



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

**HELICOBACTER PYLORI ET PURPURA THROMBOPENIQUE
IMMUNOLOGIQUE (PTI)
IMPACT DE L'ERADICATION DE L'HELICOBACTER PYLORI SUR
L'EVOLUTION DU PTI**

Présentée par

Dr Ouafa CHEHLI

Maitre-Assistante en Hématologie

Hôpital Militaire Régional Universitaire Commandant Abdelali Benbaatouche Constantine

Soutenue le 5 février 2026

Composition du Jury

Pr. MEHENNAOUI Toumi Habiba

Faculté de Médecine d'Annaba

Présidente

Membres

Pr. SAIDI Mahdia

Faculté de Médecine de BATNA

Rapporteur

Pr. BACHIRI Aissa

Faculté de Médecine d'Alger

Examineur

Pr. SALHI Naouel

Faculté de Médecine de Constantine

Examinatrice

Pr. AICHE Malika

Faculté de Médecine de Batna

Examinatrice

Pr. BOUTRA Fouad

Faculté de Médecine de Constantine

Examineur

Remerciements

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à Madame la Professeure Saidi Mahdia, mon rapporteur de thèse, pour son encadrement et ses précieux conseils. Sa rigueur scientifique et sa disponibilité ont été déterminants pour la réalisation de cette thèse.

Je remercie très sincèrement Madame la Professeure Mehennaoui Toumi Habiba, présidente du jury, pour l'honneur qu'elle m'a accordé en acceptant d'évaluer cette thèse, son regard éclairé et constructif a enrichi ma réflexion et a contribué à améliorer la portée de ce travail.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le Professeur Bachiri Aissa pour avoir accepté d'évaluer ce travail, pour l'attention qu'il a bien voulu lui accorder, et la pertinence de ses suggestions qui ont contribué à renforcer les analyses et la discussion des résultats.

Toute ma gratitude à Madame la Professeure Salhi Naouel qui a éclairé ma lanterne sur bien de sujets et rehausse par ses directives le niveau de cette thèse.

Mes sincères remerciements s'adressent également à Madame la professeure Aiche Malika, pour la lecture attentive de ce manuscrit ainsi que pour ses remarques pointues et sa claire voyance qui m'ont été d'un grand secours dans la réalisation de ma thèse.

Mes respects les plus sincères à Monsieur Boutra Fouad pour toute l'attention qu'il a porté à ma thèse ainsi pour sa grande disponibilité.

Enfin un grand merci à Madame la Professeure Amarouche Soumaya et Monsieur le Professeur Kader Lahmer professeurs en épidémiologie pour leurs apports insoupçonnés dans les ajustements et les mises au point de cette thèse.

Dédicaces

Je dédie cette thèse

A mes chers parents, sans les prières desquelles tous mes efforts auraient été vains

A mon cher mari Mourad qui n'a ménagé aucun effort jusqu'à l'aboutissement de ce travail, surtout lors des quelques moments de doute qui ont pu entraver mon parcours

A mes enfants, Mohamed Yazid, Mehdi, et Nourcine, prunelles de mes yeux

A mes frères et sœurs, neveux et nièces (mention spéciale pour Nariman et Sara), à ma belle-famille, à mes amis et collègues de travail, bref à tous ceux qui de loin ou de près chacun à sa façon m'ont encouragé et aidé à la réalisation de cette œuvre.

Enfin et surtout à la mémoire de ma petite sœur Soumya partie à la fleur de l'âge, laissant derrière elle une profonde tristesse, mais aussi Sofia adorable petite fille pleine de joie et d'espoir.

Table des matières

INTRODUCTION	1
PROBLEMATIQUE	3
<u>1 DEFINITION.....</u>	<u>5</u>
<u>2 NOUVELLES TERMINOLOGIES PTI</u>	<u>6</u>
<u>3 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</u>	<u>9</u>
3.1 DONNEES INTERNATIONALES	9
3.2 EN ALGERIE.....	10
3.3 PTI PRIMAIRE VERSUS PTI SECONDAIRE	11
<u>4 PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE PTI.....</u>	<u>12</u>
4.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	12
4.1.1 MEGACARYOPOÏESE.....	12
4.1.2 THROMBOPOÏÉTINE	14
4.1.3 STRUCTURE DES PLAQUETTES.....	16
4.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU PTI.....	18
4.2.1 IMPLICATIONS DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX	18
4.2.2 DESTRUCTION PERIPHERIQUE DES PLAQUETTES.....	20
4.2.3 DEFAT DE PRODUCTION MEDULLAIRE.....	22
<u>5 DIAGNOSTIC.....</u>	<u>26</u>
5.1 CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC.....	26
5.2 INTERROGATOIRE	26
5.3 EXAMEN PHYSIQUE	27
5.4 EXAMENS PARACLINIQUES	28
5.4.1 EXAMENS BIOLOGIQUES REQUIS POUR LE DIAGNOSTIC DE PTI.....	28
5.4.2 AUTRES EXAMENS SYSTEMATIQUEMENT NECESSAIRES	31
5.4.3 AUTRES EXAMENS POTENTIELLEMENT UTILES DANS DES CAS PARTICULIERS	32
5.4.4 EXAMENS INUTILES	33

6	<u>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</u>	36
6.1	LES FAUSSES THROMBOPENIES A L'EDTA	36
6.2	THROMBOPENIE CENTRALE	36
6.2.1	THROMBOPENIE ACQUISE	36
6.2.2	THROMBOPENIE CONSTITUTIONNELLE	36
6.3	THROMBOPENIES PERIPHERIQUES	37
6.3.1	THROMBOPENIE PAR CONSOMMATION	37
6.3.2	ANOMALIE DE REPARTITION OU SEQUESTRATION SPLENIQUE	37
6.3.3	AUTRES THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES	37
7	<u>FORMES CLINIQUES</u>	40
7.1	SELON LE TERRAIN	40
7.1.1	PTI ET GROSSESSE	40
7.1.2	PTI DU SUJET AGE	40
7.1.3	PTI DE L'ENFANT	40
7.2	SELON L'ETIOLOGIE	41
7.2.1	PTI PRIMAIRE	41
7.2.2	PTI SECONDAIRE	41
8	<u>ÉVOLUTION ET PRONOSTIC</u>	44
8.1	ÉVOLUTION	44
8.2	PRONOSTIC	44
9	<u>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PURPURA THROMBO-PENIQUE IMMUNOLOGIQUE</u>	47
9.1	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE	50
9.2	TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE ET D'URGENCE	52
9.2.1	CORTICOÏDES	52
9.2.2	IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES	53
9.3	TRAITEMENTS DU PTI DE DEUXIEME LIGNE	54
9.3.1	RITUXIMAB	55
9.3.2	SPLENECTOMIE	55
9.3.3	AR-TPO (AGONISTES DU RECEPTEUR DE LA THROMBOPOÏÉTINE)	55
9.3.4	LA DAPSONE OU LE DANAZOLE	57

9.4	TRAITEMENTS DE TROISIEME LIGNE	58
9.4.1	FOSTAMATINIB	59
9.4.2	IMMUNOSUPPRESSEURS.....	59
9.5	TRAITEMENT DES PTI SECONDAIRES	60
9.5.1	INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH).....	60
9.5.2	INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)	60
9.5.3	INFECTION PAR LE SARS-COV2.....	60
9.5.4	INFECTION A HELICOBACTER PYLORI	60
9.5.5	LUPUS SYSTEMIQUE ET AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES	60
9.5.6	SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)	61
9.5.7	PTI SECONDAIRES AUX HEMOPATHIES LYMPHOÏDES	61
9.6	NOUVEAUX TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS	62
9.6.1	INHIBITEURS DES RECEPTEURS AU FRAGMENT Fc DES IMMUNOGLOBULINES	62
9.6.2	MOLECULES CIBLANT LES LYMPHOCYTES B	63
9.6.3	MOLECULES CIBLANT LES LYMPHOCYTES T OU LA COOPERATION LT/ LYMPHOCYTES B.....	63
9.6.4	MOLECULES CIBLANT LE COMPLEMENT.....	63
9.6.5	MOLECULES CIBLANT LA DESIALYLATION PLAQUETTAIRE	63
 <u>II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE</u>		5
 <u>10 HELICOBACTER-PYLORI</u>		66
10.1	DEFINITION :	66
10.2	PATHOGENIE.....	67
10.2.1	FACTEURS DE VIRULENCE :	67
10.2.2	MALADIES ASSOCIEES.....	68
10.3	PREVALENCE DE L'INFECTION A H. PYLORI DANS LE MONDE	70
 <u>11 ÉTUDES INTERNATIONALES SUR LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE ET L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI.....</u>		72
 <u>12 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'INDUCTION DU PTI HP POSITIF</u>		75
12.1	MIMETISME MOLECULAIRE ET REACTIONS CROISEES	75
12.2	PREDISPOSITION GENETIQUE	77
12.3	ANOMALIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE	77
12.4	MODULATION DE LA FONCTION DES MONOCYTES	78

<u>13 DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A H. PYLORI</u>	<u>80</u>
13.1 TESTS NON INVASIFS.....	80
13.1.1 SEROLOGIE HELICOBACTER PYLORI.....	80
13.1.2 DETECTION D'ANTIGENE DE HELICOBACTER PYLORI DANS LES SELLES.....	80
13.1.3 TEST A L'UREE MARQUEE.....	81
13.2 TESTS INVASIFS	82
13.2.1 EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	82
13.2.2 TEST RAPIDE A L'UREASE SUR BIOPSIE GASTRIQUE.....	82
13.2.3 CULTURE DE HELICOBACTER PYLORI	82
13.2.4 AMPLIFICATION GENIQUE (PCR) SUR BIOPSIES GASTRIQUES.....	82
<u>14 TRAITEMENT DE L'INFECTION A H.PYLORI.....</u>	<u>85</u>
14.1 PROTOCOLES UTILISES.....	85
14.2 SCHEMAS THERAPEUTIQUES LES PLUS PRESCRITS EN ALGERIE.....	87
14.2.1 TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE	87
14.2.2 TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE.....	87
14.2.3 TRAITEMENT DE TROISIEME LIGNE.....	87
<u>15 RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE PRISE EN CHARGE DU PTI A H PYLORI POSITIF</u>	<u>89</u>
<u>16 FACTEURS DETERMINANT LA REPONSE PLAQUETTAIRE A UN TRAITEMENT D'ERADICATION D'H. PYLORI</u>	<u>92</u>
<u>17 CRITERES DE REPONSES AU TRAITEMENT D'ERADICATION D'H.PYLORI DANS LE PTI A HP+</u>	<u>93</u>
<u>18 MATERIELS ET METHODES.....</u>	<u>95</u>
18.1 OBJECTIFS.....	95
18.1.1 OBJECTIF PRINCIPAL.....	95
18.1.2 OBJECTIFS SECONDAIRES	95
18.2 TYPE D'ETUDE.....	95
18.3 LIEU D'ETUDE	95
18.4 PERIODE D'ETUDE.....	95
18.5 POPULATION D'ETUDE	95
18.5.1 CRITERES D'INCLUSION	95
18.5.2 CRITERES DE NON INCLUSION.....	96

18.5.3	CRITERES D'EXCLUSION	96
18.6	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON.....	96
18.7	RECUEIL DES DONNEES :.....	96
18.8	METHODE ET PROCEDURE DE MESURE	97
18.8.1	PHASE DE DIAGNOSTIC	97
18.8.2	TRAITEMENT DE L'INFECTION HP	100
18.8.3	CRITERES DE JUGEMENT SELON LES RECOMMANDATIONS DE L'IWG 2009	101
18.9	ANALYSE DES DONNEES.....	101
18.10	TECHNIQUE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUES.....	102
18.11	GESTION DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	102
18.12	CONSIDERATIONS ÉTHIQUES.....	102
19	<u>RESULTATS</u>	<u>103</u>
19.1	ÉTUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION D'ETUDE DES 52 PATIENTS :	104
19.1.1	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	104
19.1.2	ASPECTS CLINIQUES	111
19.1.3	ASPECTS BIOLOGIQUES	111
19.1.4	BILAN RADIOLOGIQUE	115
19.1.5	STATUT HELICOBACTER DES PATIENTS	116
19.2	FREQUENCE DE L'INFECTION HP DANS NOTRE SERIE DE PTI ET SA VARIATION SELON LES FACTEURS INCLUS. 117	
19.2.1	FREQUENCE DE L'INFECTION HP.....	117
19.2.2	FREQUENCE DE L'INFECTION HP SELON LES FACTEURS ETUDIES.....	117
19.3	ÉTUDE DESCRIPTIVE DES 36 CAS DE PTI ATTEINT D'INFECTION A HP AVEC EVALUATION PLAQUETTAIRE	121
19.3.1	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	121
19.3.2	ASPECTS CLINIQUES	126
19.3.3	ASPECTS BIOLOGIQUES	126
19.3.4	TRAITEMENT D'ERADICATION DE L'INFECTION A HP	129
19.4	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE PTI ASSOCIES A L'INFECTION HP PAR RAPPORT AUX PATIENTS PTI NON HP.....	131
19.4.1	CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES	131
19.4.2	ASPECTS CLINIQUES	137
19.4.3	ASPECTS BIOLOGIQUES	137
19.5	ÉTUDE DE L'IMPACT DE L'ERADICATION DE H. PYLORI SUR LE TAUX DE PLAQUETTES ET SUR LA REPONSE GLOBALE CHEZ LES PATIENTS PTI/HP+	139
19.5.1	TAUX DE PLAQUETTE AU JOUR J1.....	139
19.5.2	EVALUATION DU TAUX MOYEN DES PLAQUETTES AJ30 :	140

19.5.3	TAUX DE REMISSION A J 30.....	140
19.5.4	ÉVALUATION DU TAUX DE PLAQUETTES A 60 JOURS DU TRAITEMENT D'ERADICATION DE HP.....	141
19.5.5	TAUX DE REMISSION AU 60 ^{EME} JOUR	141
19.5.6	ÉVALUATION DU TAUX MOYEN DES PLAQUETTES AU 90 ^{EME} JOURS DU TRAITEMENT ANTI-HP ERADICATEUR.....	142
19.5.7	TAUX DE REMISSION AU 90 ^{EME} JOUR	142
19.5.8	ÉVALUATION DU TAUX MOYEN DES PLAQUETTES AU 120 ^{EME} JOURS DU TRAITEMENT ANTI-HP.....	143
19.5.9	TAUX DE REMISSION AU 120 ^{EME} JOUR	143
19.5.10	ÉVALUATION DU TAUX MOYEN DE PLAQUETTES AU 150 ^{EME} JOURS DU TRAITEMENT ANTI-HP.....	144
19.5.11	TAUX DE REMISSION AU 150 ^{EME} JOUR.....	144
19.5.12	ÉVALUATION DU TAUX MOYEN DE PLAQUETTES AU 180 ^{EME} JOURS DU TRAITEMENT ANTI-HP.....	145
19.5.13	TAUX DE REMISSION AU 180 ^{EME} JOUR.....	145
19.6	ETUDE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE DES PATIENTS HP POSITIF COMPARAISON ENTRE LES REPONDEURS ET LES NON REPONDEURS AU TRAITEMENT D'ERADICATION	148
19.6.1	COMPARAISON DES PTI/HP+ REPONDEURS ET NON REPONDEURS SELON L'AGE ET LE GENRE.....	148
19.6.2	COMPARAISON DANS LE GROUPE PTI/HP+ ENTRE REPONDEURS ET NON REPONDEURS SELON LES ATCDS ET TRAITEMENTS DU PTI.....	149
19.6.3	COMPARAISON DANS LE GROUPE PTI/HP+ ENTRE REPONDEURS ET NON REPONDEURS SELON LA DUREE DU PTI ET LES DONNEES HEMATIMETRIQUES	150
19.7	ÉVOLUTION DU TAUX DE PLAQUETTES DANS LE GROUPE DE PTI/HP+ REPONDEURS ET PTI/HP+ NON REPONDEURS.....	151
19.8	ÉVOLUTION DU TAUX DE PLAQUETTES DANS LE GROUPE DE PTI/HP+ (REPONDEURS ET NON REPONDEURS) ET LE GROUPE HP NEGATIF.....	153
19.9	FACTEURS DE BONNE REPONSE EVALUES A 6MOIS DES PTI/ HP+) N=36.....	155
19.9.1	AGE DES PATIENTS.....	155
19.9.2	REMISSION GLOBALE SELON LA PRESENCE OU NON DE GASTRITE.....	156
19.9.3	TAUX DE RG SELON LA PRISE DES CORTICOÏDES.....	156
19.9.4	TAUX DE RG SELON LA SYMPTOMATOLOGIE HEMORRAGIQUE.....	157
19.9.5	TAUX DE RG SELON LA DUREE DU PTI.....	157
19.9.6	TAUX DE RG SELON LE TAUX INITIAL DES PLAQUETTES.....	158
19.9.7	FACTEURS ASSOCIES A UNE BONNE REPONSE EN ANALYSE MULTIVARIEE	160
19.10	ETUDE DE L'IMPACT DE L'ERADICATION DE HP SUR LA REMISSION : COMPARAISON AVEC LES PATIENTS HP NEGATIF.....	161
19.10.1	OBJECTIF DE L'ANALYSE.....	161
19.10.2	TAUX DE REMISSION GLOBALE (TRG) AU J30 CHEZ LES CAS PTI/HP+ PAR RAPPORT AU PTI/HP-.....	162
19.10.3	TAUX DE REMISSION GLOBALE (TRG) AU J60 CHEZ LES CAS PTI/HP+ PAR RAPPORT AU PTI/HP-.....	163
19.10.4	TAUX DE REMISSION GLOBALE (TRG) AU J90 CHEZ LES CAS PTI/HP+ PAR RAPPORT AU PTI/HP-.....	164
19.10.5	TAUX DE REMISSION GLOBALE (TRG) AU J120 CHEZ LES CAS PTI_HP+ PAR RAPPORT AU PTI_HP-	165

19.10.6	TAUX DE REMISSION GLOBALE (TRG) AU J150 CHEZ LES CAS PTI_HP+ PAR RAPPORT AU PTI_HP-	166
19.10.7	TAUX DE REMISSION GLOBALE (TRG) AU J180 CHEZ LES CAS PTI_HP+ PAR RAPPORT AU PTI_HP-	167
19.10.8	RECAPITULATIF DES RESULTATS.....	168
<u>20 DISCUSSION.....</u>		<u>170</u>
20.1	PARAMETRES SOCIODEMOGRAPHIQUES	170
20.1.1	FREQUENCE DE L'INFECTION HP.....	170
20.2	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PTI A H. PYLORI POSITIF.....	173
20.2.1	GENRE	173
20.2.2	ÂGE MOYEN.....	173
20.2.3	DUREE PTI.....	174
20.2.4	TRAITEMENTS ANTERIEURS REÇUS POUR LE PTI	175
20.3	SUR LE PLAN CLINIQUE	176
20.4	SUR LE PLAN BIOLOGIQUE.....	176
20.4.1	TAUX MOYEN DES PLAQUETTES	176
20.5	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION A H. PYLORI	177
20.6	SUR LE VOLET THERAPEUTIQUE.....	177
20.7	L'IMPACT DE L'ERADICATION DE HP SUR L'EVOLUTION DU PTI.....	180
20.8	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PTI REPONDEURS AU TRAITEMENT D'ERADICATION D'HP	183
20.8.1	AGE DES PATIENTS.....	183
20.8.2	DUREE DE PTI.....	183
20.8.3	TRAITEMENTS ANTERIEURS DU PTI.....	184
20.8.4	SUR LE PLAN CLINIQUE.....	184
20.8.5	TAUX DE PLAQUETTES INITIAL	184
20.8.6	RECHERCHE D'AC ANTI CAG A ET TYPAGE HLA	185
20.9	L'IMPACT DE L'ERADICATION DE HELICOBACTER PYLORI SUR L'EVOLUTION DU PTI CHEZ LES PATIENTS HP +VS PATIENTS HP-	188
<u>CONCLUSION.....</u>		<u>191</u>
<u>RECOMMANDATIONS.....</u>		<u>193</u>
<u>ANNEXES.....</u>		<u>194</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		<u>200</u>

