 :</b> Répartition selon les GB .....	<b>53</b>
<b>Tableau 06 :</b> Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique .....	<b>54</b>
<b>Tableau 07 :</b> Répartition selon le taux de TGO/TGP .....	<b>55</b>
<b>Tableau 08 :</b> Répartition selon la créatinine .....	<b>55</b>
<b>Tableau 09 :</b> Répartition selon le taux d'hémoglobine .....	<b>61</b>
<b>Tableau 10 :</b> Répartition selon le taux des plaquettes .....	<b>62</b>
<b>Tableau 11 :</b> Répartition selon les GB .....	<b>62</b>
<b>Tableau 12 :</b> Répartition selon le VGM .....	<b>63</b>
<b>Tableau 13 :</b> Répartition selon le CCMH .....	<b>63</b>
<b>Tableau 14 :</b> Répartition selon les Rétic .....	<b>64</b>
<b>Tableau 15 :</b> Répartition selon BRBT .....	<b>66</b>
<b>Tableau 16 :</b> Répartition selon l'Haptoglobine .....	<b>66</b>
<b>Tableau 17 :</b> Répartition selon LDH .....	<b>67</b>
<b>Tableau 18 :</b> Répartition selon le taux de TGO/TGP .....	<b>67</b>
<b>Tableau 19 :</b> Répartition selon la créatinine .....	<b>67</b>

# **Introduction**

### Introduction

La destruction immunologique des éléments figurés du sang constitue un problème diagnostique et thérapeutique difficile. Leur rareté et la diversité des tableaux cliniques en font des pathologies souvent peu connues des non-spécialistes. Néanmoins, dans de nombreuses circonstances, les cytopénies auto-immunes peuvent constituer un motif d'admission en réanimation ou une comorbidité importante.

Les cytopénies auto-immunes peuvent s'observer dans de nombreuses circonstances, notamment au cours d'infections, de maladies auto-immunes ou de syndromes lymphoprolifératifs.

Plusieurs mécanismes peuvent concourir à détruire les cellules sanguines au cours de processus auto-immuns. La destruction « directe » par des autoanticorps représente le mécanisme de loin le plus fréquent. La rupture de tolérance conduit à l'apparition d'autoanticorps pathogènes, reconnaissant des molécules exprimées à la surface des cellules sanguines. La fixation de l'anticorps à sa cible membranaire va entraîner la lyse de la cellule, soit sa phagocytose par le système réticuloendothélial splénique. Outre l'immunité humorale, la destruction des cellules sanguines peut être le fait de l'immunité cellulaire, soit par le biais de lymphocytes T autoréactifs soit encore par le biais de la sécrétion de cytokines inhibant l'hématopoïèse (**Suarez et al., 2005**).

La moelle osseuse hématopoïétique est le site de production des éléments figurés du sang. Si la numération sanguine donne une image instantanée de la situation hématologique, il faut parfois recourir à l'étude de la moelle osseuse par la réalisation d'un myélogramme pour aboutir à un diagnostic précis. Le tableau hématologique dépend de paramètres tels le temps de maturation des précurseurs médullaires et la durée de vie des formes matures circulantes (**Rosse et al., 2004**).

Lorsque la destruction intéresse les cellules matures du sang périphérique, la moelle osseuse subit un rétrocontrôle positif qui conduit à une augmentation de la production et un raccourcissement de la durée de maturation médullaire avec passage dans le sang de formes jeunes. Dans le cas des anémies hémolytiques, cela se traduit par une élévation du chiffre de réticulocytes. La lignée mégacaryocytaire quant à elle se distingue par l'absence de telles formes intermédiaires circulantes (**Becheur et al., 2015**).

Le caractère auto-immun de la destruction des cellules sanguines nécessite le recoupement de différents tests diagnostics. L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) représente un paradigme en la matière dans la mesure où la détection d'anticorps à la surface

des globules rouges par le test de Coombs direct constitue le plus souvent une étape nécessaire et suffisante (**Michel M, 2008**).

Dans le cas des purpuras thrombopéniques auto-immuns (PTAI) et des véritables neutropénies auto-immunes (NAI), c'est souvent le contexte clinique et l'élimination des autres causes de destructions des cellules qui permet d'aboutir au diagnostic de mécanisme auto-immun (**Godeau et al., 2017**).

**Notre étude a pour objectifs de :**

- réaliser une synthèse bibliographique sur les cytopénies auto-immunes périphériques (purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et la neutropénie auto-immune), les syndromes associant la destruction de plusieurs lignées (syndrome d'Evans),
- effectuer une enquête rétrospective, au niveau de service d'hématologie, chez les patients atteints des cytopénies auto-immunes périphériques dans différentes régions d'Algérie, dans le but de prospector l'implication de cette pathologie,
- explorer statistiquement les résultats.

*Synthèse*  
*Bibliographique*

# *Chapitre I :*

# *Généralités*

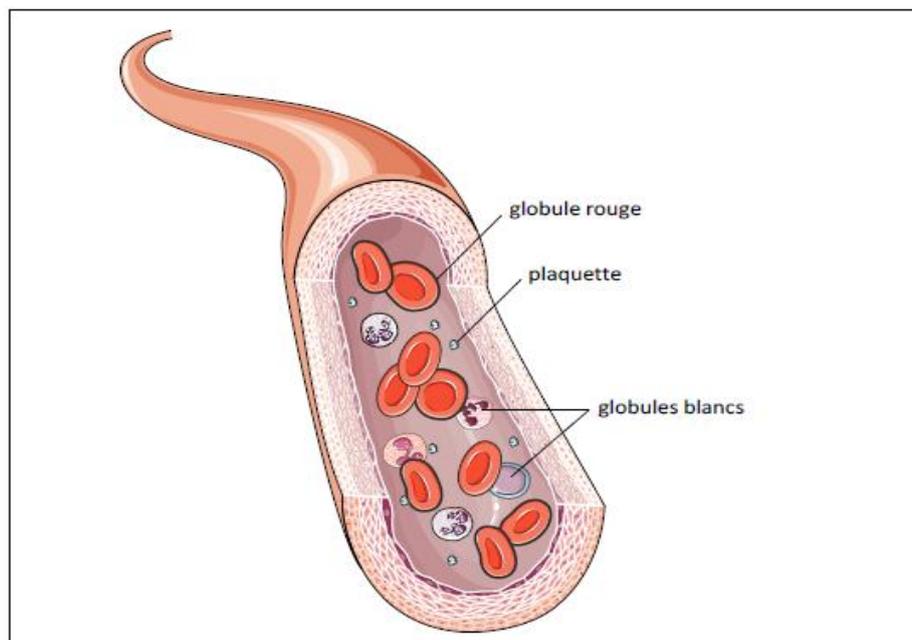
## I. Le sang :

Le sang est un tissu mésenchymateux dont la matrice extra-cellulaire (plasma) est liquide, ce qui lui permet de circuler continuellement dans tous les vaisseaux du corps afin de :

- transporter le dioxygène et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux,
- drainer les déchets produits (CO<sub>2</sub>, déchets azotés) vers les organes d'évacuation (reins, poumons, foie, intestin).
- diffuser des hormones, des cellules et molécules du système immunitaire à travers l'organisme.

Le sang est composé d'éléments cellulaires (45%) et de plasma (55%), et représente environ 8% du poids corporel total.

Il existe trois types de cellules sanguines : les globules rouges (ou érythrocytes), les globules blancs (ou leucocytes) et les plaquettes (ou thrombocytes) (Figure 01) (Noémie, 2012).



**Figure 01** : Représentation schématique des constituants cellulaires du sang (Noémie, 2012).

## II. La moelle hématopoïétique

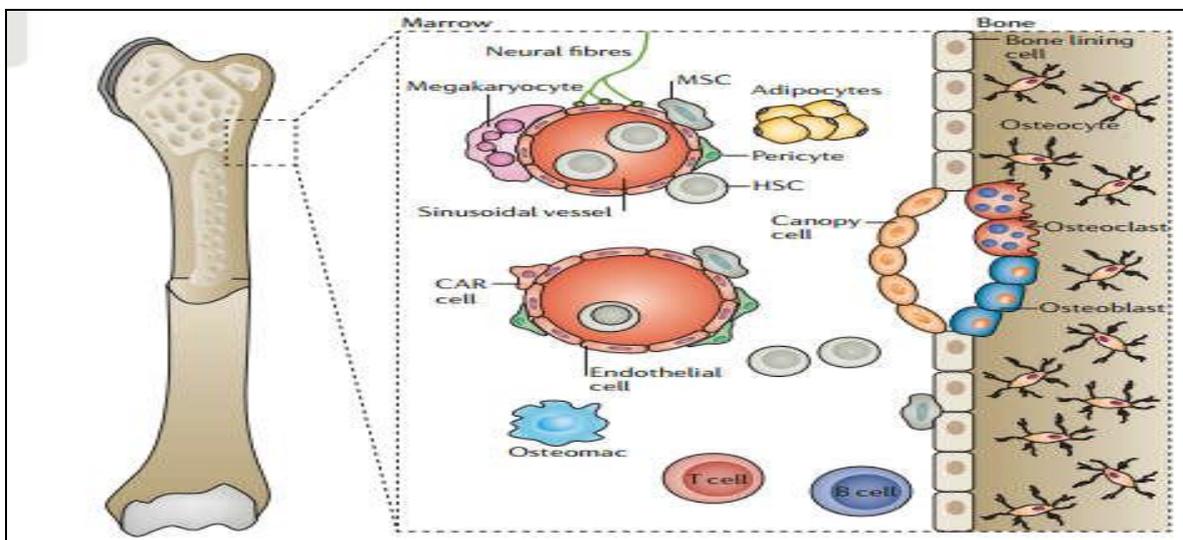
### 1. La moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu conjonctif réticulé contenant un tissu hématopoïétique riche en cellules hématopoïétiques, adipocytes et de nombreux vaisseaux sanguins. Cette moelle est située au milieu des os de l'organisme (Figure 02) (Keskes, 2006).

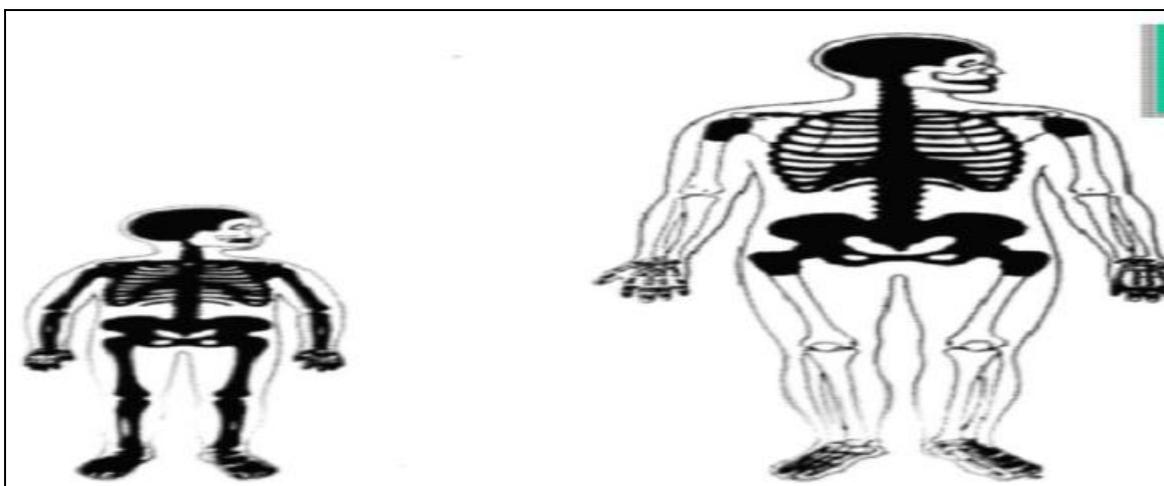
La moelle osseuse commence à se développer chez le fœtus vers le 3<sup>ème</sup> mois. Elle est d'abord entièrement rouge jusqu'à la naissance ou l'infiltration adipeuse se manifestera progressivement et à l'âge adulte, la moelle osseuse se subdivisera en deux types :

- la moelle rouge qui est une moelle active ayant des fonctions majeures dans la formation des globules rouges, des plaquettes et de cellules immunitaires. Et qui se localisera essentiellement dans les lacunes des os spongieux : crâne, vertèbres, sternum, côtes, épiphyses de l'humérus et du fémur.
- La moelle jaune qui occupe les autres compartiments, et se caractérise aussi par la capacité de reprendre une activité hématopoïétique en cas de régénération sanguine (Figure 03).

La moelle osseuse représente environ 4,6% du poids du corps (Coujard et al, 1980)



**Figure 02 :** Représentation schématique de l'anatomie de la moelle osseuse. (Reagan et Clifford, 2016).



**Figure 03:** Localisation de la moelle hématopoïétique (Mansouri et Remache, 2015).

## 2. L'hématopoïèse

### 2.1. Définition

Provenant du grec « haimatos » et « poiésis », signifiant respectivement « sang » et « fabrication » (**Olivier et Bouhassira, 2007**). L'hématopoïèse se définit comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le renouvellement continu et régulé des différentes cellules sanguines, à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH), sous l'action de multiples facteurs régulateurs, positifs et négatifs (**Drouet et al., 2010 ; Norbert et Prjean-Yves, 2015**).

### 2.2. Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse :

Constituée de deux principaux volets (Myélopoïèse et Lymphopoïèse), elle peut schématiquement définir 4 compartiments cellulaires (Figure 04) :

- Les cellules souches pluripotentes :

Ces (CSH) sont localisées essentiellement dans la moelle osseuse. Caractérisées par des capacités d'auto renouvellement et d'engagement en différenciation (totipotentes, c'est-à-dire qu'une seule cellule souche va pouvoir donner naissance à des globules rouges, des polynucléaires, des monocytes, des mégacaryocytes et des lymphocytes).

Ces CSH n'ont pas identifiable morphologiquement mais identifiable immunologiquement car porteuse de l'antigène CD 34, comme les progéniteurs immatures (**Duthilleul, 2010**)

- Les progéniteurs :

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler. Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions, qui va permettre à partir d'une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en cellule de la lignée lymphoïde ou myéloïde.

Le progéniteur lymphoïde, appelé CFU-L, va former les deux types de lymphocytes, T et B.

Le premier progéniteur myéloïde, appelé CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire), va former le reste des cellules sanguines et est encore multipotent.

Les progéniteurs sont peu nombreux et non identifiables morphologiquement. Après plusieurs divisions, deviennent spécifiques d'une seule lignée ; ce sont les cellules précurseurs. (**Maëlle, 2011**).

- Les précurseurs :

Cellules déjà reconnaissables morphologiquement, correspondant à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine ( **Duthilleul, 2010**).

- Les cellules matures :

Cellules terminales, matures et fonctionnelles (tableau 01).

**Tableau 01 : Les principales cellules sanguines (Graessle et al., 2002).**

Type cellulaire	Fonctions Principales	Durée de vie
<b>Erythrocytes</b>	Transport et maintien à l'état fonctionnel de l'hémoglobine	120 jours
<b>Plaquettes</b>	Hémostase Participation à la réponse inflammatoire	7-10 jours
<b>Polynucléaires et monocytes</b>	<b>Monocytes</b> : activation des lymphocytes, Précurseur des macrophages <b>Neutrophiles</b> : phagocytose, bactéricidie <b>Basophiles</b> : participation à la réponse inflammatoire <b>Eosinophiles</b> : phagocytose / lutte contre les parasites et larves (helminthes)	Quelques jours à quelques mois pour les monocytes 24-30 heures pour les polynucléaires
<b>Lymphocytes</b>	<b>Lymphocytes T</b> : immunité à médiation cellulaire : coopération avec les lymphocytes B, régulation de la réponse immunitaire, destruction des cellules infectées <b>Lymphocytes B</b> : immunité à médiation humorale : production d'anticorps, présentation d'antigènes et régulation de la réponse immunitaire	Quelques jours à plusieurs années

### 2.3. Facteurs de croissance hématopoïétique (FCH):

L'équilibre du système hématopoïétique impose que le nombre de cellule produite dans chaque lignée soit précisément contrôlé en fonction des besoins de l'organisme.

Cette régulation très complexe fait intervenir :

- principalement des facteurs de différenciation terminale qui sont indispensables à la fabrication des cellules mature de chaque lignée tel que l'érythropoïétine (EPO), La

thrombopoïétine (TPO), Le Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), Le Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), L'interleukine 5 (IL-5), Le Stem Cell Factor ou kit ligand (SCF ou KL)

- et d'autres facteurs actifs en amont comme la chimiokine Stromal cell-Derived Factor-1 (SDF1 ou CXCL12) (Norbert et Prjean-Yves, 2015).

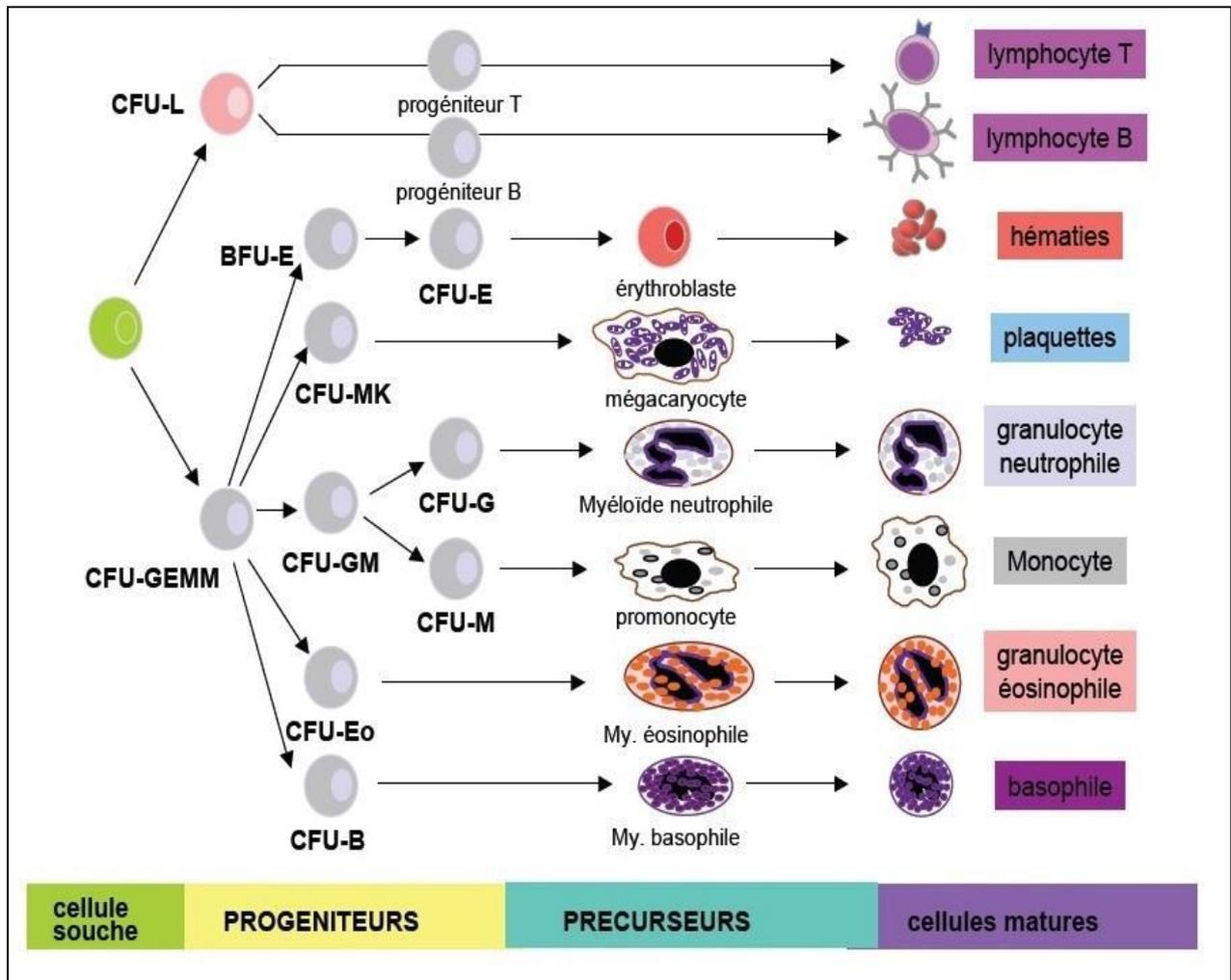


Figure 04 : Schéma résumant l'hématopoïèse (Gheffour, 2014).

***Chapitre II :***  
***Les cytopénies***  
***auto-immunes***  
***périphériques***

### I. Purpura thrombopénique immunologique

#### 1. Définition :

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou encore purpura thrombopénique auto-immune (PTAI), Définie par une thrombopénie isolée acquise (plaquettes  $< 100\ 000 \text{ é / mm}^3$ ) et par la présence de « purpura » qui sont des lésions hémorragiques causées par une extravasation dermique de sang et formant des lésions pourpres ne s'effaçant pas à la pression exercée sur la peau, cette pathologie est responsable d'un risque accru d'hémorragies bénignes à potentiellement mortelles. **(Viallard, 2009)**

Cette thrombopénie est la conséquence d'une destruction des plaquettes d'origine immunologique et d'une production médullaire insuffisante **(Cines et Blanchette, 2002 ; Cines et Bussel, 2009)**.

#### 2. Epidémiologie :

Le PTI est la plus fréquente des cytopénies auto-immune **(Viallard, 2009)**  
Chez l'adulte, la prévalence du PTI a ainsi été estimée à 9,5 pour 100 000 **(Segal et Powe, 2006)** aux Etats-Unis (Maryland) en 2002. L'incidence annuelle du PTI a été estimée, quant à elle, à 2,68 pour 100 000 habitants (plaquettes  $< 100.10^9/\text{L}$ ) au Danemark **(Landgren et al., 2006)** et à 1,6 pour 100 000 habitants (plaquettes  $< 50.10^9/\text{L}$ ) au Royaume-Uni **(Neylon et al., 2003)**.

Des études danoise et anglaise ont également montré que l'incidence annuelle augmentait avec l'âge. En effet, estimée à 1,6 pour 100 000 avant l'âge de 60 ans, elle passe à 4,1 pour 100 000 après cet âge **(Frederiksen et Schmidt, 1999 ; Neylon et al., 2003)**.

En France, les premières données épidémiologiques fiables sont publiées en 2009 suite à la création du GECAI. Le GECAI (Groupe d'étude des cytopénies auto-immune de l'adulte) est le centre de référence labellisé pour la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Il a été constitué dans le cadre du plan national des maladies rares 2005-2008. La prévalence du PTI est estimée à 1 cas pour 10 000 habitants. L'incidence annuelle estimée, quant à elle, de 1 pour 62 500 personnes à 1 pour 25 600 fait de cette maladie l'une des plus fréquentes parmi les 7 000 maladies rares identifiées **(Net 01)**.

La maladie touche toutes les tranches d'âge avec une discrète prédominance féminine, soit un sex ratio global F/H voisin de 1,3 après 60 ans **(Godeau et al., 2017)**.

### 3. Physiopathologie :

Le PTI est une pathologie auto-immune caractérisée par des mécanismes physiopathologiques multiples et complexes faisant intervenir le système immunitaire. Parmi ces mécanismes :

#### 3.1. La destruction périphérique des plaquettes

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

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

Les cibles antigéniques des auto-Ac sont les glycoprotéines (GP) plaquettaires, dont les principales sont les épitopes des complexes GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), plus rarement GPIb/IX (récepteur du facteur von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène) (Reid et al., 1994).

##### ➤ Rôle des lymphocytes B

Au cours d'un PTI, lorsque certains clones de lymphocytes B rencontrent les complexes GP présents à la surface des plaquettes, ils sont activés et sécrètent des auto-anticorps antiplaquettes (de type IgG) ayant une forte affinité pour ces antigènes plaquettaires. La fixation des auto-anticorps aux antigènes n'altère que rarement les fonctions plaquettaires c'est pourquoi un faible risque hémorragique est observé au cours du PTI.

Toutefois cette fixation est responsable de la destruction des plaquettes par différents mécanismes qui sont :

- phagocytose (par les macrophages),
- cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC),
- cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (Audia et al., 2011 ; McMillan, 2004).

La maturation et la stimulation des lymphocytes B auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (B-Cell Activating Factor of the TNF family) exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les neutrophiles. BAFF se lie au récepteur (BAFF-R) exprimé principalement à la surface des lymphocytes B. dont sa stimulation joue un rôle dans le développement et la survie des lymphocytes B (Mackay et Schneider, 2009).

##### ➤ Cellules dendritiques et macrophages

Les cellules dendritiques et les macrophages (d'origine spléniques essentiellement) sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui subissent une hyperactivation tout au long

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

du PTI. Cette hyperactivation est mise en évidence par des taux sériques élevés de GM-CSF et une surexpression de la molécule de co-stimulation CD86 (marqueurs de maturation des cellules dendritiques).

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

Au cours du PTI, les macrophages spléniques ont un rôle important dans le maintien de la réponse auto-immune puisqu'ils induisent aussi la prolifération de lymphocytes T CD4+ spécifiques du complexe GP IIb/IIIa dont la coopération avec les lymphocytes B entraîne la production d'auto-anticorps (Audia et al., 2011 ; Bonnotte, 2009).

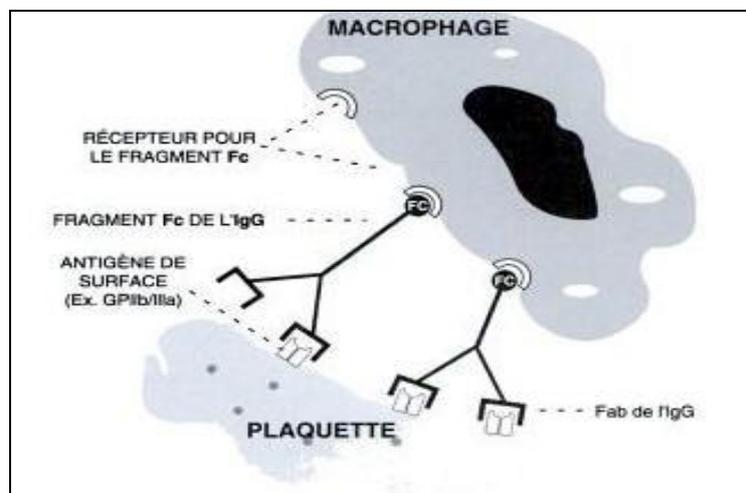


Figure 05 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaire (Jobin, 1995).

### ➤ Lymphocytes T

Le PTI est associé à un déséquilibre des populations LT avec une réponse de type Th1 caractérisée par l'augmentation de l'IL-2 et de l'IFN-gamma au détriment de la réponse Th2, permet l'activation de lymphocytes T cytotoxiques. Leur recrutement médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 (*Very Late Antigen-4*) et du récepteur de chimiokine CX3CR1.

Le PTI est également caractérisé par un défaut d'apoptose comme le suggère les ratios intracellulaire élevé de Bcl-2 (molécule anti-apoptotique) et la diminution de Bax (molécule pro-apoptotique) observés dans les LT des patients atteints de PTI. Ces anomalies

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

favoriseraient l'émergence de clones T autoréactifs qui participeraient à l'activation des LB et la résistance à l'apoptose entretiendrait la réponse auto-immune (Stasi et al., 2007).

Les lymphocytes T participent aussi à l'activation et la maturation d'affinité des lymphocytes B par l'intermédiaire d'une molécule de co-stimulation CD154 (ou CD40-ligand) présent à leur surface reconnaissant CD40 à la surface des lymphocytes B (Bonnotte, 2009 ; Delmas et al., 2005).

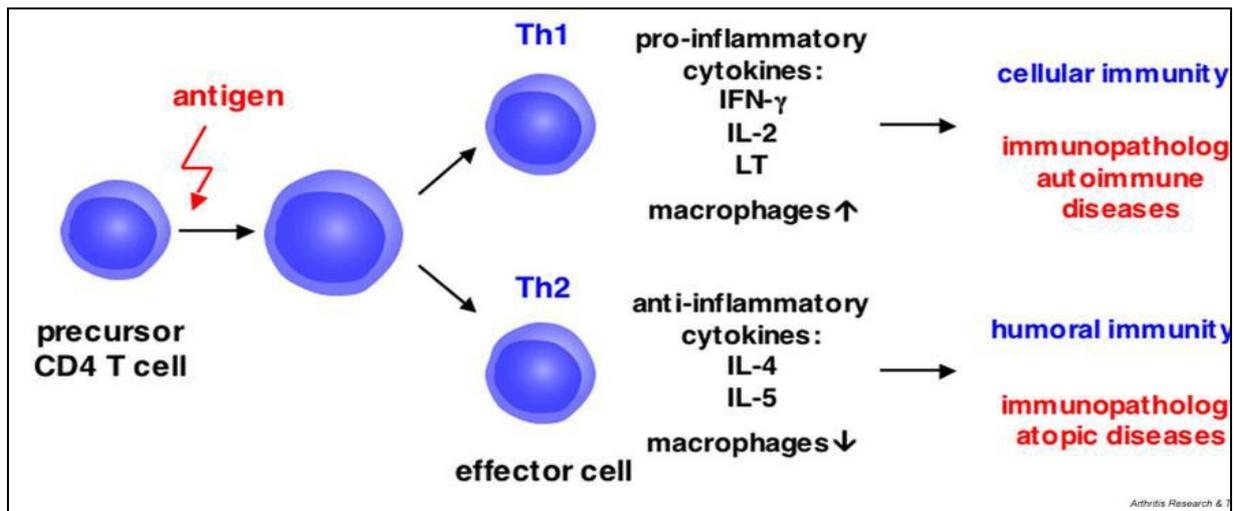


Figure 06: Orientation de la réponse immunitaire cellulaire (Net 02).

### ➤ Lymphocytes T régulateurs

Au cours du PTI, la présence de lymphocytes T auto-réactifs, qui reconnaissent le complexe GP IIb/IIIa et favorisent ainsi la production d'auto-anticorps spécifiques à ceux-ci, suggère une rupture de la tolérance périphérique. Cette rupture de tolérance s'explique par une dysrégulation de la réponse immunitaire et plus particulièrement par un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif en lymphocytes T régulateurs (ou *Treg*) (Bonnotte, 2009 ; Stasi et al, 2007).

Ces lymphocytes *Treg* ont une action sur les lymphocytes T et B, les cellules NK, les cellules dendritiques et sur les polynucléaires neutrophiles en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions. Ils participent ainsi dans l'immunorégulation des réponses immunitaires innée et adaptative (Miyara et Sakaguchi, 2007 ; Askenasy et al., 2008).

### 3.2. Défaut de production médullaire

La destruction périphérique des plaquettes liée à un dérèglement de l'immunité cellulaire et humorale a longtemps été considérée comme le mécanisme physiopathologique exclusif du PTI. Il est ensuite démontré qu'il existe également un défaut de production

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

médullaire. Ceci a été expliqué par deux mécanismes (Godeau et al., 2007 ; McMillan et al., 2004) :

### ➤ Une origine immunologique

Des études *in vitro* ont pu démontrer que les anticorps anti-plaquettes pouvaient reconnaître des épitopes propres aux thrombocytes mais s'exprimant à des stades précoces de la mégacaryocytopoïèse. Ainsi, les mégacaryocytes (MK) possèdent eux aussi à leur surface les complexes GP IIb-IIIa et GP Ib-IX, les rendant ainsi cibles comme les plaquettes. De plus, une série d'études effectuées sur biopsies médullaires de patients atteints de PTI ont trouvé des signes marqués d'apoptose des MK. Il a aussi été démontré que les plaquettes étaient aussi détruites au niveau de la moelle osseuse par cytotoxicité directe des LT cytotoxiques (LT CD8+) (Houwerzijl et al., 2004 ; Olsson, 2008).

### ➤ Une stimulation médullaire insuffisante

Au cours du PTI et comparativement à des patients atteints de thrombopénie d'origine centrale (aplasie médullaire), la concentration sérique de thrombopoïétine (TPO) est anormalement faible au regard de la thrombopénie. Donc n'entraînant pas de réponse médullaire accrue (Bonnette, 2009 ; Godeau et Varet, 2010).

### 3.3. Facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement du PTI (Liebman et Stasi 2007). En effet, Certaines viroses (Virus de l'immunodéficience acquise (VIH), hépatite C, Epstein Barr Virus (EBV) et Cytomegalovirus (CMV)) peuvent participer au déclenchement d'un PTI. La théorie la plus vraisemblable reste cependant celle du mimétisme antigénique dans le cas de :

- *Helicobacter pylori* dont la protéine CagA exprimée par certaines souches partagerait des déterminants antigéniques avec des GP plaquettaires.
- VIH, entre la protéine GP 120 du virus et le complexe plaquettaire GPIIb/IIIa
- Hépatite C, entre la protéine « core-enveloppe » du virus et le complexe plaquettaire GP IIIa (Bonnette, 2009).

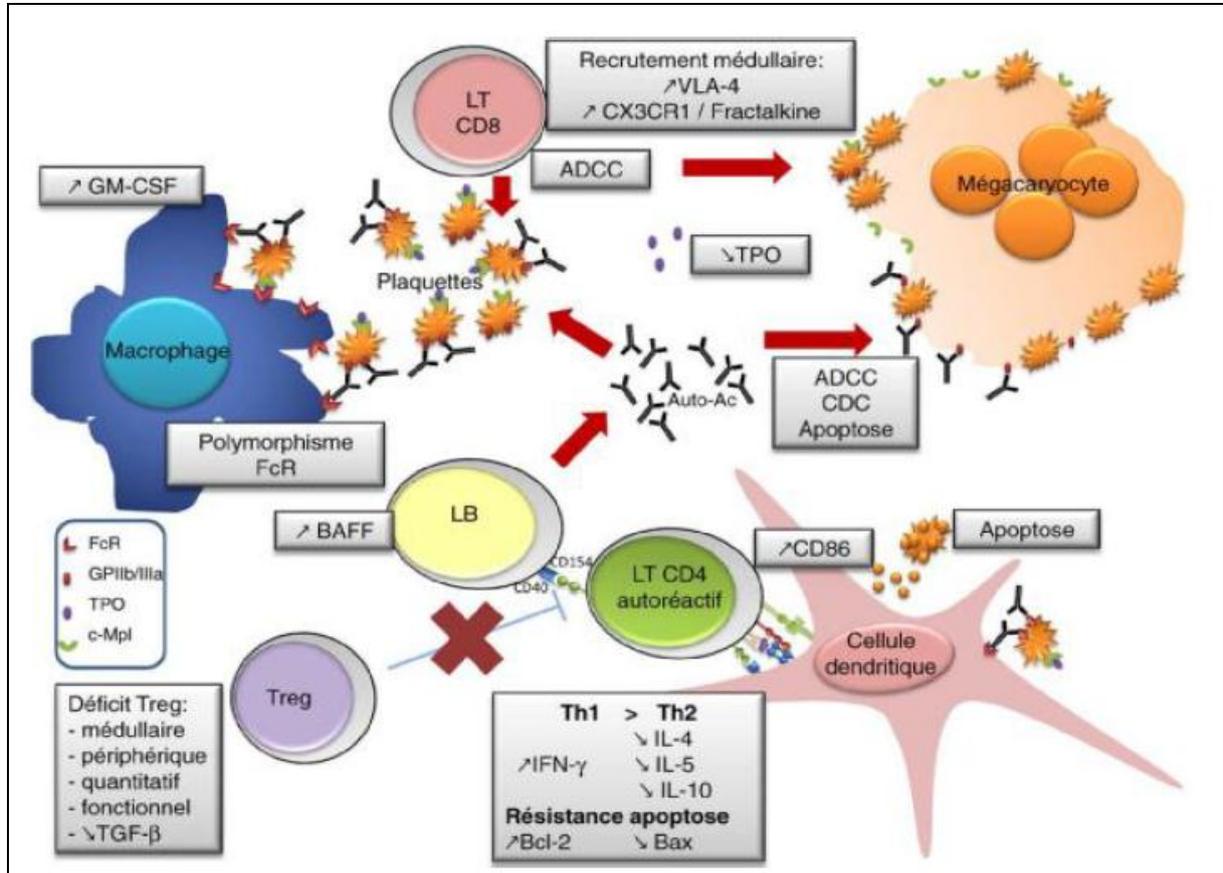
Parfois, la cause du PTI reste inconnue et le lien direct entre un élément déclencheur et la pathologie reste très difficile à affirmer (Hafdaoui, 2018).

### 3.4. Prédilection génétique et système HLA

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, il n'existe que peu d'arguments sont en faveur d'une prédisposition génétique au PTI. Cependant, le PTI a été décrit dans des groupes familiaux voire chez jumeaux monozygotes. Mais l'analyse du système HLA et plus

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

précisément du groupe HLA-DR des cellules T a cependant trouvé certains allèles associés à la pathologie. Ainsi, un taux élevé des allèles HLA-DRw2 et HLA DR4 (DRB1\*0410) serait incriminés dans la prévalence du PTI chez certains groupes ethniques, en particulier la population japonaise (Maia et al., 2009).



**Figure 07 :** l'ensemble des mécanismes physiopathologique du PTI.  
(Audia et al., 2011 ; Bonnotte, 2009)

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 : Bcell activator factor of the TNF family.

### 4. Diagnostic

#### 4.1. Les circonstances de découverte

##### 4.1.1. Un syndrome hémorragique d'apparition brutal

- Le plus souvent, cutanéomuqueux. Il se caractérise par :
  - des pétéchies,

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

- des ecchymoses spontanées ou apparaissant suites à de petits traumatismes,
  - des bulles hémorragiques intra-buccales,
  - des épistaxis prolongées bilatérales,
  - des gingivorragies
  - ou encore des ménorragies ou méno-métrorragies chez la femme (**Viallard, 2009**).
- rarement viscéral telles que des :
- hématuries, des hémorragies digestives, des hémorragies rétiniennes, des hémorragies méningées et/ou cérébrales. Les hémorragies viscérales font toute la gravité de la maladie mais sont rares (**Sebahoun, 1998 ; Khella et al., 2010**).

### 4.1.2. Une découverte fortuite

À la suite d'un examen de routine telle qu'une analyse de sang faite avant une intervention chirurgicale (**Viallard, 2009**).

### 4.2. Un diagnostic d'élimination :

Le diagnostic d'un PTI est avant tout un diagnostic d'élimination. En effet, aucun test ne permet d'affirmer par lui-même le diagnostic d'une thrombopénie auto-immune.

#### 4.2.1 Interrogatoire du patient

Au cours de cet interrogatoire, le clinicien recherche dans les antécédents personnels du patient d'éventuelles situations hémorragiques (extractions dentaires, interventions chirurgicales, etc.) ou infectieuses. Il cherche également à retrouver d'anciennes numérations plaquettaires et 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. A ce titre, il recherche l'existence ou non d'une notion de thrombopénie familiale (**Godeau et Varet, 2010**).

L'interrogatoire du patient se poursuit par une recherche, dans l'historique médicamenteux du patient, de médicaments/vaccins récemment administrés et pouvant être inducteurs de thrombopénie Parmi les principaux médicaments incriminés, nous pouvons citer notamment l'héparine, la quinine et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine (**Aster et Bougie, 2007 ; George et al., 1998**).

#### 4.2.2. Examens biologiques

Dans le but de diagnostiquer un PTI et d'exclure toutes les autres causes de thrombopénie, de nombreux examens biologiques peuvent être réalisés.

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

### 4.2.2.1. Examen systématiques à réaliser devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique

#### ➤ Examens systématiques à réaliser en urgence

##### ✓ Hémogramme ou Numération Formule Sanguine (FNS)

Dans le cadre d'un PTI, l'analyse de l'hémogramme révèle les résultats suivant :

- La numération plaquettaire : La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Le reste de l'FNS est par ailleurs normal (Godeau et Varet, 2010 ; Khellaf, 2010).

##### ✓ Frottis sanguin

L'examen du frottis sanguin. Elle a pour but de vérifier:

- l'absence de cellules blastiques pour éliminer une leucémie aigue (LA),
- et l'absence de schizocytes pour éliminer une Microangiopathie Thrombotique

(MAT) (Godeau et al., 2017).

##### ✓ Bilan d'hémostase

L'étude du bilan d'hémostase se fait par une mesure :

- des taux de prothrombine (TP),
- du Temps de Céphaline Activé (TCA),
- et de fibrinogène

Le bilan d'hémostase est réalisé dans le but d'exclure une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) caractérisée par une baisse du taux de prothrombine, du fibrinogène.

Dans le cas d'un PTI, le bilan d'hémostase n'est pas perturbé (Sebahoun, 1998).

#### ➤ Examens systématiques à réaliser une fois les urgences éliminées

##### ✓ Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

L'EPS est réalisée afin de rechercher une hypogammaglobulinémie qui orienterait le diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV).

Dans le cas d'un PTI, l'EPS ne présente pas d'anomalie (Godeau et Varet, 2010).

##### ✓ Sérologies VIH, VHB et VHC

La recherche d'infections virales chroniques par VIH, VHB et VHC a une place dans le diagnostic d'un PTI car ces différents virus peuvent être responsables de thrombopénies secondaires (soit par un mécanisme immun soit par le biais d'une hépatopathie chronique avec hypersplénisme) (Godeau et al., 2017).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

### ✓ Bilan hépatique

Afin de vérifier l'absence de maladie hépatique et d'étayer ainsi le diagnostic de PTI, un bilan hépatique complet doit être réalisé. Ce bilan est basé sur un dosage :

- des transaminases (ASAT, ALAT),
- des phosphatases alcalines (PAL),
- et de la bilirubine (Godeau et al., 2017).

#### 4.2.2.2. Examen à réaliser en fonction du contexte

Certains examens ne sont pas réalisés de façon systématique mais uniquement en fonction du contexte clinique du patient (Godeau et Varet, 2010).

### ✓ Myélogramme

Le myélogramme est un examen pertinent pour déterminer le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Le myélogramme est indispensable chez l'adulte dans les situations suivantes (Godeau et al., 2017):

- Age supérieur à 60 ans ;
- Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin ;
- Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie) ;
- Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses IgIV) ;
- Avant splénectomie ;

Dans le cas d'un PTI, le myélogramme montre une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation, et des lignées leucocytaire et érythrocytaire normales (Khellaf, 2010 ; Neunet et al., 2011).

### ✓ Recherche d'anticorps antiplaquettaires

Les anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont détectés grâce au test MAIPA direct (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens) qui repose sur un principe d'immunocapture (Audia et al, 2011 ; Picard, 2010).

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 (Audia et al., 2011 ; Picard, 2010).

## 5. Traitement :

### 5.1. Indication de traitement

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

- l'importance de la thrombopénie,

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

---

- l'intensité du syndrome hémorragique
- et le terrain (âge, comorbidité, ancienneté du PTI) (**Godeau et Varet, 2010**).

### 5.2. Moyens thérapeutiques :

#### ➤ Corticoïdes

Les corticoïdes sont le traitement de première ligne de références au cours de PTI, à la posologie de 1 mg/Kg/jour d'équivalent prednisone (**Neunert et al., 2011 ; Provan et al., 2010**). Une ascension significative du nombre de plaquettes est observée au cours de la première semaine, et une normalisation en 7 à 20 jours chez 60% des patients. L'existence d'une contre-indication aux corticoïdes, peut conduire privilégier une autre voie thérapeutique, telle que les IgIV (**Godeau et al., 2007 ; Mazzucconi, 2007**).

#### immunoglobulines à forte dose (IgIV)

L'injection intraveineuse de fortes doses d'IgIV pendant deux jours à posologie de 1g/Kg par jour permet d'obtenir une augmentation du chiffre de plaquettes à plus de  $50 \times 10^9/L$  en 24 à 48 heures chez plus de 70% des patients (**Bierling et Godeau, 2004**). La prescription d'IgIV est réservée aux formes les plus sévères (**Newland, 2002**).

#### ➤ Splénectomie

La splénectomie est indiquée en cas de récurrence de la thrombopénie à des taux inférieurs à  $30\,000\text{é}/\text{mm}^3$  ou de résistance aux corticoïdes, généralement après une durée d'évolution de trois à six mois (**Cines et Bussel, 2005 ; Kojouri et al., 2004**).

La splénectomie est efficace chez 65% des patients. La réponse est habituellement observée dans les deux semaines qui suivent la splénectomie (**Najean et al., 1997 ; Sarpatwari et al., 2010**).

#### ➤ Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont efficaces chez environ 50% des malades, (**Neunert et al, 2011 ; Provan , 2010**). Réservés aux rares formes chroniques réfractaires à la splénectomie (**Shvidel et al., 2006**).

#### ➤ Rituximab

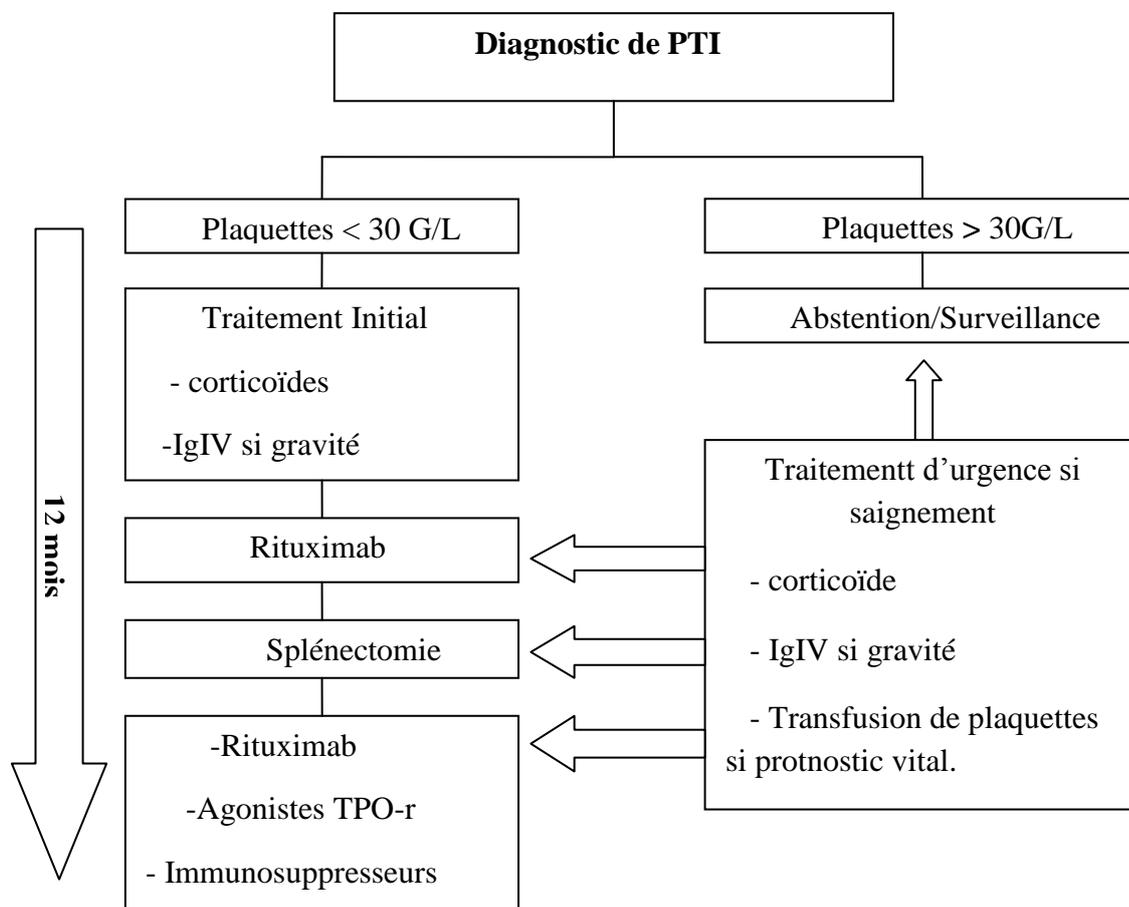
Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique, détruit les lymphocytes B par interaction avec l'antigène de surface CD20 (**Godeau et Stasi, 2014**). Utilisé à raison d'une perfusion hebdomadaire à la dose de 357mg/m<sup>2</sup> pendant quatre semaines. (**Arnold et al., 2007 ; Stasi et al., 2001**).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

La qualité des résultats et la bonne tolérance apparente du rituximab expliquent que de nombreuses équipes n'hésitent pas à utiliser désormais cet agent en première intention dans les PTI réfractaires à la splénectomie, voire avant la splénectomie (Moulis et al., 2014).

### ➤ Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Grâce au développement des biotechnologies, aux nouvelles informations obtenues sur la physiopathologie du PTI et l'action physiologique de la TPO, deux molécules ont été commercialisées en 2009 et 2010. Il s'agit du romiplostim et d'eltrombopag qui sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine indiqués dans la seconde ligne de traitement d'un PTI devenu chronique et réfractaire. Ces agonistes agissent en stimulant la mégacaryopoïèse (Khellaf, 2010 ; Kuter, 2007)



**Figure 08** : Arbre décisionnel, démarche thérapeutique au cours du PTI ; TPO-r récepteur de la thrombopoïétine (Terrell et al., 2010).

### II. Les anémies hémolytiques auto-immunes

#### 1. Définition

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) sont définies par la médiation immunologique de la destruction globulaire, liée à la fixation d'auto-anticorps à la surface des hématies sur des antigènes de haute fréquence. Cette fixation immune enclenche en cascade une série de réactions aboutissant soit à la lyse directe des cellules dans la circulation même (hémolyse intravasculaire), soit à leur phagocytose par le système macrophagique (hémolyse extravasculaire ou tissulaire). Les fractions du complément sont souvent mises en jeu dans le mécanisme de l'hémolyse immune.

Le terme d'AHAI devrait, stricto sensu, ne s'appliquer qu'aux états associant une anémie, des signes d'hémolyse et la présence démontrée d'auto-anticorps anti-érythrocytaires (**Rochant, 1999**).

#### 2. Epidémiologie

Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle est estimée entre 1 à 3/100 000 et qui peut survenir à tout âge de la vie avec une discrète prédominance féminine, comme pour d'autres maladie auto-immune, soit un ratio femmes/hommes d'environ 60/100 (**Michel, 2001 ; Gehre et Friedberg, 2002 ; Rigal et Meyer, 2011**).

L'incidence annuelle est à peu près la même dans les différents pays : 1/75 000 au Danemark, 1/80 000 aux États-Unis, 2,6/ 100 000 habitants par an en Suède. En Angleterre l'incidence est inférieure à 2/ 100 000 habitants avant l'âge de 40 ans et s'élève à 2 pour 100 000 à 70 ans (**Rochant, 1999**).

La prévalence de l'AHAI en Algérie reste à déterminer.

Les enfants comme les adultes peuvent être atteints, depuis les premiers mois de la vie jusqu'à plus de 80 ans mais les formes idiopathiques sont plus volontiers l'apanage des sujets jeunes entre 15 et 30 ans, les formes secondaires se voient plus volontiers chez les sujets âgés (**Motta et al., 2003**).

#### 3. Classification immunologique des anémies hémolytiques auto immunes

Cette classification dépend essentiellement de l'activité thermique de l'auto-anticorps en cause. On distingue donc les AHAI «chaudes» (AHAIc) et les AHAI « froides » ou « cryopathiques ». Cette distinction revêt autant un intérêt clinique que biologique, chacune de ces deux grandes variétés possède un tableau clinique et un traitement qui leur sont propres (**Michel, 2009 ; Vazquez Lopez et Fernandez Iglisias, 2003**).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

### 3.1. AHAI à auto-anticorps chauds

Les auto-anticorps « chauds » sont le plus souvent d'isotype IgG, non agglutinants, ils exercent leur activité hémolytique maximale, à des températures « optimum thermique » comprises entre 35 et 40 °C et sont dirigés contre un ou plusieurs Antigènes (Ag) du système Rhesus (Rh) (Sokol et al., 1992 ; Petz et Garraty, 2004).

Dans les AHAIc, qui représentent 60–80% de l'ensemble des AHAI (Petz et Garraty, 2004), l'hémolyse est intra-tissulaire et de siège principalement splénique (Figure 09).

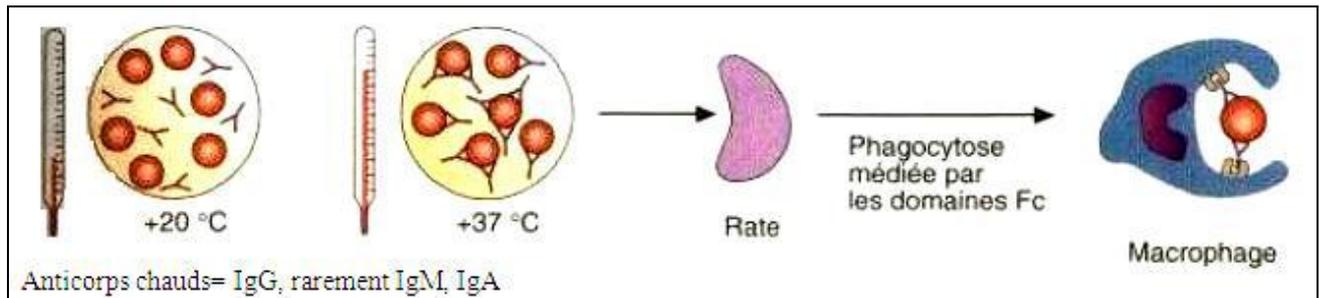


Figure 09 : Anticorps chauds (Gerd et al., 2000).