Liste des Figures

Figure 1: Régulation humorale de la thrombopoïèse [63]	13
Figure 2: Régulation de la thrombopoïèse [67]	15
Figure 3: Structure des plaquettes [77]	17
Figure 4: Physiopathologie du PTI [78]	24
Figure 5: Étiologies des thrombopénies [131]	39
Figure 6: Traitements de première ligne PTI [27]	54
Figure 7: Mécanismes d'action des AR-TPO [169]	56
Figure 8: Traitement de deuxième ligne PTI [155]	58
Figure 9: Traitements actuels et perspectives thérapeutiques au cours du PTI [78]	64
Figure 10 : Helicobacter pylori en microscopie électronique	66
Figure 11 Facteurs de virulence de Helicobacter pylori [207]	68
Figure 12 Helicobacter pylori et affections extra digestives[9]	69
Figure 13 Pathologies associées à Helicobacter pylori [219]	69
Figure 14 Prévalence de l'infection à H. pylori dans le monde	71
Figure 15: Mimétisme moléculaire et réactions croisées PTI/H.pylori [219]	77
Figure 16: Agrégation plaquettaire induite par le facteur de Willebrand et H.pylori [10]	78
Figure 17: Voies physiopathologiques proposées par lesquelles H.pylori induit le PTI [308]	79
Figure 18: Test respiratoire à l'urée C13 [310]	81
Figure 19: Algorithme du traitement de l'infection à H.pylori [316]	88
Figure 20: Algorithme de prise en charge PTI HP+ [241]	91
Figure 21 : Distribution de l'âge des patients de l'étude	105
Figure 22 : Répartition des patients selon le genre	105
Figure 23 : ATCDS des patients	107
Figure 24 : Principaux ATCDS des patients	107
Figure 25 : Prise de médicaments chez les patients	108
Figure 26 : Lignes thérapeutiques PTI	109
Figure 27 : Corticothérapie chez les patients	110

<i>Figure 28 : Autres lignes thérapeutiques du PTI.....</i>	<i>110</i>
<i>Figure 29 : Moyens de Dc de l'infection à HP.....</i>	<i>116</i>
<i>Figure 30 : Age des patients PTI/HP+.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 31 : Répartition des patients PTI/HP+ selon le genre.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 32 : Professions des patients PTI/HP+.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 33 : Type d'ATCD PTI/HP+.....</i>	<i>124</i>
<i>Figure 34 : Corticothérapie PTI/HP+.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 35 : Autres traitements PTI/HP+.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 36 : Classes d'âge PTI/HP+ et PTI/HP-.....</i>	<i>132</i>
<i>Figure 37 : Genre des patients PTI HP+/PTI HP-.....</i>	<i>133</i>
<i>Figure 38 : ATCDs pathologiques PTI HP+7PTI HP-.....</i>	<i>134</i>
<i>Figure 39 : Évaluation du traitement d'éradication HP à un mois de traitement.....</i>	<i>140</i>
<i>Figure 40 : Taux de rémission globale à j60 du traitement d'éradicationDe HP.....</i>	<i>141</i>
<i>Figure 41 : Taux de rémission à j90 du traitement d'éradication de HP.....</i>	<i>142</i>
<i>Figure 42 Taux de rémission au 120eme jour de traitement d'éradication HP.....</i>	<i>143</i>
<i>Figure 43 : Taux de rémission au 150^{eme} jour du traitement d'éradication HP.....</i>	<i>144</i>
<i>Figure 44 : Taux de réponse à 180 j du traitement d'éradication de HP.....</i>	<i>145</i>
<i>Figure 45 : Récapitulatif du taux de rémission durant les six mois.....</i>	<i>147</i>
<i>Figure 46 : Évolution du taux de plaquettes dans le groupe PTI/HP+ entre répondeurs et non répondeurs.....</i>	<i>152</i>
<i>Figure 47 : Évolution du taux de plaquettes dans les différents groupes.....</i>	<i>154</i>
<i>Figure 48 : Taux de RG PTI HP+/PTI HP- à j30.....</i>	<i>162</i>
<i>Figure 49 : Taux de RG des PTI/HP+/HP- à j60.....</i>	<i>163</i>
<i>Figure 50 : Taux de RG des PTI HP+/ PTI HP-.....</i>	<i>164</i>
<i>Figure 51 : Taux de RG des PTIHP+7PTI HP- à j120.....</i>	<i>165</i>
<i>Figure 52 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j 150.....</i>	<i>166</i>
<i>Figure 53 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP-.....</i>	<i>167</i>
<i>Figure 54 : Récapitulatif de la RG des PTI/HP+/PTI HP-.....</i>	<i>168</i>
<i>Figure 55 : Taux moyen des plaquettes des PTI HP+/PTI HP- à 1mois, 3mois, 6mois.....</i>	<i>168</i>

Liste des tableaux

Tableau 1: Nouvelle terminologie du PTI [1].....	7
Tableau 2: : Incidence du PTI.....	10
Tableau 3: Examens à réaliser devant un PTI [27].....	34
Tableau 4: Recommandations pour le diagnostic du PTI d'après Provan et AL 2019 [21]	35
Tableau 5: Principaux médicaments responsables de thrombopenies immunoallergiques [131]	38
Tableau 6: Principales étiologies des thrombopénies secondaires selon Michel et al. [36]	43
Tableau 7: Score hémorragique de Khellaf modifié utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses. [122].....	45
Tableau 8: Recommandations et objectifs du traitement du PTI [21].....	48
Tableau 9: Critères de réponse au traitement du PTI [1].....	48
Tableau 10: Recommandations des seuils de numération plaquettaire nécessaires pour les actes de chirurgie [27].....	51
Tableau 11: Place des corticoïdes en traitement de première ligne [160].....	53
Tableau 12: Caractéristiques des 03 AR-TPO disponibles en 2021 [152, 170]	57
Tableau 13: Éléments permettant de guider le choix d'un traitement de deuxième et troisième ligne dans le PTI de l'adulte [155].....	59
Tableau 14: PTI et H. pylori chez l'adulte [242]	74
Tableau 15: Méthodes diagnostiques de l'infection à H.pylori ne nécessitant pas de biopsie gastrique [215, 311, 312].....	83
Tableau 16: Méthodes diagnostiques de l'infection à H.pylori sur biopsies gastriques [215, 311, 312]	84
Tableau 17: Les recommandations pour l'éradication de H. pylori chez l'adulte [319]	86
Tableau 18 : Age des patients	104
Tableau 19 : Origine des patients	106
Tableau 20 : Profession des patients.....	106
Tableau 21 : Durée du PTI.....	108

Tableau 22 : Score hémorragique de Khellaf	111
Tableau 23 : Taux de plaquettes à j1.....	112
Tableau 24 : Volume plaquettaire moyen.....	112
Tableau 25 : Taux d'hémoglobine chez les 52 PTS.....	113
Tableau 26 : Taux d'hémoglobine moyen selon le genre.....	113
Tableau 27 : Taux de globules blancs à j1.....	114
Tableau 28 : Estimation du taux de plaquettes en +.....	115
Tableau 29 : Moyens DC de l'infection à HP.....	116
Tableau 30 : Prévalence de l'infection à HP chez les patients.....	117
Tableau 31 : Prévalence de l'infection à Hp selon les caractéristiques démographiques	118
Tableau 32 : Prévalence de l'infection à HP selon les caractéristiques cliniques.....	119
Tableau 33 : Prévalence de l'infection à HP selon les caractéristiques biologiques	120
Tableau 34 : Age des patients PTI/HP+.....	121
Tableau 35 : Répartition des patients PTI/HP+ selon l'âge et le genre	122
Tableau 36 : Origine des patients PTI/HP+	123
Tableau 37 : Durée du PTI des pts PTI/HP+.....	124
Tableau 38 : Score hémorragique de Khellaf des patients PTI/HP+.....	126
Tableau 39 : Taux de plaquettes des patients PTI/HP+.....	127
Tableau 40 : Volume plaquettaire moyen des patients PTI/HP+.....	127
Tableau 41 : Taux d'hémoglobine des patients PTI/HP+	128
Tableau 42 : Taux d'hémoglobine des patients PTI/HP+ selon le genre.....	128
Tableau 43 : Taux de GB des patients PTI/HP+.....	129
Tableau 44 : Traitement de première ligne de l'infection HP.....	130
Tableau 45 : Traitement d'éradication de HP de 2eme ligne	130
Tableau 46 : Classe d'âges PTI/HP+ et PTI/HP-	131
Tableau 47 : Origine des patients PTI HP-/PTIHP+.....	133
Tableau 48 : Profession des patients PTIHP-/PTIHP+.....	134
Tableau 49 : Durée PT HP-/PTI HP+.....	135

<i>Tableau 50 : Corticothérapie PTI HP+7PTI HP-</i>	136
<i>Tableau 51: Autres traitements</i>	136
<i>Tableau 52 : Score hémorragique de Khellaf PTI HP-/PTI HP+</i>	137
<i>Tableau 53: Taux de Plaquettes PTIHP+/PTI HP-</i>	137
<i>Tableau 54 : Anémie chez les PTI HP-/PTI HP+</i>	138
<i>Tableau 55 : Taux de GB PTI HP-/PTI HP-</i>	138
<i>Tableau 56 : Taux de plaquettes des Patients PTI/HP+ à j1</i>	139
<i>Tableau 57 : Évaluation du taux de plaquettes à j30</i>	140
<i>Tableau 58 : Évaluation du taux de plaquettes à j 60</i>	141
<i>Tableau 59 : Évaluation du taux de plaquettes à j 90 du traitement d'éradication</i>	142
<i>Tableau 60 : Évaluation du taux de plaquettes a 120j de traitement d'éradication</i>	143
<i>Tableau 61 : Évaluation du taux de plaquettes au 150 j de traitement d'éradication</i>	144
<i>Tableau 62 : Évaluation du taux de plaquettes a 180j du traitement d'éradication</i>	145
<i>Tableau 63 : Récapitulatif de l'évaluation du taux de plaquettes depuis l'inclusion</i>	146
<i>Tableau 64 : Récapitulatif du taux de rémission durant les six mois</i>	147
<i>Tableau 65 Comparaison dans le groupe HP+ entre répondeurs et non répondeurs (Age et genre) ..</i>	148
<i>Tableau 66 comparaison dans le groupe PTI/HP+ répondeurs et non répondeurs selon les ATCDS et les traitements du PTI</i>	149
<i>Tableau 67 patients HP+ comparaison entre répondeurs et non répondeurs selon la durée PTI et données hematimetriques</i>	150
<i>Tableau 68 : Évolution du taux de plaquettes dans le groupe HP positif entre répondeurs et non répondeurs</i>	151
<i>Tableau 69 : Évolution du taux de plaquettes dans les différents groupes</i>	153
<i>Tableau 70 : RG à 6 mois des PTI/HP+ selon l'âge</i>	155
<i>Tableau 71 : Taux de RG des PTI/HP+ selon l'ATCD de gastrite</i>	156
<i>Tableau 72 : Taux de RG selon la prise de corticoïdes</i>	156
<i>Tableau 73 : Taux de RG des PTI/HP+ selon le score hémorragique</i>	157
<i>Tableau 74 : Évaluation de la rémission selon la durée du PTI</i>	157
<i>Tableau 75 : Taux de RG des PTi/HP+ selon le taux initial des plaquettes</i>	158

<i>Tableau 76: Facteurs de bonne réponse associés à la rémission globale en analyse univariée.....</i>	<i>159</i>
<i>Tableau 77 : Facteurs de bonne réponse des cas de PTI/HP+ en analyse multivariée.</i>	<i>160</i>
<i>Tableau 78 : RG PTI HP+/PTI HP-</i>	<i>162</i>
<i>Tableau 79 : taux de RG des PTI/HP+ par rapport à ceux des PTI/HP- à j60.....</i>	<i>163</i>
<i>Tableau 80 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j90.....</i>	<i>164</i>
<i>Tableau 81: Taux de rémission globale (TRG) chez les patients traités pour PTI et HP+ et celle des patients traités pour PTI seulement au 120ème jour.....</i>	<i>165</i>
<i>Tableau 82 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j150.....</i>	<i>166</i>
<i>Tableau 83 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j180.....</i>	<i>167</i>
<i>Tableau 84: Pays à faible fréquence H. Pylori dans le PTI</i>	<i>171</i>
<i>Tableau 85: Pays à forte fréquence HP/PTI.....</i>	<i>172</i>
<i>Tableau 86: Fréquence de l'infection HP/PTI dans les pays du Maghreb.....</i>	<i>172</i>
<i>Tableau 87: Age moyen et genre (HP+/HP-) selon certaines études</i>	<i>174</i>
<i>Tableau 88: Exemples sur la durée PTI et taux moyen des plaquettes selon certaines études.....</i>	<i>175</i>
<i>Tableau 89: Moyens DC et traitement de l'infection à HP selon certaines études.....</i>	<i>179</i>
<i>Tableau 90: Pays bon répondeurs au traitement d'éradication.....</i>	<i>181</i>
<i>Tableau 91: Pays à faible réponse au traitement d'éradication.....</i>	<i>182</i>
<i>Tableau 92: Réponse au traitement d'éradication dans les pays du Maghreb.....</i>	<i>182</i>
<i>Tableau 93 : Facteurs prédictifs de bonne réponse selon certaines études.....</i>	<i>187</i>

Liste des abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires
AC	Anticorps
ADP	Adénosine diphosphate
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALPS	Auto-immune lymphoproliférative syndrome
APL	Anticorps anti phospholipides
AR-TPO	Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASGPR	Sialoglycoprotéine
ASH	American society of hématologie
BabA	Blood group antigène-binding adhesin
BAFF	B-cell activator factor of the TNF family
BFU-MK	Burst forming unit erythroid and megakaryocytic cells
CagA	Cytotoxine associated gene A
Cag PAI	Cytotoxin associated gene pathogenicity island
CFU-MK	Colony-forming unit and megakaryocytic cells
CIVD	Coagulation intra vasculaire dessiminé
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
cMPL	Myeloprolifératif leukaemia
CMV	Cytomégalovirus
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DOB	Delta Over Baseline
EBV	Epstein Barr Virus
EDH	Endoscopie digestive haute
EDTA	Ethylène-diamine-tétracétate
EPO	Erythropoeitine
EPP	Electrophorèse des protéines plasmatique
FcyR	Recepteur au fragment FC des immunoglobulines
FISH	Flurescent in situ hybridization
FL	Femtolitre
Foxp3	Facteur de transcription
GAG	Glycosaminoglycanes
GM-CSF	Granulocyte-macrophage-colonystimulating Factor
GP	Glycoproteine
H.pylori	Hélicobacter-pylori
HAS	Haute Autorité de Santé
Hellp	Haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count
HLA	Système d'histocompatibilité
HP	Hélicobacter-pylori
HPA	Allo-antigène plaquettaire humain
http	Hypertension portale
IBLS	ITP bleeding Scale

IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukine
INF γ	Interferon γ
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IWG	International working groupe
Jak2	Voie de signalisation janus Kinase 2
LB	Lymphocyte B
LES	Lupus érythémateux systémique
LF	Lymphome folliculaire
LGL-T	Leucémie à grands lymphocytes à grains
LIF	Leukemia inhibiting factor
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocyte T
MAI	Maladie auto-immune
MAIPA	Monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigens
MAT	Mico-angiopathie thrombotique
MGG	May-Grunwald-Giemsa
MICA	Gene A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
MK	Mégacaryocyte
MMF	Mycophénolate mofetil
NK	Cellules natural Killer
NR	Non réponse
OAC	Oméprazole amoxicilline clarithromycine
OAM	Oméprazole amoxicilline métronidazole
OAMC	Oméprazole amoxicilline métronidazole clarithromycine
OIpA	Outer inflammatory protein
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymérase chain réaction
PMKB	Promegacaryoblasts
PNSD	Protocole national de diagnostic et de soins
ProMK	Pro-megacaryocytes
PTAI	Purpura thrombopénique idiopathique
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RC	Réponse complète
RP	Réponse partielle
SabA	Sialic acid-binding adhsin
SARS-COV-2	Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2
SAT	Stool antigen test
SCF	Stem cell Factor
SCO	Système canaliculaire ouvert
SOPK	Syndrome des ovaires polyktyques
STAT	Signal transducteur and activation of transcription
SyK	Spleen tyrosine Kinase

TAI	Thyroidite autoimmune
TCA	Temps de céphaline activé
TFH	Tfollicular helper cells
TGIB	Thrombopenie gestationnelle idiopathique benigne
TI	Thrombopenie immunologique
TP	Taux de prothrombine
TPO	Thrombopoietine
Treg	Lymphocytes T régulateurs
TSH	Thyroid stimulating hormone
VacA	Vacuoliting cytotoxin A
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immuno-défiscience humaine
VPM	Volume plaquettaire moyen
VWF	Facteur Von Willebrand

Introduction

Introduction

Introduction

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou Thrombopénie immunologique (TI), anciennement appelé « purpura thrombopénique auto-immun » (PTAI) ou « purpura thrombopénique idiopathique » est une maladie auto-immune (MAI) plurifactorielle caractérisée par une destruction accélérée des plaquettes d'origine immunologique, et une production médullaire inadéquate [1]

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte. Il est défini par une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/l [1, 2].

Il peut être primaire sans causes identifiables ; ou secondaire à une pathologie sous-jacente tel que les maladies auto-immunes (MAI), une hémopathie lymphoïde, ou une infection qu'elle soit virale en particulier le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou bactérienne notamment à *Helicobacter pylori* (HP) [1, 3].

Helicobacter pylori, bacille à gram négatif, spiralé, est reconnu comme un agent pathogène majeur de l'appareil digestif, impliqué dans la survenue de la gastrite chronique, l'ulcère gastroduodéal, le lymphome de MALT gastrique, le cancer gastrique et le cancer colorectal [4-6]. Cet agent est aussi incriminé dans diverses maladies extra-digestives notamment hématologiques parmi lesquelles figure le purpura thrombopénique immunologique. [7-10]

L'association entre PTI et *Helicobacter pylori* a été décrite la première fois par Gasbarrini et al en 1998 [11], rapportant que le traitement d'éradication de *H. Pylori* améliorait le taux de plaquettes chez les patients atteints de PTI avec infection à *H. Pylori* [11] suggérant ainsi un lien physiopathologique entre le PTI et l'infection chronique par *H. pylori* [12-15].

Depuis plusieurs études visant à confirmer ces résultats, ont abouti à des résultats variables qui semblent dépendre des différences dans les souches d' *H. Pylori* en fonction de la zone géographique [16, 17].