### 3.2. Anémies hémolytiques auto immunes (AHAI) à auto-anticorps froids

Les auto-anticorps « froids », actifs à basse températures inférieures à 30°C (optimum thermique 4°C) encore appelés « agglutinines froides » (AF), sont presque toujours de type IgM et ciblent principalement l'antigène I à la surface des hématies. Les agglutinines froides entraînent une lyse des hématies de siège essentiellement hépatique, par le biais d'une activation du complément (Sokol et al., 1992) Au sein des AHAI à anticorps « froids », on distingue:

- la forme chronique appelée « maladie chronique des agglutinines froides » (MCAF), qui représente 10–20% des AHAI de l'adulte. se distingue nettement par ses caractéristiques et ses modalités thérapeutiques. Elle s'apparente, en effet, le plus souvent à une hémopathie lymphoïde B de bas grade à type essentiellement de lymphome lymphoplasmocytaire et s'associe dans la majorité des cas à la présence d'une IgM kappa monoclonale (Petz et Garraty, 2004).

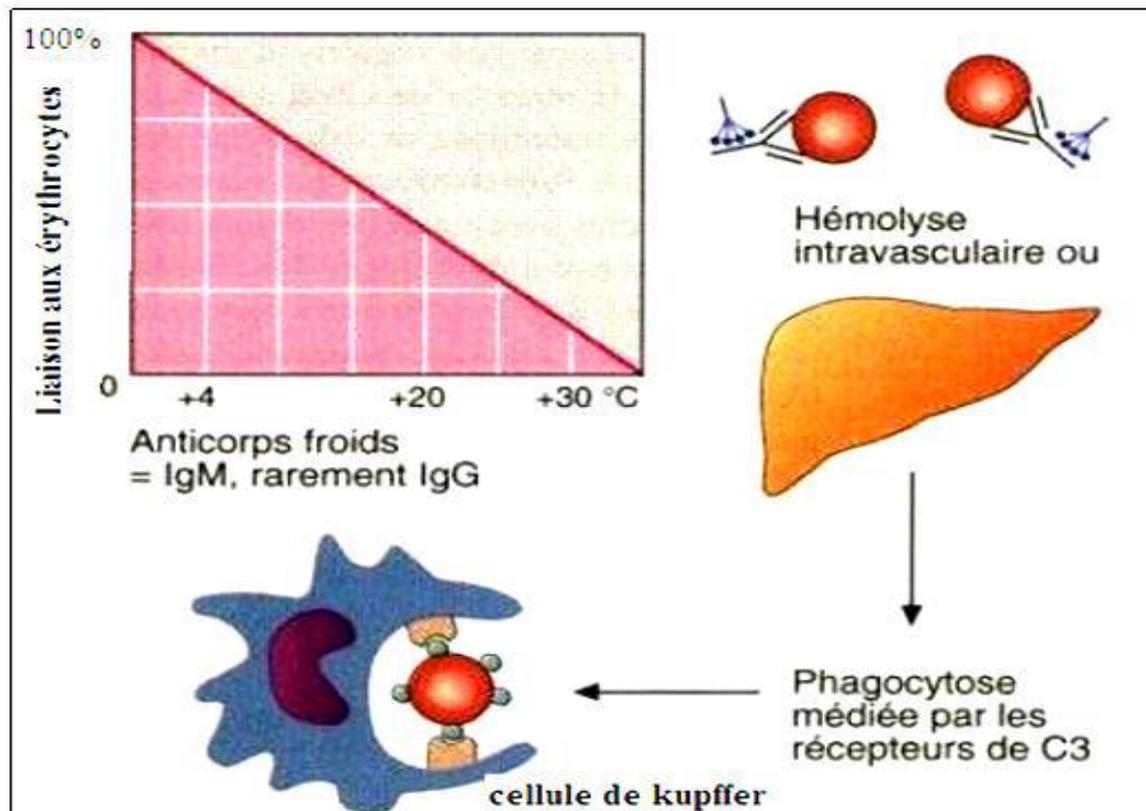


Figure 10 : Mécanisme d'hémolyse auto-immune due aux AC froids (Gerd et al., 2000).

#### 4. Physiopathologie

##### 4.1. Physiopathologie des autos anticorps chauds

Parmi les mécanismes connus comme pouvant participer à la lyse prématurée et accrue des hématies sensibilisées dans le secteur extravasculaire au cours des AHAI :

##### ➤ Cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC)

L'ADCC (Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity) est une autre modalité de destruction globulaire par les cellules natural killer (NK) qui sont des récepteurs spécifiques pour les IgG Fc et pourraient, et ont un rôle important in vivo dans les AHAI (Rochant, 1999).

##### ➤ L'adhérence immune aux cellules phagocytaires

Les globules rouges sensibilisés par les IgG complexés se lient aux récepteurs Fc RII et Fc RIIB des macrophages, déclenchant ainsi leur phagocytose. Le récepteur Fc RI est bloqué en permanence par les IgG libres dans le plasma et dans les fluides tissulaires et ne serait donc pas impliqué dans l'adhérence opsonique des GR sensibilisés.

L'organe sélectif de la destruction globulaire des globules rouges sensibilisés par les IgG est la rate, où les cellules sont arrêtées dans les cordons de Billroth et phagocytées par les macrophages (Rochant, 1999).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

Il existe également sur les cellules du système phagocytaire des récepteurs pour le Complément (C). Le récepteur CR1 se lie aux fractions C3b et C4b et plus faiblement à C3bi. Le récepteur CR3 qui se lie surtout à C3bi et aussi à C3dg semble être l'acteur principal de l'adhérence immune des GR sensibilisés par le C. Le récepteur CR2 n'existe que sur les LB et se lie à C3dg. Le récepteur CR4 est présent sur les neutrophiles et se lie aussi à C3dg.

Lorsque le conflit antigène-anticorps a la propriété d'activer le système du complément (voie classique), les produits d'activation présents sur la membrane (C3b, C4b) renforcent le phénomène d'opsonisation et la phagocytose par les macrophages.

L'organe sélectif de séquestration des hématies sensibilisées par C3 est le foie où la phagocytose a lieu dans les cellules de Kupffer (**Rochant, 1999**).

### 4.2. Physiopathologie des autos anticorps froids

Dans AHAI à anticorps froids, l'hémolyse de type intra vasculaire résulte principalement d'une cytotoxicité médiée par le système du complément où la voie classique est particulièrement impliquée dans cette fonction (**Rochant, 1999**).

Le caractère pathogène des agglutinines « froides » (AF) est plus lié à leur amplitude thermique de réaction qu'à leur titre. Lorsque l'amplitude thermique de l'agglutinine « froide » est basse, l'hémolyse ne survient qu'en cas de refroidissement conséquent.

#### ➤ La pathogénie des agglutinines froides

Le refroidissement permet l'agglutination des hématies par les IgM froides. Leur pouvoir agglutinant à froid explique que l'agglutination des globules rouges peut se produire directement *in vivo* dans les petits vaisseaux superficiels des extrémités où la température peut baisser à 28-31 °C en fonction de la température ambiante. L'agglutination des GR entraîne un engorgement des petits vaisseaux et des signes d'acrocyanose. Si l'obturation des vaisseaux se prolonge, l'ischémie peut conduire à la nécrose des extrémités. L'agglutination n'est pas nécessaire à l'activation du complément, qui se déclenche du seul fait de la réaction antigène-anticorps.

#### ➤ Le système de complément

Le complexe immun active la voie classique du complément. Une fois activées, les fractions du complément restent solidement fixées sur les globules rouges, alors que l'agglutinine « froide » se détache aisément de son support dès que la température s'élève, ce qui se produit quand les globules rouges retournent dans la circulation profonde (**Rochant, 1999**).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

Les agglutinines « froides » ainsi libérées ont la capacité de se fixer sur de nouveaux globules rouges à basse température. L'activité hémolytique du C se déroule selon deux mécanismes :

- la lyse directe des globules rouges,
- l'adhérence opsonisante aux macrophages hépatiques et spléniques.

Ces deux mécanismes opèrent probablement chez le même patient: c'est l'hémolyse extravasculaire.

L'hémolyse intra vasculaire par activation du complexe d'attaque membranaire s'observe dans les formes graves (**Rosse, 2004**). Elle nécessite l'activation de proche en proche de tous les facteurs de C1 à C9 du complément qui se déroule à la surface des globules rouges.

L'activation complète jusqu'à son terme de la cascade du complément est cependant rare, la plupart du temps, la présence d'inhibiteurs sériques stoppe l'activation aux premières étapes, ne laissant sur la surface que les fragments C3b/C3bi et C4b. Les macrophages surtout hépatiques et, à un moindre degré spléniques phagocytent activement les globules rouges sensibilisés grâce à leurs récepteurs pour le C3b et le C4b (**Rochant, 1999**).

### 4.3. Le processus d'auto-immunité anti érythrocytaire

Si les mécanismes participants à l'hémolyse sont en partie identifiés, ceux qui en amont concourent à la rupture de la tolérance au soi et à la production des autos anticorps restent en revanche en grande partie méconnus. Le processus auto-immun résulte :

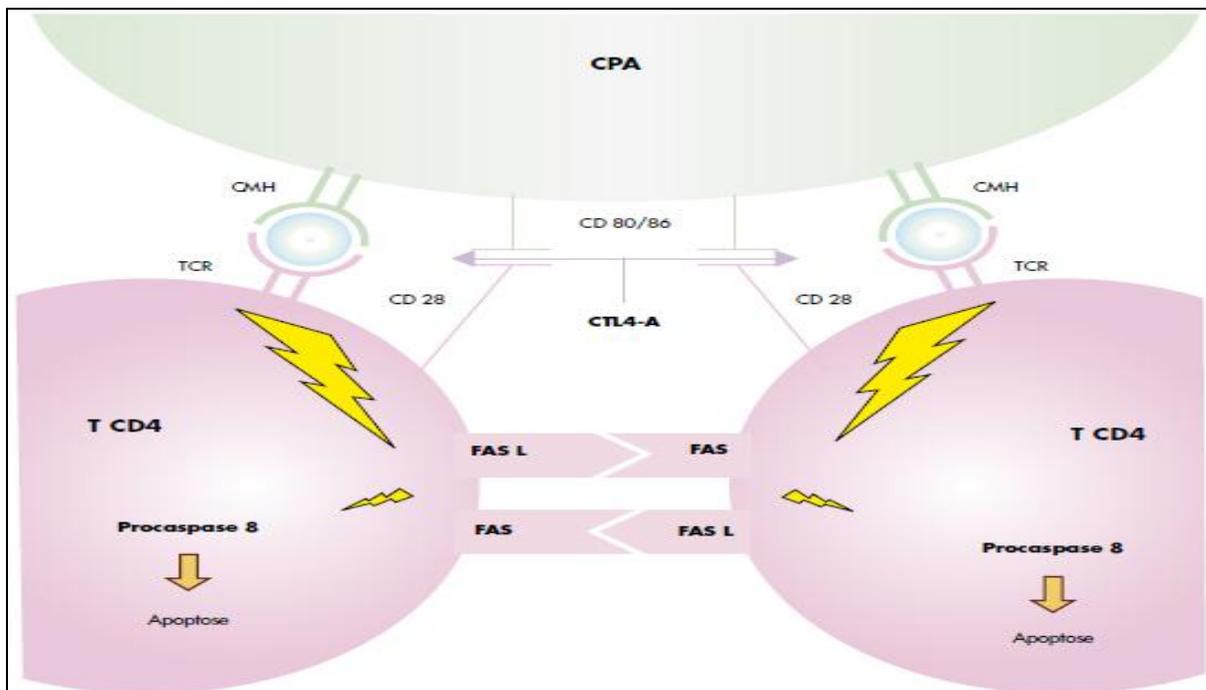
- soit d'une rupture de la tolérance de l'organisme contre ses constituants
- soit d'une perturbation des systèmes régulateurs (**Pierre et Yves, 2006**).

La tolérance du soi érythrocytaire et sa rupture répondent à des mécanismes complexes. Celui qui englobe le mieux les faits cliniques et expérimentaux est fondé sur l'élimination des lymphocytes auto réactifs dans le thymus (tolérance centrale) d'une part, et pour ceux qui ont échappé à cette première sélection notamment en raison du répertoire limité des autoantigènes exprimés dans le thymus - dans les organes lymphoïdes périphériques d'autre part (**Schwartz, 2003**). Ce processus, dit de tolérance périphérique, repose principalement sur la sélection des lymphocytes CD4, dont le TCR reconnaît un auto-antigène présenté par les cellules présentatrices en conjonction avec le système majeur d'histocompatibilité, et la mise en jeu de signaux de costimulation (en particulier CD28/CD80/86). Les cellules présentatrices d'antigènes les plus efficaces pour cette fonction siègent principalement dans les organes lymphoïdes périphériques, et notamment la rate (**Hall et al, 2002**).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

Les lymphocytes auto réactifs reconnus par ces caractères entrent en apoptose via l'activation de la voie FAS-FAS Ligand. Par ailleurs, le contrôle des lymphocytes auto réactifs dépend aussi de lymphocytes T régulateurs CD4+/CD25+ (Hall et al, 2002). Dans un modèle murin d'hémolyse auto-immune, ces cellules exercent un effet supprimeur sur le processus d'auto-immunisation anti érythrocytaire ; leur déplétion sélective en facilite le développement, leur transfert adoptif l'inhibe (Mqadmi et al, 2005).

La molécule CTLA-4 (CD152), constamment exprimée par les cellules T CD4+-CD25+ constitue un élément clé de ce processus de contrôle (Figure 11) , l'inhibition de cette molécule déclenche le développement d'une anémie hémolytique auto-immune chez la souris, et un travail récent portant sur des clones T CD4+-CD25+ isolés ex vivo à partir d'un cas humain d'anémie hémolytique auto-immune montre que le contrôle négatif exercé par ces cellules dépend de l'expression de CTLA-4 (Ward et al, 2008).



**Figure 11.** Activation et inactivation des cellules T. Les lymphocytes auto-réactifs (T CD4) sont stimulés par l'interaction de leur récepteur (TCR) avec l'antigène lié au système d'histocompatibilité (CMH). Ce phénomène, amplifié par l'interaction de molécules de costimulation, notamment CD80/86 et CD28, favorise l'expression et l'interaction de FAS (CD95) et FASL (CD154), qui déclenchent l'apoptose des cellules T auto-réactives. Le défaut d'expression d'une des structures impliquées dans l'interaction FAS-FASL est à l'origine du syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité. Par ailleurs, CTLA-4, en bloquant l'interaction entre CD28 et CD80/86, exerce un contrôle négatif sur l'activation des cellules T (Michel L, 2008).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

### 4.4. La production des autoanticorps

Les AHAI peuvent être « primitives » (ou « idiopathiques ») dans 50% cas dues à la présence d'auto-anticorps à forte affinité via des hématies ou « secondaires » à plusieurs pathologies telles que :

- les infections qui induisent la production d'auto-anticorps reconnaissant des Ag microbiens ainsi qu'érythrocytaires (Gerd et al., 2000) ;
- les connectivites, et particulièrement le lupus érythémateux disséminé (LED), sont caractérisés par une forte activité des cellules T auxiliaires accompagnée d'une production d'auto-anticorps ;
- les maladies lymphoprolifératives des cellules T et B et les thymomes peuvent perturber la fonction régulatrice des cellules T et provoquer une production excessive d'auto-anticorps (Pierre et Yves, 2006).
- certaines maladies hématologiques telles que la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), peuvent être issues d'une transformation maligne de cellules B auto-réactives ou perturber la régulation inhibitrice.
- les AHAI dues aux médicaments représentent un autre groupe clinique important (Figure 12) (Arndt et Garratty, 2005 ; Johnson et al., 2007).

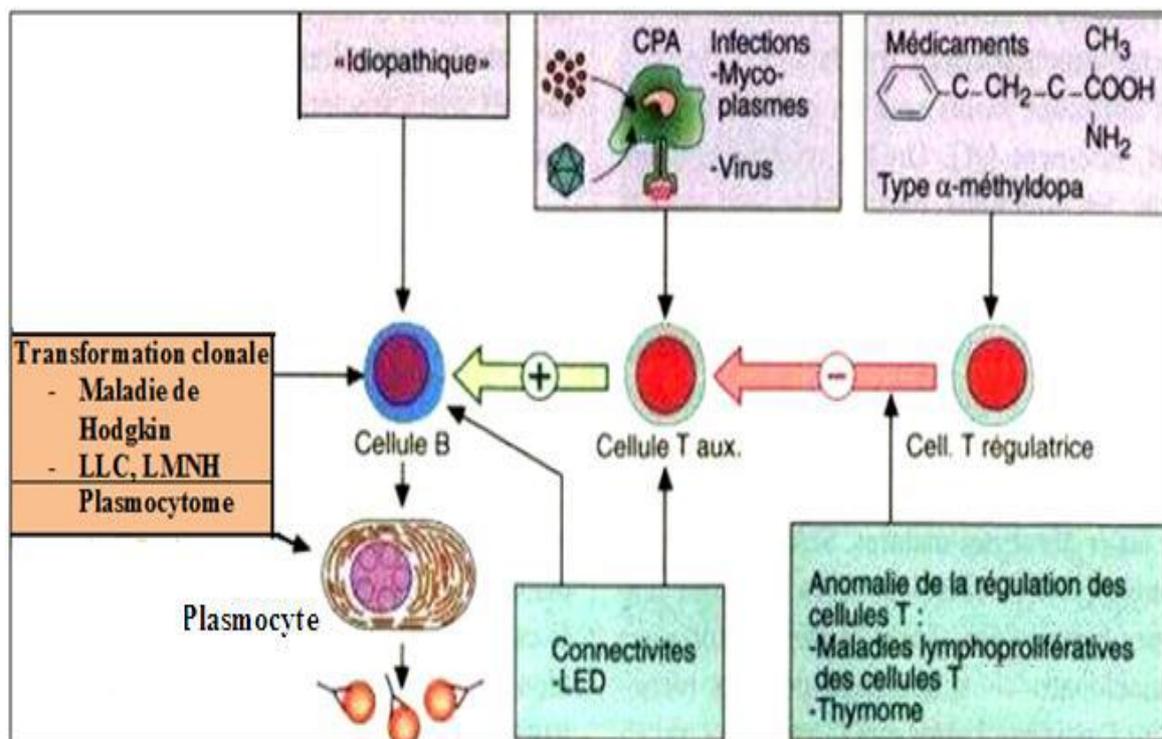


Figure 12 : Physiopathologie des AHAI (Gerd et al., 2000).

### 5. Diagnostic

#### 5.1. Clinique des anémies hémolytiques auto-immunes

##### 5.1.1. Circonstances de découverte

Il existe plusieurs modalités cliniques de la découverte d'une anémie hémolytique auto-immune selon que les modalités d'installation soient aiguës, subaiguë ou insidieuse. Mais elle est souvent découverte tardivement surtout si son installation est insidieuse.

Elles sont les suivantes :

- l'anémie : les symptômes d'une anémie grave représentent parfois les signes d'appel avec fatigue, essoufflement, tachycardie, pâleur, rarement ictère ;
- l'infarctus du myocarde dans les formes aiguës ;
- la thrombose veineuse dans les anémies hémolytiques auto-immunes associées à un LED (Lupus érythémateux disséminé)
- le syndrome d'acrocyanose des extrémités dans les anémies hémolytiques auto-immunes à agglutinines froides ;
- la splénomégalie à l'examen clinique ;
- les urines de couleur foncée (**Rigal et Meyer, 2011**).

#### 5.2. Diagnostic de laboratoire

Outre une anamnèse détaillée et un examen clinique approfondi, les valeurs de laboratoire ont une importance primordiale dans le diagnostic de l'AHAI. Le diagnostic de laboratoire se fait essentiellement sur les signes biochimiques d'hémolyse et la détection d'auto-anticorps dirigés contre les érythrocytes par des méthodes immuno-hématologiques.

##### 5.2.1. Diagnostic biologique

###### ➤ L'hémogramme

L'hémogramme montre une anémie de degré variable. Dans les cas sévères, l'hémoglobine peut chuter à moins de 4 g/dL. Typiquement, l'anémie est normochrome, le plus souvent discrètement macrocytaire à cause du nombre élevé de réticulocytes qui peut aller jusqu'à 20 à 60 % des hématies (**Liesveld et al., 1987**).

###### ➤ Le frottis sanguin

Au cours des AHAI, la présence de sphérocytes, qui témoigne d'une phagocytose incomplète de fragments de membrane des hématies par les macrophages spléniques, la présence d'érythroblastes circulants, d'une polychromatophilie et d'une anisocytose est liée à l'hyper-réticulocytose (souvent  $> 150\ 000/\text{mm}^3$ ) (**Becheur et al., 2015**). En présence d'AF, l'auto-agglutination des hématies est régulièrement observée à température ambiante (**Sninate, 2016**).

### 5.2.2. Diagnostic biochimique

Il s'agit de signes biologiques témoignant de la destruction des hématies :

- augmentation de la bilirubine non conjuguée ;
- augmentation du taux de la lactico-déshydrogénase (LDH) ;
- chute de l'haptoglobine ;
- hémoglobinémie et une hémoglobinurie (**Michel et al., 2006**).

### 5.2.3. Diagnostic immuno-hématologique

Le diagnostic immuno-hématologique repose sur la détection d'auto-anticorps anti-érythrocytaires, soit dans le sérum, soit lorsqu'ils sont fixés sur les globules rouges par différentes techniques dont la principale est le test de Coombs direct (**Pierre, 2007**).

#### ➤ Le test de Coombs direct ou test direct à l'anti globuline TCD/TDA

Cette étape est primordiale, dans la mesure où c'est grâce à ce test que l'on peut prouver la nature auto-immune de l'anémie hémolytique.

#### ➤ Principe

Le TCD est l'examen-clé dans le diagnostic d'une AHAI. Il s'agit d'une méthode semi quantitative très sensible permettant de révéler la présence d'anticorps et/ou de protéines du complément à la surface des globules rouges par agglutination *in vitro* à l'aide d'anti globuline polyspécifique (anti-IgG et anti-C3d).

En cas de positivité, la nature de la protéine responsable est déterminée grâce à l'emploi d'une anti globuline monoclonale spécifique (anti-IgG, anti-C3d, anti-IgM, voire anti-IgA) (**Michel M, 2008**).

#### ➤ Technique

La seule présence d'Ig et/ou de C fixés à la membrane des GR est insuffisante pour provoquer leur agglutination spontanée *in vitro*. C'est pourquoi le test de Coombs comprend dans sa description initiale trois étapes essentielles dont découle le TDA :

- étape de lavage préalable des GR afin de les séparer des protéines plasmatiques ;
- remise en suspension des GR sensibilisés dans une solution saline dépourvue d'AC ;
- adjonction d'un sérum contenant des anti-globulines humaines polyspécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3) d'origine animale (sérum de lapin préalablement immunisé par une Ig humaine) entraînant la formation de « ponts » et l'agglutination des GR sensibilisés se fait sur plaque ou en tube. On opère classiquement à deux températures (+4 °C et +37 °C) à l'aide d'anti globulines d'abord polyvalentes puis spécifiques (anti-IgG, anti-IgM) (Figure 13).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

Le seuil de positivité est d'au moins 500 molécules d'Ac à la surface du GR. Cependant, des titres inférieurs peuvent donner une hémolyse in vivo d'où la notion d'AHAI à test de Coombs négatif. (Michel L, 2008).

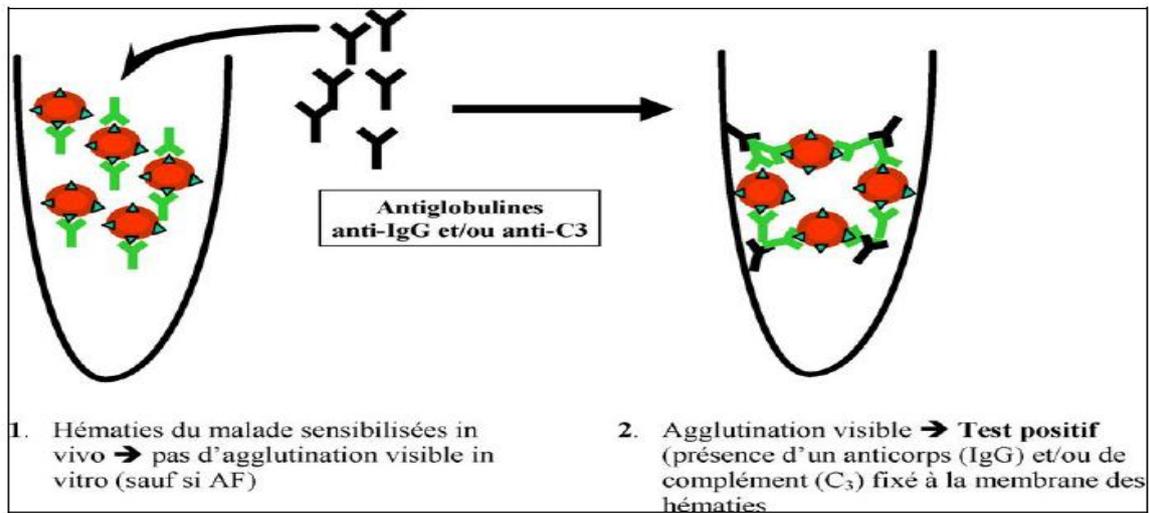


Figure 13 : Test directe à l'anti-globuline (Michel, 2009).

### 6. Traitement

#### 6.1. Traitement des anémies hémolytiques auto-immunes à auto anticorps « Chauds » :

La prise en charge thérapeutique des AHAI à anticorps « chauds » repose sur des données empiriques et rétrospectives (Petz, 2001).

##### ➤ La transfusion :

Sur un plan purement symptomatique, le recours aux transfusions est parfois nécessaire en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée, notamment chez les sujets âgés et/ou coronariens compte tenu du risque vital potentiel (Genty et al., 2002).

##### ➤ La corticothérapie :

La corticothérapie reste le traitement de première intention dans les AHAI chroniques à auto-anticorps chauds. Les corticostéroïdes agiraient en diminuant la synthèse des auto-anticorps, en modifiant soit l'affinité de l'auto-anticorps pour l'Ag cible sur l'hématie (Gehre et Friedberg, 2002).

Prescrite à la dose initiale de 1 à 1,5mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant trois à quatre semaines. En cas de réponse initiale, la dose est ensuite réduite de façon lentement progressive pour une durée totale variant, selon les auteurs de quatre à de 12 mois après l'obtention d'une rémission. Le taux de réponse initiale à la corticothérapie est de l'ordre de 80% (Michel M, 2008).

### ➤ La splénectomie

Les limites des corticoïdes amènent fréquemment à envisager en seconde intention une splénectomie (**Pierre, 2007 ; Gehre et Friedberg, 2002**). Son taux de succès à long terme est estimé à 50–60% dans les AHAI « idiopathiques » (**Petz, 2001**). La splénectomie diminue d'une part la destruction des érythrocytes et réduit d'autre part la production d'auto anticorps (**Packman, 2008**).

### ➤ Rituximab

Le rituximab est prescrit en 2<sup>ème</sup> ligne en cas de corticodépendance ou corticorésistance. Comme il est indiqué en première intention en cas de contre-indication à la corticothérapie (**Sninate, 2016**).

## 6.2. Traitement de la maladie chronique des agglutinines « froides »

Dans le cas particulier de la « maladie des agglutinines froides », l'anémie est le plus souvent modérée, et de simples mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants et de vêtements chauds en période hivernale...) permettent en règle générale d'éviter une anémie trop importante (**Sninate, 2016**).

De temps en temps, en cas d'anémie plus marquée, des transfusions de globules rouges peuvent s'avérer nécessaires, notamment chez les sujets en âge avancé (**Pierre, 2007**).

Dans tous les types d'AHAI, la prise régulière de « folates » (vitamine B9) est utile pour faciliter la fabrication plus rapide des globules rouges par la moelle osseuse (**Michel et al., 2017**).

### III. Neutropénies auto-immunes

#### 1. Définition

Une neutropénie se définit par un chiffre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1,5 G/L (**Capsoni et al., 2005**). Les neutropénies auto-immunes (NAI) font partie des neutropénies acquises, se définissent par une destruction des PNN par des auto-anticorps (le plus souvent de type IgG) dirigés contre des antigènes présents à la surface des PNN (**Donadieu et Fenneteau, 2005**).

Les NAI sont elles-mêmes subdivisées en NAI primitives chez les enfants et secondaires chez les adultes (**Capsoni et al., 2005**).

#### 2. Epidémiologie

Les neutropénies de mécanisme immunologique sont beaucoup plus rares (**Lamy, 2001**).

Les formes auto-immunes primaires sont les plus fréquentes chez le nouveau-né, avec une incidence de 1/100 000 (**Maheshwari et al., 2002 ; Shastri et Logue, 1993**).

#### 3. Physiopathologie

##### ➤ Antigènes des polynucléaires neutrophiles

Les antigènes du polynucléaire neutrophile sont regroupés dans le système « human neutrophil antigen » (HNA). Le système HNA comprend sept antigènes regroupés dans cinq groupes antigéniques. Ces groupes sont numérotés de 1 à 5, selon le numéro correspondant à la glycoprotéine sur laquelle se situe l'antigène. Par exemple le récepteur IIIb pour le fragment Fc des immunoglobulines G est codé par le numéro 1 (RFcγIIIb = HNA-1) (**Martina et al., 2011**).

Les différents polymorphismes de la même glycoprotéine sont désignés par ordre alphabétique, suivant l'ordre chronologique de leur découverte. L'ensemble des antigènes du polynucléaire neutrophile est présenté dans le Tableau 02.

Le groupe le plus important est le HNA-1, correspondant au RFcγIIIb (**Bux, 2008**). Cette glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines, forme le complexe CD16b étant le plus fréquemment ciblé dans les NAI (**Alekshun et Sokol, 2007**).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

Tableau 02 : Antigènes des polynucléaires neutrophiles (Martina et al., 2011).

Groupe antigénique	Glycoprotéine portant l'antigène	CD	Antigène	Ancien nom
HNA-1	Récepteur FcγIIIb	CD16b	HNA-1a	NA1
HNA-1	Récepteur FcγIIIb	CD16b	HNA-1b	NA2
HNA-1	Récepteur FcγIIIb	CD16b	HNA-1c	SH
HNA-2	Glycoprotéine NB1	CD177	HNA-2	NB1
HNA-3	Inconnue	/	HNA-3a	5b
HNA-4	MAC-1, CR3	CD11b	HNA-4a	MART
HNA-5	LFA-1	CD11a	HNA-5a	OND

➤ Il existe deux tableaux cliniques et physiopathologiques distincts (Lamy, 2001).

➤ **Neutropénies auto-immunes à anticorps antineutrophiles**

Le tableau le plus fréquent chez l'enfant est la neutropénie auto-immune à anticorps antineutrophiles, le plus souvent de spécificité NA1 ou NA2 (Lalezari et al., 1975). Ce tableau peut également survenir chez l'adulte, soit isolément soit dans un contexte de maladie auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde). Il est caractérisé par une neutropénie de degré variable mais parfois très sévère, inférieure à  $500/\text{mm}^3$ . Le risque infectieux dépend de la profondeur de la neutropénie (en dessous de  $500/\text{mm}^3$ ). Le myélogramme retrouve souvent une hyperplasie compensatoire de la lignée granuleuse. La recherche d'anticorps antipolynucléaires est positive, bien que difficile à réaliser. La spécificité est de type NA1 ou NA2. Chez l'adulte il s'agit le plus souvent de formes secondaires, soit à des pathologies auto-immunes, soit à des hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström). La détection d'anticorps antineutrophiles dans ces cas est beaucoup plus aléatoire. Les déficits immunitaires humoraux de type DICV ou syndrome hyper-IgM peuvent également se compliquer de neutropénie dont les mécanismes sont divers (Michel et al., 2004 ; Cham et al., 2002).

L'origine de ces autoanticorps reste inconnue. Cependant, comme les autres réponses auto-immunes, il pourrait impliquer :

- mimétisme moléculaire des antigènes microbiens,
- modification de gènes endogènes antigènes à la suite d'une exposition au médicament,
- une augmentation ou une autre expression anormale des antigènes HLA

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

- une perte de l'activité supresseur contre les clones de lymphocytes autoréactifs (**Shastri et Logue, 1993 ; Kramer et al., 1980**).

### ➤ Neutropénies et proliférations LGL (large granular lymphocytes)

Elles sont plus fréquentes chez l'adulte. Les lymphoproliférations chroniques de type LGL sont définies par la présence dans le sang de grands lymphocytes à grains. Il peut s'agir de lymphocytes T CD8 ou plus rarement de lymphocytes NK. Ces lymphocytes peuvent être clonaux ou non. Leur phénotype est caractéristique.

- Les LGL T sont définies par un phénotype CD3+CD8+CD56±CD57+CD94±.
- Les LGL NK sont CD3-CD16+CD56+CD94± (**Lamy et Loughran, 1999**).

Parfois les LGL ne sont pas détectées sur le frottis et il convient de les rechercher par l'immunophénotypage des lymphocytes circulants, en cas de forte suspicion (bilan de neutropénie isolée). Les proliférations LGL peuvent être réactionnelles (infections virales, maladies autoimmunes, tumeur) ou primitive (syndrome lymphoprolifératif vrai). Dans ce cas, le caractère monoclonal de la prolifération pourra être recherché en biologie moléculaire (clonalité du récepteur T par PCR) uniquement en cas de prolifération LGL T. La recherche de clonalité dans les proliférations LGL NK n'est possible que chez les femmes et demande des techniques très spécialisées.

Les manifestations cliniques des proliférations LGL chroniques sont identiques qu'elles soient de phénotype T ou NK (**Lamy et Loughran, 1999**). Il s'agit le plus souvent de cytopénies, et particulièrement de neutropénies, ou de manifestations inflammatoires de type polyarthrite. Un syndrome tumoral (splénomégalie) peut être retrouvé. Le mécanisme de la neutropénie est variable et passe par

- la cytotoxicité directe,
- l'apoptose via la voie Fas-FasL
- ou encore la production de cytokines (interleukine-1, facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ , interféron  $\gamma$ ) inhibant l'hématopoïèse (**Liu et al, 2000**).

## 4. Diagnostic

### 4.1. Clinique :

#### ➤ Circonstances de découverte :

- La neutropénie peut être totalement asymptomatique, découverte de façon fortuite au cours d'un bilan systématique. Le risque infectieux est variable, dépendant de la profondeur, de la durée et du mécanisme périphérique ou central (où il semble plus important) de la neutropénie, mais aussi du chiffre des monocytes (**Martina et al, 2011**).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

Les manifestations infectieuses sont principalement :

- ORL (oto-rhino-larynx),
- bronchopulmonaires ou cutanées à type de cellulite.
- Des ulcérations muqueuses, buccales ou anales sont parfois révélatrices (**Martina et al, 2011**).

Les germes régulièrement mis en cause sont les cocci gram positifs (staphylococcus aureus et epidermidis, streptococcus sp, streptococcus pneumoniae, enterococcus), mais aussi les bacilles gram négatifs (pseudomonas aeruginosa) (**Donadieu et Fenneteau, 2005**). Les infections fongiques à candida et aspergillus sont retrouvées dans les cas de neutropénies prolongées (**Schwartzberg, 2006**).

Les NAI surviennent dans un contexte immunopathologique, immunoprolifératif ou autoimmun. Dans ce cadre, elles sont parfois observées au cours d'arthrites rhumatoïdes, ou elles surviennent dans le cadre d'un syndrome de Felty (**Balint et Balint, 2004**).

### 4.2. Diagnostic biologique

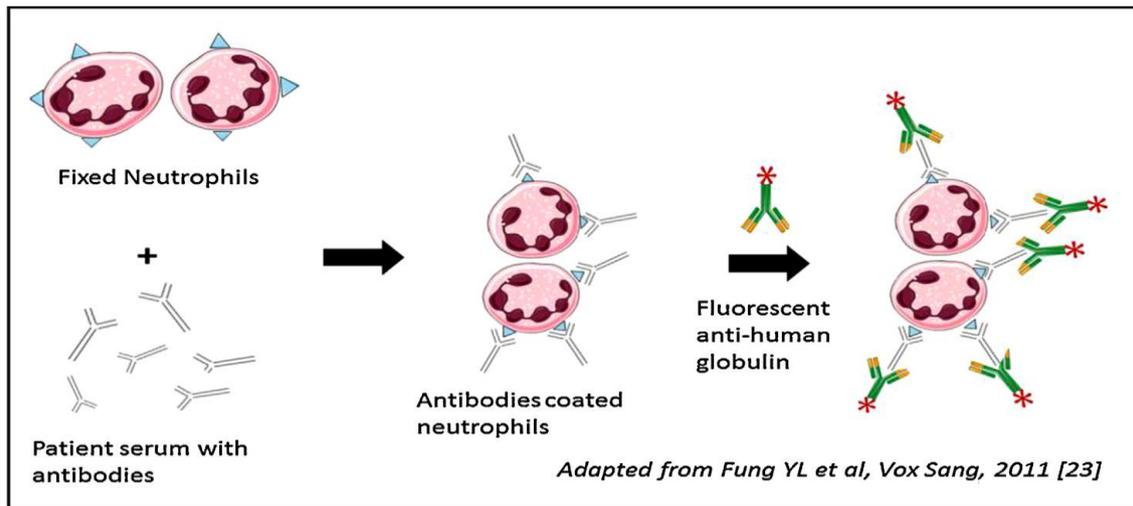
La détection des anticorps anti-neutrophiles repose, de la même manière que pour les autres cytopénies immunes, sur des méthodes directes (détection des anticorps fixés in vivo sur la cellule) et indirectes (détection des anticorps présents dans le sérum). Néanmoins les méthodes de détection directes restent particulièrement délicates dans le cadre des neutropénies immunes pour plusieurs raisons.

- Le premier obstacle réside dans la difficulté de manipuler le PNN in vitro compte tenu de sa fragilité.
- La survie de cette cellule n'excède pas 24 heures.
- Il est par ailleurs difficile de recueillir des PNN en quantité suffisante chez un sujet neutropénique.
- Enfin, la faible spécificité de ces méthodes implique la plus grande prudence quant à l'interprétation de leurs résultats (**Martina et al, 2011**).

Trois méthodes diagnostiques sont plus particulièrement employées :

- **le test d'immunofluorescence sur granulocytes (granulocyte immunofluorescence test [GIFT]) :**

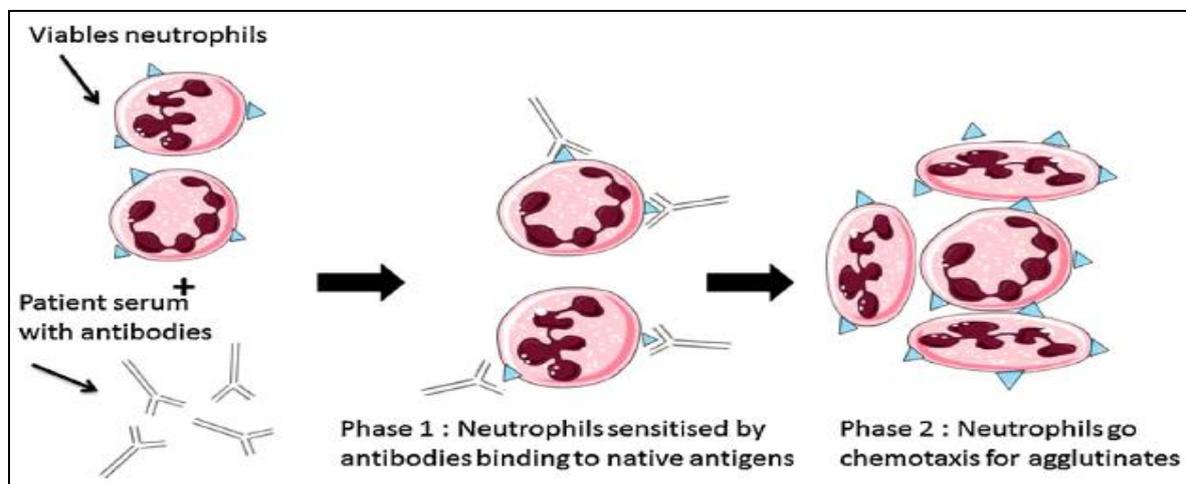
Technique la plus sensible, applicable aux méthodes directes et indirectes, indiquée dans la recherche des allo- et auto-anticorps. Elle fait intervenir une antiglobuline marquée par un fluorochrome et la lecture se fait au microscope ou en cytométrie en flux (**Verheugt et al 1977**);



**Figure 14 :** GIFT (granulocyte immunofluorescence test) (Fung et al., 2011).

- la technique de microgranulo-agglutination (granulocyte agglutination test [GAT])

Cette technique ne s'applique qu'aux méthodes indirectes, elle repose sur l'opsonisation réciproque des granulocytes par des anticorps, elle présente notamment l'avantage d'être plus sensible dans la détection des anti-HNA-3a que le GIFT (Jiang et Lalezari, 1975).



**Figure 15 :** GAT (granulocyte agglutination test) (Fung et al, 2011).

- la technique de monoclonal antibody-immobilisation of granulocyte antigens (MAIGA) :

Est une technique dérivée de la méthode Elisa (*enzymelinked immunosorbent assay*) qui est l'équivalent granulocyttaire du MAIPA plaquettaire. La différence réside dans les anticorps utilisés pour marquer les glycoprotéines granulocytaires (Bux et al, 1993).

## Chapitre II Les cytopénies auto-immunes périphériques

---

Il s'agit d'une technique d'immunocapture, applicable aux deux méthodes, permettant ainsi l'identification de la structure sur laquelle l'anticorps est fixé. Les glycoprotéines pour lesquelles cette technique peut être utilisée sont le CD16, le CD11, le CD177 et le HLA classe I (**Bux et al, 1993**).

- Aucune de ces techniques ne permet l'identification de tous les anticorps impliqués en clinique. Il est recommandé d'avoir recours à l'examen du sérum du patient par le GIFT et le GAT complétés si besoin par le MAIGA (**Bux et Chapman, 1997**).

La caractérisation du caractère autoréactif de l'anticorps s'appuie sur :

- le groupage des granulocytes du malade en biologie moléculaire pour les systèmes accessibles à cette méthode ;
- la positivité du test direct ;
- l'absence d'antécédents allo-immuns (transfusion, grossesse, greffe) (**Martina et al, 2011**).

### 5. Traitement :

Ce traitement repose essentiellement sur le méthotrexate par voie orale à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine bien que l'effet n'apparaisse que progressivement (**Lamy et Loughran, 1999**).

La corticothérapie peut être utilisée surtout dans les formes associées aux anticorps antineutrophiles, mais elle devra se faire avec beaucoup de précautions afin de ne pas majorer le risque infectieux (**Suarez et al 2005**).

Les facteurs de croissance des granuleux (granulocyte colony stimulating factor) (G-CSF) sont souvent efficaces et permettent d'augmenter rapidement le taux de polynucléaires neutrophiles à des taux mettant à l'abri des problèmes infectieux, en attendant que les immunosuppresseurs agissent (**Tesfa et al, 2009**).

La splénectomie peut également être efficace dans certains cas, mais il s'agit là encore d'une indication qui sort du cadre de la prise en charge initiale (**Suarez et al 2005**).

Dans tous les cas la prise en charge rapide de la fièvre est indispensable et nécessite une antibiothérapie empirique à large spectre (**Tesfa et al, 2009**).

Dans une étude récente, le rituximab a montré une efficacité remarquable chez deux patients ayant une leucémie LGL (**Cornec et al, 2013**).

### IV. Le Syndrome d'Evans

Décrit pour la première fois en 1951, le syndrome d'Evans (SE) est caractérisé par la coexistence d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI), d'un purpura thrombocytopénique immunologique (PTI) et éventuellement d'une neutropénie auto-immune (**Evans et al, 1951**). Les SE se partagent équitablement entre des SE primaires ou idiopathiques et des SE secondaires associés à des pathologies dominées par les connectivites (40 % des SE secondaires), les hémopathies lymphoïdes (30 %) et les déficits immunitaires primitifs (18 %) (**Michel et al, 2009**).

Il s'agit d'une affection rare, 5 à 10 fois plus rare que les AHAI et le PTI (**Costallat et al, 2011**). Retrouvée chez moins de 1 % des patients affectés de PTI et moins de 5 % des patients atteints d'AHAI. Malgré ces données épidémiologiques, la fréquence de l'association anémie–thrombocytopénie (**Norton et Roberts, 2006**).

De manière générale, son pronostic est plus mauvais que chacune des cytopénies prise isolément. Il est caractérisé par sa propension à la rechute et son caractère réfractaire aux traitements habituels, imposant d'avoir recours à des immunosuppresseurs lourds et donc exposant les patients à un risque iatrogénique non négligeable (**Rieux-Laucat et al, 2003**).

Chez l'adulte il peut se voir dans un contexte le plus souvent lupique ou d'hémopathie lymphoïde chronique de type LLC ou Waldenstrom. L'évolution se fait le plus souvent sur le mode chronique et peut être à bascule (**Rieux-Laucat et al, 2003**).

*Partie*

*Pratique*

*Patients*  
*Et*  
*Méthodes*

## I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique, portant sur 59 dossiers des patients atteints de purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), et de l'anémie hémolytique auto-immunes (AHAI), traitée sur une période de 10 ans, à partir de l'année 2010 jusqu'au mois d'avril 2019, réalisée au sein du service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdelali Ben Baatouche Constantine (HMRUC).

## II. Méthodes

### 1. Critères d'inclusion

#### ➤ Concernant le PTAI

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients ayant une thrombopénie immunologique et un âge supérieur à 20 ans au moment de diagnostique. Thrombopénie isolée avec ou sans purpura, en l'absence de toute autre cause secondaire :

- Toxique ou médicamenteuse.
- Syndrome myélodysplasique.
- Carence vitaminique.
- Aplasie ou envahissement médullaire.
- Thrombopénie par consommation ou séquestration.

#### ➤ Concernant l'AHAI

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients ayant une anémie de type hémolytique avec un test de Coombs direct positif ou négative et un âge supérieur à 20 ans et l'absence d'une autre cause d'hémolyse constitutionnelle ou acquise.

### 2. Critères d'exclusions

Les patients atteints par le PTAI ou l'AHAI avec des dossiers incomplets ou inexploitable sont systématiquement exclus.

### 3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par l'analyse des dossiers cliniques des patients traité au service d'hématologie de l'HMRUC. Plusieurs paramètres ont été recueillis pour chaque patient (Age, sexe, origine, présence ou non des antécédents, données cliniques et données biologiques) dans une fiche d'exploitation (voir annexe 01).

### 4. Analyse des données

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ( $m \pm s$ ) et illustrés par des tableaux et figures et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciels statistiques (Epi-Info, Excel-2007).

### 5. Etudes des variables

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

- **Paramètres sociodémographiques**
  - Age.
  - Année.
  - Sexe.
  - Origine.
  - Les antécédents médicaux et chirurgicaux.
  - Autres.
- **Paramètres cliniques**
  - Hémogramme.
  - Myélogramme.
  - Teste de coombs directe
  - Etat général.
  - Autres.

### III. Examen de révélation des PTI et AHAI

#### 1. Examen de certitude

##### 1.1. Myélogramme

Le myélogramme ou appelé encore frottis médullaire est un geste médical réalisé par un médecin spécialiste (hématologue). Cet examen consiste à l'analyse quantitative et qualitative des cellules contenues dans une ponction de la moelle osseuse dites hématopoïétiques qui fabriquent les différentes cellules sanguines.

Cet examen est réalisé pour deux raisons ; soit pour une étude cytologique d'un frottis médullaire soit pour un immunophénotypage, dans le cas d'une suspicion d'un PTI nous avons faire l'étude cytologique, cet examen clé permet de déterminer l'origine périphérique (le frottis riche en mégacaryocytes) ou centrale (frottis pauvre).

- **Matériels**
  - Compresses stériles.
  - Paire de gants stériles.
  - Bétadine.
  - Lames.

- Trocart de moelle.
- Seringue héparinée de 10 mg.
- Sparadrap.

Le siège : la ponction se déroule au niveau du sternum dans la majorité des cas ou peut être effectuée sur la crête iliaque (bord supérieur de l'os du bassin).

- Après la précision et la stérilisation du site de ponction, le médecin introduit le trocart perpendiculairement à l'os, puis aspire une quantité infime du suc de moelle.
- Le médecin retire le trocart immédiatement, puis dépose et étale la moelle sur les lames et les laisse sécher à l'air libre.

- **Coloration par le May-Grunwald Giemsa (MGG)**

- Principe :

Le principe de cette coloration repose sur l'action combinée de deux colorants neutre :

1- Le May-Grunwalde (MG : contenant un colorant acide « l'éosine », et un colorant basique « le bleu de méthylène »), colore les éléments acidophiles ainsi que les granulations neutrophiles des leucocytes.

2- Giemsa (G : contenant lui aussi de l'éosine, et un colorant basique « l'azur de méthylène »), colore le cytoplasme des monocytes, des lymphocytes et la chromatine des noyaux.

- Manipulation :

- ✓ Plonger la lame cinq fois pendant une seconde dans le flacon 1 qui contient l'alcool, puis égoutter l'excédent sur papier filtre.
- ✓ Plonger la lame cinq fois pendant une seconde dans le deuxième flacon qui contient l'éosine, puis égoutter l'excédent sur papier filtre.
- ✓ Plonger la lame cinq fois pendant une seconde dans le troisième flacon qui contient le Giemsa.
- ✓ Rincer les lames à l'eau puis laisser sécher à l'air libre.

- **L'observation microscopique**

Après coloration et séchage de lame, on va la déposer sous microscope optique, puis mettre une goutte d'huile d'immersion.

On peut détecter le pourcentage des cellules médullaires et analyser la morphologie des cellules après deux examens microscopiques :

- 1- Examen de faible grossissement (X10) ; elle s'agit d'une lecture général rapide du contenu médullaire, permet d'apprécier la richesse de la moelle, de compter les mégacaryocytes, de recherche d'éventuel les amas cellulaires.
- 2- Examen de fort grossissement (X100) ; une lecture approfondie et une analyse plus précise. On choisit le meilleur endroit qui est bien étalé, ce qui permet de différencier tous les types cellulaires et de voir leur morphologie ainsi d'établir le pourcentage des cellules médullaires.

### 1.2. Frottis sanguin ou l'hémogramme

L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit toutes pathologies confondues .il apporte des informations sur les anomalies que touchent les cellules du sang, que sont contribuant au maintien de l'intégrité de l'organisme.

- **Matériels :**

- Bétadine (antiseptique).
- Coton imbibé dans l'alcool.
- Aiguille fine.
- Des lames.
- Les gants.

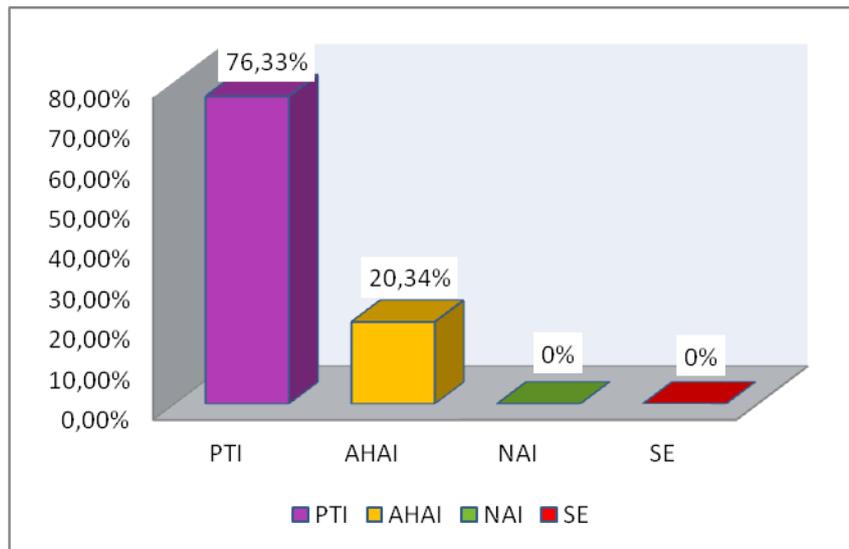
- **Prélèvement**

- Choisir le doigt le moins utilisé puis le désinfecter par la Bétadine.
- Faire une petite pique, déposer une goutte de sang sur la lame et l'étaler rapidement.
- Mentionner le nom du patient.
  - **Coloration MGG** (comme cité précédemment dans la coloration du frottis médullaire)
  - **Observation microscopique**
- Choisir l'agrandissement G X 100.
- Déposer la lame sous microscope optique.
- Déposer une goutte d'huile d'immersion.