Une association entre le PTI et *H. pylori* a été rapportée ; avec une prévalence de 58 % en Europe et 71 % en Asie, ainsi qu'une augmentation significative de la numération plaquettaire après éradication de *H. pylori* dans environ la moitié des cas (49 % en Europe, 58

Introduction

% en Asie) [[18](#), [19](#)]. En revanche d'autres études menées en Espagne, en France et aux États-Unis n'ont pas montré d'association ni de réduction de la thrombopénie après éradication de *H. pylori* [[18](#), [19](#)].

Par ailleurs les traitements conventionnels du PTI reposent principalement sur l'utilisation des corticoïdes, d'agents immunosuppresseurs, la thérapie par immunoglobulines, la splénectomie, et plus récemment les AR-TPO [[20](#), [21](#)] ; qui bien qu'efficaces présentent des limites importantes, notamment la dépendance thérapeutique, et la survenue d'effets indésirables. Dans ce contexte, l'éradication de *H. Pylori* apparaît comme une alternative thérapeutique potentiellement efficace, simple et accessible [[22](#), [23](#)].

Toutefois, sur la base des conclusions des rapports cliniques publiés au cours des 20 dernières années, les organisations de santé du monde entier suggèrent de plus en plus souvent la détection et l'éradication d'*H. pylori* comme traitement du PTI [[24-27](#)], particulièrement dans les régions où cette infection est fréquente.

A ce jour, peu d'études prospectives de grande envergure ont évalué de manière précise l'impact de l'éradication de *H. pylori* sur la réponse plaquettaire à moyen et long terme chez les patients atteints de PTI, notamment dans les régions du Maghreb. L'absence de données locales justifie la réalisation de travaux visant à mieux apprécier l'intérêt de cette stratégie thérapeutique dans notre contexte épidémiologique.

Problématique

Problématique

En Algérie, comme dans le monde le PTI reste la cytopénie auto immune la plus fréquente chez l'adulte ; exposant les patients à un risque hémorragique et à une altération de la qualité de vie. Les limites des traitements conventionnels, notamment la dépendance aux corticostéroïdes et les effets indésirables liés à l'immunosuppression, justifient la recherche de thérapeutiques alternatives plus durables et mieux tolérées.

Au cours des dernières années, plusieurs études internationales [14, 28-32] ont mis en évidence une association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et certains cas de PTI. Dans une proportion variable de patients, l'éradication de cette bactérie a été suivie d'une augmentation significative et durable du taux plaquettaire, suggérant un rôle potentiel de *H. pylori* dans la physiopathologie de la maladie. Toutefois, les résultats rapportés dans la littérature restent hétérogènes selon les régions du monde, probablement en raison de différences génétiques, immunologiques, bactériologiques et épidémiologiques [16, 17].

En Afrique du Nord, et plus particulièrement en Algérie, les données concernant l'impact de l'éradication de *Helicobacter pylori* sur l'évolution de la thrombopénie immune sont rares, malgré une prévalence élevée de cette infection dans la population générale estimée à 78-92% [33, 34], faisant de cette bactérie un problème majeur de santé publique. Cette absence de données locales limite l'application des recommandations internationales [24-27], et soulève la question de l'intérêt réel d'une recherche systématique et d'un traitement de *H. pylori* chez les patients atteints de PTI dans notre contexte clinique et épidémiologique.

Le but de la présente étude est de déterminer à quelle fréquence *H. Pylori* est présent chez les patients PTI dans notre région, ainsi que l'impact de la thérapie d'éradication sur le taux des plaquettes.

Les résultats attendus pourraient contribuer à l'élaboration de directives pour l'identification et l'éradication de *H. Pylori* chez les patients PTI.

REVUE DE LITTERATURE

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

1 Définition

La thrombopénie immunologique (purpura thrombopénique immunologique / PTI) est une maladie auto-immune (MAI) plurifactorielle, caractérisée par une destruction accélérée des plaquettes d'origine immunologique et une production médullaire inadaptée [1].

Le PTI est la cytopénie auto-immune la plus fréquente de l'adulte Il est défini par une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/l [1].

La survenue d'évènements hémorragiques spontanés (purpura pétéchial, ecchymoses, hémorragies des muqueuses, digestives, cérébro-méningées...), parfois mortels représente le principal risque de PTI.[35]

Il est le plus souvent isolé et qualifié de primaire, mais il peut être associé dans 20 à 30 % des cas à une affection ou cause sous-jacente clairement identifiée et est alors qualifié de secondaire ou associé [3].

Les formes dites secondaires représentent environ 20% de l'ensemble des cas de PTI chez l'adulte et augmentent avec l'âge, les étiologies les plus fréquemment observées sont les hémopathies lymphoïdes B, les connectivites, les infections virales, les infections bactériennes notamment à *Helicobacter pylori*, la leucémie myélo-monocytaire chronique et les myélodysplasies et l'exposition à certains médicaments. [36]

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

2 Nouvelles terminologies PTI

En 2009, l'IWG (international working groupe) a redéfini le PTI, ses différentes phases évolutives et sa réponse au traitement :

- Tout d'abord le terme de purpura thrombopénique idiopathique (idiopathic thrombocytopenic purpura ITP) a été requalifié par thrombopénie immunologique (TI)([1]. Compte tenu de l'absence fréquente de purpura au cours de la pathologie, un tiers des patients pouvant être asymptomatique [37], et du caractère immunologique de la destruction plaquettaire ;
- cependant le terme PTI reste celui utilisé en pratique courante , en effet il est retrouvé dans la majorité des documents, brochures et rapports, tel que le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) [27] lie à cette pathologie ; **en ce sens le terme PTI sera donc celui employé dans ce travail de thèse.**
- **Le seuil de plaquettes** en dessous duquel le diagnostic doit être évoqué est 100G/l et doit être interprété selon l'origine ethnique, puisqu'il n'est pas rare d'observer un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/l chez les sujets d'origine asiatique [38] et dans certaines circonstances physiologiques, notamment la grossesse, où une diminution du chiffre plaquettaire en dessous de 150 G/l est fréquente [39].
- **L'IWG a défini 03 périodes dans l'évolution naturelle de la maladie [1] :**
 - PTI nouvellement diagnostiqué évoluant depuis moins de trois mois
 - PTI persistant qui couvre une période comprise entre 03 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est possible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie
 - PTI chronique ayant plus de de 12 mois d'évolution ou la possibilité de rémission ou guérison spontanée est alors très faible.
- **La mise en route d'un traitement ;** doit être envisagée lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³ ou en cas de saignement quel que soit le chiffre plaquettaire selon les recommandations internationales de mise en place d'un traitement[21] et les recommandation de l'ASH 2019 [40].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

- **La réponse au traitement est définie ainsi [1] :**
 - **La réponse complète (RC)** est définie par un taux de plaquettes au-delà de 100 G/l en l'absence de signes hémorragiques.
 - **La réponse partielle (RP)** est définie par un taux de plaquettes ≥ 30 G/l en l'absence de signes hémorragiques avec au moins un dédoublement du chiffre initial des plaquettes
 - **La non réponse (NR)** : ou échec thérapeutique est défini par un taux de plaquettes toujours < 30 G/L malgré le traitement, ou bien l'absence de dédoublement du taux de plaquette initial, ou une persistance de signes hémorragiques.
 - **PTI réfractaire** : est un PTI en échec à la splénectomie et ayant un risque hémorragique élevé[1] ; néanmoins cette définition est subjective et le terme de PTI réfractaire est redéfini récemment comme ne répondant pas à plus de deux traitements [41].
 - **PTI multi réfractaire** :le terme de PTI multi réfractaire a été retenu dans l'actualisation du consensus international [21]et se définit comme l'échec successif de deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) , du Rituximab et de la splénectomie avec la nécessité de poursuivre un traitement [42, 43]

Tableau 1: Nouvelle terminologie du PTI [1]

PTI primaire	Un désordre immunologique caractérisé par une thrombopénie immunologique (taux de plaquettes < 100 G /L) en l'absence de toute autre cause associée à la thrombopénie
PTI secondaire	Toutes les thrombopénies à médiation immunologique autres que le PTI primaire . L'abréviation PTI doit être suivi du nom de la pathologie associée
Les phases de la maladie	PTI nouvellement diagnostiqué : pour une évolution inférieure à 3 mois.
	PTI persistant : évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic
	PTI chronique : persistant au-delà de 12 mois d'évolution
PTI sévère	Présence de signes hémorragiques nécessitant la mise en route d'un traitement ou survenue de nouveaux signes hémorragiques nécessitant le renforcement du traitement par d'autres agents ou d'augmenter les doses du traitement en cours.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Dans l'actualisation des lignes directrices de L'ASH 2019 une nouvelle terminologie portant sur certains critères est retenue : [\[40\]](#):

-Cortico-dépendance : besoin permanent de prednisone à raison de 0,5 mg/jour (ou équivalent en corticostéroïde) ou de traitements fréquents aux corticostéroïdes pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à 30 G/L/ou éviter les saignements

-Réponse durable : est définie par une numération plaquettaire ≥ 30 G/L et au moins doublement de la numération de base à 6 mois.

-Réponse précoce : est définie par une numération plaquettaire ≥ 30 G/L et au moins doublement de la numération de base à 1 semaine.

-Réponse initiale : est définie par une numération plaquettaire ≥ 30 G/L et au moins le double du nombre de référence au bout d'un mois.

-Rémission : est définie par une numération plaquettaire $> \text{à } 100\text{G/l}$ à 12 mois.

-Hémorragie majeure : (1) hémorragie de grade 3 ou 4 selon l'OMS, (2) grade sévère selon Buchanan, (3) « hémorragie majeure » selon Bolton-Maggs et Moon, (4) grade 2 ou supérieur selon l'IBLS (ITP bleeding scale), ou (5) hémorragie intracérébrale ou mettant en jeu le pronostic vital.

-Saignement mineur : tout saignement ne répondant pas aux critères définissant un « saignement majeur ».

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

3 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Depuis une dizaine d'années, la connaissance de l'épidémiologie du PTI a beaucoup progressé grâce au suivi de cohortes cliniques prospectives incluant de larges effectifs et à des cohortes populationnelles à partir de bases de données.

3.1 Données internationales

Une quinzaine d'études ont eu pour objectif de mesurer l'incidence du PTI [44-46], toutes ont été conduites en Europe du Nord sauf une étude menée au Koweït et une menée aux États Unis d'Amérique.

Les estimations d'incidence annuelle varient entre 0.5 à 12 pour 10⁵ habitants chez l'enfant et de 1,6 à 3,9 pour 10⁵ habitants chez les adultes [44], avec une légère prédominance féminine, et un pic d'incidence chez l'enfant de 1-5ans et chez les plus de 60 ans [45, 46].

L'incidence atteint plus de 9 pour 10⁵ habitants/an chez l'homme de plus de 75 ans [46].

Les variations d'incidence selon l'origine ethnique sont discutées, en France on note un gradient nord-sud [46] et pic d'incidence hivernal suggérant le rôle de virus dans la genèse de la maladie [46].

La prévalence du PTI a été mesurée entre 1990 et 2009 au Royaume-Uni à partir de la General Practice Research Database (GPRD), . La prévalence globale ajustée sur l'âge et le sexe a été estimée à 50,0 pour 100 000 habitants (IC 95 % : 49,2 - 50,9) [47]. La prévalence du PTI était plus faible chez les adultes âgés de 18 à 49 ans (30,1 pour 100 000, IC 95 % : 28,27 - 31,90) que chez les adultes de 50 à 64 ans (58,2 pour 100 000, IC 95 % : 53,9 - 62,6) ou ≥ 65 ans (93,8 pour 100 000, IC 95 % : 88,8 - 98,9). La prévalence était plus élevée chez les femmes (59,3 pour 100 000, IC 95 % : 56,63 - 62,01) que chez les hommes (40,66 / 100 000, IC 95 % : 38,36 - 42,96).

Le risque d'hémorragie intracrânienne est d'environ 1% et augmente avec l'âge [48].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

3.2 En Algérie

Une étude nationale récemment menée et publiée à l'ASH (American society of hematology) en 2020[49] et dans le journal (Asian pacific) en 2024 [50], a concerné des patients nouvellement diagnostiqués sur une période allant du 1er septembre 2017 au 31 août 2018 et recensant 1746 patients, a évalué l'incidence (par âge, sexe, stade de gravité au diagnostic et région), la prévalence et les caractéristiques et schémas reçus par les patients atteints de PTI.

- L'incidence du PTI chez les patients ≥ 16 ans était de 0,85 cas pour 100 000 habitants,
- La prévalence était de 5,7 pour 100 000 habitants .
- L'incidence et la prévalence du PTI étaient plus élevées chez les femmes.
- L'incidence augmentait avec l'âge de 0,5 chez les patients âgés de 15 à 35 ans, à 2,4 chez les patients âgés de 75 ans et plus. Les femmes avaient une incidence plus élevée de PTI (1,2) par rapport aux hommes (0,5; sexe ratio H/F de 0,3)..

Tableau 2: : Incidence du PTI

Etude	Pays	Période d'étude	Effectif	Incidence annuelle (/100 000 habitants)
Fredriksen et al [37]	Danemark	1973-1995	221	2,6
Neylon et al. [51]	Angleterre	1993-1999	245	1,6
Abrahamson et al [52]	Royaume uni	1992-2005	840	3,9
Schoonen et al [45]	Royaume uni	1990-2005	1145	3,9
Bottiger [53]	Suède	1964-1968	152	2,5
Berrada [54]	Maroc	2012-2016	30	
Djaouhari [55]	Maroc	2008-2016	23	-
Bekadja et al. [49, 50]	Algérie	2017-2018	1746	0.85

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

3.3 PTI primaire versus PTI secondaire

Environ 20 % des cas de PTI sont associés à une maladie sous-jacente et sont qualifiés de "PTI secondaire ; le PTI secondaire augmente avec l'âge. Dans une étude française récente, Moulis et al ont constaté que le PTI était secondaire chez 2,4 % des enfants chez qui le déficit immunitaire de type commun variable et le LES étaient les plus fréquents [46].

En revanche, 18 % des PTI chez les adultes étaient des PTI secondaires, et les hémopathies lymphoïdes (5,9%) étaient la cause sous-jacente la plus fréquente, suivis par les connectivites (2,5%), les syndromes myélodysplasiques (2,3%), les déficits immunitaires primaires (1,7%), l'infection par le VIH (0,9%), la sarcoïdose (0,6%), le syndrome des anti phospholipides (0,3%) et l'infection par le virus de l'hépatite C (0,2%) [46].

La prévalence de l'infection H.pylori chez les patients atteints de PTI varie selon l'âge et la zone géographique, et correspond à la prévalence retrouvée dans la population générale

En Italie elle a été estimée à 50% , au japon à 70% [56, 57], en France la prévalence était plus faible de l'ordre de 29% comme celle observée dans la population témoin [58, 59].

Une autre étude menée par Michel et al. sur 74 patients atteints de PTI d'origine nord-américaine et a constaté une prévalence d'infection tout aussi faible parmi eux (22 %)[60].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

4 PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE PTI

Si le facteur déclenchant de la thrombopénie immunologique est à ce jour inconnu, sa physiopathologie est de mieux en mieux comprise ce qui a permis d'importantes avancées [61].

Avant de décrire ces différents mécanismes physiopathologiques, nous commencerons par effectuer un bref rappel physiologique sur la mégacaryopoïèse.

4.1 Rappel physiologique

Les plaquettes sont issues de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes médullaire par maturation des cellules souches hématopoïétiques sous l'effet de la thrombopoïétine.

4.1.1 Mégacaryopoïèse

La mégacaryocytopoïèse est un processus physiologique qui aboutit à la production des plaquettes sanguines. Elle correspond à la différenciation des Cellules Souches hématopoïétiques en mégacaryocytes qui sont les acteurs de la production plaquettaire [62]

Les progéniteurs engagés vers le lignage mégacaryocytaire effectuent leur maturation dans la moelle osseuse en trois phases successives [63](Fig. 1) :

- La première est une phase classique de **prolifération des progéniteurs**.
- Lui succède une phase propre aux mégacaryocytes qui se caractérise par une **polyploïdisation du noyau par endomitoses**. Cette étape conduit à une augmentation du contenu en ADN (acide désoxyribonucléique) de la cellule sans division cellulaire.
- Enfin, dans un dernier temps, **le mégacaryocyte subit une maturation cytoplasmique** avec la synthèse accrue d'ARNm (acide ribonucléique messager) et de protéines. C'est au cours de cette étape qu'a lieu la biogenèse des organelles plaquettaires [64], notamment les granules dans lesquels sont stockées les protéines plaquettaires. La différenciation des mégacaryocytes a lieu au sein des niches ostéoblastiques de la moelle osseuse, riches en collagène.

Une fois arrivés à maturité, les mégacaryocytes migrent en direction de la niche vasculaire et interagissent avec la surface basolatérale des cellules endothéliales sinusoidales,

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

où ils émettent de fines protrusions cytoplasmiques, les pro-plaquettes (> 100 µm), qui, sous l'effet du flux sanguin, se séparent du corps des mégacaryocytes pour former des pré-plaquettes [65] (Fig. 1).

Ces pré-plaquettes se fragmentent par la suite dans la circulation sanguine afin de former les plaquettes discoïdes définitives [66].

Un mégacaryocyte produit 1000-3000 plaquettes, chez l'homme, ce processus dure en moyenne 5 jours [65].

La mégacaryopoïèse est régulée grâce à de nombreux facteurs de croissance tels la Thrombopoïétine (TPO), le c-kit ligand, LIF, G-CSF, GM-CSF, l'érythropoïétine (EPO), les interleukines (IL-3, IL-6 et IL-11) et les facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGFβ1, le PF4, et la thrombine [62, 63].

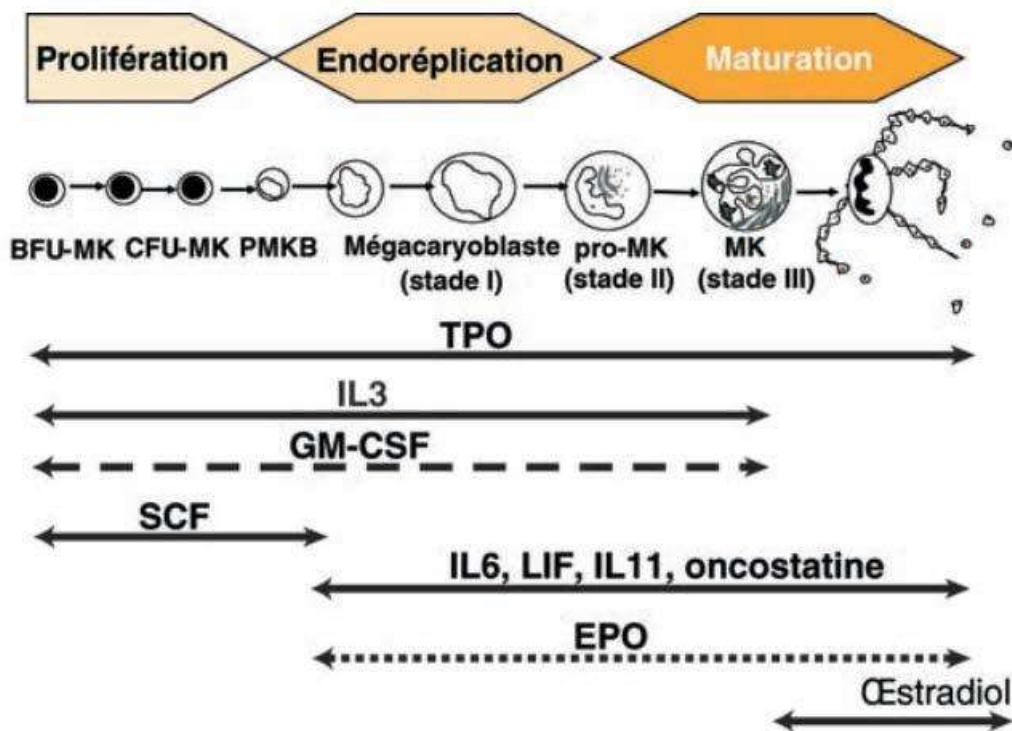


Figure 1: Régulation humorale de la thrombopoïèse [63]

Abréviations : BFU-MK : burst forming unit erythroid and megakaryocytic cells ; CFU-MK : colony-forming unit and megakaryocytic cells ; PMKB : pro-mégacaryoblastes ; pro-MK : pro-mégacaryocytes ; MK : mégacaryocytes ; TPO : thrombopoïétine ; IL : interleukine ; GM-CSF : granulocyte-macrophage-colony stimulating factor ; SCF : stem cell factor ; LIF : leukemia inhibiting factor ; EPO : érythropoïétine.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

4.1.2 Thrombopoïétine

La différenciation des cellules souches et la maturation des mégacaryocytes sont régulées par la TPO, cytokine synthétisée par le foie.