Va permettre de rechercher des anomalies de taille (anisocytose) et de forme (poikilocytose)

# *Résultats*

❖ Répartition selon le type de cytopénies auto-immunes



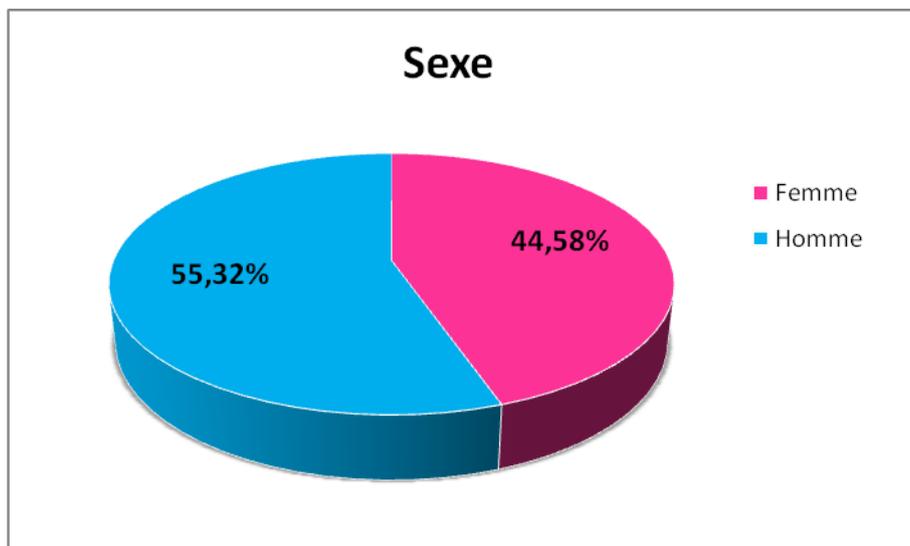
**Figure 16** : Répartition selon le type de cytopénies auto-immunes

Dans notre étude on a 59 patients. La distribution selon le type de cytopénies auto-immunes fait apparaître que le PTI est la plus fréquente des cytopénies 79,33% (47cas) suivi par l’AHAI par 20,34% (12 cas) et aucun cas de NAI et SE.

**I. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI)**

**1. Profil démographique**

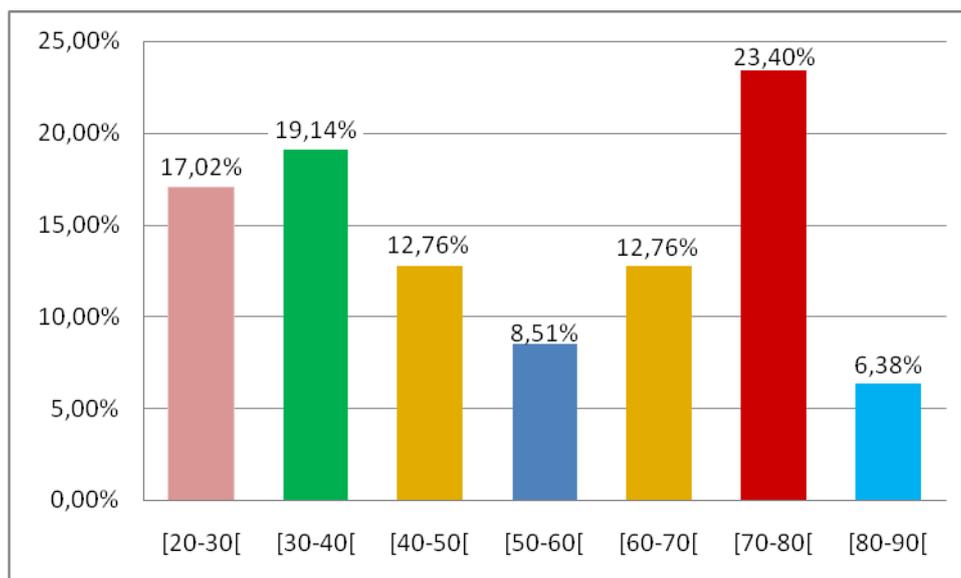
**1.1. Répartition selon le sexe**



**Figure 17** : Répartition selon le sexe.

La série d’étude comprend une légère prédominance masculin avec 26 homme soit (55,32%) et 21 femme soit (44,58%), avec une sex-ratio femme/homme est de 0,81.

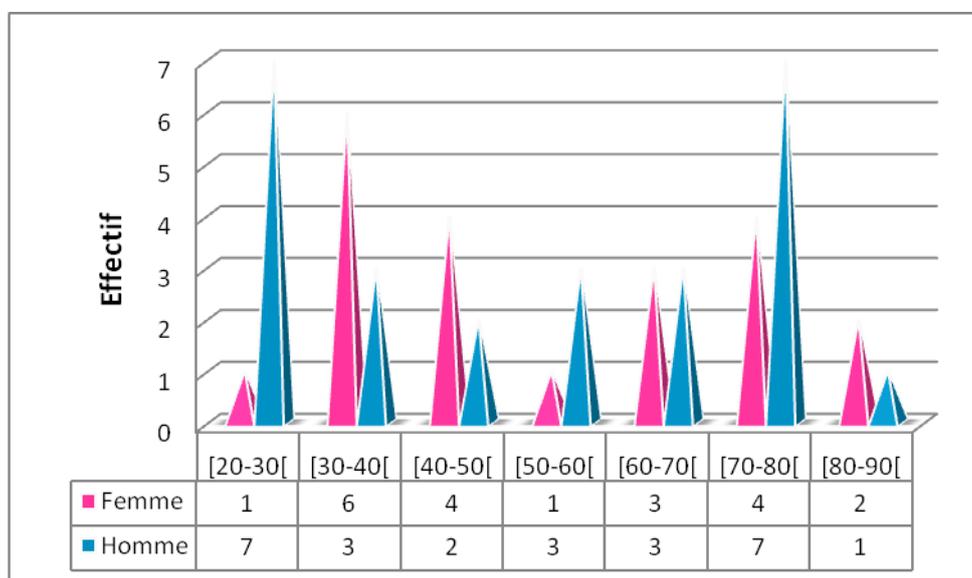
## 1.2. Répartition selon l'âge



**Figure 18 :** Répartition selon l'âge.

L'âge au moment du diagnostic des patients de la cohorte étudiée pour les 2 sexes est varié entre 21 et 83 ans, avec une moyenne de  $52,04 \pm 5,78$  ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge [70- 80[avec 23,40% des cas.

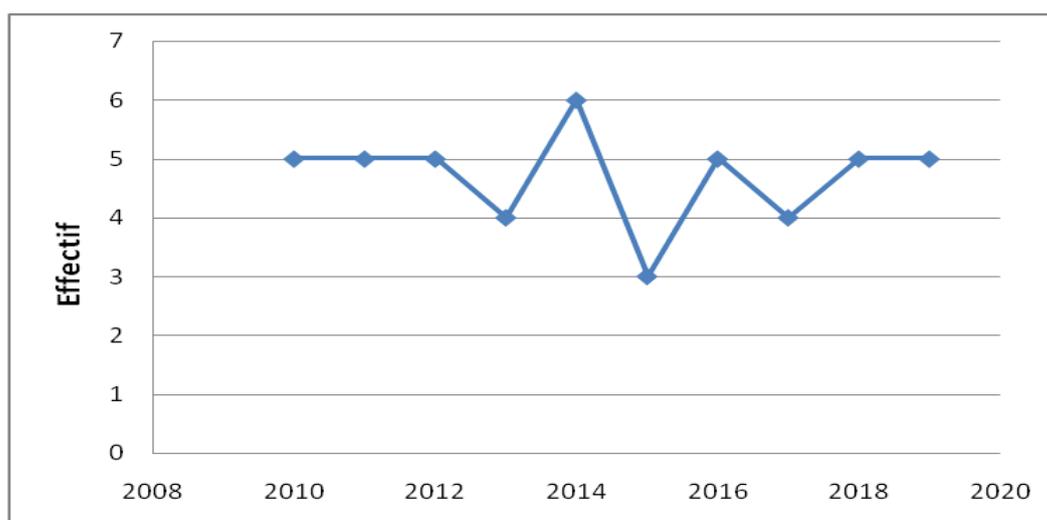
## 1.3. Répartition en fonction de sexe et tranche d'âge



**Figure 19 :** Répartition en fonction de sexe et tranches d'âge.

La distribution en fonction de sexe et tranche d'âge fait apparaître un pic de fréquence dans la tranche d'âge [70- 80[ dont la prédominance est masculine ; cette prédominance est observée aussi dans les tranches d'âge [20- 30[ et [50- 60[.

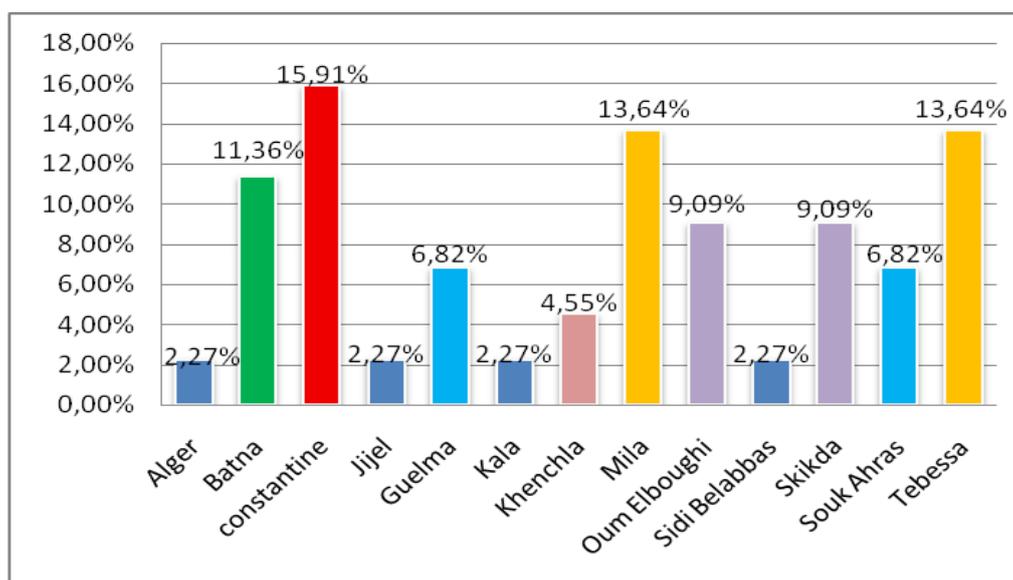
## 1.4. Répartition selon l'année de consultation



**Figure 20 :** Courbe de répartition selon l'année de consultation.

Selon la courbe ci-dessus nous constatons que l'effectif des cas de PTI est beaucoup plus important durant l'année 2014 avec un pourcentage de 12,77%.

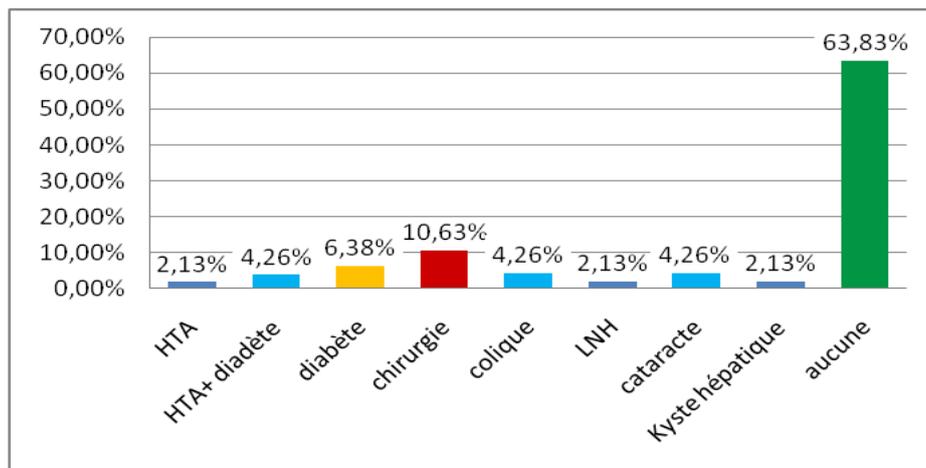
## 1.5. Répartition selon l'origine



**Figure 21 :** Répartition selon l'origine.

Dans notre étude, la wilaya de résidence n'a été précisée que de 44 patients, La répartition selon l'origine a révélé que Constantine représente la Wilaya la plus répondeuse avec 7 cas suivi par Mila et Tebessa avec 6 cas, Batna avec 5 cas, Oum El bouaghi et Skikda avec 4 cas,, Guelma et Souk-Ahras avec 3 cas, Khenchla avec 2 cas , arrive en dernier lieu Alger , Jijel , Kala et Sidi Belabbas avec un seul cas.

## 1.6. Répartition selon les antécédents

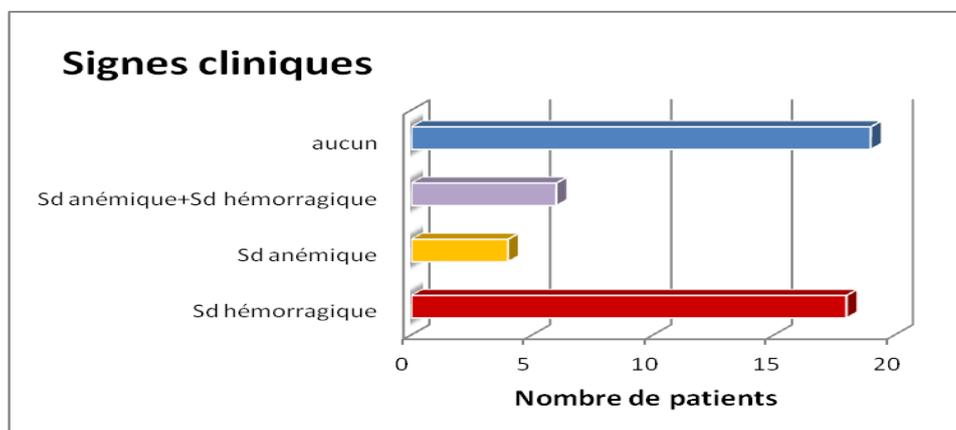


**Figure 22** : Répartition selon les antécédents.

Parmi 47 patients ; 30 cas ne possédant aucun antécédent, 5 ont des antécédents chirurgical (représenté comme suivant : 2 cas césariennes, 2 cas cholécystectomies, 1 cas appendicectomie) alors que l'HTA et le diabète sont survient comme antécédent le plus commun chez les patients atteint du PTI.

## 2. Profil clinique

### 2.1. Répartition selon l'examen clinique initial (circonstance de découverte)

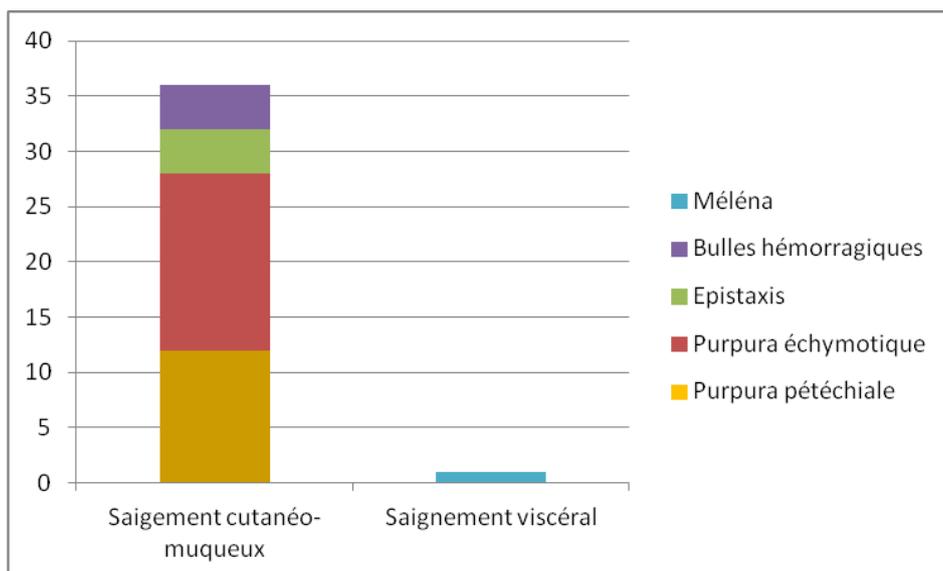


**Figure 23** : répartition selon les signes cliniques.

Pour l'ensemble des patients, les circonstances de découverte sont les suivantes :

- le syndrome hémorragique retrouvé chez 18 patients soit 38,29%
- le syndrome hémorragique associé au syndrome anémique retrouvé 6 patients soit 12,77%
- le syndrome anémique retrouvé 4 patients soit 8,51%
- thrombopénie découverte fortuitement 19 patients soit 40,43%

## 2.2. Répartition selon le syndrome hémorragique



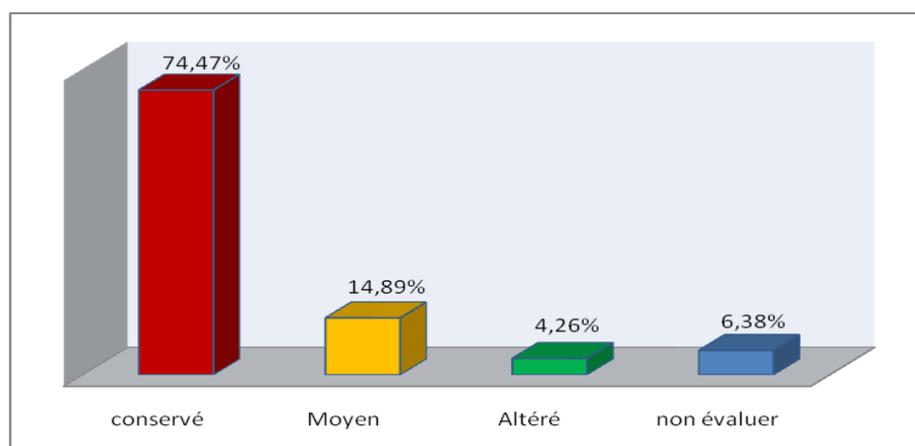
**Figure 24 :** répartition selon les signes hémorragiques

Le purpura (pétéchiаl ou ecchyмотique) vient au premier rang des localisations hémorragiques cutanéomuqueux.



**Figure 25 :** Ecchymoses sur les membres supérieurs d'une patiente atteinte de PTI  
(Service d'hématologie de l'HMRUC 2019).

## 2.3. Répartition selon l'état général



**Figure 26 :** Histogramme de répartition selon l'état générale.

L'état général n'a été précisé que chez 44 patients, parmi les quels 35 (74,47%) patients ont un état général conservé, 7 (14,89%) patients ont un état moyen et 2 (4,26%) patients a un état altéré.

## 3. Profil biologique

### 3.1. Formule Numération sanguine (FNS)

Dans notre série d'étude, l'analyse de Numération formulaire sanguine a été réalisée chez les 47 cas, et nous avons étudié les paramètres suivants :

#### 3.1.1. Hémoglobine (Hb)

**Tableau 03 :** Répartition selon le taux d'hémoglobine.

Intervalle	Effective	Pourcentage
HB<12/13g/dl	19	40,42%
13g/dl≤HB<17g/dl	28	59,58%
HB≥17g/dl	0	0%

#### 3.1.2. Plaquettes (PLQ)

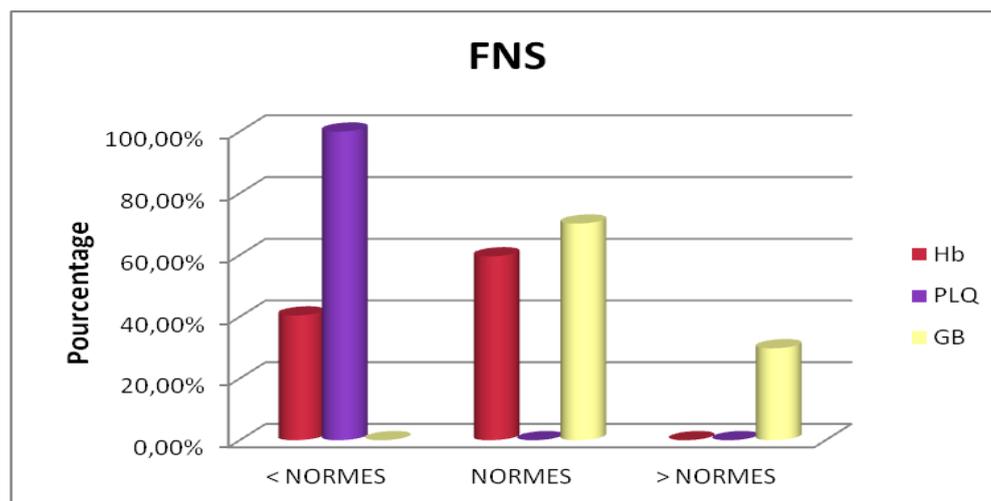
**Tableau 04 :** Répartition selon le taux des plaquettes.

Intervalle	Effective	Pourcentage
PLQ<150000el/mm <sup>3</sup>	47	100%
150000el/mm <sup>3</sup> ≤PLQ<400000el/mm <sup>3</sup>	0	0%
PLQ≥400000el/mm <sup>3</sup>	0	0%

## 3.1.3 Globules blanc (GB)

**Tableau 05** : Répartition selon les GB.

Intervalle	Effectif	Pourcentage
GB<4000el/mm <sup>3</sup>	0	0%
4000 el/mm <sup>3</sup> ≤GB<10000el/mm <sup>3</sup>	33	70,21%
GB≥10000el/mm <sup>3</sup>	14	29,79%



**Figure 27** : Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients.

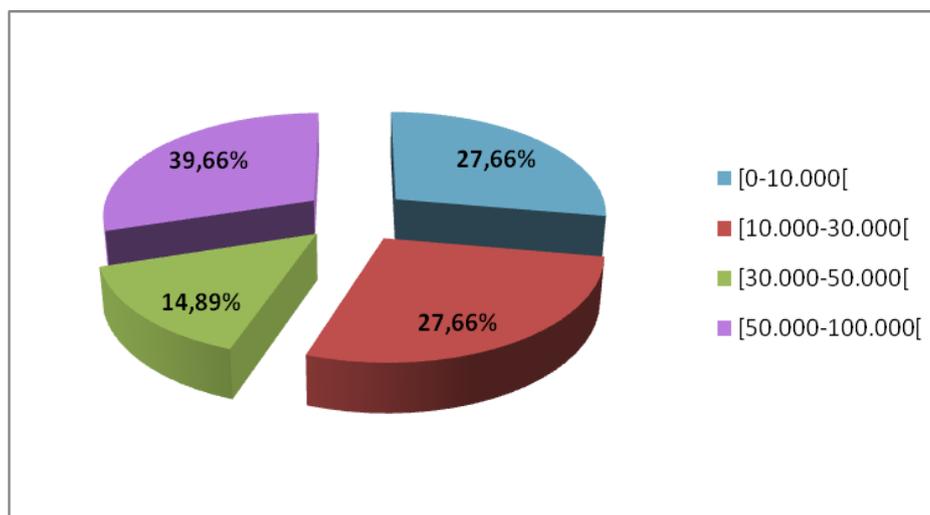
Sur les résultats de l'hémogramme, nous avons dénombré 19 cas (40,42%) d'anémie (Hb <13g/dl chez l'homme, Hb<12g/dl chez la femme). la moyenne d'hémoglobine étant de  $11,93 \pm 0,75$ g/dl et des extrêmes allant de 5,4 à 15 g/dl. Cette anémie a un caractère hypochrome microcytaire secondaire aux spoliations sanguines.

La thrombopénie (chiffre de plaquettes <150000 el/mm<sup>3</sup>) est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas).

Une hyperleucocytose (GB ≥10000 el/mm<sup>3</sup>) est trouvée chez 14 patients soit 29,79% des cas. Par contre, aucun patient n'avait de leucopénie. Les valeurs extrêmes retrouvées étaient de 1700 el/mm<sup>3</sup> comme minimum et 14000 el/mm<sup>3</sup> comme valeur maximale.

## 3.1.4. Thrombopénie

En fonction du seuil de la thrombopénie, nous avons réparti nos cas comme suit :



**Figure 28** : répartition selon le seuil de la thrombopénie

La thrombopénie (chiffre de plaquettes <100000 el/mm<sup>3</sup>) est retrouvée chez tous nos patients (100% des cas), La grande majorité des cas (55,32%) soit 26 patients avaient un taux inférieur au seuil de 30000 el/mm<sup>3</sup> considéré comme « critique » par certains auteurs.

La moyenne de la numération plaquettaire initiale était de  $31,53 \pm 7,33$  el/mm<sup>3</sup>. Les extrêmes étaient de 2000 el/mm<sup>3</sup> pour le taux le plus bas, retrouvé chez 2 patients, et 87000 el/mm<sup>3</sup> comme valeur maximale. La valeur médiane de la thrombopénie est de 22000 el/mm<sup>3</sup>.

### ➤ Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique :

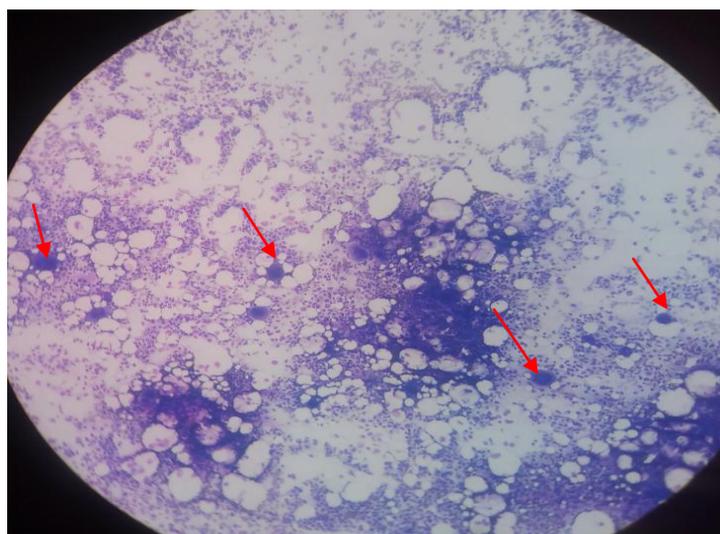
**Tableau 06** : Relation entre thrombopénie et syndrome hémorragique

Taux de PLQ	< 30000 el/mm <sup>3</sup>	> 30000 el/mm <sup>3</sup>
<b>Sd hémorragique</b>	20	4
<b>Pas de Sd hémorragique</b>	6	17

Sur les 24 cas ayant présentés un syndrome hémorragique, 83.33% (20 cas) ont une thrombopénie inférieure à 30 000 el/mm<sup>3</sup>

## 3.2. Myélogramme

Dans notre série, 39 patients ont bénéficié d'une ponction médullaire. Le myélogramme a révélé une moelle osseuse richement cellularisée avec une répartition normale ou élevée des mégacaryocytes ainsi qu'un diagramme cellulaire normal.