Le récepteur de la TPO (c-Mpl) est exprimé à la surface des cellules souches, des mégacaryocytes et des plaquettes. Quand la TPO se lie à c-Mpl, la voie de signalisation Janus kinase 2 (JAK2) est activée et le complexe récepteur-ligand est internalisé.

Le taux circulant de TPO libre est régulé par la masse totale de mégacaryocytes/plaquettes et fournit ainsi un rétrocontrôle sur la production plaquettaire, qui peut répondre rapidement en cas de besoin (en cas de thrombopénie, le taux de TPO augmente et stimule la thrombopoïèse).

Les plaquettes contiennent également une sorte d'horloge interne : ainsi, les plaquettes vieillissantes en circulation entrent en apoptose et subissent une désialylation, un clivage de leurs protéines membranaires et une dégradation de l'ARNm (acide ribonucléique messenger). Les plaquettes sénescents sont ainsi reconnues dans le foie par le récepteur d'Ashwell-Morell présent à la surface des hépatocytes, sont retirées de la circulation et induisent une synthèse locale de TPO (Fig. 2) [\[67\]](#)

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

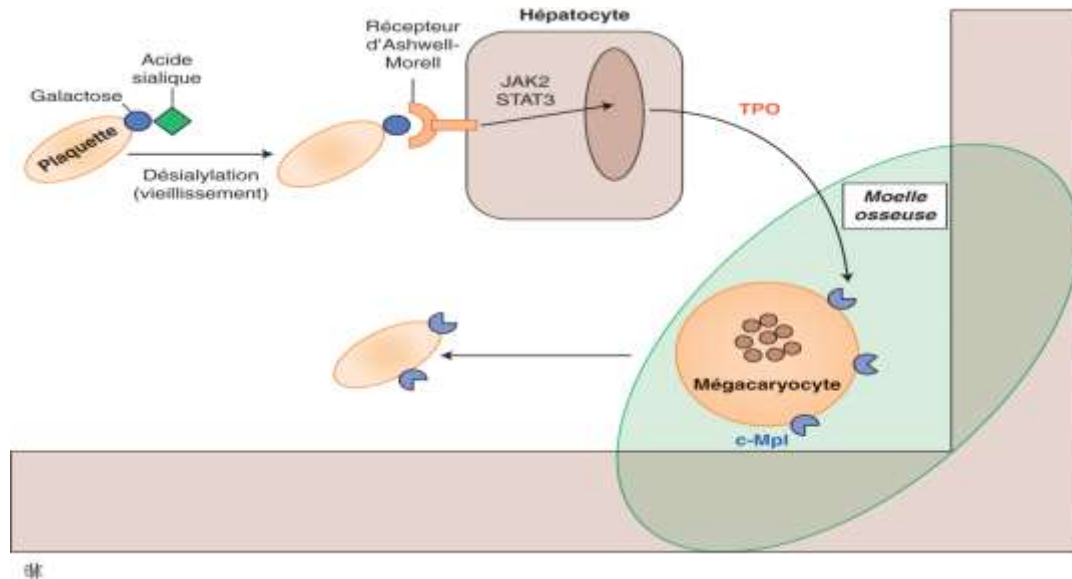


Figure 2: Régulation de la thrombopoïèse [67]

Les plaquettes en circulation sont désialylées à mesure qu'elles vieillissent (losange vert) et sont reconnues par le récepteur d'Ashwell-Morell hépatique. La signalisation de l'ingestion de plaquettes désialylées stimule positivement l'expression de l'ARN (acide ribonucléique) messenger hépatique de la thrombopoïétine (TPO) via l'activation de JAK2/STAT3, libérant la TPO dans le plasma et stimulant ainsi la thrombopoïèse dans la moelle osseuse. c-Mpl: récepteur de la TPO; JAK: janus kinase ; STAT: signal transducers and activators of transcription.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

4.1.3 Structure des plaquettes

Les plaquettes sont des éléments figurés du sang de 2 à 3 μm de diamètre ayant au repos, la forme d'un disque biconvexe. Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme de leurs précurseurs médullaires, les mégacaryocytes. Leur nombre, chez l'homme, varie de 150 à 400 10^9 cellules/litre de sang et leur durée de vie est de 8 à 10 jours [68].

Le rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose est bien établi [69] mais n'est pas le seul puisqu'il a été montré que les plaquettes sont également des acteurs importants de nombreux processus physiopathologiques tels que l'inflammation et l'athérosclérose [70], la défense antimicrobienne [71], la croissance tumorale et les métastases [72]

Les plaquettes comportent différentes structures permettant d'assurer leurs multiples fonctions [73] :

- A la périphérie **le glycocalix**, constitué de glycosaminoglycane (GAG) est le premier site d'interaction des plaquettes avec l'environnement extérieur.
- **Une enveloppe membranaire plaquettaire** : constituée d'une bicouche phospholipidique de distribution asymétrique, avec une prépondérance de phospholipides anioniques dans le feuillet interne externalisés lors de l'activation plaquettaire, et qui contient des récepteurs glycoprotéiques essentiels à la physiologie plaquettaire [73] : Parmi les récepteurs glycoprotéiques les plus importants figurent : le complexe GPIb/IX/V, récepteur du facteur von Willebrand (FVW), qui joue le rôle de médiateur de l'adhésion plaquettaire ; la GPVI, récepteur du collagène permettant l'activation plaquettaire ; et l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, récepteur principal du fibrinogène et responsable de l'agrégation plaquettaire [74]
- **Un cytosquelette sous-membranaire** maintient la plaquette au repos sous une forme discoïde et permet l'acquisition d'une forme échinocytaire après activation plaquettaire [75].
- **Le cytoplasme** comporte deux réseaux de canaux membranaires :
 - ✓ **le système canaliculaire ouvert (SCO)** constitué d'invaginations profondes de la membrane plasmique qui facilite l'étalement plaquettaire et l'exocytose rapide du contenu granulaire en cas d'activation plaquettaire,
 - ✓ **et le système tubulaire dense** lieu de stockage du calcium.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

- **Le cytoplasme renferme aussi trois types de granulations [76] :**
 - ✓ **les granules denses** (riches en calcium, adénosine triphosphate [ATP], adénosine diphosphate [ADP], pyrophosphates, sérotonine et histamine)
 - ✓ **les granules α** (riches en facteurs de coagulation, facteurs de croissance et en protéoglycanes)
 - ✓ **et les lysosomes** (riches en enzymes protéolytiques comme les cathepsines, les hydrolases ou les héparinases).

Lors de l'activation plaquettaire, les granules denses et α sont sécrétés et libèrent leur contenu.

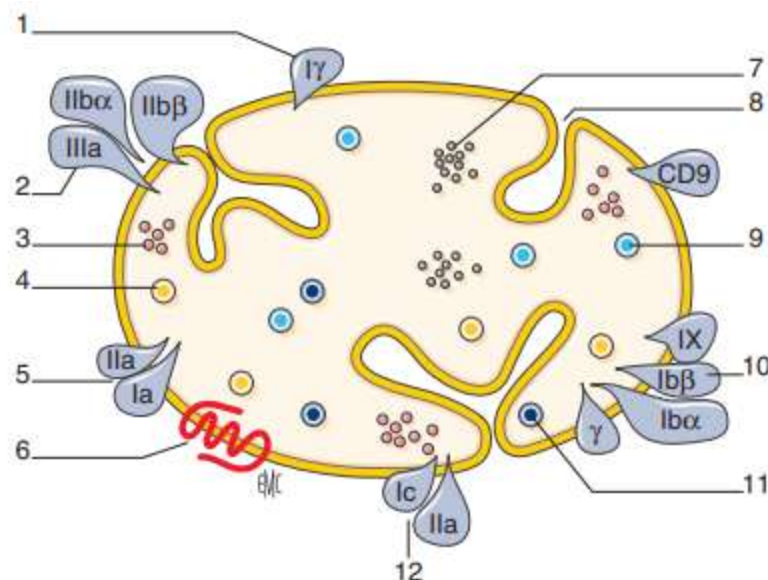


Figure 3: Structure des plaquettes [77]

1. GPIIb/IIIa (thrombospondine et collagène) ; 2. GPIIb-IIIa (fibrinogène et vWF) ; 3. microtubules ; 4. lysosome ; 5. GPIa-IIa (collagène) ; 6. récepteur d'agoniste primaire (thrombine) ; 7. glycogène ; 8. système canaliculaire connecté à la surface ; 9. granule α ; 10. GPIb-IX-V (FW) ; 11. Granule dense ; 12. GPIc-IIa (fibronectine)..

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

4.2 Physiopathologie du PTI

La physiopathologie du PTI est complexe, associant des anomalies centrales de production plaquettaire, insuffisante en réponse à la thrombopénie périphérique, à une réponse immunitaire humorale et cellulaire inadaptée. L'environnement et le terrain génétique interviennent dans la genèse de la pathologie, bien que le facteur déclenchant initial soit inconnu [78].

4.2.1 Implications des facteurs génétiques et environnementaux

4.2.1.1 Génétique

Contrairement à d'autres MAI, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique au cours du PTI ; cependant certaines prédispositions génétiques sont impliquées faisant intervenir les systèmes :

HLA DR4 (DRB1*0410) [79] et HLA B8 et DR3 [80]. un polymorphisme de MICA (gène A associé au Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe I) [81]. Un polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR) et des cytokines pro et anti-inflammatoire [82].

Enfin, un polymorphisme de BAFF, entraînant à l'état homozygote une élévation du taux sérique de cette cytokine, est observé chez 28 % des patients atteints de PTI contre 10 % des sujets sains [83].

Ces caractéristiques participent à la chronicisation du PTI en facilitant la réponse immunitaire et un environnement pro-inflammatoire. [84].

4.2.1.2 Environnement

Le PTI peut être induit par des stimulations environnementales notamment par des agents infectieux, l'exposition à certains médicaments ou vaccins.

De multiples agents infectieux tel que : [VIH, virus de l'hépatite C, cytomégalovirus, Epstein Barr Virus (EBV) ,virus de la grippe , Helicobacter pylori (Hp) peuvent participer au déclenchement du PTI [85, 86].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Récemment, des cas de survenue de PTI ont été décrits après infection avec le virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), responsable de la pandémie de COVID-19 (coronavirus disease 2019) [87, 88]

Les mécanismes impliqués sont multiples :

- Dysrégulation cellulaire T et effet cytopathogène direct dirigé contre les mégacaryocytes qui expriment le CD4 pour le VIH [85],
- Stimulation polyclonale des LB pour EBV.
- Enfin, des phénomènes de mimétisme moléculaire sont suspectés pour *Helicobacter pylori* dont la protéine CagA, exprimée par certaines souches, partagerait des déterminants antigéniques avec des glycoprotéines plaquettaires [89]. Ces phénomènes de mimétisme moléculaire sont clairement identifiés pour la GPIIIa et la particule virale GP120 du VIH [90] ainsi que pour une protéine du VHC (core envelope 1) [91, 92].

L'exposition à des médicaments a également été décrite comme pouvant jouer un rôle dans l'apparition du PTI particulièrement les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anticonvulsifs et la paracétamol [93].

Le rôle de la vaccination dans la survenue du PTI est aussi rapportée, en effet plusieurs études épidémiologiques cas témoins ont montré le risque de survenue du PTI après exposition aux vaccins contre la rougeole, oreillons, rubéole (ROR) chez l'enfant [94].

Une étude cas-témoin faite par M.Lafaurie et collaborateurs, portant sur une cohorte FAITH (French Adult primary Immune Thrombocytopenia : a Pharmaco-epidemiological study) pour établir le lien entre la vaccination anti grippale et le risque de survenue de PTI n'a établi aucun risque de PTI après vaccination antigrippale [95], L'étude allemande (berlin case control surveillance study) a montré un risque augmenté odds ratio (OR) 3.8 [96]

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

4.2.2 Destruction périphérique des plaquettes

Le mécanisme de destruction des plaquettes fait intervenir des auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes plaquettaires (réaction auto-immune humorale) et différentes cellules impliquées dans les processus d'immunité (lymphocytes B, cellules dendritiques et macrophages, lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs) [78].

4.2.2.1 Réponse immunitaire humorale

4.2.2.1.1 Lymphocytes B et lymphocytes T folliculaires auxiliaires spléniques

Les principales cibles antigéniques plaquettaires sont les complexes : GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), et plus rarement GPIb/IX (récepteur du facteur Von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène) [97].

les anticorps sont produits par des plasmocytes qui peuvent nicher au sein de la rate [98] mais également dans la moelle osseuse [99].

Ceci implique une coopération avec les lymphocytes T (LT) folliculaires auxiliaires (TFH, T follicular helper cells) au sein de la rate [100], en sécrétant de l'interleukine (IL)-21, et en apportant une costimulation via l'interaction CD40/CD154 [78].

4.2.2.1.2 Action des anticorps anti-plaquettes

La fixation des auto-Ac sur l'Ag plaquettaire est responsable d'une destruction des plaquettes par divers mécanismes [78]

Activation du complément

Les anticorps antiplaquettaires activent le système du complément qui va entraîner la lyse cellulaire par formation du complexe d'attaque membranaire : il s'agit de la cytotoxicité dépendante du complément.

Les AC qui activent le plus le complément sont les anti GPIIb/IIIa, suivis des antiGP Ib [101]. Il pourrait également y avoir une réponse immunitaire dépendante du complément dirigée contre les mégacaryocytes perturbant ainsi la production des plaquettes chez ces patients [102].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

✚ Macrophages spléniques

Outre la destruction des plaquettes, les macrophages spléniques ont également un rôle essentiel de cellules présentatrice d'antigènes (CPA), ils surexpriment le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) ainsi que la molécule de costimulation CD86 [103] et sont capables de stimuler les LT auto-réactifs [104].

La reconnaissance du complexe immun, plaquette-auto-anticorps au cours du PTI par le FCYR des macrophages spléniques entraîne une activation cellulaire qui implique plusieurs protéines de signalisation dont la spleen tyrosine Kinase (SYK) qui constitue une nouvelle cible thérapeutique [78].

✚ Désialylation plaquettaire et récepteur Ashwell-Morell hépatocytaire :

La désialylation correspond à la perte d'acide sialique par les glycoprotéines, exposant certains sucres comme le galactose qui peut être reconnu par le récepteur Ashwell-Morell, un récepteur hétéro-oligomérique (récepteur des asialoglycoprotéines 1 et 2, ASGPR1/2) exprimé par les hépatocytes [105]. Ceci constitue un mécanisme physiologique de sénescence plaquettaire qui entraîne la reconnaissance des plaquettes vieillissantes et leur destruction par les hépatocytes [105], mais également la production de thrombopoïétine via la voie de signalisation JAK2/STAT3 [106]. L'intensité de la désialylation étant associée à une moindre réponse aux traitements de première ligne du PTI tel que les Ig IV [107].

4.2.2.2 Implication des autres cellules immunitaires

✚ Déficit en lymphocytes T régulateurs

Un défaut de la régulation immunitaire a été observé au cours du PTI avec un déficit fonctionnel [108] ou quantitatif des lymphocytes T régulateurs (Treg), à la fois sanguin [109] et splénique [110]. De façon intéressante, ce déficit en Treg est corrigé après traitement, notamment chez les patients répondant au Rituximab [108] ou aux agonistes du récepteur de la TPO (ARTPO) [111].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

✚ Polarisation des lymphocytes T CD4 auxiliaires

Au cours du PTI, la polarisation des LT est déviée vers une polarisation Th1 [112] et Th17 [113], comme observé dans nombre de MAI, ces polarisations générant un état pro-inflammatoire par la sécrétion des cytokines comme l'IFN- γ et l'IL-17. À l'heure actuelle, ces polarisations et les cytokines qu'elles impliquent ne constituent pas des cibles thérapeutiques au cours du PTI.

✚ Lymphocytes T CD8 cytotoxiques

L'implication de la réponse immunitaire cellulaire cytotoxique a été mise en évidence il y a une quinzaine d'années, d'abord par la démonstration d'une cytotoxicité des lymphocytes T CD8 vis-à-vis des plaquettes [114] mais également contre les mégacaryocytes [115]. Chez les patients atteints de PTI en échec traitement par le Rituximab, il existe une augmentation de lymphocytes T CD8 activés spléniques, suggérant que l'un des mécanismes d'échec de ce traitement soit lié à une réponse cytotoxique prédominant chez ces patients [116].

4.2.3 Défaut de production médullaire

4.2.3.1 Réponse immunitaire contre les mégacaryocytes

En dehors de la destruction périphérique des plaquettes, il existe une insuffisance de production liée à une réponse immunitaire humorale dirigée contre les mégacaryocytes [117], qui expriment les différentes GP reconnues par les anticorps anti plaquettes (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa). Ceci entraîne in vitro, une diminution du nombre de mégacaryocytes et de leur maturation [117].