**Figure 29 :** Observation microscopique d'un frottis médullaire montre des mégacaryocytes chez un patient atteint de PTI (G X10) (Salle de cytologie de service d'hématologie de l'HMRUC).

## 4. profil biochimique

### 4.1. Bilan hépatique

#### ➤ Dosage des enzymes TGO, TGP

**Tableau 07 :** Répartition selon le taux de TGO/TGP.

Fonction hépatique	5U/l ≤ TGO/TGP ≤ 45U/l	>45U/L
TGO	33	2
TGP	26	2

Le dosage de TGO s'est effectué sur 35 patients les résultats montrent que 33 patients soit 94,29% des cas ont des valeurs normales et 2 patients soit 5,71% des cas ont une cytolysé hépatique. Avec une moyenne de  $22 \pm 4,18$  U/L et des extrêmes de 7 à 78 U/L.

Le dosage de TGP s'est effectué sur 28 patients les résultats montrent que 26 patients soit 92,86% des cas ont des valeurs normales et 2 patients soit 7,14% des cas ont une cytolysé hépatique. Avec une moyenne de  $22,46 \pm 5,16$  U/L et des extrêmes de 5 à 68 U/L.

### 4.2. Bilan rénale

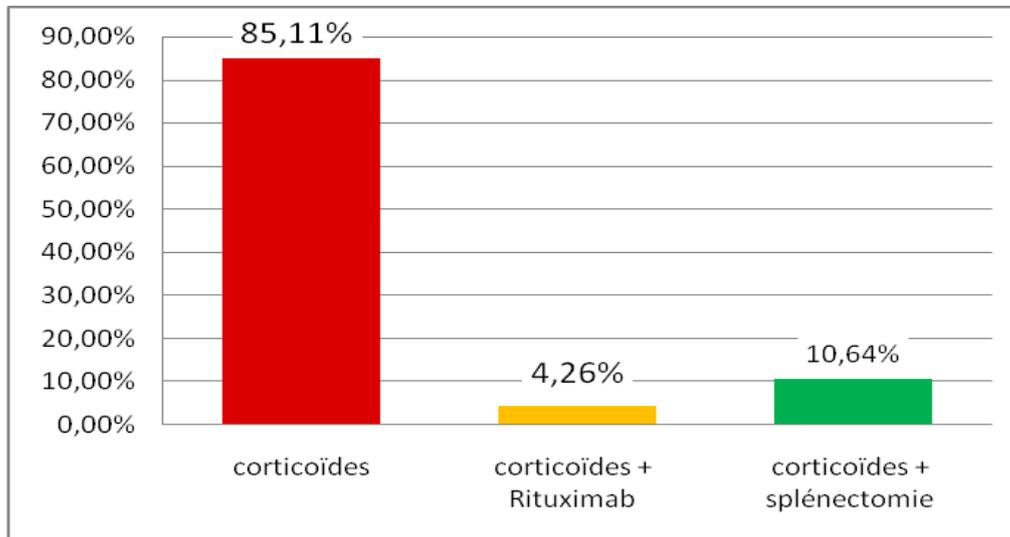
Le bilan rénal permet d'évaluer le fonctionnement des reins, on mesure la créatinine.

**Tableau 08 :** Répartition selon la créatinine

Créat	5mg/l ≤ Créat ≤ 12mg/l	>12
Effectif	34	5

Le dosage de la créatinine s'effectue chez 39 patients, 34 patients ont un taux de créatinine normale soit 87,18% des cas sauf 5 patients ont un dysfonctionnement rénale soit 12,82% des cas. Avec une moyenne de  $9,67 \pm 2,17$  mg/l et des extrêmes allant de 5,6 à 40,9 mg/l.

### 5. Prise en charge thérapeutique



**Figure 30** : répartition selon le traitement.

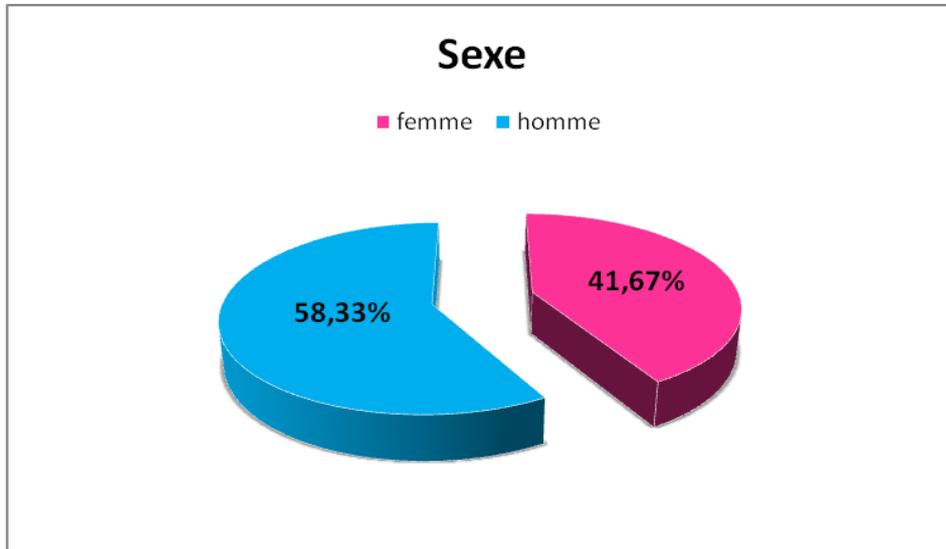
Le traitement de nos patients était basé sur 3 types de thérapies :

- Les corticoïdes seuls dans 40 cas (85,11%)
- Les corticoïdes et La splénectomie dans 5 cas (10,64%)
- Les corticoïdes et Le Rituximab dans 2 cas (4,26%)

**II. L'Anémie hémolytique auto-immune (AHAI).**

**1. Profil démographique**

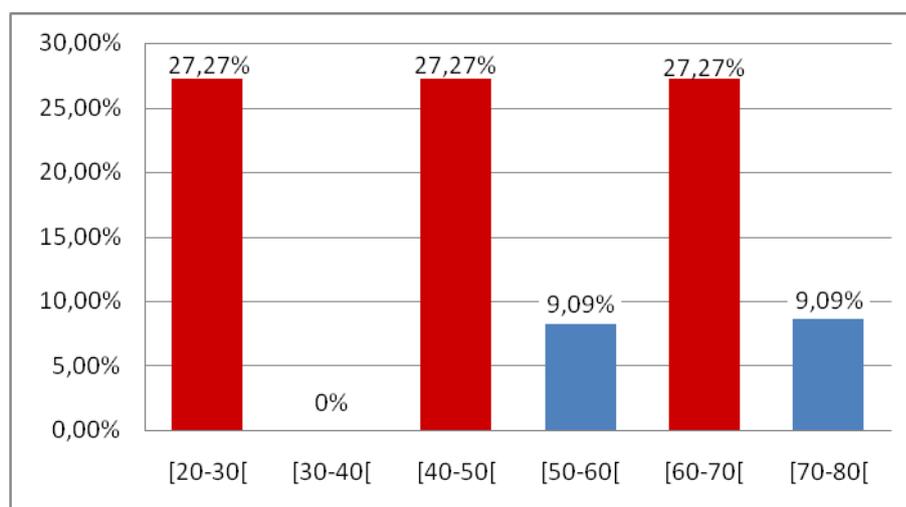
**1.1. Répartition selon le sexe**



**Figure 31 :** Répartition selon le sexe.

Notre série d'étude comprend 12 cas dont 5 sont de sexe féminin contre 7 de sexe masculin, soit respectivement 41.67 % et 58.33%, avec un sexe ratio femme/homme est de 0,71.

**1.2. Répartition selon l'âge**

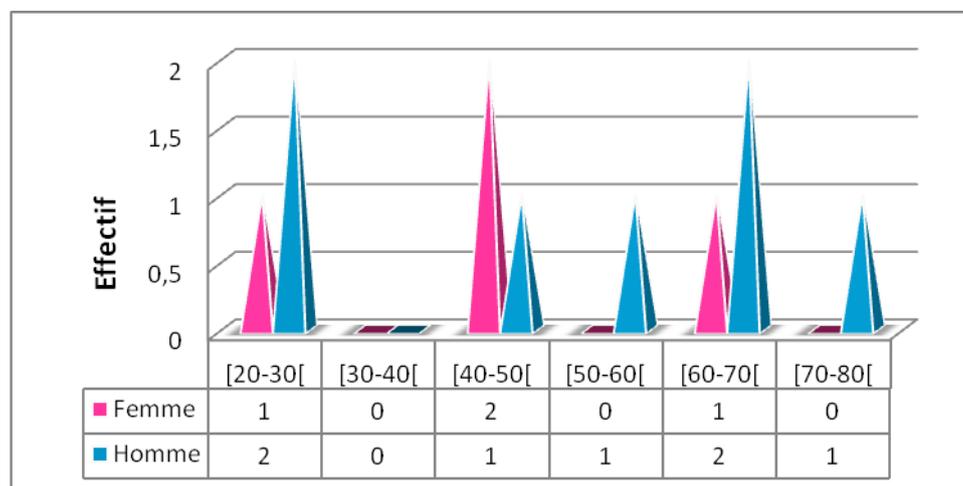


**Figure 32 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Dans notre étude, l'âge n'a été précisé que pour 11 patients, avec une moyenne de 46,92 ± 10,16 ans et des extrêmes allant de 20 à 78ans.

Un maximum de fréquence est observé dans trois tranches d'âges [20-30[, [40-50[et [60-70[avec 27.27%

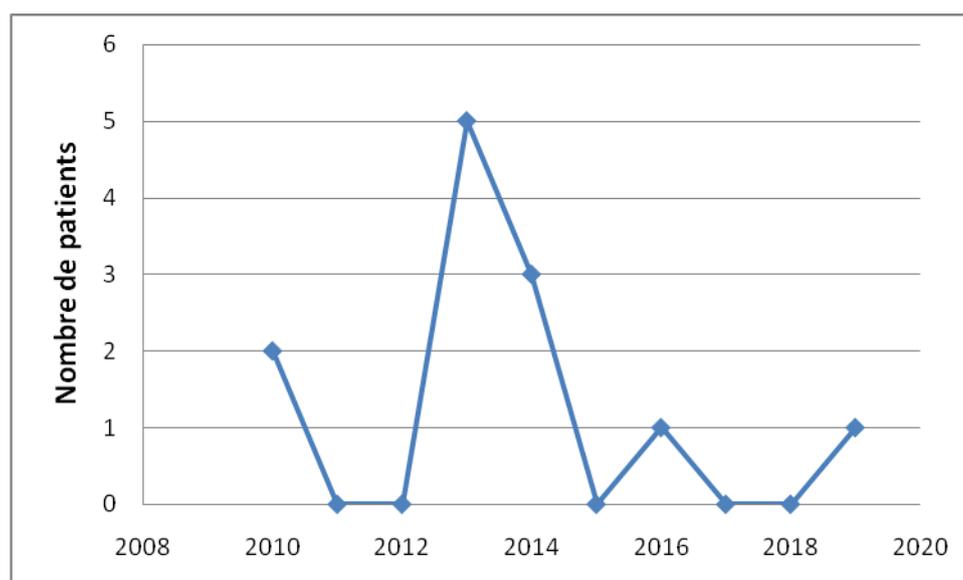
### 1.3. Répartition en fonction de sexe et tranche d'âge



**Figure 33 :** Répartition en fonction de sexe et tranches d'âge.

La distribution en fonction de sexe et tranche d'âge fait apparaître une prédominance masculine observée presque dans toutes les tranches d'âge.

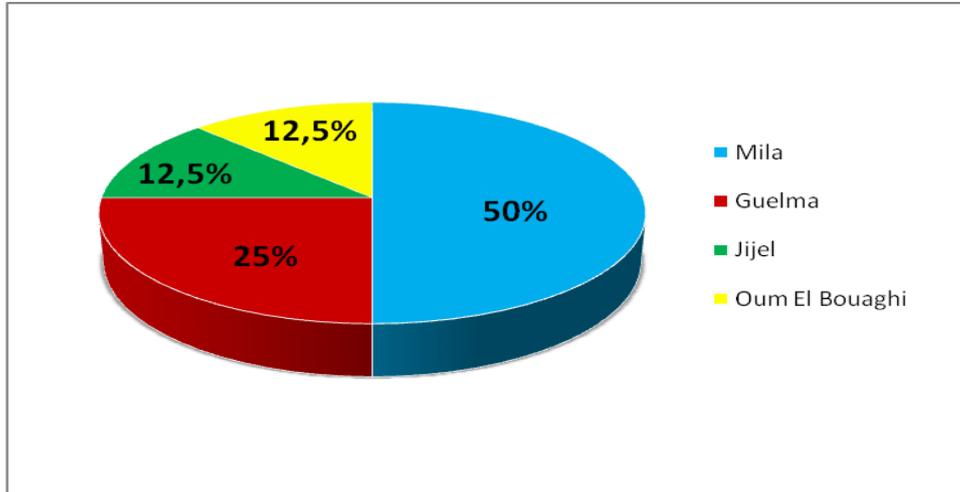
### 1.4. Répartition selon l'année de consultation



**Figure 34 :** Courbe de répartition selon l'année de consultation.

Le nombre annuel de diagnostic de l’AHAI, est beaucoup plus important durant l’année 2013 avec 5 patients soit 41,67% des cas, suivi par l’année 2014 avec 3 patients soit 25% des cas.

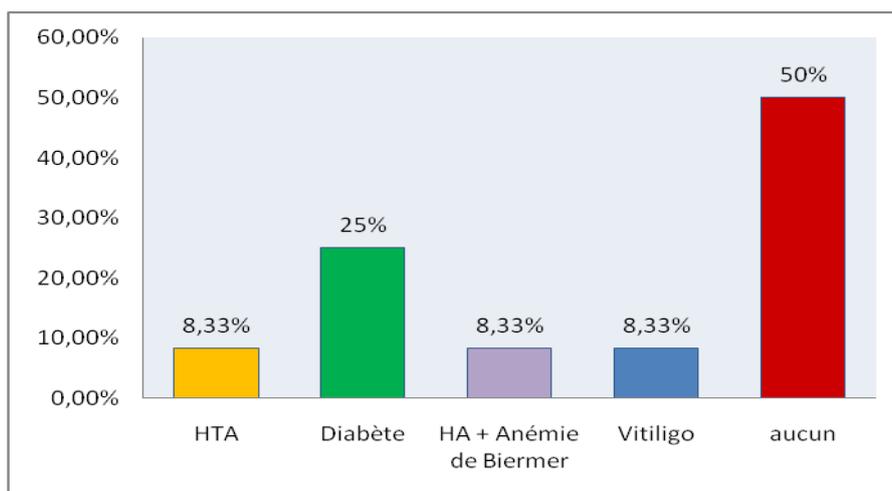
### 1.5. Répartition des patients selon la résidence



**Figure 35 :** Répartition des patients selon la wilaya de résidence

Dans notre étude, la wilaya de résidence n’été précisée que pour 8 patients, La répartition selon l’origine a révélé que Mila représente la Wilaya la plus répondue avec 4 cas suivi par Guelma avec 2 cas, arrive en dernier lieu Jijel et Oum El Bouaghi avec un seul cas.

### 1.6. Répartition selon les antécédents



**Figure 36 :** Répartition des patients selon l’antécédent personnel.

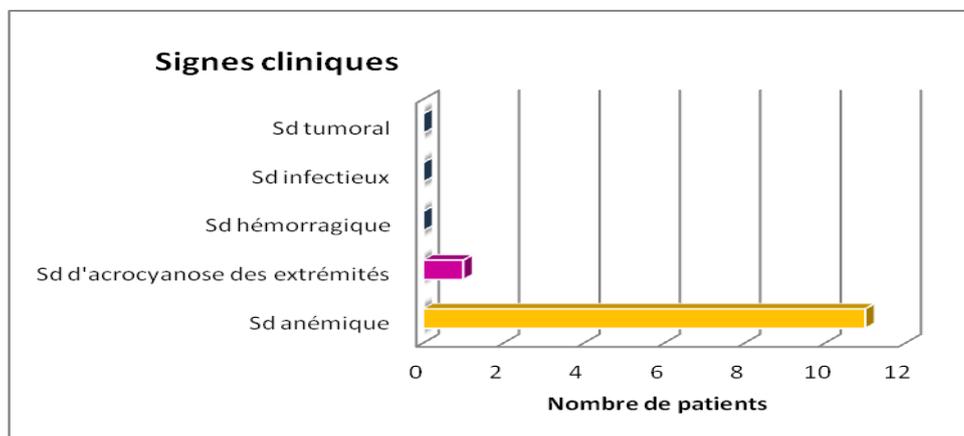
Parmi 12 patients ; 6 cas ne possédant aucun antécédent, alors que la maladie la plus fréquents est le Diabète chez 3 patients.

## 2. Profil clinique

### 2.1. Répartition selon l'examen clinique initial (circonstance de découverte)

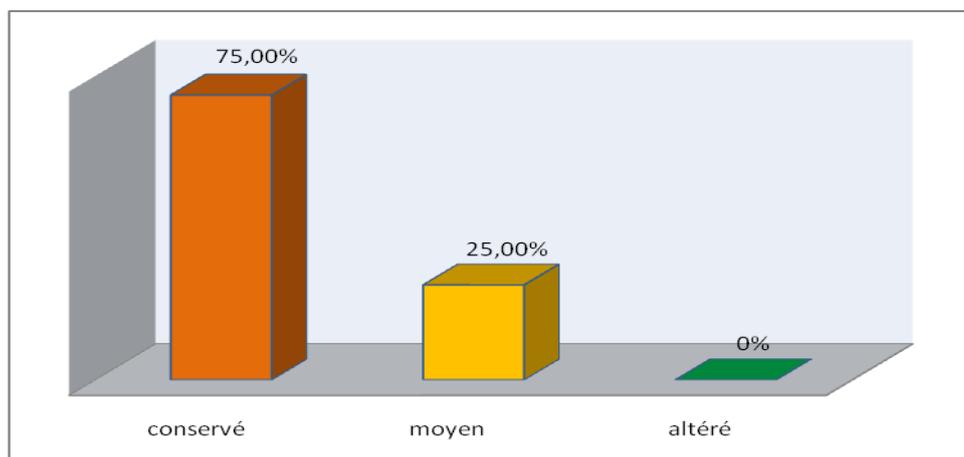
Donc dans notre étude on 'à 11 cas de l'AHAI à auto-anticorps chauds et un seul cas de la maladie des agglutinines froides. Pour l'ensemble des patients, les circonstances de découverte sot les suivants :

- Le syndrome anémique dans 91,66% des cas (n= 11)
  - Avec pâleur cutanéomuqueuse chez 3 cas,
  - Avec pâleur cutanéomuqueuse + le sub ictère 1 cas,
  - Avec dyspnée d'effort avec tachycardie 1 cas.
- le syndrome d'acrocyanose des extrémités dans 8.33% des cas (n=1)
- Le syndrome hémorragique, infectieux et tumoral n'a été retrouvé chez aucun patient.



**Figure 37** : Répartition selon les signes cliniques

### 2.2. Répartition selon l'état général



**Figure 38** : Répartition selon l'état général

L'état général est conservée chez 9 (75%) patients, moyen chez 3 (25%) patients.

## 3. Profil biologique

### 3.1. Formule Numération sanguine (FNS)

Dans notre série d'étude, l'analyse de Numération formulaire sanguine a été réalisée chez tous les patients (12 cas), et nous avons étudié les paramètres suivants :

#### 3.1.1 Hémoglobine (Hb)

**Tableau 09** : Répartition selon le taux d'hémoglobine.

Intervalle	Effective	Pourcentage
HB<12/13g/dl	12	100%
13g/dl≤HB<17g/dl	0	0%
HB≥17g/dl	0	0%

#### 3.1.2 Plaquettes (PLQ)

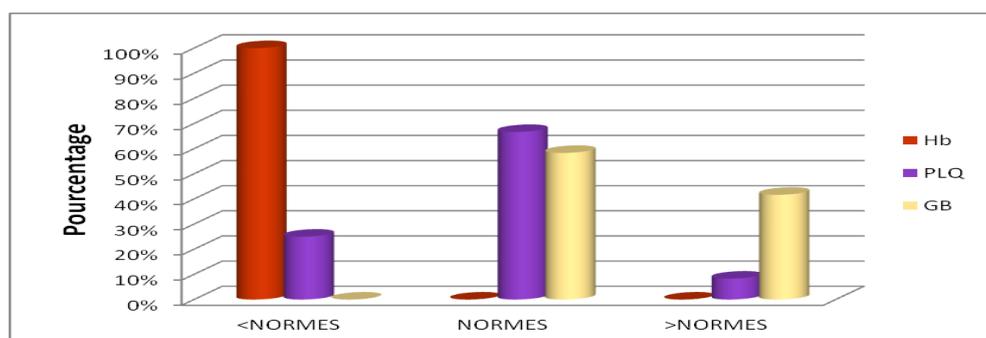
**Tableau 10** : Répartition selon le taux des plaquettes.

Intervalle	Effective	Pourcentage
PLQ<150000el/mm <sup>3</sup>	3	25%
150000el/mm <sup>3</sup> ≤PLQ<400000el/mm <sup>3</sup>	8	66.66%
PLQ≥400000el/mm <sup>3</sup>	1	8.33%

#### 3.1.3 Globules blanc (GB)

**Tableau 11** : Répartition selon les GB.

Intervalle	Effectif	Pourcentage
GB<4000el/mm <sup>3</sup>	0	0%
4000 el/mm <sup>3</sup> ≤GB<10000el/mm <sup>3</sup>	7	58.33%
GB≥10000el/mm <sup>3</sup>	5	41.66%



**Figure 39** : Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients.

L'anémie ( Hb <13g/dl chez l'homme, Hb<12g/dl chez la femme) est retrouvée chez 12 patients soit 100% des cas, avec un taux moyen de l'hémoglobine  $7,56 \pm 0,95$ g/dl et des extrêmes allant de 3.7 à 10g/dl. Il s'agit d'une anémie sévère.

Une thrombopénie (PLQ <150000 el/mm<sup>3</sup>) est retrouvée chez 3 patients soit 25% des cas.

Une hyperleucocytose (GB  $\geq$ 10000 el/mm<sup>3</sup>) est trouvée chez 5 personnes soit 41.66% des cas.

### 3.1.4 Volume globulaire moyen (VGM)

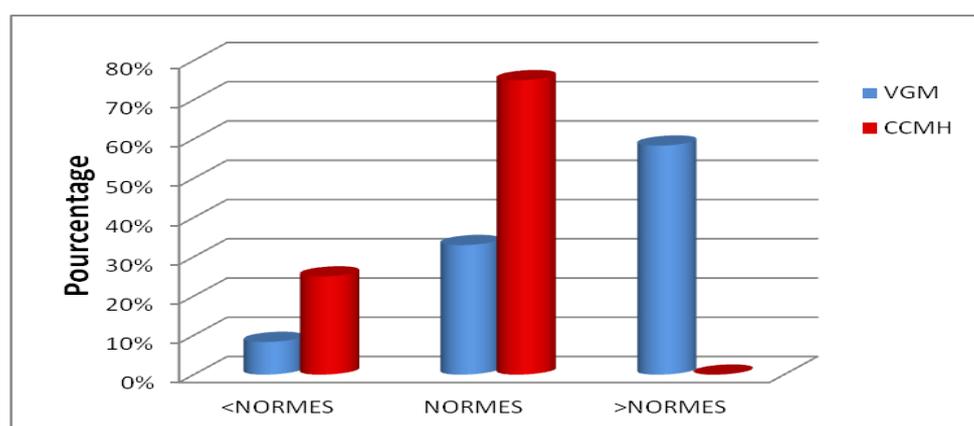
**Tableau 12** : Répartition selon les VGM.

Intervalle	Effectif	Pourcentage
VGM<80FL	1	8.33%
80FL≤VGM<100FL	4	33.33%
VGM≥100FL	7	58.33%

### 3.1.5. Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)

**Tableau 13** : Répartition selon les CCMH.

Intervalle	Effectif	Pourcentage
CCMH<33g/dl	3	25%
33g/dl ≤CCMH<37g/dl	9	75%
CCMH≥37g/dl	0	0%



**Figure 40** : Histogramme représentant les VGM et CCMH chez les patients.

On note que 33,33% des patients avaient une anémie normocytaire (n= 4), et 58,33% des patients avaient une anémie macrocytaire (n=7) avec un VGM>100FL, le VGM moyen des globules rouge était de  $100,57 \pm 7,30$ FL avec des extrêmes de 76,4 à 119,7FL. Il s'agit d'une anémie discrètement macrocytaire à cause du nombre élevé de réticulocytes.

La concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine (CCMH) était normale chez 9 patients, soit 75% des cas avec un moyen de  $36,32 \pm 5,52\text{g/dl}$ . Il s'agit d'une anémie normochrome.

### 3.2. Numération des réticulocytes (Rétic)

Les réticulocytes sont des hématies immatures issues de la moelle osseuse, qui persistent dans le sang pendant un à deux jours avant de devenir des hématies.

La numération des réticulocytes est un paramètre capital pour apprécier le bon fonctionnement de l'érythropoïèse. Elle est principalement indiquée pour préciser le mécanisme central ou périphérique d'une anémie normocytaire ou macrocytaire.

Dans notre série d'étude, la numération des réticulocytes a été réalisée chez 7 cas.

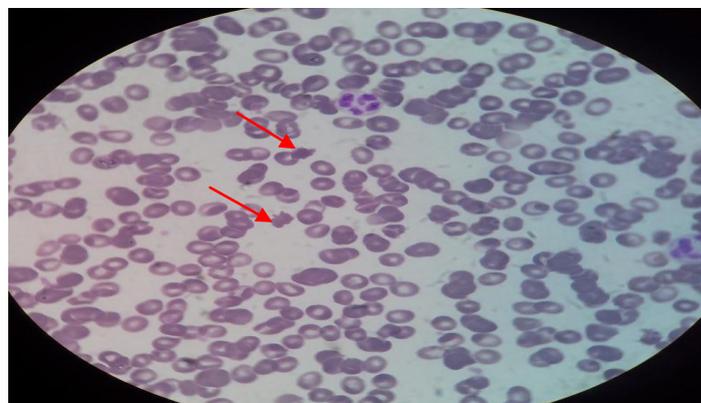
**Tableau 14 :** Répartition selon les Rétic

Rétic	Effectif	Pourcentage
$>120\ 000\ \text{el/mm}^3$	6	85,71%
$<120\ 000\ \text{el/mm}^3$	1	14,29%

L'hyper-réticulocytose ( $> 120\ 000\ \text{el/mm}^3$ ) est observée chez 6 patients soit 85.71 % des cas, ce qui signifie que l'anémie est régénérative.

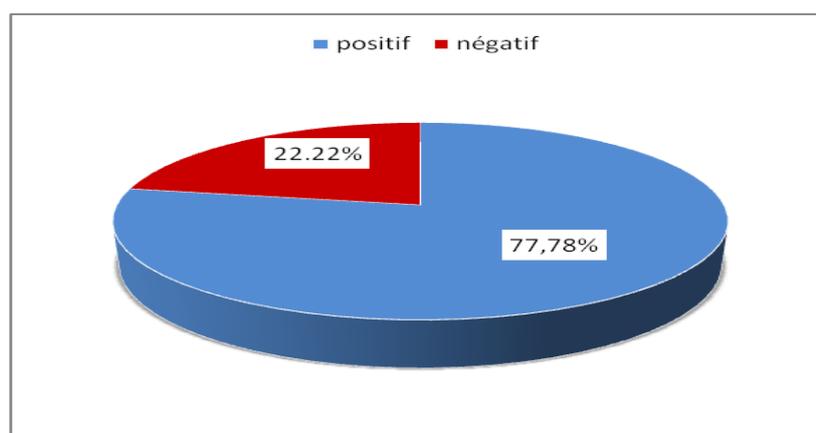
### 3.3. Frottis sanguine :

L'étude du frottis sanguin, réalisé dans 41,66% des cas (n= 5) avait montré des anomalies de taille : anisocytes (hématies de tailles différentes) et de forme : poiklocytes (hématies de formes très variées), schisocytes (hématies fragmentées), sphérocytes (hématies ayant perdu leur centre clair parce qu'elles sont sphériques).



**Figure 41 :** Observation microscopique (G X100) d'un frotti sanguin montre des schisocytes (Salle de cytologie de service d'hématologie de l'HMRUC).

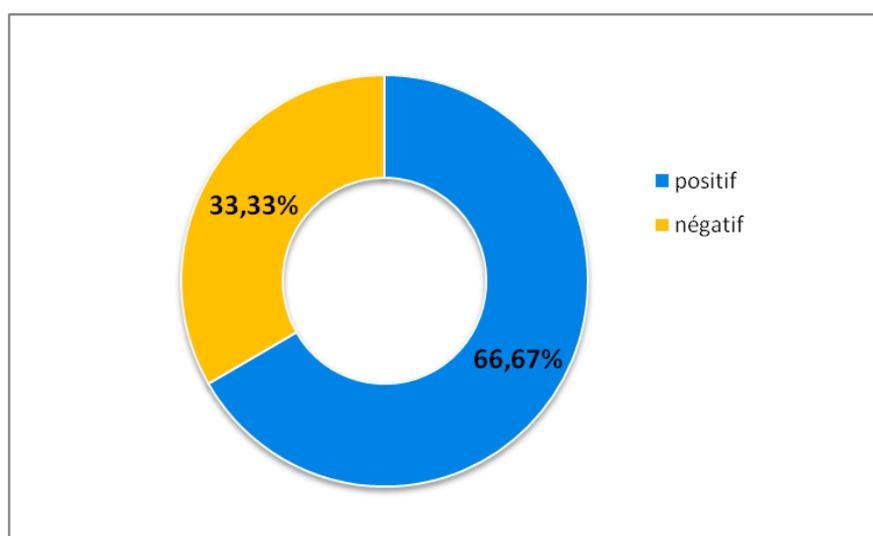
## 3.4. Répartition selon le rhésus



**Figure 42 :** Répartition selon le rhésus

Nous pouvons voir d'après le secteur ci-dessus que la majorité des patients 7 (77,78%) présentaient un rhésus positif, seulement 2 (22,22%) patients rhésus négatif.

## 3.5. Teste de Coombs Directe (TCD)



**Figure 43 :** Teste de Coombs Directe (TCD)

On not que 66,67% des patients (n=8) présentaient un TCD positif, et (33, 33%) patients (n=4) présentaient un TCD négatif.

## 4. profil biochimique

### 4.1. Marqueurs d'hémolyse.

#### 4.1.1. Bilirubine totale (BRBT)

La bilirubine est un pigment jaune issu de la destruction de l'hémoglobine. Lorsqu'on est en présence d'une anémie par hémolyse, le taux de bilirubine peut être augmenté.

**Tableau 15 : Répartition selon BRBT**

BRBT	effectif	Moyenne	Extrêmes
BRBT Témoin (1-13mg/l)	1	/	/
BRBT > 13 mg/l	7	72,31±14,13	16 à 274mg/ml

Le BRBT été mesuré chez 8 patients, sachant que 87,5% des cas (n=7) avec un taux de BRBT augmenter et un seul cas soit 12,5% a un taux de BRBT normal.

### 4.1.2. Haptoglobine

L'haptoglobine est une protéine synthétisé par le foie et se lie à l'hémoglobine elle permet de suspecter un phénomène d'hémolyse intra-vasculaire quand elle diminue.

**Tableau 16 : Répartition selon l'Haptoglobine**

Haptoglobine	effectif	Moyenne	Extrêmes
Témoin (0,3-2g/l)	/	/	/
Haptoglobine <0,3g/l	2	0,03	0,01-0,05g/l

L'haptoglobine été mesuré chez 2 patients, les deux cas avec un taux de l'haptoglobine diminuer.

### 4.1.3. Lactate déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme qui est retrouvée dans presque tous les tissus mais seule une petite quantité de LDH est habituellement trouvée dans le sang. Elle reste généralement à l'intérieur des cellules des tissus. Cependant, quand les cellules sont abîmées ou détruites, elles libèrent leur LDH dans le torrent circulatoire sanguin, provoquant ainsi une augmentation de la concentration sanguine de LDH.

La LDH peut être aussi occasionnellement utilisée pour aider à identifier une anémie hémolytique (anémie causé par la destruction des globules rouges).

**Tableau 17 : Répartition selon LDH.**

LDH	effectif	Moyenne	Extrêmes
Témoin (120-222 u/l)	2	188	166-210u/l
LDH > 222u/l	9	1014,36 ± 598,03	248-3296u/l

Dans notre étude, l'LDH est réaliser chez 11 patient, et selon le tableau on remarque que le nombre des patients ayant un taux d'LDH supérieur aux normes est trop élevé 9cas (soit 81,82%).

## 4.2. Bilan hépatique

**Tableau 18 :** Répartition selon le taux de TGO/TGP.

Fonction hépatique	5U/l ≤ TGO/TGP ≤ 45U/l	>45U/L
TGO	6	4
TGP	6	4

Le dosage de TGO et TGP s'est effectué sur 10 patients les résultats montrent que 6 patients soit 60% des cas ont des valeurs normales et 4 patients soit 40% des cas ont une cytolysé hépatique.

Avec une moyenne de  $42,9 \pm 17,82$  U/L pour le TGO et des extrêmes de 16 à 99 U/L. La moyenne de TGP est de  $29,20 \pm 13,88$  U/L et des extrêmes allant de 7 à 66 U/L.

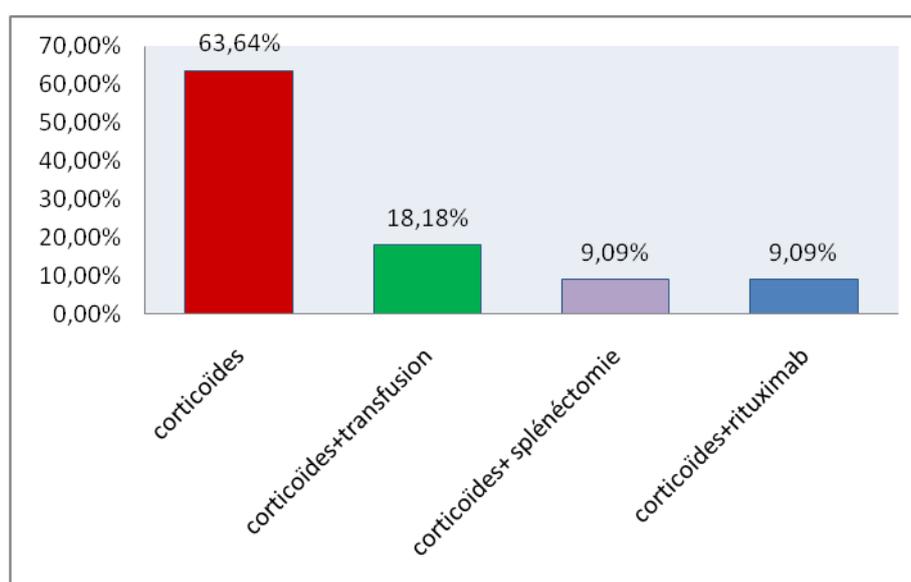
## 4.3. Bilan rénal.

**Tableau 19 :** Répartition selon la créatinine

Créat	5mg/l ≤ Créat ≤ 12mg/l	>12
Effectif	8	2

Le dosage de la créatinine s'est effectué chez 10 patients, 8 patients ont un taux de créatinine normale soit 80% des cas sauf 2 patients ont un dysfonctionnement rénal soit 20% des cas. Avec une moyenne de  $9,67 \pm 2,17$  mg/l et des extrêmes allant de 6,7 à 15,8 mg/l.

## 5. Prise en charge thérapeutique



**Figure 44 :** Répartition selon le traitement

- Les différentes modalités utilisées dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de l'AHAI à auto-anticorps chauds (11 patients) sont présentées dans la figure ci dessus.
- Une corticothérapie isolée a été utilisée pour 7 patients, soit 63,64 % des cas.
- Le recours à une corticothérapie associée à une ou plusieurs transfusions de culots érythrocytaires a été nécessaire pour 2 patients, soit 18,18 %.
- le rituximab a été utilisé pour 1 seul patient, soit 9,09 %
- la splénectomie a été réalisée chez 1 seul patient, soit 9,09%.
- Concernant la maladie des agglutinines froides (1 patient) une prévention est capitale pour le patient (prévention contre toute exposition au froid).

### Discussion :

Les données rapportées peuvent ne pas refléter la situation dans la population générale.

En effet l'effectif réel de PTI et AHAI pendant notre période d'étude pourrait être sous-estimé.

Malgré ces limites, cette étude a permis d'apprécier les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et cytologiques de PTI et AHAI durant la période de l'étude. Et la fréquence des anomalies de ces caractéristiques à été comparée aux données de la littérature qui suggèrent une prévalence proche des principales études concernant les cytopénies.

Dans notre étude le PTI est la plus fréquente des cytopénies 79,33% (47cas) suivi par l'AHAI par 20,34% (12 cas) et aucun cas de NAI et SE. Il est de même dans la littérature dont : L'incidence de l'AHAI est plus faible que celle du PTAI (**Rochant, 2001**), Les NAI sont beaucoup plus rares (**Lamy, 2001**). Le SE est une affection rare, 5 à 10 fois plus rare que les AHAI et le PTI (**Costallat et al, 2011**).

Concernant la répartition de notre population d'étude de PTI selon le sexe (service d'hématologie de HMRUC), nous avons constaté une légère prédominance masculine avec un taux de 55,32% contre 44,58% des cas féminines, avec une sex-ratio (F/H) 0,81, ces résultats en accord avec deux études populationnelles réalisées au Royaume-Uni et en France sont caractérisés par une prédominance masculine (**Schoonen et al., 2009**) et (**Moulis et al., 2014**). Par contre plusieurs études de la littérature indiquent que la prédominance est souvent féminine comme celle réalisées au CHU de Fès et l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès respectivement avec un sexe ratio F/H de 1.7. (**Kouhen, 2013**) et (**Berrada, 2017**) Et celle d'une autre étude réalisée au CHU de Rabat portant sur 32 patients, retrouvant un sexe ratio (F/H) de 1,6 (**Benabdejlil, 2009**). Cela pourrait s'explique par le sexe le prédominant dans la population générale de la région d'étude. D'autre part nous avons noté une légère prédominance masculine avec un taux de 58,33% contre 41,67% des cas féminines chez les AHAI, avec une sex-ratio (F/H) 0,71. Par contre dans plusieurs études de la littérature, la prédominance est souvent féminine comme celle de (**Zulfiqar et al., 2016**), (**Genty et al., 2002**) et de (**Hachani et al., 2016**), Cela pourrait s'explique par la population étudiée qui est très limitée (12 cas).

En fonction de l'âge chez les PTI nous avons constatées que les sujets dont l'âge est plus de 60 ans ont été les plus touchés dans notre étude, ces résultats en accord avec les deux études populationnelles (**Schoonen et al., 2009**) et (**Moulis et al., 2014**) avaient la puissance statistique suffisante pour démontrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie avec un pic modéré chez les enfants entre 1 et 5 ans et un pic majeur après 60 ans, par contre dans les séries de (**Berrada, 2017**) et (**Benabdejlil, 2009**) et (**Olagui smith, 2004**) Les sujets dont l'âge entre 40 et 60 ans ont été les plus touchés. L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic a été de  $52,04 \pm 5,78$  ans. Il est de même dans la littérature (**Frederiksen et al Schmidt., 1999**).

D'autre part, nous avons trouvé chez les AHAI la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de  $46,92 \pm 10,16$  ans avec des extrêmes de 20 et 78 ans.

Nos résultats rapprochent de l'étude fait en Tunisie par (**Hachani et al., 2016**) qui ont trouvé que La moyenne d'âge de 52 ans avec des extrêmes de 19 et 87 ans.

En France la moyenne d'âge est de 68,27 ans avec des extrêmes de 26 et 92 ans selon l'étude qui fait par (**Zulfiqar et al., 2016**).

Concernant le profil clinique et les circonstances de découvertes de la PTI, dans notre étude, Le principal mode de révélation de la maladie était le syndrome hémorragique retrouvé chez 24 patients soit 51,06%. Dans la littérature la fréquence du syndrome hémorragique au diagnostic varie vaguement entre 28% et 84% (**Grimaldi et al., 2015 ; Arnold et al., 2017 ; Choi et Chong, 2011**). Ils notés que Le purpura cutané (purpura pétéchial et échymotique) était le signe hémorragique le plus fréquent comme ce qui est décrits dans littérature (**Godeau et Bierling, 2008 ; Francesso, 2003**). Concernant les AHAI notre série comportait 11 cas d'AHAI à anticorps « chauds » et un seul cas de maladie des agglutinines froides. Cette répartition est concordante avec les données de la littérature (**Sokol et Hewitt, 1986 ; Hashimoto, 1998**). Le mode de révélation est dominé par le syndrome anémique dans notre série, avec 91,66 % des cas, La dominance de syndrome anémique est observée aussi dans la série de (**Zulfiqar et al., 2016**) et de (**Genty et al., 2002**) avec 63,4 % et 87 % des cas respectivement.

Dans notre étude le profil biologique montré une anémie hypochrome microcytaire chez 19 cas (40,42%) de PTI. Cette dernière serait plus en rapport avec l'ancienneté du saignement ayant engendré une carence martiale. Ce résultat en accord avec l'étude de (**Benabdejlil, 2009**) avec une anémie hypochrome microcytaire dans 45% des cas. Concernant les variations leucocytaires une hyperleucocytose à été observée dans notre étude chez 14 patients soit 29,79% des cas. Il a été retrouvé chez 19 patients soit 59% des cas

à prédominance polynucléaires neutrophiles dans la série de **(Benabdejlil, 2009)**. Dans la littérature nous savons qu'une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile peut-être quelque fois observée dans cette pathologie **(Bierling, 1992)**.

Tous nos patients (100%) ont présenté une thrombopénie, le taux de plaquette était compris entre 2000 el/ mm<sup>3</sup> (valeur min) et 87000 el/mm<sup>3</sup> (valeur max).

La valeur médiane de la thrombopénie au diagnostic est de 22000 el/mm<sup>3</sup>. Nos résultats sont très proche des résultats obtenu par **(Jaouhari., 2018)** qu'il a trouvé 2000 el/mm<sup>3</sup> (valeur min) et 65000 el/mm<sup>3</sup> (valeur max) et 12000 valeur médiane et les résultats de **(Benabdejlil, 2009)** qu'il a trouvé 2000 el/mm<sup>3</sup> (valeur min) et 82000 el/mm<sup>3</sup> (valeur max) et 9000 valeur médiane. 24 cas ont présenté un syndrome hémorragique, 83.33% d'eux ont une thrombopénie < à 30000 el/mm<sup>3</sup>. Nos résultats sont rapprochent de l'étude de **(Berrada, 2017)** qui trouve que Tous leur patients ont présenté un syndrome hémorragique dont 86.6% avaient un taux de plaquettes inférieur à 30000 el/mm<sup>3</sup>. Ce seuil de 30000 el/mm<sup>3</sup> est communément considéré comme le seuil minimal à atteindre pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique **(Rodeghiero et al., 2009)**.

Malgré les différentes recommandations qui réservent de plus en plus les études de la moelle à des indications précises, le myélogramme est resté pour nous un examen de référence pour affirmer l'origine périphérique de la thrombopénie **(Neunet et al 2011)**, il a été réalisé chez 39 de nos patients PTI. Les résultats ont montré dans tout les cas une moelle de richesse normale ou augmentée en mégacaryocytes ce qui est en faveur de l'origine périphérique de la thrombopénie. Dans la série de **(Jubelirer et Harpold, 2002)** le myélogramme était normal dans 95 % des cas et dans 100 % des cas dans les séries de **(Benabdejlil, 2009)** et **(Berrada, 2017)**. Il faut cependant reconnaître que la ponction sternale reste un examen invasif et traumatisant pour le malade. De ce fait et sur la base des recommandations de la littérature, il serait raisonnable de penser à réserver dorénavant cet examen à des indications particulières, mais à condition d'avoir des hématologistes avertis et entraînés à l'interprétation du frottis sanguin périphérique. Il ne faut cependant jamais hésiter à réaliser une ponction de la moelle à chaque fois qu'il y a une atypie ou un doute diagnostique même minime.

Chez les AHAI l'anémie est retrouvée chez 12 patients soit 100% des cas, avec un taux moyen de l'hémoglobine  $7,56 \pm 0,95$ g/dl et des extrêmes allant de 3.7 à 10g/dl. Dans la série de **(Zulfiqar et al., 2016)** le taux moyen de l'hémoglobine est 8,5g/dl et des extrêmes allant de 5,8 à 12,6 g/dl et la série de **(Genty et al., 2002)** le taux moyen de l'hémoglobine est 6,3 g/dl et des extrêmes sont de 2,7 à 10,2 g/dl.

Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire ou discrètement macrocytaire régénérative (Rétic  $> 120\ 000\text{el}/\text{mm}^3$ ) observée dans 85.71 % des cas. Elle de même dans la littérature (**Liesveld et al., 1987**).

D'autre part l'étude du frottis sanguin chez les AHAI montré des anomalies de taille : anisocytes et de forme : poiklocytes, schisocytes, sphérocytes. Ce résultat accord avec (**Zulfiqar et al., 2016**).

Dans la littérature la présence de sphérocytes, témoigne une phagocytose incomplète de fragments de la membrane des hématies par les macrophages spléniques, la présence d'une anisocytose est liée à l'hyper-réticulocytose (souvent  $> 150\ 000/\text{mm}^3$ ) (**Becheur et al, 2015**).

Un pic de fréquence de 66,67% des cas est observé dans le groupe A, suivi par le groupe O la fréquence de 22,22% des cas, et un seul cas pour le groupe B soit 11,11%.

La majorité des patients (77,78%) présentaient un rhésus positif, seulement (22,22%) patients rhésus négatif.

Dans une étude algérienne réalisée par (**Benabdallah et Bengouia, 2017**) trouvé que 75% des cas sont de groupe O et 15% des cas du groupe B. tous les patients (100%) présentaient un rhésus positif. Dans notre étude on not que (33, 33%) patients (n=4) présentaient un TCD négatif, Ce chiffre est en accord avec le fait bien établi que la sensibilité du test de Coombs n'atteint pas 100 % puisque les réactifs antiglobuliniques utilisés ne donnent des résultats positifs que lorsque la densité des anticorps fixés dépassent 500 molécules par cellule (**Michel L, 2008**).

L'étude de profil biochimique chez les PTI montre que 5 patients ont un dysfonctionnement rénal soit 12,82% des cas. dans la littérature la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë (**Ferrari et al., 2007**). Tous nos patients ont été traités par corticostéroïdes en 1ère intention, il est de même dans la série de (**Kouhen, 2013**) et de (**Berrada, 2017**) et dans la série de (**Jaouhari., 2018**).

Chez les AHAI les stigmates biologiques d'hémolyse restent principalement perturbés, a savoir une hyperbilirubinémie total et un taux de LDH élevé ont été retrouvés respectivement dans 7 et 9 cas, l'haptoglobine est diminué avec un taux moyen de 0,06 g/l, s'affirmant comme étant le marqueur le plus sensible, comme publié par (**Genty et al., 2002**).

La prise en charge thérapeutique est conforme aux données de la littérature, puisque la corticothérapie a été le premier traitement utilisé (« traitement d'attaque »), notamment dans les AHAI à anticorps chauds (**Zeerleder, 2010**). Ainsi, dans notre série, la corticothérapie a été utilisée pour 91,66 % des patients.

La splénectomie a été pratiquée pour 1 seul patient dans notre étude elle est de même dans la série de **(Zulfiqar et al., 2016)**.

Les AHAI à auto-anticorps froids répondent avec moins d'efficacité à la corticothérapie, comme le démontre l'étude de **(Genty et al., 2002)**. Dans notre étude, les mesures d'évitement au froid ont été préférées pour permettent d'éviter les poussées d'hémolyse intra vasculaire.

# **Conclusion et perspectives**

### Conclusion et perspectives

Les cytopénies périphériques auto-immunes sont rares et difficile à traiter, aussi peuvent constituer un motif d'admission en réanimation ou une comorbidité importante nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide, et très différentes d'un groupe à l'autre.

Le PTI est une pathologie qui touche les 2 sexes avec une prédominance masculine, Il touche tous les âges avec un pic majeur après 60 ans. Sa principale manifestation clinique est le saignement cutanéomuqueux les hémorragies sévères sont rares mais dès lors relever né cécité la prise en charge en réanimation, son diagnostic repose sur la numération plaquettaire, la ponction de la moelle qui permet de reconnaître l'origine périphérique de la thrombopénie et l'élimination de toutes les autres étiologies de ce tableau clinico-biologique. Bien que la physiopathologie du PTI soit assez bien connue, les facteurs déclenchant exacts du PTI n'ont toujours pas été clairement définis et un lien de cause à effet ne peut être déterminé.

Dans L'AHAI l'âge était de  $46,92 \pm 10,16$  ans avec des extrêmes de 20 et 78 ans avec une légère prédominance masculine. Sa principale manifestation clinique est le syndrome anémique. Le diagnostic repose sur une interprétation simple mais rigoureuse des paramètres immuno-hématologiques. Les transfusions dans l'AHAI peuvent sauver la vie et Les corticoïdes constituent le traitement de première intention dans les deux types PTI et AHAI.

Ce travail à permis de noter un certains nombre de points :

- La nécessité de mettre au point un registre hospitalier des cytopénies en attendant un registre régional ou national.
- Procéder a l'informatisation des dossiers cliniques des patients.

Et nous voyons comme perspectives :

- l'élargissement de la taille de l'échantillon.
- la nécessité de multiplier les travaux de recherches sur chaque type de cytopénies appart. À l'échelle nationale, qui aboutira à l'élaboration d'un référentiel Algérien, permettant d'unifier nos protocoles thérapeutiques, ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge de nos malades.

# **Références bibliographique**

### Références bibliographique

1. **Alekshun TJ et Sokol L, (2007).** Diseases of large granular lymphocytes. *Cancer Control*, 14:141–50.
2. **Arndt PA et Garratty G, (2005).** The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol*, 42:137-44.
3. **Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C et al, (2007).** Systematic review : efficacy and safty of rituximab for adults with idiopathic purpura. *Ann Intern Med*, 146 :25-33.
4. **Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N et al, (2017).** Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood advances*, 1(25): p. 2414-2420.
5. **Askenasy N, Kaminitz A et Yarkoni S, (2008).** Mechanisms of T regulatory cell function. *Autoimmun Rev*, 7:370–5.
6. **Aster R et Bougie D, (2007).** Drug-induced immune thrombocytopenia. *N engl j med*, 357, 580-587.
7. **Audia S, Lorcerie B, Godeau B et Bonnotte B, (2011).** Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *Revue de médecine interne*, 32, 6, 350-357.
8. **Balint GP et Balint PV, 2004.** Felty’s syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:631–45.
9. **Becheur M, Bouslama B, Slama H et Toumia N,( 2015).** anemies hemolytiques auto immune de l’enfant. *Transfusion Clinique et Biologique*, 22 : 291-298.
10. **Benabdallah F et Bengouia H, (2017).** Les anémies hémolytiques auto-immunes chez l’enfant étude rétrospective à propos de quatre cas. *Docteur en médecine, Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen- Algérie*, 38p.
11. **Benabdejlil Y, (2009).** Le purpura thrombopenique immunologique (PTI): Revue de la littérature et aspects diagnostiques a propos de 32 cas chez l'adulte. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*,p. 1 - 157.
12. **Berrada A, (2017).** Purpura thrombopénique immunologique : aspects thérapeutiques et évolutifs : Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès a propos de 30 cas. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès*, p. 1 - 160.
13. **Bierling P et Godeau B, (2004).** Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura : 22 years on. *Vox Sang*, 86 :8-14.

14. **Bierling Ph, (1992).** Purpura thrombopénique immunologique. Dreffus B, ed l'hématologie Flammarion médecines/sciences, 1178/96.
15. **Bonnotte B, (2009).** Physiopathologie du purpura thrombopénique idiopathique. Revue de médecine interne, 30, 9s1, 2-5.
16. **Bux J et Chapman J, (1997).** Report on the second international granulocyte serology workshop. Transfusion, 37:977–83.
17. **Bux J, (2008).** Human neutrophil alloantigens. Vox Sang, 94:277-85.
18. **Bux J, Kober B, Kiefel V et Mueller-Eckhardt C, (1993).** Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens. Transfus Med, 3:157–62.
19. **Capsoni F, Sarzi-Puttini P et Zanella A, (2005).** Primary and secondary autoimmune neutropenia. Arthritis Res Ther, 7:208-14.
20. **Cham B, Bonilla MA et Winkelstein J, (2002).** Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. Semin Hematol, 39:107–12.
21. **Choi P et Chong BH, (2011).** Outcomes in primary immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective audit on a single tertiary referral centre. Pathology, 43: p. S61-S62.
22. **Cines D et Bussel JB, (2005).** How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 106:2244–51.
23. **Cines DB et Blanchette VS, (2002).** Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 346:995–1008.
24. **Cines DB et Blanchette VS, (2007).** Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995–1008..
25. **Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Jousse- Joulin S, Marhadour T, Ugo V, Berthou C et al, (2013).** Long-term remission of T-cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis after rituximab therapy. Blood, 122:1583-6.
26. **Costallat GL, Appenzeller S et Costallat LT, (2011).** Evans syndrome and systemic lupus erythematosus : clinical presentation and outcome. Joint Bone Spine 2011 Sep 22. In press.
27. **Coujard R, Poirer J, et Racadot J, (1980).** Précis D'histologie Humaine. Québec: Les presses de l'université Laval. page 386.
28. **Delmas Y et al, (2005).** Le CD154 plaquettaire: une nouvelle interface dans l'hémostase et la réaction inflammatoire. M/S: Médecine Sciences, 21, 10, 825- 831.