Par ailleurs, le recrutement des LT cytotoxiques au niveau médullaire est augmenté au cours du PTI, favorisé par la surexpression de CX3CR1, récepteur de la fractalkine (CX3CL1), une chemokine exprimée dans la moelle osseuse [118]. Au niveau médullaire, les LT cytotoxiques sont alors capables de perturber les mécanismes physiologiques apoptotiques des mégacaryocytes, réduisant ainsi la production de plaquettes [115].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

4.2.3.2 Taux de thrombopoïétine inadaptée à la thrombopénie

L'autre cause d'une production médullaire insuffisante en plaquettes est liée aux mécanismes de régulation de la thrombopoïétine (TPO). La production de TPO par les hépatocytes est stimulée par la fixation des plaquettes sénescents désialylées au récepteur Ashwell-Morell. La TPO gagne la circulation pour atteindre ensuite les mégacaryocytes et stimuler la production de plaquettes en se fixant à son récepteur, aussi nommé cMpl (myeloproliferative leukaemia). Cependant, les plaquettes expriment également le récepteur de la TPO, la TPO libre disponible pour se fixer sur les mégacaryocytes dépend donc de la masse plaquettaire gagnant la circulation [119]. Au cours du PTI, cette masse plaquettaire est relativement importante, la thrombopénie résultant d'une diminution de la durée de vie des plaquettes. Il y a donc une fixation importante de TPO sur les plaquettes, ce qui réduit la quantité de TPO libre pouvant stimuler la production médullaire. Ceci constitue donc le rationnel à l'utilisation des ARTPO au cours du PTI, dont l'efficacité semble inversement corrélée au taux de TPO endogène [120].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

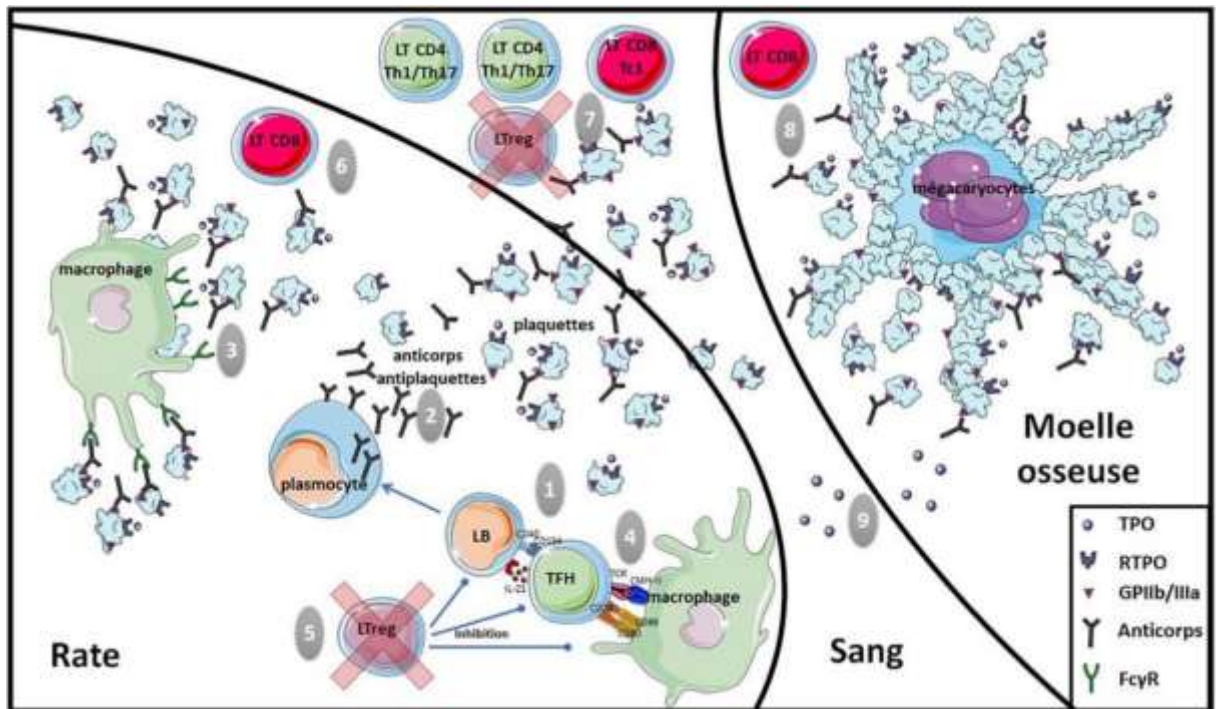


Figure 4: Physiopathologie du PTI [78]

Etapes : 1/ Différentiation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes producteurs d'auto-anticorps après stimulation par des lymphocytes T folliculaires auxiliaires (TFH) au niveau splénique. 2/ Sécrétion d'auto-anticorps anti-plaquettes ciblant les glycoprotéines plaquettaires. Opsonisation des plaquettes. Activation du complément et cytotoxicité dépendante du complément. 3/ Reconnaissance du fragment Fc des anticorps par le FcγR des macrophages spléniques, phagocytose des plaquettes opsonisées. 4/ Stimulation des lymphocytes T auto-réactifs par les cellules présentatrices d'antigène comme les macrophages. 5/ Déficit en lymphocytes T régulateurs (LTreg) au niveau splénique 6/ Destruction des plaquettes par les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) ou cytotoxicité cellulaire. 7/ Déficit en LTreg dans le sang et polarisation des lymphocytes T CD4 Th1/Th17. 8/ Dans la moelle osseuse, fixation des auto-anticorps sur les mégacaryocytes exprimant les glycoprotéines plaquettaires. Cytotoxicité dépendante du complément et cytotoxicité

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

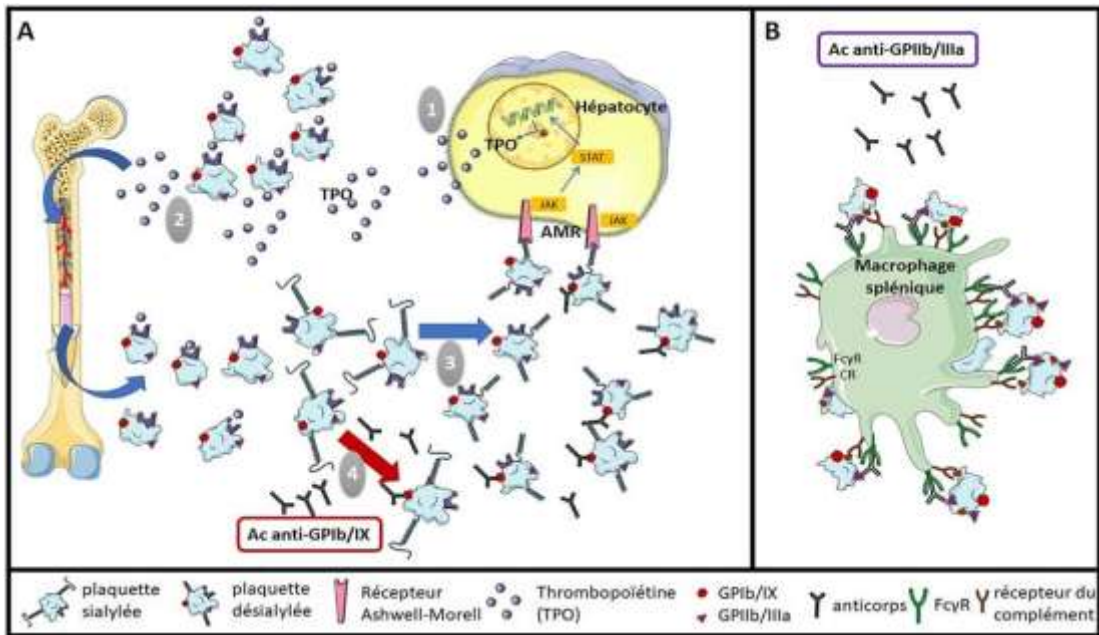


Figure 5 : Production plaquettaire et destruction en fonction de la spécificité des anticorps antiplaquettes [78]

1-La thrombopoïétine est produite par les hépatocytes.

2-Sa fraction libre pouvant stimuler les mégacaryocytes au sein de la moelle osseuse dépend de la masse plaquettaire gagnant la circulation : plus il y a de plaquettes, plus la TPO se fixe au récepteur de la thrombopoïétine exprimé par les plaquettes et moins il y a de TPO libre pour stimuler les mégacaryocytes ; à l'inverse, si le taux de plaquettes est bas, la fraction libre de TPO est élevée.

3-La production de TPO par l'hépatocyte est quant à elle stimulée par les plaquettes sénescents. En effet, les plaquettes sénescents désialylées sont reconnues par le récepteur Ashwell-Morell, qui via une voie de signalisation JAK/STAT va stimuler la production de TPO.

4-Les anticorps anti-GPIb/IX, au cours du PTI, entraînent également une désialylation plaquettaire qui entraîne leur destruction par les hépatocytes, selon un mécanisme indépendant des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (FcγR). B. À l'inverse, les anticorps anti-GPIIb/IIIa entraînent une reconnaissance des plaquettes par les FcγR et leur phagocytose par les macrophages spléniques.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

5 DIAGNOSTIC

5.1 Circonstances du diagnostic

Chez l'adulte, le début est le plus souvent insidieux et la thrombopénie peut être :

- De découverte fortuite, à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique,
- Révélée par un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux d'intensité variable, plus rarement par une hémorragie viscérale qui fait toute la gravité de la maladie traduisant une thrombopénie sévère (< 10 G/L)

Le diagnostic du PTI est un diagnostic d'élimination. La recherche d'une cause secondaire du PTI est impérative car son exclusion permet de retenir le diagnostic de PTI primaire. Aucun test ne permet de l'affirmer.

5.2 Interrogatoire

Les informations rapportées par l'interrogatoire sont importantes à la recherche dans les antécédents personnels du patient d'éventuelles situations hémorragiques lors d'une extraction dentaire, d'une intervention chirurgicale... ou infectieuses notamment les comportements à risque d'infection VIH ou hépatite virale, d'un syndrome d'allure grippale dans les semaines précédentes, d'une transfusion récente qui orienterait vers un diagnostic de purpura post-transfusionnel, et des signes orientant vers une connectivité et/ou un syndrome des antiphospholipides (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes...).

Il cherche également à retrouver d'anciennes numérations plaquettaires, des manifestations hémorragiques de longue date avant la découverte de la thrombopénie afin de situer le début de la thrombopénie et ainsi éliminer ou suspecter une thrombopénie constitutionnelle devant une thrombopénie apparue tôt dans l'enfance et l'existence d'une notion de thrombopénie familiale [[21](#), [121](#)].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

L'interrogatoire du patient recherchera, dans les antécédents personnels du patient, la notion de prise récente de médicaments impliqués dans la survenue de thrombopénie et la notion de vaccination récente.

5.3 Examen physique

Les manifestations hémorragiques sont variables d'un patient à un autre, caractérisées par un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux d'intensité variable, ou viscéral grave compromettant le pronostic fonctionnel et/ou vital.

Le syndrome hémorragique est d'apparition le plus souvent spontané habituellement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/L.

Le syndrome hémorragique cutané est la manifestation hémorragique la plus fréquente ;Ce dernier peut être limité à un purpura cutané pétéchial qui correspond à des petites taches rondes de 1 à 3 mm de diamètre, ou ecchymotique, ne s'effaçant pas à la vitro pression, prédominant aux membres inférieurs ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés aux membres et aux zones de pression (ceinture par exemple).

Le syndrome hémorragique peut aussi être plus sévère et alors caractérisé par un purpura pétéchial et ecchymotique extensif disséminés sur tout le corps, associé à des hémorragies des muqueuses. Ces dernières sont représentées par des épistaxis (particulièrement évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales), des gingivorragies, et des bulles hémorragiques intra buccales.

Un saignement viscéral est plus rarement observé, quand il survient il est un signe de gravité et le témoin d'une thrombopénie sévère < 10 G/L [27]. Il est presque toujours précédé par un syndrome hémorragique cutané-muqueux, il peut s'agir d'hématuries, de méno-métrorragies, d'hémorragies digestives ou cérébro-méningées; ces dernières sont à évoquer en cas de céphalées ou d'anomalie de l'examen neurologique. ; l'examen du fond d'œil est inutile car les indications thérapeutiques sont principalement guidées par l'importance du syndrome hémorragique cutané-muqueux [122] et le scanner cérébral est d'emblée indiqué en cas de suspicion d'hémorragie intracrânienne [27].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

L'existence d'hémorragies viscérales doit toujours faire rechercher une lésion sous-jacente (ulcère gastrique, fibrome utérin...) qui aurait pu en favoriser la survenue, notamment quand l'hémorragie viscérale survient isolément et n'est pas expliquée par la profondeur de la thrombopénie [123, 124].

L'examen clinique complet appareil par appareil, en dehors d'un syndrome hémorragique est normal; il ne révèle pas l'existence de syndrome infectieux ni tumoral à type de ganglions périphériques, d'hépatosplénomégalie ou de manifestations cliniques orientant notamment vers une pathologie auto-immune ou une autre pathologie plaidant alors vers le diagnostic de PTI secondaire [125].

L'évaluation initiale du syndrome hémorragique permet de guider la thérapeutique. Le syndrome hémorragique du patient est quantifié en s'appuyant sur un score décrit par Khellaf [122, 124].

Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie. L'hémorragie est d'autant plus grave que le score est supérieur à 8. Ce score conditionne la conduite thérapeutique [122].

5.4 Examens paracliniques

Les examens nécessaires au cours du PTI ont été précisés dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) élaboré en 2017 et actualisé en 2024 par les membres du Centre national de référence des cytopénies auto-immunes, sous l'égide de la Haute Autorité Française de santé [27]

5.4.1 Examens biologiques requis pour le diagnostic de PTI

5.4.1.1 Hémogramme :

Montre une thrombopénie isolée inférieure à 100 G/L, le plus souvent inférieure à 30 G/L sans anomalies des autres lignées, témoignant de l'atteinte sélective des plaquettes. Le volume plaquettaire moyen (VPM) est normal ou légèrement augmenté montrant l'origine périphérique de la thrombopénie avec des plaquettes jeunes. Une fausse thrombopénie par agglutination plaquettaire évoquée devant une thrombopénie importante et l'absence de

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

syndrome hémorragique doit être éliminée par une analyse du frottis au doigt et par un contrôle de la numération des plaquettes sur un prélèvement sans EDTA sur tube citrate.

Un dosage des réticulocytes est systématique pour identifier la cause de l'anémie si elle existe. Son augmentation oriente vers une hémolyse évoquant un syndrome d'Evans ou une micro angiopathie thrombotique (MAT). Une microcytose peut être observée, liée à la déperdition sanguine et associée à une carence martiale.

Pour ce qui est des globules blancs, une hyperleucocytose, peut être observée en cas d'infection, qu'elle soit ou non liée à la thrombopénie ou être secondaire à une hémorragie

5.4.1.2 Frottis sanguin

L'examen du frottis sanguin sur lame est obligatoire, il permet :

- De vérifier l'absence d'agrégat plaquettaire.
- De vérifier l'absence de cellules anormales : schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux, myélémie, inclusions dans les polynucléaires neutrophiles : pseudo-corps de Döhle (syndrome MYH9),
- De mesurer la taille et de décrire l'aspect des plaquettes, orientant vers une thrombopénie constitutionnelle en cas de microplaquettes ou de plaquettes uniformément de grande (macroplaquettes) ou de plaquettes géantes.

5.4.1.3 Le bilan d'hémostase

Comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. Elle peut être complétée par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine lorsqu'on suspecte une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), et par une recherche d'anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase lorsque le TCA est allongé de manière isolée. Le temps de saignement ou le test d'occlusion plaquettaire (PFA) n'ont pas d'intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie car ils sont anormaux en dessous de 50G/l.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

5.4.1.4 La détermination du groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières :

Elles sont systématiques, a fortiori en cas de syndrome hémorragique pouvant justifier des transfusions en urgence

5.4.1.5 Recherche d'hémolyse

En complément du dosage des réticulocytes et du frottis sanguin, une hémolyse devra être systématiquement recherchée par le dosage de l'haptoglobine, des LDH et de la bilirubine totale. Elle fera notamment évoquer une micro angiopathie thrombotique (MAT) qui est une urgence vitale et peut parfois se présenter comme une thrombopénie d'apparence isolée avec l'apparition parfois retardée d'une schizocytose.

5.4.1.6 Myélogramme

Le myélogramme n'est plus recommandé de façon systématique, y compris après 60 ans. Il sera réalisé dans les deux situations suivantes [\[21\]](#) :

1) devant des éléments évoquant une hémopathie, soit cliniques (adénopathie(s), hépatomégalie ou splénomégalie sans hypertension portale, signes généraux) soit biologiques (anomalies au frottis sanguin, macrocytose, monocytose même modérée, myélémie). Il sera couplé aux études cytogénétiques, phénotypiques et moléculaires adaptées à la cytologie médullaire et à la suspicion clinique.

2) en l'absence de réponse à un traitement de première ligne du PTI bien conduit par des corticoïdes et/ou des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses pour affirmer le caractère immunologique de la thrombopénie et éliminer toutes les autres causes d'insuffisance médullaire.

Le myélogramme pratiqué au cours du PTI montre une moelle riche en MK non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation, et des lignées leucocytaire et érythrocytaire normales. La richesse en MK élimine l'origine centrale de la thrombopénie.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

5.4.2 Autres examens systématiquement nécessaires

5.4.2.1 Les tests hépatiques :

Recherchent des arguments en faveur d'une hépatopathie chronique.

5.4.2.2 Sérologie virale :

La sérologie des virus des hépatites B et C est indispensable, car ces derniers peuvent être associés à d'authentiques PTI et leur présence peut modifier l'attitude thérapeutique. Une sérologie du VIH est également indiquée, même en l'absence de facteurs de risque identifiés, après avoir recueilli l'accord du patient.

5.4.2.3 Recherche de l'*helicobacter pylori*

Le dépistage d'Hp, fait partie des recommandations au diagnostic du PTI, recommandations actualisées en 2019 selon Provan et al [21]. Ce dépistage reste pertinent notamment devant une population à risque : patients présentant des symptômes digestifs gastriques, originaires du Maghreb, du sud de l'Europe, d'Asie et chez des patients de plus de 50 ans.

Le dépistage d'une infection à Hp se fait par le test respiratoire à l'urée marquée au Carbon 13 (Breath-test à l'uréase), ou le stool antigen test (SAT) (recherche de l'antigène bactérien dans les selles), d'une sérologie Hp ou à l'étude de la biopsie gastrique lors d'une endoscopie digestive haute (EDH).

5.4.2.4 Bilan immunologique

Le PTI pouvant s'associer à d'autres maladies auto-immunes, les examens biologiques sont orientés en fonction des signes cliniques d'appel, en dehors de la recherche systématique des anticorps antinucléaires, et de la réalisation d'un test direct à l'antiglobuline (Coombs direct) en cas de signes biologiques d'hémolyse et d'anémie. L'intérêt de la recherche d'anticorps antiphospholipides (APL) comprenant anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipines et anti- β 2 glycoprotéine (Gp)-I est discuté car leur présence isolée (sans signes cliniques de thrombose ni événement obstétrical) au cours d'un PTI n'influence ni l'évolution ni la réponse aux traitements [126].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

5.4.2.5 Bilan thyroïdien

Un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des anticorps anti-thyroïde (anticorps anti-peroxydase, anti-thyroglobuline, anti-récepteurs de la TSH) est justifié devant une situation clinique évocatrice d'une dysthyroïdie et plus particulièrement d'une thyroïdite auto-immune (TAI).

5.4.2.6 Électrophorèse des protéines sériques

La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques ou d'un dosage pondéral des immunoglobulines doit être systématique et recherche une hypogammaglobulinémie évocatrice d'un déficit immunitaire commun variable (DICV), qui peut parfois se révéler par une cytopénie auto-immune, ou une dysglobulinémie.

5.4.3 Autres examens potentiellement utiles dans des cas particuliers

5.4.3.1 Recherche d'anticorps anti-plaquettes

La recherche d'anticorps anti-plaquettes n'est pas indispensable au diagnostic ; elle peut être utile lorsqu'il existe un doute diagnostique, bien que leur présence ne soit pas un argument absolu en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie.

Les techniques d'immuno-capture comme le MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens*) permettent de définir précisément les cibles glycoprotéiques qui expriment les épitopes reconnus par les anticorps anti-plaquettes, mais ne sont réalisées que dans des laboratoires spécialisés.