29. **Donadieu J et Fenneteau O, (2005)**. Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-010-A-07.
30. **Drouet F et Lagrange JL, (2010)**. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: la moelle osseuse. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4), 392-404.
31. **Duthilleul P, (2010)**. Cours « Physiologie de l'hématopoïèse », Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de valenciennes.
32. **Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R et Liu C, (1951)**. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *Arch Intern Med*, 87:48–65.
33. **Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P et al, (2007)**. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody feature (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*, 109:2815-22.
34. **Fliedner TM, Graessle D et al, (2002)**. "Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure." *Cancer Biother Radiopharm* 17(4): 405-26.
35. **Francesco R, (2003)**. ITP an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica/ Journal of Haematology*, vol 88(10).
36. **Frederiksen H et Schmidt K, (1999)**. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*, 94, 3, 909-913.
37. **Fung YL, Minchinton RM et Fraser JF, (2011)**. Neutrophil antibody diagnostics and screening: review of the classical versus the emerging. *Vox Sang*, 101:282-90.
38. **Gehre BC et Friedberg RC, (2002)**. Autoimmune haemolytic anemia. *Am J Hematol*, 69 : 258- 71..
39. **Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A et al, (2002)**. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults; retrospective analysis of 83 cases .*Revue med interne*, 23(11) ; 901-9.
40. **George JN et al, (1998)**. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med*, 129, 886-890.
41. **Gerd R, Bumester A, Pezzutto et al, (2000)**. Atlas de poche D'immunologie. Médecine/ science. N° d'éditeur 10532 - N° d'imprimeur 50824 - Dépôt légal novembre 2000.

42. **Gheffour A, (2014).** Evaluation des explorations hématologiques dans le service de pédiatrie et aux UMCp de l'EHS (mère-enfant) de Tlemcen. Docteur en pharmacie, Université abou bekr belkaïd faculte de medecine, Tlemcen, 127p.
43. **Godeau B et Stasi R, (2014).** Is B-cell depletion still a good strategy for treating immune thrombocytopenia . *Presse Med*, 43(4Pt2) :e79-85.
44. **Godeau B et Varet B, (2010).** Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto immunes. John libbey eurotext.
45. **Godeau B, Aladjidi N et Pérel Y, (2017).** Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), 1-74.
46. **Godeau B, Provan D et Bussel J, (2007).** Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol*, 14:535-56.
47. **Godeau B. et Varet B, (2010).** Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext.
48. **Grimaldi L, Nordon C, Sacré K, Costedoat-Chalumeau N, Viallard J, Adoue D, et al, (2015).** Caractéristiques et devenir du purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué chez l'adulte: résultats d'une étude de cohorte observationnelle et prospective. *Revue de Médecine Interne*, 36: p. A97-A98.
49. **Hachani A, Mzabi A, Achour B, Atig A, Rezgui A, Regaig H, Ghannouchi N, Ben Fredj F, Bahri F et Kechrid Laouani C, (2016).** Anémie hémolytique auto-immune : étude rétrospective à propos de 90 cas. *Revue de médecine interne 37S* (2016) A89–A200.
50. **Hafdaoui M, (2018).** Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant : a propos de 57 cas docteur en médecine. universite mohammed v de rabat, 218p.
51. **Hall AM, Ward FJ, Vickers MA, Stott LM et al, (2002).** Interleukin-10-mediated regulatory T-cell responses to epitopes on a human red blood cell autoantigen. *Blood*, 100: 4529-36.
52. **Hashimoto C, (1998).** Autoimmune hemolytic anemia. *Clin Rev Allergy Immunol*, 16:285–95.
53. **Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW et al, (2004).** Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and paraapoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 103:500–6.

54. **Jaouhari Y, (2018).** Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne. Doctorat en médecine, faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech, 199 p.
55. **Jiang AF et Lalezari P, (1975).** Micro-technique for detection of leukocyte agglutinins. *J Immunol Methods*, 7:103–8.
56. **Jobin F, (1995).** L'hémostase. Les Presses de l'Université Laval, 237-247.
57. **Johnson ST, Fueger JT et Gottaschall JL, (2007).** One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia- a new paradigm. *Transfusion*, 47:697-702.
58. **Jubelirer SJ et Harpold R, (2002).** The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 8(1): p. 73-76.
59. **Keskes L, (2006).** Le tissu sanguin in histologie générale, université de sfax, institut supérieur de biotechnologie BASE-IBM, paris.
60. **Khellaf M, (2009).** Traitement des thrombopénies par les agonistes du récepteur de la TPO: actualités et perspectives. Congrès d'hématologie, 1-28.
61. **Khellaf M, (2010).** Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*, 31, 329–332.
62. **Khellaf M, Michel M, Bierling P et Godeau B, (2010).** Le Purpura Thrombopénique Immunologique. Encyclopédie Orphanet Grand Public.
63. **Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et George JN, (2004).** 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*, 10:2623–34.
64. **Kouhen N, (2013).** le purpura thrombopénique immunologique: Étude rétrospective à propos de 61 cas. Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès, p. 1 - 66.
65. **Kramer N, Perez HD et Goldstein IM, (1980).** An immunoglobulin inhibitor of polymorphonuclear leukocyte motility in a patient with recurrent infection. *N Engl J Med*, 303:1253-1258.
66. **Kuter DJ, (2007).** New thrombopoietic growth factors. *Blood*, 109, 4607-16.
67. **Lalezari P, Jiang AF, Yegen L et Santorineou M, (1975).** Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. *N Engl J Med*, 293:744-7.
68. **Lamy T et Loughran Jr, (1999).** TP. Current concepts: large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev*, 13:230–40.

69. **Lamy T, (2001).** Neutropénies auto-immunes. *Rev Prat*, 51:1552-7.
70. **Landgren O et al, (2006).** Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and white veterans. *Blood*. 108, 1111-1112.
71. **Libeman HA et Stasis R, (2007).** Secondary immune thrombocytopenic purpura *Curr Opin Hematol*, 14 :57-73.
72. **Liesveld JL, Rowe JM et Lichtman MA, (1987).** Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood*, 69: 820-826.
73. **Liu JH, Wei S, Lamy T, Epling-Burnette PK, Starkebaum G, Djeu JY et al, (2000).** Chronic neutropenia mediated by fas ligand. *Blood*, 95:3219–22.
74. **Mackay F et Schneider P, 2009.** Cracking the BAFF code. *Nature Immunology*, 9, 491-502.
75. **Maëlle M, (2011).** Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques. *Sciences pharmaceutiques. Université Nancy henry poincare.* 134p.
76. **Maheshwari A, Christensen RD et Calhoun DA, (2002).** Immune-mediated neutropenia in the neonate. *Acta Paediatr*, 438:98-103.
77. **Maia MH, Peixoto Rde L, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa Pdo S et al, (2009).** Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol*, 70:179–83.
78. **Mansouri H et Remache I, (2015).** Epidémiologie de la leucémie en Algérie durant l'année 2014, Mémoire de Master, université 8 mai 1945 Guelma, 87p.
79. **Martina J, Audraina M, Durantb C, Rimberta M, Fromonta P et Hamidoub M, (2011).** Neutropénies auto-immunes. *La Revue de médecine interne* 32 : 26-32.
80. **Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L et al, (2007).** Therapy With high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura : a GIMEMA experience. *Blood*, 109 :1401-7.
81. **McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J et Pistillo J, (2004).** Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*, 103:1364–9.

82. **Michel G, Quartier P, Pondaré C, Monpoux F, Leblanc T, Nelken B, Lutz P, Blouin P, Yacouben K, Robert A et al, (2006).** Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques 514 aiguës et chroniques de l'enfant / Archives de pédiatrie, 13 : 511–521.
83. **Michel L, (2008).** Anémies hémolytiques auto-immunes. Hématologie, 14 (6): 432-41.
84. **Michel M, (2008).** Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et syndrome d'Evans de l'adulte. Rev Med Interne, 29:105–14.
85. **Michel M, (2009).** Anémies hémolytiques auto-immunes. 13-006-D-20.
86. **Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L et al, (2009).** The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. Blood, 114:3167–72.
87. **Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O et al, (2004).** Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore), 83:254–63.
88. **Michel M, Godeau B, Aladjidi N et Pérel Y, (2017).** Protocole national de diagnostic et de soins. Anémie Hémolytique Auto-Immune.
89. **Miyara M, et Sakaguchi S, (2007).** Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. Trends Mol Med, 13:108–16.
90. **Molagui smith M, (2004).** Analyse rétrospective de 84 cas de patients atteints de purpura thrombopénique auto immun.
91. **Motta M, Cavazza A, Micliori C et al, (2003).** Autoimmune haemolytic anaemia in a newborn infant. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition, 88 : F 341
92. **Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M et Sailer L, (2014).** Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nation wide population based study in France. Blood, 124:3308–15.
93. **Moulis G, Sailer L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H. Adoute D, (2014).** Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia : an adjusted comparison of mortality and morbidity. Am J Hematol, 89 :41-6.
94. **Mqadmi A, Zheng X et Yazdanbakhsh K, (2005).** CD4+ CD25+ regulatory T cells control induction of autoimmune hemolytic anemia. Blood, 105: 3746-8.
95. **Najean Y, Rain JD et Billotey C, (1997).** The site of destruction of autologous 111 In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with

- idiopathic thrombocytopenic purpura : a study of 578 patients with 268 splenectomies. Br J Haematol, 97 :547-50.
96. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA et al, (2011).** American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, 117 :4190-207.
97. **Newland AC, (2002).** Treatment of adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. Lancet, 359 :4-5.
98. **Neylon AJ, et al, (2003).** Clinically significant newly presenting auto-immune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. Br J Haematol. 122, 6, 966-974.
99. **Noémie N, (2012).** Caractérisation des populations enrichies en cellules souches hématopoïétiques dans le placenta et le sac vitellin au cours du développement embryonnaire. Thèse de doctorat Biologie cellulaire. Université Pierre et Marie Curie, Paris. 245p <NNT : 2012PAO66434>.
100. **Norbert I et Prjean-Yves C, (2015).** Hématologie (éd. 2). Paris, société française d'hématologie: Elsevier Masson. page 4-7.
101. **Norton A et Roberts I, (2006).** Management of Evans syndrome. Br J Haematol, 132:125–37.
102. **Olivier EN et Bouhassira EE, (2007).** Principaux enjeux de la production de cellules hématopoïétiques à partir de cellules souches embryonnaires humaines, Hématologie, volume 13, pages 153-164.
103. **Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S et Wadenvik H, (2008).** Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. Blood, 112:1078–84.
104. **Packman CH, (2008).** Hemolytic anemia due to warm antibodies. Blood Rev, 22:17-31.
105. **Petz LD et Garraty G, (2004).** Immune haemolytic anemias. Philadelphia PA: Churchill Livingstone.
106. **Petz LD, (2001).** Treatment of autoimmune haemolytic anemia. Curr Opin Hematol, 8:411– 6.
107. **Picard C, (2010).** La recherche d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires. EFS, 1-27.
108. **Pierre P, (2007).** Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. Presse Med, 36: 1959-69.

109. **Pierre Y et Yves R, (2006).** Le pourquoi et le comment de l'auto-immunité. Revue Francophone des Laboratoires, juillet-aout 2006, N : 384.
110. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al, (2010).** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 115 :168-86.
111. **Reagan MR et Clifford JR, (2016).** Navigating the bone marrow niche: translational insights and cancer-driven dysfunction. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(3), 154-168.
112. **Reid D, HE R et Jones C, (1994).** Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.*, 83, 1024-1032.
113. **Renaudineau Y, Devauchelle-Pensec V , Hanrotel C, Jacques-Olivier P, Saraux A , Youinou P et al, (2009).** Mécanismes de l'action des anticorps monoclonaux anti-CD20 et surveillance biologique de leurs effets. *Revue du Rhumatisme*, 76 : 826–832.
114. **Rieux-Laucat F, Le Deist F et Fischer A, (2003).** Auto-immune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ*, 10:124–33.
115. **Rigal D et Meyer F, (2011).** Anémies hémolytiques auto-immunes : diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfusion Clinique et Biologique*, 18, 277-285.
116. **Rochant H, (1999).** Anémies hémolytiques auto-immunes. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-006-D-20, 19 p.
117. **Rochant H, (2001).** Anémies hémolytiques auto-immunes. *Rev Prat*, 51: 1534–41.
118. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al, (2009).** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 113(11): p. 2386-2393.
119. **Rosse WF, Hillmen P et Schreiber AD, (2004).** Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* : 48–62.
120. **Sarpawari A, Provan D, Erqou S et Sobnack R, (2010).** David Tai FW, Newland AC. AUtologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy : a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol*, 151 :477-87.

121. **Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F et al, (2009).** Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*, 145:235-44.
122. **Schwartz RS, (2003).** Shattuck Lecture - Diversity of the Immune Repertoire and Immunoregulation. *N Engl J Med*, 348:1017-26.
123. **Schwartzberg LS, (2006).** Neutropenia: Etiology and pathogenesis. *Clinical Cornerstone*, Volume 8, Supplement 5, Page S4-S11
124. **Sebahoun G, (1998).** Purpura thrombopénique auto-immun. *Hématologie clinique et biologique*. Edition Arnette, (éd. 2), 185-191.
125. **Segal JB et Powe NR, (2006).** Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb haemost.* 4, 2377-2783.
126. **Shastri KA et Logue GL, (1993).** Autoimmune neutropenia. *Blood*, 81:1984-1995.
127. **Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M et Berrebi A, 2006.** Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia : rethinking old cures. *Am J Hematol*, 81 :423-5.
128. **Sninate S, (2016).** Intérêt du rituximab dans les anémies hémolytiques auto-immunes a propos de trois cas et revue de la littérature. Doctorat en médecine, université Mohammed v, rabat, 157p.
129. **Sokol RJ et Hewitt S, (1986).** Autoimmune hemolysis: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 4:125–54.
130. **Sokol RJ, Booker DJ et Stamps R, (1992).** The pathology of autoimmune haemolytic anemia. *J Clin Pathol*, 45:1047-52.
131. **Stasi R, Del Poeta G et Stipa E, (2007).** 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*, 110:2924–30.
132. **Stasi R, Pagano A, Stipa E et Amadori S, (2001).** Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 98 :952-7.
133. **Suarez F, Ghez D, Delarue R et Hermine O, (2005).** Cytopénies auto-immunes périphériques. *Réanimation* 14, (7), 587–593.
134. **Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB et George JN, (2010).** The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*, 85:174–80.

135. **Tesfa D, Keisu M et Palmblad J, (2009).** Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol*, 84:428-34.
136. **Vazquez Lopez Me et Fernandez Iglisias JI, (2003).** Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic hemolysin. *An Pediatr (Barc)*, 59; 194\_195.
137. **Verheugt FW, Von Dem Borne AE, Décary F et Engelfriet CP, (1977).** The detection of granulocyte alloantibodies with an indirect immunofluorescence test. *Br JHaematol*, 36:533-44.
138. **Viallard J, (2009).** Prise en charge diagnostique et thérapeutique du purpura thrombopénique idiopathique. *Revue de médecine interne*. 30, 9s1, 9-12.
139. **Ward F, Hall AM, Cairns LS et al, (2008).** Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell auto antigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 111: 680-7.
140. **Youinou P et Renaudineau Y, (2006).** Le pourquoi et le comment de l'autoimmunité. *Revue Francophone des Laboratoires* : 21–32.
141. **Zeerleder S, (2010).** L'anémie hémolytique auto-immune-un défi diagnostique et thérapeutique. *Forum Med Suisse*, 10 : 626-33.
142. **Zulfiqar AA, Mahdi R, Adli AE, Martin-Kleisch A, Pennaforte JL et Andrès E, (2016).** Anémie hémolytique auto-immune : expérience de deux services de médecine interne et revue de la littérature. *Mt*, 22 (1) : 8-15. doi:10.1684/met.2016.0544.

**Sites d'internet :** [Consulté le 21/06/2019]

**Net 01 :** <http://fondation-maladiesrares.org>

**Net 02 :** **Skapenko et al.2005.**The role of the T cell in autoimmune inflammation

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar1703.pdf>

## Annexe 01 : La fiche d'exploitation

### Etude des cytopénies auto-immuns périphériques

Nom : ..... prénom : ..... Sexe : ..... Age : .....

Poids : ..... taille : .....

Profession : ..... Origine : .....

Antécédents : .....  
.....

Habitudes toxiques : .....

Diagnostics : ..... Année : .....

Examen clinique initiale :

- Etat générale : .....
- Syndrome anémique : .....
- Syndrome hémorragique : .....
- Syndromes infectieux : .....
- Autres : .....

Examens complémentaires :

- FNS : GB : ..... Hb: ..... PLQ : .....
- GS : .....
- Rhésus : .....
- Marqueurs d'hémolyse :  
BRBT : ..... haptoglobine : ..... LDH : .....
- Frottis sanguin : .....
- Myélogramme : .....
- Test de Coombs direct : .....
- Bilan hépatique : .....
- Fonction rénal : .....
- Autres : .....

Traitement : .....  
.....

Evolution : .....

## Résumé

Les cytopénies auto-immunes périphériques sont définie par la destruction à médiation immunitaire des lignées de cellules hématologiques, y compris les plaquettes, globules rouges, cellules blanches (neutrophiles), et la destruction sur plusieurs lignées, appelée syndrome d'Evans

Notre étude rétrospective inclue 59 patients admis au service d'hématologie à l'hôpital militaire régional universitaire Constantine (HMRUC) durant une période de 10 ans (2010-2019) a pour objectif de préciser les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que les caractéristiques thérapeutique des cytopénies auto-immunes.

A travers cette étude, on peut retenir que le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la plus fréquente des cytopénies 79,33% (47 cas) suivi par l'anémie hémolytique auto immune (AHAI) par 20,34% (12 cas) Il est de même dans la littérature.

L'âge moyen pour le PTI est de  $52,04 \pm 5,78$  ans avec une prédominance masculine et un sexe ratio F/H de 0.81. Les sujets dont l'âge est plus de 60 ans ont été les plus touchés. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome hémorragique dans 51,06% des cas. La thrombopénie (chiffre de plaquettes  $< 100$  G/L) est retrouvée chez tous nos patients.

L'âge moyen pour l'AHAI est de  $46,92 \pm 10,16$  ans avec un sexe ratio F/H de 0.71. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome anémique dans 91,66 % des cas. L'anémie est retrouvée chez tous nos patients, avec un taux moyen de l'hémoglobine de  $7,56 \pm 0,95$ g/dl. Le teste de coombs direct positif dans 66,67% des cas. Les marqueurs d'hémolyse restent perturbés essentiellement l'haptoglobine qui est diminué avec un taux moyen de 0,06 g/l.

En conclusion, des études supplémentaires, sur un échantillon plus large et traitent chaque type de cytopénies appart sont nécessaires.

**Mots clés :** Thrombopénie ; Anémie ; Neutropénie ; Anticorps

## **Abstract**

Peripheral autoimmune cytopenia are defined as the immune mediated destruction of hematological cell lines, including platelets, red blood cells, white cells (neutrophils), and as the destruction on multi-lines, called Evans syndrome.

Our retrospective study includes 59 patients admitted to the hematology department at the Military Regional university hospital of Constantine (HMRUC) for a period of 10 years (2010-2019). Its objective is to specify the epidemiological, clinical and biological characteristics as well as the therapeutic characteristics of autoimmune cytopenia.

Through this study, we can retain that the immune thrombocytopenic purpura (ITP) is the most common 79.33% cytopenias (47 cases) followed by autoimmune haemolytic anemia (AHAI) by 20.34% (11 cases) similar to what is reported in the literature.

The average age for ITP is  $52.04 \pm 5.78$  years with a male predominance and a sex F / H ratio of 0.81. Subjects older than 60 years were the most affected. The diagnosis is evoked in the presence of a haemorrhagic syndrome in 51.06% of cases. The thrombocytopenia (platelet count  $<100$  G / L) is found in all our patients. Of the 24 cases with haemorrhagic syndrome, 83.33% presented thrombocytopenia  $<30$  G. Thrombocytopenia (platelet count  $<100$  G / L) is found in all our patients.

The mean age for AHAI is  $46.92 \pm 10.16$  years with a sex F / H ratio of 0.71. The diagnosis is evoked in the presence of an anemic syndrome in 91.66% of cases. Anemia is found in all our patients, with an average hemoglobin level of  $7.56 \pm 0.95$ g / dl. The positive direct coombs test was observed in 66.67% of cases. The markers of hemolysis remain disturbed essentially haptoglobin which is decreased with an average rate of 0.06 g / l.

In conclusion, additional studies, on a larger sample and that treat each type of cytopenias are needed.

**Key words :** Thrombopénia ; Anemia ; Neutropenia ; Antibodies.

## الملخص:

تعرف ندرة خلايا الدم او فقر الدم الخلوي الذاتي المحيطي , بالتدمير المناعي للخطوط الخلايا الدموية بما في ذلك الصفائح الدموية، كريات الدم الحمراء، بالإضافة الى كريات الدم البيضاء المتعادلة، وقد يجتمع هذا التدمير لخطوط الدم مع بعضها وتسمى في هذه الحالة بمتلازمة ايفانس.

شملت دراستنا الرجعية 59 مريض تم قبولهم على مستوى مصلحة أمراض الدم بالمستشفى العسكري الجهوي بقسنطينة لمدة عشرة سنوات في الفترة الممتدة بين (2010/2019).

وكانت هذه الدراسة تهدف الى تحديد الخصائص الوبائية والسرييرية والبيولوجية بالإضافة للخصائص العلاجية للمرض.

اتضح لنا من خلال هذه الدراسة بأن نقص عدد الصفائح الدموية المناعي هي أكثر أنواع الفقر الدموي الخلوي انتشارا بنسبة 79,33% ( 47 حالة) تليها فقر الدم الانحلالي الذاتي بنسبة 20,34% (12 حالة) وهذا يتوافق مع ما هو مدون في المنشورات والأبحاث .

متوسط العمر للمصابين بالانخفاض في عدد الصفائح الدموية المناعي هو  $52,4 \pm 5,78$  مع الغلبة للعنصر الذكور ونسبة الجنس ذ/أ 0,81, حيث لوحظ بأن الأفراد الذين يزيد عمرهم عن 60 سنة هم الأكثر إصابة، من حيث تشخيص هذا المرض يعتمد أساسا على ظهور النزيف حيث لوحظ لذا 51,06% من الحالات المدروسة، ( عدد الصفائح الدموية  $> 100$  غ/ل ) لذا جميع المرضى لدينا.

اما بالنسبة للمصابين بمرض فقر الدم الانحلالي الذاتي فكان متوسط العمر لديهم هو 46,92  $\pm 10,16$  سنة ونسبة الجنس ذ/أ 0,71, يتم تشخيص المرض من خلال وجود متلازمة فقر الدم حيث لوحظت في حوالي 91,66% من الحالات المدروسة، مع متوسط مستوى الهيموغلوبين  $7,56 \pm 0,95$  غ/دل. أظهر اختبار كومبس المباشر إيجابية لدى 66,67% من الحالات ومؤشرات الانحلال تبقى مضطربة خاصة الهابتوجلوبين الذي انخفض بمعدل قدره 0,06 غ/ل.

كخلاصة وحتى يتسنى لنا دراسة هذا النوع من الالاباحات يشكل جيد يجب علينا توسيع العينة اكثر ودراسة كل نوع من انواع الفقر الخلوي الدموي على حدى .

**الكلمات المفتاحية :** نقص الصفائح الدموية؛ فقر الدم ؛ نقص كريات الدم البيضاء المتعادلة؛ الأجسام المضادة.

**Intitulé : Etude épidémiologique, rétrospective et prospective de l'évolution clinique et para clinique des cytopénies auto-immunes périphériques au niveau de HMRUC**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire.

Les cytopénies auto-immunes périphériques sont définie par la destruction à médiation immunitaire des lignées de cellules hématologiques, y compris les plaquettes, globules rouges, cellules blanches (neutrophiles), et la destruction sur plusieurs lignées, appelée syndrome d'Evans

Notre étude rétrospective inclue 59 patients admis au service d'hématologie à l'hôpital militaire régional universitaire Constantine (HMRUC) durant une période de 10 ans (2010-2019) a pour objectif de préciser les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que les caractéristiques thérapeutique des cytopénies auto-immunes.

A travers cette étude, on peut retenir que le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la plus fréquente des cytopénies 79,33% (47 cas) suivi par l'anémie hémolytique auto immune (AHAI) par 20,34% (12 cas) Il est de même dans la littérature.

L'âge moyen pour le PTI est de  $52,04 \pm 5,78$  ans avec une prédominance masculine et un sexe ratio F/H de 0.81. Les sujets dont l'âge est plus de 60 ans ont été les plus touchés. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome hémorragique dans 51,06% des cas. La thrombopénie (chiffre de plaquettes  $< 100$  G/L) est retrouvée chez tous nos patients.

L'âge moyen pour l'AHAI est de  $46,92 \pm 10,16$  ans avec un sexe ratio F/H de 0.71. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome anémique dans 91,66 % des cas. L'anémie est retrouvée chez tous nos patients, avec un taux moyen de l'hémoglobine de  $7,56 \pm 0,95$ g/dl. Le teste de coombs direct positif dans 66,67% des cas. Les marqueurs d'hémolyse restent perturbés essentiellement l'haptoglobine qui est diminué avec un taux moyen de 0,06 g/l.

En conclusion, des études supplémentaires, sur un échantillon plus large et traitent chaque type de cytopénies appart sont nécessaires.

**Mots clés :** Thrombopénie ; Anémie ; Neutropénie ; Anticorps

Laboratoire de service d'hématologie de l'hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine

Jury d'évaluation :

**Président :** Dr. MESSAOUDI Saber - MAA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.  
**Encadreur :** Dr. CHETTOUM Aziez - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.  
**Examineur :** Dr. MECHATI Chahinez - MAA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Date de soutenance :** 16/07/2019