La présence de certains types d'auto-anticorps serait associée à un risque élevé de passage du PTI à la chronicité [[127](#), [128](#)], voire à une mauvaise réponse aux Ig IV, bien que ce résultat soit plus discuté [[129](#)].

5.4.3.2 Étude de la durée de vie des plaquettes

Le diagnostic de PTI peut être confirmé par une mesure isotopique de la durée de vie des plaquettes. Cet examen consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. Ce test n'est pas interprétable lorsque la thrombopénie est très profonde. En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (environ 6 à 8 j), alors qu'elle est raccourcie au cours du PTI (2 j ou

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

moins). Cet examen lourd et coûteux doit être réservé aux situations relativement rares où le mécanisme de la thrombopénie reste incertain [130]

5.4.3.3 Immunophénotypage des lymphocytes circulants

Cet examen est réalisé devant une hyperlymphocytose dans le but d'éliminer un syndrome lymphoprolifératif [27].

5.4.3.4 Échographie abdominale

Une échographie abdominale couplée d'un doppler de la veine porte est demandée pour confirmer d'une part l'absence d'adénopathies profondes, de splénomégalie et de signes d'hypertension portale (HTP) et d'autre part d'éliminer une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme [27].

5.4.4 Examens inutiles

D'autres examens ont été proposés tel que le dosage de la thrombopoïétine, la recherche de plaquettes réticulées, ou l'étude du volume plaquettaire moyen ; ces examens ne sont cependant ni standardisés, ni validés, et n'ont donc pas d'applications en dehors de travaux de recherche [27].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 3: Examens à réaliser devant un PTI [27]

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
<p>NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA</p> <p>Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste</p> <p>Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig</p> <p>Sérologies VIH</p> <p>Sérologies des hépatites B et C</p> <p>Bilan hépatique</p> <p>Anticorps antinucléaires</p> <p>Créatinine, hématurie,</p> <p>TP TCA Fibrinogène,</p> <p>Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères</p>	<p>Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH</p> <p>Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides et anticorps antibéta2GP1</p> <p>TSH et anticorps anti thyroïde</p> <p>Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *</p> <p>Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée</p> <p>Immunophénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>Immunofixation des protéines sériques</p> <p>Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes</p> <p>Anticorps antiplaquettes par MAIPA</p> <p>Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur</p>	<p>Temps de saignement</p> <p>Dosage du complément</p> <p>Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées</p>

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 4: Recommandations pour le diagnostic du PTI d'après Provan et AL 2019 [21]

Recommendations for diagnosis of primary ITP in children and adults

1. The diagnosis of ITP is based principally on the exclusion of other causes of isolated thrombocytopenia using patient history, physical examination, blood count, and evaluation of the peripheral blood film (to exclude other hematological conditions, including hereditary thrombocytopenia and pseudothrombocytopenia). If therapy is administered, platelet count should be closely monitored for response as a diagnostic aid.
2. A complete history, physical examination, full blood count, and an expert analysis of the peripheral blood film should be evaluated at initial diagnosis (Grade C recommendation). Based on the evidence currently available, when there is isolated thrombocytopenia and no abnormal features present on physical examination or examination of the blood smear, a bone marrow examination is not required in the initial diagnosis (Grade B recommendation), whether or not treatment is recommended.
3. The detection of *Helicobacter pylori* infection, with the urea breath test or the stool antigen test, should be included in the initial work-up in appropriate geographical areas (evidence level IIa; Grade B recommendation).
4. The majority of authors routinely test for hepatitis B virus (HBV), HIV, and hepatitis C virus (HCV) in all adult patients (evidence level IIb).
5. Quantitative immunoglobulin (Ig) level testing is indicated to exclude an immune deficiency syndrome (evidence level IV; Grade C recommendation) or before treatment with IVIg. In children, Ig level testing may be considered at baseline and should be measured in those children with persistent or chronic ITP as part of a reassessment evaluation.
6. Bone marrow examination could be appropriate in those relapsing after remission, in patients not responding to initial treatment options, where splenectomy is considered, or if other abnormalities are detected in the blood count or morphology (evidence level III; Grade C recommendation). This examination should ideally include an aspirate, biopsy, flow cytometry, and cytogenetics (evidence level IV; Grade C recommendation).
7. ITP may be classified as primary or secondary to other medical conditions present at diagnosis. Furthermore, it may be further classified as newly diagnosed (0-3 months), persistent (>3-12 months), or chronic (>12 months).

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

6 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il n'y a pas de test biologique fiable et sensible permettant d'affirmer le diagnostic de PTI, celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, et sur l'élimination des diagnostics différentiels de thrombopénie.

Les principaux diagnostics différentiels sont résumés dans la Figure 6 [\[131\]](#)

6.1 Les fausses thrombopénies à l'EDTA

Il s'agit d'une pseudo thrombopénie à l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) , artéfact in vitro secondaire à la présence d'anticorps anti plaquettes dirigés contre des néoantigènes démasqués chez certains patients en présence de cet anticoagulant, utilisé dans les tubes de prélèvement.

ce diagnostic est confirmé par la normalité du compte plaquettaire sur un prélèvement capillaire ou sur du sang prélevé avec un autre anticoagulant tel que le citrate. [\[27\]](#)

6.2 Thrombopénie centrale

6.2.1 Thrombopénie acquise

Le diagnostic de thrombopénie centrale (aplasie, envahissement médullaire par des cellules leucémiques, etc.) est habituellement facilement éliminé devant l'absence d'anomalies des autres lignées sanguines et sur les données du myélogramme lorsqu'il est réalisé.

6.2.2 Thrombopénie constitutionnelle

Le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle est plus difficile. Il doit toujours être évoqué lorsque la thrombopénie est relativement modérée (30 à $80 \times 10^9/l$), surtout s'il existe une anomalie du volume des plaquettes (micro ou macro-plaquettes) en l'absence d'anomalie grossière de leur morphologie, et quand un syndrome hémorragique est présent depuis l'enfance, avec une notion de thrombopénie chez les parents ou la fratrie.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

6.3 Thrombopénies périphériques

6.3.1 Thrombopénie par consommation

Les thrombopénies par consommation sont observées au cours des CIVD et des MAT.

Les CIVD sont caractérisées par une thrombopénie avec consommation des facteurs de la coagulation (abaissement du TP, allongement du TCA, chute du fibrinogène, dont le taux est souvent < 1 g/l). Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine. La CIVD s'observe habituellement dans un contexte clinique évocateur: sepsis grave, cancer (en particulier prostatique, et presque toujours métastatique), pathologies obstétricales, leucémie aiguë myéloïde à promyélocytes, accident d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire [132].

On regroupe sous le terme de **MAT**(défini par une hémolyse mécanique avec présence de schizocytes,) le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique, ainsi que des MAT secondaires (notamment à des médicaments, à des néoplasies, à des infections sévères ou lors d'une grossesse: syndrome HELLP [*haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count*] [133]).

6.3.2 Anomalie de répartition ou séquestration splénique

Les thrombopénies périphériques par anomalie de répartition sont presque toujours dues à un hypersplénisme secondaire à une splénomégalie, dont la cause la plus fréquente est l'hypertension portale. La principale cause est la cirrhose. La thrombopénie est alors modérée, avec un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$, et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée, volontiers macrocytaire. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques.

6.3.3 Autres thrombopénies immunologiques

Le PTI est la principale cause de thrombopénie immunologique. Celle-ci peut cependant être occasionnellement due à un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immunoallergique) ou à un allo-anticorps (thrombopénie néonatale allo-immune et purpura post-transfusionnel).

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

6.3.3.1 Thrombopénies allo-immunes

Chez les sujets ayant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peut susciter l'émergence d'allo anticorps anti plaquettes potentiellement responsables de thrombopénies néonatales (par passage transplacentaire) ou d'un purpura post-transfusionnel [134].

La déleucocytation et la déplaquettisation systématique actuellement des produits sanguins labiles ont rendu cette complication exceptionnelle

6.3.3.2 Thrombopénies immuno-allergiques médicamenteuses

Les thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse sont dues à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament incriminé [135]. Elles surviennent habituellement de façon brutale dans les jours qui suivent l'introduction d'un nouveau médicament, sont habituellement profondes et souvent associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en règle générale en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable.

Tableau 5: Principaux médicaments responsables de thrombopénies immunoallergiques [131]

Quinine et quinidine
Digitaliques
Sulfamides antibactériens
Sulfamides hypoglycémiants
Héparines non fractionnées et fractionnées
Sels d'or
Valproate de sodium, phénytoïnes, carbamazépine
Platines
Thiazidiques
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Vancomycine
Anticorps monoclonaux anti-GpIIb/IIIa (abciximab)
Bêtalactamines
Antisécrétoires

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

6.3.3.3 Thrombopénie induite à l'héparine

Les caractéristiques cliniques des thrombopénies induites par l'héparine sont très différentes [136]. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisé et s'installent dans les formes graves de 5 à 14 jours après le début du traitement. La thrombopénie est souvent modérée, autour de $50 \times 10^9/l$, mais s'associe à des complications thrombotiques artérielles ou veineuses souvent graves, alors que les complications hémorragiques sont rares.

Le diagnostic repose sur le contexte et sur l'application de scores cliniques de probabilité. Une confirmation diagnostique peut être apportée grâce à la mise en évidence d'un anticorps anti-plaquettes héparine-dépendant en présence du facteur 4 plaquettaire (anticorps anti-FP4). L'absence d'anticorps anti-FP4 rend très improbable le diagnostic de thrombopénie à l'héparine. En revanche, sa spécificité n'est pas absolue et, en cas de test positif, le diagnostic doit tenir compte du contexte clinique.

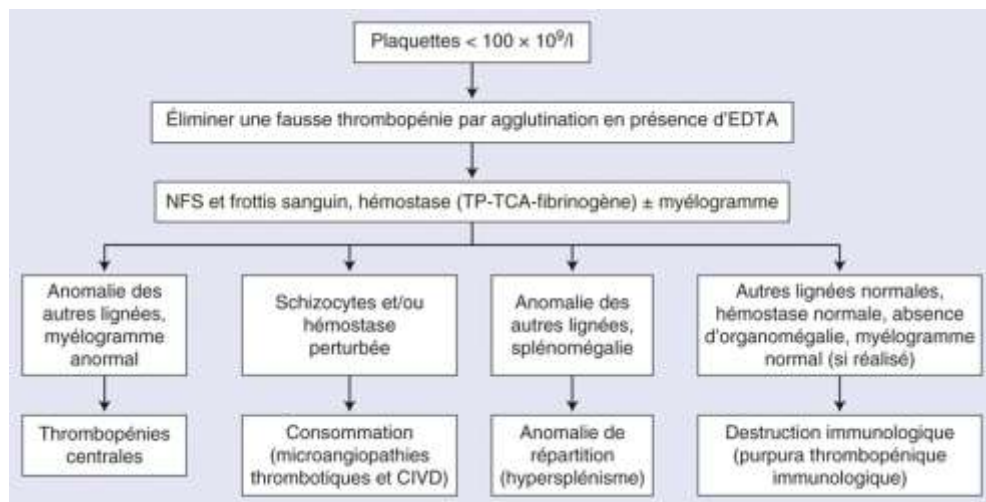


Figure 5: Étiologies des thrombopénies [131]

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

7 FORMES CLINIQUES

7.1 SELON LE TERRAIN

7.1.1 PTI et grossesse

Le PTI chez une femme enceinte se présente comme une thrombopénie plus précoce et plus profonde qu'une thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne (TGIB) qui représente environ 70% des thrombopénies de la grossesse. Cette thrombopénie sans conséquence pour la mère et l'enfant apparaît au cours du 2^{ème} ou du 3^{ème} trimestre de la grossesse et disparaît dans le post-partum précoce.

Au cours du PTI découvert pendant la grossesse, il existe une thrombopénie fœtale dans 20% des cas pouvant nécessiter des mesures thérapeutiques particulières.

La découverte d'une thrombopénie chez une femme enceinte impose la même démarche diagnostique adoptée en dehors de la grossesse [[137](#)].

7.1.2 PTI du sujet âgé

Le PTI du sujet adulte de plus de 65ans représente 30% des formes du PTI de l'adulte. L'incidence du PTI augmente avec l'âge ; peu de données sont disponibles concernant les patients très âgés de plus de 80 ans. Le sujet âgé, de par son âge et des comorbidités représente un facteur de risque d'iatrogénie et pose d'énormes problèmes de prise en charge thérapeutique [[138](#)].

Sur ce terrain, soit chez le sujet de plus de 65 ans, le myélogramme n'est plus recommandé sauf en cas de signes cliniques ou biologiques évoquant une hémopathie ou une insuffisance médullaire [[21](#)]. Quant à la prise en charge thérapeutique , les traitement de seconde et troisième ligne du PTI sont privilégiés chez ces patients [[26](#)].

7.1.3 PTI de l'enfant

L'incidence du PTI chez l'enfant de moins de 18 ans est estimé en France à 2,89/100.000/an. Le PTI chez l'enfant survient typiquement entre 2 et 5 ans mais peut être diagnostiqué à tout âge. Il est rare mais possible en dessous de 1 an, pouvant survenir après les premières vaccinations, avec en majorité une évolution aiguë. Il peut aussi survenir chez

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

des enfants plus âgés ou des adolescents, avec un profil clinique qui se rapproche alors du PTI de l'adulte.[46]

L'examen d'un enfant atteint de PTI est normal en dehors du syndrome hémorragique; celui-ci sera gradé selon le score de Buchanan-Adix modifié [139] (score en annexe).

La NFS objective une thrombopénie profonde (< 20 G/L) sans atteinte des autres lignées. Une présentation plus insidieuse peut se voir chez les adolescents

La possibilité que le PTI soit associé à un déficit immunitaire sous-jacent est une particularité du PTI de l'enfant de même que le piège diagnostique que constitue les thrombopénies constitutionnelles dont la maladie de Willebrand (type 2B). Le risque de chronicité et d'évolution vers une pathologie auto-immune plus étendue est plus élevé chez les enfants les plus âgés (> 10 ans) [140].

7.2 SELON L'ETIOLOGIE

7.2.1 PTI primaire

Le PTI est qualifié de primaire (TIP) si aucune cause n'est identifiée au bilan étiologique [1] ; Il ne s'agit généralement pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

7.2.2 PTI secondaire

Est classée PTI secondaire une thrombopénie d'origine immunologique ayant une cause identifiée.

Dans la littérature, la prévalence des PTI secondaires est estimée à environ 20% chez l'adulte [141] augmente clairement avec l'âge, allant de 10 % chez l'adulte jeune à 21% chez les patients de 70 ans et plus [46].

Au sein des causes de PTI secondaires de l'adultes, les plus fréquemment observées sont, par ordre décroissant [46] :

- Les hémopathies malignes, représentées principalement par les hémopathies lymphoïdes B[36].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

- Les connectivites, au premier rang desquels le LES et les déficits immunitaires primitifs représentés avant tout chez l'adulte par le déficit immunitaire de type commun variable (DICV) [142].
- Parmi les causes plus rares on retrouve notamment celles secondaires à des infections virales, en sachant que les cas de PTI secondaires à une infection par le VIH [143] ou par le VHC [144] sont désormais devenus nettement plus rares depuis l'émergence de traitements réputés très efficaces ; ou encore la sarcoïdose [145].
- L'infection à *Helicobacter pylori* : un lien fort entre l'infection à *H. pylori* et PTI a été mis en évidence dans des études Italiennes et japonaises, mais ces données n'ont pas été confirmés dans d'autres pays. Ce lien pourrait s'expliquer par un phénomène de mimétisme moléculaire entre certains anticorps anti Hp et certains déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires [146].
- Parmi les associations pour lesquelles un lien physiopathologique est probable mais non formellement établi, on retrouve la leucémie myélomonocytaire chronique [147] et plus largement les myélodysplasies.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 6: Principales étiologies des thrombopénies secondaires selon Michel et al. [36]

Contexte sous- jacent	Causes
Maladies systémiques auto-immune et/ou inflammatoires	LES, SAPL, syndrome de Gougerot Sjogren, maladie de Basedow, sarcoidose...
Infections	Virus : HIV, HCV, CMV, EBV, Parovirus B19, Zika, SARS –COV2... Bactéries : Hp, Mycobactérium tuberculosis , Mycoplasma pneumoniae ...
Causes tumorales	LMNH (lymphome malin non hodgkinien)de type : LLC(leucémie lymphoïde chronique), Lymphome du manteau, lymphome de Hodgkin, Leucémie à grands lymphocytes à grains(LGL-T), Myélome, Leucémie myéomonocytaire chronique , Lymphome T de type angio-immunoblastique. Carcinome rénal, autres tumeurs solides...
Déficit immunitaires primitifs	DICV, déficit isolé en IgA ,ALPS(auto-immune lymphoroliferative syndrome), Wiskott-Aldrich...
Médicaments	Antibiotiques , AINS, anticonvulsivants, diurétiques, inhibiteurs de <i>check point</i> immunologiques .. Alemtuzimab, méthylprednisolone, certains vaccins (ROR)...
Divers	Post transplantations(greffe de moelle osseuse)

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

8 ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

8.1 Évolution

Selon la nouvelle terminologie du comité international d'experts publiée en 2009, le PTI est classé en trois périodes [1] :

- PTI nouvellement diagnostiqué, appelé également PTI aigu, pour une évolution inférieure à 3 mois.
- PTI persistant pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic. Lors de cette période, une rémission spontanée est possible.
- PTI chronique pour une durée d'évolution dépassant 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%)

Dater l'ancienneté du PTI a une influence importante sur le pronostic et les indications thérapeutiques, en effet 80% des enfants vont guérir dans l'année suivant le diagnostic, alors qu'à l'inverse 60 à 70% des adultes vont évoluer vers une forme chronique.

8.2 Pronostic

Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique plus que par la profondeur de la thrombopénie[27].

La présence d'hémorragies muqueuses survient habituellement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20- 30G/l ; ce seuil peut être augmenté à 50G/l chez les patients âgés de plus de 70 ans avec comorbidités ou en cas de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant [148].

La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre le pronostic vital en jeu (hémorragies cérébro-méningées, hémorragies digestives, ou génitales avec déglobulisation) est presque toujours précédé par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Chez l'adulte le score hémorragique peut être établi par :

- 1) **Le score de Khellaf** : Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie. L'hémorragie est d'autant plus grave que le score est supérieur à 8. Ce score conditionne la conduite thérapeutique [122, 124, 148].

A noter que ce score a été modifié à la lumière de données récentes pour prendre en compte une anticoagulation efficace comme facteur indépendant de risque de saignements, et réduire le poids de l'âge dans le score [149]

Tableau 7: Score hémorragique de Khellaf modifié utilisable chez l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses. [122]

Age		Saignement gastrointestinal*	
Age > 75 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Prise d'anticoagulants**		Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Anticoagulation efficace (par AVK ou anticoagulants directs)	3		
Saignement cutané*		Saignement urinaire*	
Purpura pétéchial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3	Saignement gynécologique*	
Purpura pétéchial généralisé	3	Métrorragie importante sans anémie	4
Purpura ecchymotique généralisé	4	Métrorragie avec anémie (perte de plus de 2g/dL d'hémoglobine) et/ou choc	10
Saignements muqueux*		Saignement du système nerveux central (SNC)	
Epistaxis unilatérale	2	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

2) **La classification de l'OMS** : ou la stratification du PTI selon la sévérité clinique définit 4 formes cliniques [\[150\]](#) :

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

Le risque d'hémorragie cérébro-méningée chez le patient présentant un PTI est évalué à 1% au moment du diagnostic ; la mortalité en rapport avec le PTI est inférieure à 2% du fait de la rareté des formes sévères.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Grâce à une meilleure compréhension de sa physiopathologie et suite à la disponibilité de nouvelles thérapies non immunosuppressives et efficaces, les recommandations thérapeutiques du PTI se sont radicalement modifiées au cours des dernières années

Il n'est pas question d'instaurer un traitement pour normaliser le taux de plaquettes, mais de le maintenir au-delà d'un seuil protégeant contre les saignements qui est défini à $> 20-30G/l$.

La plupart des sociétés scientifiques s'accordent sur les point suivants [[21](#), [27](#), [40](#), [151](#), [152](#)]

- 1) **Les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés** et adaptés aux caractéristiques du patient (âge, comorbidités, prise de traitement anticoagulant et/ou d'antiagrégant, risque hémorragique et thrombotique, risque infectieux et auto-immunitaire, mode de vie et activités professionnelle et physique)
- 2) **Le traitement a pour objectif de prévenir les saignements sévères** et de maintenir un taux de plaquettes $>20-30G/L$ au moins chez les patients symptomatiques.
- 3) Le traitement doit avoir **une toxicité minimale**.
- 4) Le traitement vise à **optimiser la qualité de vie des patients**.
- 5) Le traitement tient compte des valeurs, des préférences et des attentes des patients.

L'avis des patients a pris une dimension particulière qui se traduit dans la plupart des recommandations, notamment en ce qui concerne la splénectomie, besoin d'éviter un traitement médical au long cours ou le souhait d'obtenir une réponse durable [[40](#), [153](#), [154](#)].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 8: Recommandations et objectifs du traitement du PTI [21]

Recommendations for treatment goals

1. Treatment goals should be individualized to the patient and the phase of the disease.
2. Treatment should prevent severe bleeding episodes.
3. Treatment should maintain a target platelet level $>20-30 \times 10^9/L$ at least for symptomatic patients (because risk for major bleeding increases below this level).
4. Treatment should be with minimal toxicity.
5. Treatment should optimize health-related quality of life (HRQoL).

Critères de réponse au traitement [1] :

- ✓ Une réponse complète (CR) est définie comme toute numération plaquettaire supérieure à 100 G/L et absence d'un syndrome hémorragique
- ✓ Une réponse partielle (R) est définie comme toute numération plaquettaire entre 30 et 100 G / L avec dédoublement du nombre de plaquettes initial et absence d'hémorragie.
- ✓ Échec thérapeutique est défini comme toute numération plaquettaire inférieure à 30 G/L ou non dédoublement du taux initial des plaquettes.

Tableau 9: Critères de réponse au traitement du PTI [1]

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Proposed criteria for assessing response to ITP treatments

Quality of response

- CR: platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and absence of bleeding
- R: platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least 2-fold increase the baseline count and absence of bleeding
- Time to response: time from starting treatment to time of achievement of CR or R†
- NR: platelet count $< 30 \times 10^9/L$ or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding
- Loss of CR or R: platelet count below $100 \times 10^9/L$ or bleeding (from CR) or below $30 \times 10^9/L$ or less than 2-fold increase of baseline platelet count or bleeding (from R)

Timing of assessment of response to ITP treatments

- Variable, depends on the type of treatment

Duration of response

- Measured from the achievement of CR or R to loss of CR or R
- Measured as the proportion of the cumulative time spent in CR or R during the period under examination as well as the total time observed from which the proportion is derived

Corticosteroid-dependence

- The need for ongoing or repeated doses administration of corticosteroids for at least 2 months to maintain a platelet count at or above $30 \times 10^9/L$ and/or to avoid bleeding (patients with corticosteroid dependence are considered nonresponders)

Supplemental outcomes (whenever possible)

- Bleeding symptoms measured by a validated scale (requires additional studies)
- Health-related quality of life assessment measured by a validated instrument (requires additional studies)

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9.1 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normale

Les recommandations suivantes doivent être communiquées aux patients qui doivent connaître[155] :

1-Les signes annonciateurs d'une hémorragie grave :

- Purpura important et extensif, bulles hémorragiques.
- Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent.
- Apparition de saignements spontanés des gencives ou des muqueuses (bulles hémorragiques jugales visibles par exemple lors du brossage des dents).
- Présence de sang dans les selles (rectorragie ou méléna) ou dans les urines.
- Maux de tête ou douleur abdominale inhabituels par leur intensité ou leur durée.
- Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots.
- Hématomes importants pour des traumatismes minimes.
- Malaise ou accès de pâleur

2-Précautions simples à observer pour éviter la survenue de saignements graves :

- éviter la pratique de tous les sports violents, de toute activité où il existe un risque important de traumatisme, ainsi que la plongée sous-marine.
- arrêter tout traitement altérant la fonction plaquettaire et pouvant aggraver le syndrome hémorragique (anti agrégants, anti coagulants, AINS)
- le patient doit signaler à son médecin la présence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament.
- les soins dentaires doivent être prudents et encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde.
- les injections intramusculaires sont contre-indiquées si thrombopénie <20G/l

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

- éviter les traumatismes et les gestes invasifs: biopsies, ponction des séreuses, pose d'un cathéter ...
- tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste, sauf les rappels de vaccination anti-pneumococcique par le pneumo23® chez les splénectomisés.
- Une information pré-conceptionnelle par le médecin spécialiste est recommandée si une grossesse est envisagée avec des données rassurantes
- les recommandations du British Committ Of Standard in Haematology relatives aux gestes et actes chirurgicaux en fonction du taux de plaquettes sont illustrées dans le tableau 10

Tableau 10: Recommandations des seuils de numération plaquettaire nécessaires pour les actes de chirurgie [27]

Détartrage dentaire	≥ 20 à 30 G/L
Extractions dentaires	≥ 30 à 50 G/L
Anesthésie dentaire régionale	≥ 30 G/L
Chirurgie mineure*	≥ 50 G/L
Rachianesthésie/péridurale	≥ 70 G/L
Chirurgie majeure**	≥ 80 G/L
Neurochirurgie majeure et chirurgie de la chambre postérieure de l'œil	≥ 100 G/L

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9.2 Traitements de première ligne et d'urgence

Les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement la numération plaquettaire en cas de thrombopénie < 20 G/L avec saignement ou risque de saignement afin de limiter le risque de survenue d'un saignement grave

9.2.1 Corticoïdes

Les corticoïdes constituent le traitement standard de première ligne et le traitement d'urgence le plus fréquemment utilisé en cas de PTI nouvellement diagnostiqué [26].

Ils agissent de diverses façons : réduisent la production d'auto-anticorps, augmentent la production des plaquettes, réduisent la perméabilité capillaire et diminuent la destruction des plaquettes [151, 156-158].

Les molécules utilisées sont des agents stéroïdiens :

- **Prédnisone** : 0.5-2mg/kg/j pendant 2-3 semaines, avec décroissance rapide jusqu'à l'arrêt
- **Dexaméthasone**, :à forte dose (40 mg/j) pendant 04 jours (1-4 cycles)chaque 2-4 semaines [20, 26, 151, 159].
- **La méthyl prednisolone** par voie veineuse peut être proposée en cas de syndrome hémorragique important à la dose de 15mg/kg /j sans dépasser 1g à j1 à renouveler éventuellement à j2, ou j3.

Le choix de la molécule dépendra de la nécessité d'obtenir une réponse rapide, et éventuellement gérer les effets indésirables qui sont bien connus rendant leur utilisation à long terme déconseillée [21, 40, 151].

Ces agents ont une action rapide avec une réponse initialement dans 60-80 % des cas., mais n'offrant pas de réponse durable avec une rechute dans 30-50% des cas après leurs arrêt.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 11: Place des corticoïdes en traitement de première ligne [160]

Référence des recommandations	Dose de predniso(lo)ne	Durée du traitement par la predniso(lo)ne	Place de la dexaméthasone
ASH 1996 [161]	1-2 mg/kg/j	Non précisé	Non précisé
ASH 2011 [26]	1mg/kg/j	3 semaines puis arrêt sans définir précisément les modalités de décroissance	40mg/j pendant 04j en option
ASH 2019 [40]	0.5-1mg/kg/j	Durée de 6 semaines au maximum incluant la phase de décroissance	40 mg/j pendant 4j. Possible en option. Recommandée en première intention si nécessité d'augmenter rapidement le nombre de plaquette
Grande Bretagne 2002 [25]	0.5-2mg/kg/j	2 à 4 semaines à pleine dose puis décroissance progressive sur plusieurs semaine	Non précisé.
Consensus international 2010 [162]	1mg/kg/j	Décroissance rapide avec durée de traitement limitée à 4 semaines	Possible en option
Consensus international 2020 [21]	1mg/kg/j sans dépasser 80 mg	Arrêt au bout de 2 semaines si pas de réponse. Si réponse, décroissance au bout de 3 semaines et arrêt en 6 à 8 semaines maximum	Possible en option
How i manage Cooper 2017 [163]	1mg/kg/j	Pleine dose 4 jours puis diminution progressive sur 9 semaines	Possible en option
PNSD 2017 [27]	1mg/kg/j	3 semaines puis arret	
Recommandations : Suisse, Allemagne, Autriche [164]	1-2mg/kg/j	Pleine dose pendant 1 à 2 semaines puis réduction de 10 mg par semaine jusqu'à la posologie de 0,5 mg/kg/j puis décroissance de 5 mg par semaine jusqu'à arrêt	Possible en option

9.2.2 Immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines intra veineuses sont utilisés dans les situations d'urgence ; seuls ou associés à des stéroïdes. A la dose de 1 g/kg/j (1-2jours) ou à raison de 0.4 g/kg/j pendant 05 jours [165].

Pas de différence démontrée en terme de la réponse entre le schéma à faible dose et les hautes doses [165].

Leur durée d'action est limitée entre 2-4 semaines. Ils agissent en inhibant des récepteurs du fragment FC des immunoglobulines, l'inhibition de la phagocytose, et l'élimination ou la suppression des anticorps anti plaquettes [151].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

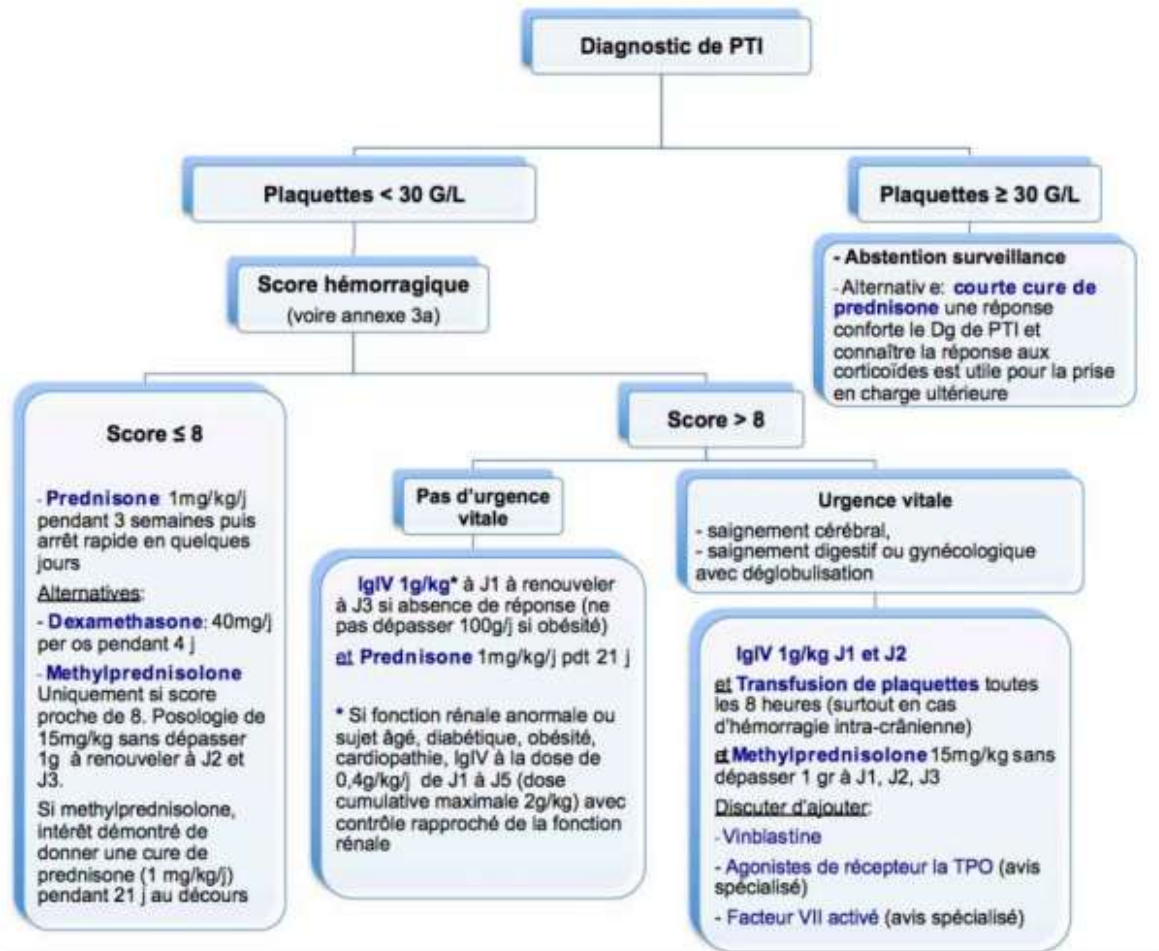


Figure 6: Traitements de première ligne PTI [27]

9.3 Traitements du PTI de deuxième ligne

Environ 68 % des PTI de l'adulte sont persistant et chroniques, leur prise en charge repose sur les thérapeutiques de deuxième ligne ; le Rituximab , la splénectomie ,plus récemment les ARTPO , et le Danazole ou la Dapsone.

L'objectif des traitements de seconde ligne est de maintenir durablement une numération plaquettaire au-dessus de 20 G/L, ou 30 G/L si un traitement antiagrégant est nécessaire et 50 G/L en cas de traitement anticoagulant concomitant

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9.3.1 Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti CD20, qui réduit la production d'anticorps anti-plaquettes par les lymphocytes [166], utilisé à la posologie de 375mg/m² /semaine pendant 04 semaines. Un taux de réponse initial de 50-60 % est rapporté, avec une réponse de 20% maintenue à 05 ans. Le délai d'action est habituellement de quelques semaines, en cas de rechute , il est possible d'administrer une nouvelle cure chez les patients ayant eu une bonne réponse initialement [167]. En terme de sécurité, outre les réactions liées aux perfusions, la préoccupation principale est le risque infectieux lié à la déplétion des cellules B [168]

9.3.2 Splénectomie

Comme c'est le principal site de production des anticorps, la splénectomie permet d'obtenir des rémissions en cas de PTI persistant et chronique dans 60-70% des cas. ; et d'éviter ainsi les traitements au long cours et leurs effet secondaire [151]. La mortalité péri-opératoire est de 0.2-1%. Les principales comorbidités à court et à long terme sont les évènements thromboemboliques et les infections [153] .

la splénectomie ne doit être considérée qu'après au moins 12 mois d'évolution puisqu'il persiste avant ce délai des chances de guérison « spontanée ». [41]

9.3.3 AR-TPO (agonistes du récepteur de la thrombopoïétine)

Depuis leur mise sur le marché en 2008 les AR-TPO (thrombopoïéteïn receptor agonists) ont profondément modifié l'approche thérapeutique du PTI. ; en se liant au récepteur de la thrombopoïétine et modifiant sa conformation, les AR-TPO vont activer la voie JAK2/STAT5 résultant en une prolifération et une différenciation des mégacaryocytes et de leurs précurseurs entraînant une augmentation de la production des plaquettes (Fig 8)

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

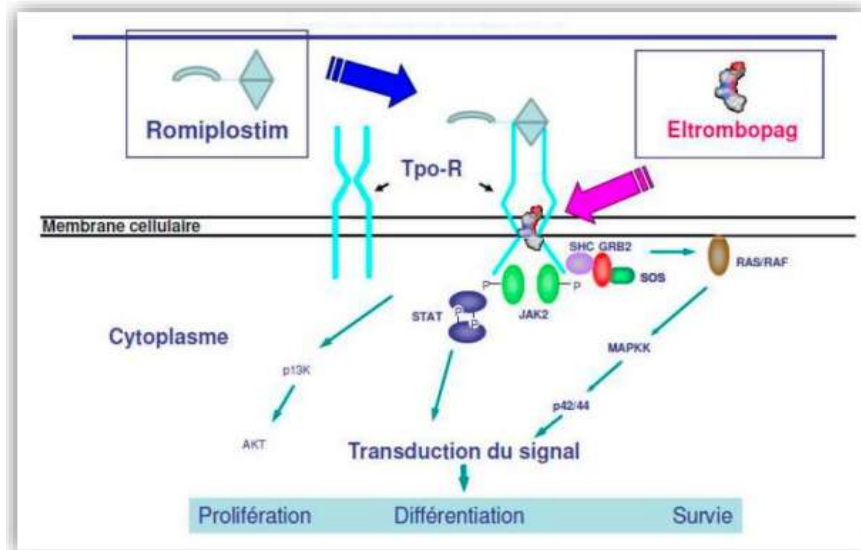


Figure 7: Mécanismes d'action des AR-TPO [169]

L'efficacité des AR-TPO dans le PTI est donc attribuée à leur capacité à compenser la destruction accrue des plaquettes, associée à un effet immuno-modulateur [170, 171].

Une ou plusieurs études de phase III, randomisées et contrôlées ont confirmé l'efficacité de ces agents avec une réponse globale plus élevée (66 à 80%) que les autres traitements consécutifs du PTI, tout en requérant leur utilisation prolongée. Des études menées avec le Romiplostim et l'Eltrombopag ont montré une réponse de 40-60% chez les patients avec PTI réfractaire splénectomisés [152].

Trois AR-TPO sont actuellement approuvés dans le traitement du PTI : un peptide, le Romiplostim (Nplate®) et deux petites molécules, l'Eltrombopag (Revolade®) et l'Avatrombopag (Doptelet®). Ces molécules diffèrent dans leur structure, le mode de liaison d'activation au récepteur de la TPO et les mécanismes d'activation dans la signalisation des mégacaryocytes, expliquant les variations de réponses chez les patients [170]. Le Tableau 12 résume les caractéristiques de 3 TPO-RAS sur le marché.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 12: Caractéristiques des 03 AR-TPO disponibles en 2021 [152, 170]

	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag
Type de molécule	Peptide	Petite molécule non peptidique	Petite molécule non peptidique
Site d'action au niveau récepteur de la TPO	Extra-cellulaire	Transmembranaire	Transmembranaire
Administration	Sous-cutanée, hebdomadaire	Orale, journalière	Orale, journalière
Considérations liées à l'administration	Capacité d'auto-injection	Prise décalée avec la nourriture contenant calcium – restrictions alimentaires	Prise pendant le repas Pas de restrictions alimentaires
Posologie	1-10µg/kg par semaine Ajustement hebdomadaire de 1µg/kg	25 -75 mg/jour Ajustement par 25 mg Dosage intermittent possible	20mg/semaine - 40mg/jour Ajustement par 20 mg
Indications	Adultes avec PTI primaire réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Pédiatrie: PTI primaire chronique	Adultes et enfants avec PTI primaire diagnostiqué > 6 mois, réfractaire aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Thrombocytopénie associée à l'hépatite C Anémie aplastique sévère	Adultes avec PTI primaire chronique, réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Périprocédure en cas de thrombocytopénie sévère chez les patients avec maladie chronique du foie

Les AR-TPO sont bien tolérés à long terme et offrent un taux de réponse élevé et durable avec un impact positif sur la qualité de vie et sur la fatigue [171]. Néanmoins certains effets secondaires ont été rapportés : des céphalées modérées à mineures sont fréquentes, une perturbation des transaminases peut s'observer avec l'Eltrombopag, nécessitant un simple monitoring biologique et est réversible lors de son interruption, un risque faible (environ 5%) de fibrose réticulinique réversible à l'arrêt du traitement et surtout pas de risque de fibrose collagénique irréversible, risque thrombotique chez les patients à risque : âges (>60 ans), en cas de splénectomie, de triple positivité connue des anticorps anti-phospholipides...[172]

9.3.4 La dapsons ou le Danazole

La dapsons un sulfamide anti lépreux ou le Danazol agoniste des androgènes peuvent être utilisés hors AMM dans les formes persistantes du PTI, après échec du traitement de première ligne, en attente d'une éventuelle splénectomie.

- **La dapsons** : agit par diversion phagocytaire et par un effet immuno-modulateur via l'IL8, elle est prescrite à la dose de **100mg/j pendant au moins 30 jours**, avec une réponse observée chez plus de 50% des patients **en 2 à 3 semaines** ; une faible dose d'entretien peut prolonger la réponse, mais son utilisation est limitée par le risque de réactions allergiques précoces.[173]
- **le danazol**, utilisé dans le PTI réfractaire, est administré à la dose de **200mg/j**, sans dépasser **400 mg/j**, sur une **durée supérieure à 2 mois**, avec une réponse

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

complète ou partielle chez **60 à 67 %** des patients en **3 à 6 mois** ; un traitement prolongé jusqu'à **1 an** peut être nécessaire avant de conclure à une inefficacité, au prix d'effets secondaires androgéniques fréquents [174].

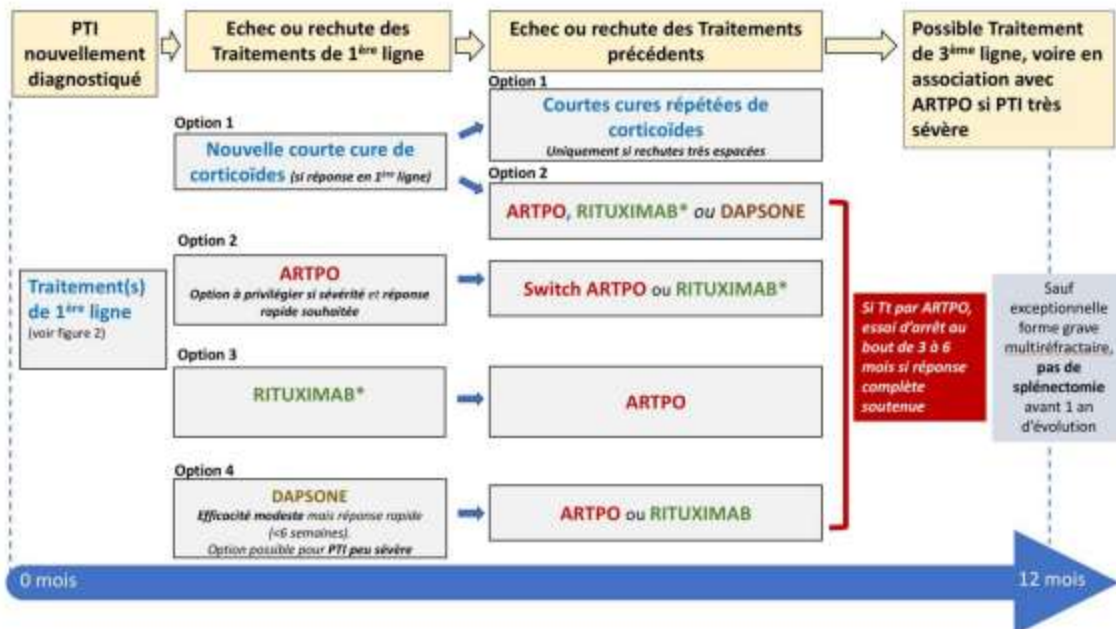


Figure 8: Traitement de deuxième ligne PTI [155]

9.4 Traitements de troisième ligne

Il n'existe pas de stratégie univoque d'utilisation des traitements de troisième ligne. Certains médicaments ont un bon niveau de preuve d'efficacité sur le plan scientifique du fait de l'existence d'essais randomisés contrôlés [fostamatinib, mycophénolate mofetil (MMF)], alors que pour la majorité, leur utilisation est fondée sur l'expérience et des données rétrospectives

Les traitements de troisième ligne peuvent initialement être associés à la poursuite d'un ARTPO qui pourra être secondairement progressivement interrompu en cas de réponse plaquettaire.

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9.4.1 Fostamatinib

Le fostamatinib (Tavlesse®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (SYK) qui a obtenu une AMM pour les patients adultes atteints d'un PTI chronique et en échec des traitements de deuxième ligne. Commencé à 100 mg matin et soir par voie orale, la dose peut être augmentée à 150 mg matin et soir en cas d'inefficacité au bout de 4 semaines. Le délai de réponse médian est de deux semaines mais il est recommandé d'attendre 12 semaines avant de statuer sur son inefficacité [175, 176].

9.4.2 Immunosuppresseurs

Divers agents immunosuppresseurs, aspécifiques, réduisant la destruction des plaquettes sont utilisés dans le PTI chronique, avec des réponses variables et d'effets secondaires multiples. Parmi ces agents : l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine, Mycophénolate mofetil (MMF) vincristine et la vinblastine.

Chacun de ces médicaments possède une posologie qui lui est propre et il n'existe pas à ce jour de données suffisamment robustes pour préférer un immunosuppresseur à un autre [177]

Tableau 13: Éléments permettant de guider le choix d'un traitement de deuxième et troisième ligne dans le PTI de l'adulte [155]

Traitement	Efficacité			Risque infectieux	Risque de thrombose	Autres éléments d'attention	Voie d'administration	Coût
	Probabilité	Délai	Facteurs prédictifs					
ARTPO (romiplostim, eltrombopag)	~ 60-80 %	1-6 sem.	-	-	+	Hépatite (eltrombopag), Fluctuations plaquettaires (romiplostim mais également eltrombopag)	PO (eltrombopag) SC (romiplostim)	+++ *
Rituximab	~ 50-60 % (30 % à 5 ans)	2 à 6 sem.	-	+	-	Réaction à la perfusion, hypogammaglobulinémie, infection VHB	IV	+
Fostamatinib	~ 40 % en pop. réfractaire	2 à 6 sem.	-	-	-	HTA, diarrhée	PO	+++
Mycophénolate	~ 50-60 %	1-3 mois	-	++	-	Cytopénies, hépatite	PO	+
Dapsone	~ 20-30 %	4-6 sem.	-	-	-	Rash (DRESS), hémolyse méthémoglobinémie	PO	—
Hydroxychloroquine*	~ 50%	3 à 6 mois	Uniquement si lupus ou AAN ≥ 1/160	-	-	Toxicité rétinienne, pigmentation cutanéomuqueuse	PO	-
Splénectomie	~ 60-70% (50% au long cours)	Immédiate	Séquestration splénique pure (épreuves isotopiques)	++	++	Risques chirurgicaux et anesthésiques	-	+

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9.5 Traitement des PTI secondaires

9.5.1 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

En cas de thrombopénie profonde d'allure immunologique le traitement repose sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux. En cas d'échec, le Rituximab peut être utilisé mais doit être évité en cas de maladie de Kaposi ou de lymphopénie CD4 < 50 /mm³ avec une réplication VIH non contrôlée [155].

9.5.2 Infection par le virus de l'hépatite C (VHC)

En cas de thrombopénie profonde d'allure immunologique, le traitement repose sur le contrôle de la réplication virale par les antiviraux et en particulier les traitements antiviraux à action directe (AAD). En l'absence de réponse, le rituximab peut être utilisé, avec une bonne tolérance comme l'a prouvée l'expérience acquise dans la prise en charge des cryoglobulinémies associées au VHC [155].

9.5.3 Infection par le SARS-COV2

Au début de la pandémie, quand les formes sévères de COVID19 ont été observées, une thrombopénie modérée était présente dans 30% des cas mais rarement inférieure à 50 G/L. Les corticoïdes, associés parfois aux IgIV, ont permis une guérison rapide de la thrombopénie immunologique dans presque 100% des cas [155].

9.5.4 Infection à hélicobacter pylori

En cas de PTI associé à une infection à H. pylori et en l'absence de signes de gravité une éradication de la bactérie est recommandée selon les nouvelles recommandations des sociétés savantes [27, 40].

9.5.5 Lupus systémique et autres maladies auto-immunes

Le PTI secondaire au LS peut être aiguë, chronique ou encore précéder l'apparition et le diagnostic de LS [178] ; En cas de thrombopénie sévère symptomatique, la prednisone, la dexaméthasone et les IgIV ont la même efficacité au cours du lupus qu'au cours du PTI primaire [179].

Lorsqu'un traitement de fond est nécessaire, l'hydroxychloroquine (Plaquenil©) associée à la prednisone est une option valide [180].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Une autre option bien tolérée de traitement de deuxième ligne est le rituximab (ou bio similaire) (hors AMM) avec une efficacité qui apparaît identique voire supérieure à celle observée au cours du PTI primaire (30 à 80% de réponse selon les séries) [181].

Concernant les ARTPO (eltrombopag ou romiplostim), leur efficacité dans le contexte de PTI associé au LS semble comparable à celle observée dans le PTI primaire [182, 183]. La principale limite quant à leur utilisation tient toutefois au risque accru de thrombose, avec des taux rapportés de 30% d'évènements thromboemboliques [184].

L'utilisation des immunosuppresseurs doit être privilégiée avant la splénectomie en considérant cette dernière comme un traitement de dernier recours [185].

9.5.6 Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

La prise en charge du PTI et SAPL est analogue à celle du lupus [186], l'utilisation des immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou le MMF est privilégiée par certains auteurs en deuxième ligne ; le rituximab est une option rationnelle [187].

Quant à la splénectomie et les ARTPO sont plutôt réservés comme option de recours car les accidents thrombotiques et des épisodes de syndrome catastrophique des APL ont été observés [188].

9.5.7 PTI secondaires aux hémopathies lymphoïdes

Le PTI peut être soit contemporain du diagnostic de SLP, soit survenir à distance du diagnostic en cours d'évolution ou en phase de rémission du SLP. Même si toutes les SLP peuvent se compliquer de cytopénies auto-immunes, il s'agit le plus souvent de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) de type B indolents et plus particulièrement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Le traitement du PTI des SLP rejoint celui du PTI primaire mais avec des taux de réponses moindres [36].

L'utilisation du rituximab en combinaison à une chimiothérapie selon le protocole RCD (rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone) ou RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) est une alternative intéressante, notamment en cas de LLC évolutive, avec un taux de réponse globale de l'ordre de 90 % et une durée de réponse de 20 à 24 mois [189, 190]

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Au cours de la maladie de Waldenström (MW), les stratégies actuelles reposent principalement sur des combinaisons de traitements actifs sur le clone lymphoplasmocytaire (protocole RCD ou Rituximab-bendamustine) par analogie avec la maladie des agglutinines froides [191].

Le PTI associé aux LNH de la zone marginale sont réputés peu ou pas cortico-sensibles. En revanche le rituximab seul peut entraîner des rémissions prolongées en cas de splénomégalie isolée associée au PTI avec un immuno-phénotypage lymphocytaire dans le sang périphérique compatible. En l'absence de réponse suffisante au rituximab, la splénectomie constitue une alternative possible [36].

Les PTI secondaires aux lymphomes folliculaires (LF) et les lymphomes à grandes cellules B (LGCB) sont préférentiellement observées après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2 %) [192]. Les traitements conventionnels du PTI sont le plus souvent efficaces et la thrombopénie tend à guérir spontanément à distance de l'autogreffe.

9.6 Nouveaux traitements immunomodulateurs

De nouvelles thérapies prometteuses ont récemment été développés, et certaines en cours de développement :

9.6.1 Inhibiteurs des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines

- Des molécules inhibant le FcRn comme le rozanolixizumab [193], un anticorps monoclonal et l'efgartigimod [194] un fragment Fc d'IgG1 modifié ont été développées. Une étude de phase 2 a montré que l'efgartigimod était bien toléré, avec une augmentation du taux de plaquettes au-dessus de 50 G/L pendant au moins 10 jours consécutifs dans 38 % des cas contre 0 % sous placebo [195]. D'autres essais cliniques sont menés avec ces 2 molécules au cours du PTI.
- Immunoglobulines recombinantes multimériques tel que le RTX-100 [196] : Dans modèle murin de PTI, le PRTX-100 a une efficacité similaire aux immunoglobulines intraveineuses polyvalentes

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

9.6.2 Molécules ciblant les lymphocytes B

- L'efficacité du rituximab a fait envisager l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux ciblant le CD20, comme le **veltuzumab**, qui bien qu'ayant montré son efficacité et une bonne tolérance [197].
- Des molécules ciblant les plasmocytes comme les inhibiteurs du protéasome (**bortezomib**) ou le **daratumumab**, un anticorps monoclonal anti-CD38.
- L'autre stratégie est d'utiliser de façon séquentielle le **rituximab** et le **belimumab**, anticorps anti-BAFF, afin de supprimer cette cytokine favorisant la survie des plasmocytes.

9.6.3 Molécules ciblant les lymphocytes T ou la coopération LT/ lymphocytes B

Compte tenu de l'implication des LT auxiliaires, certains ont proposé d'étudier le **daclizumab**, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD25, chaîne α du récepteur de l'IL-2 : en antagonisant cette cytokine, une inhibition des lymphocytes T effecteurs est attendue [198].

Une autre stratégie consiste à restaurer les fonctions immunosuppressives des Treg ou d'entraîner leur expansion notamment par l'utilisation **d'IL-2 à faible dose**.

La chidamide augmente l'activité immunosuppressive des Treg [199].

9.6.4 Molécules ciblant le complément

Compte tenu de la possible implication de l'activation du complément à la fois dans la destruction périphérique des plaquettes et dans la perturbation de la mégacaryopoïèse, une première étude a été menée in vitro à partir du plasma de 55 patients atteints de PTI. Une activation de la voie classique était observée dans 50 % des cas, et était diminuée en présence d'un anticorps monoclonal murin inhibiteur du **Inhibiteur de C1s** [200].

9.6.5 Molécules ciblant la désialylation plaquettaire

De façon intéressante, un traitement par **oseltamivir**, un inhibiteur de neuraminidase, une enzyme impliquée dans la désialylation des plaquettes, a été proposé à 10 patients multiréfractaires en combinaison avec un immunosuppresseur ou un ARTPO et a permis d'observer une réponse dans deux tiers des cas, tous les patients répondeurs ayant des anticorps anti-GPIIb/IX. Cette stratégie d'inhibition de la désialylation des plaquettes semble intéressante chez les patients des anticorps antiGPIIb/IX isolés, situation clinique rare [78].

I- PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

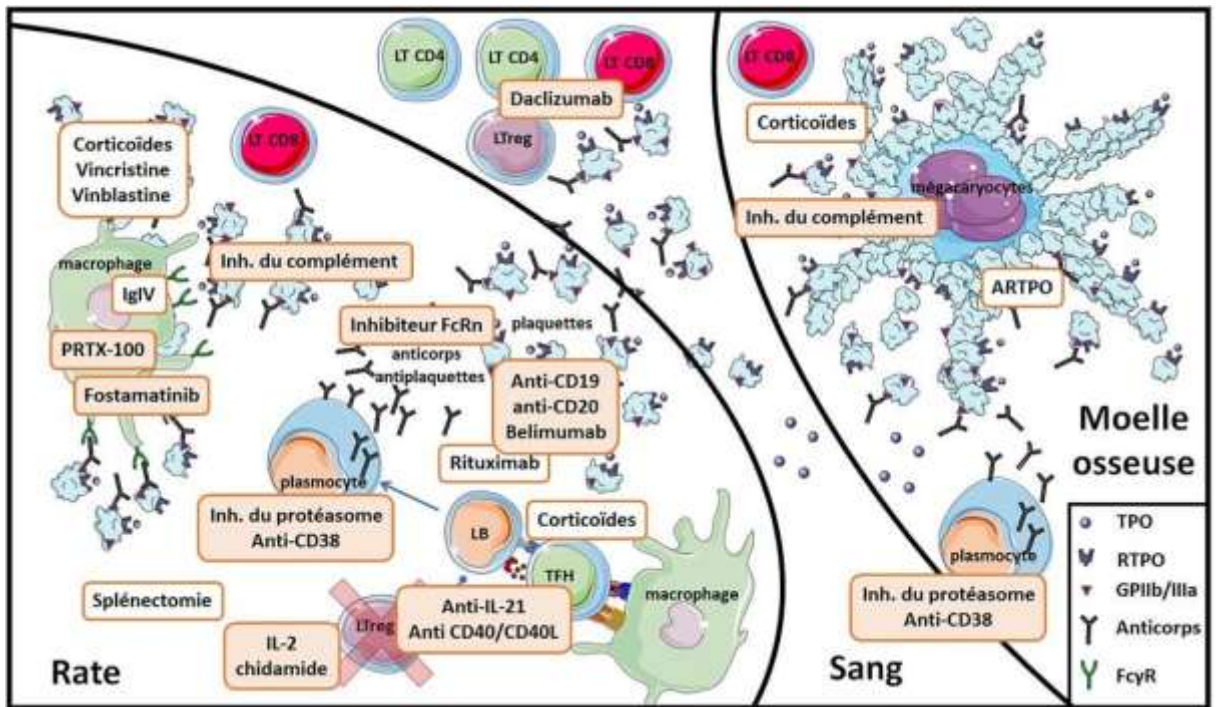


Figure 9: Traitements actuels et perspectives thérapeutiques au cours du PTI [78]

**II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE
IMMUNOLOGIQUE**

10 HELICOBACTER-PYLORI

10.1 Définition :

Helicobacter pylori (H. pylori) est une bactérie qui accompagne l'homme depuis au moins 58 000 ans [201] ; mais son rôle en tant qu'agent pathogène n'a été établi qu'en 1984, lorsque Warren et Marshall, en Australie, ont réussi à cultiver la bactérie et à l'associer à la gastrite chronique et aux ulcères gastroduodénaux [202], travaux, qui leur ont valu le prix de Nobel de physiologie et médecine en 2005 [203].

H. pylori est un bacille spiralé gram-négatif mesurant de 2.5 à 4.0 μm de long et de 5 à 1.0 μm de diamètre possédant deux à six flagelles unipolaires caractéristiques qui lui confèrent une grande mobilité dans le mucus digestif [204]. Le réservoir de Hp est l'estomac des humains et des primates. La transmission est interhumaine par voie orale. Les facteurs de risque sont la promiscuité et le faible niveau socio-économique [204].



Figure 10 : Helicobacter pylori en microscopie électronique

10.2 Pathogénie

10.2.1 Facteurs de virulence :

Parmi les facteurs de virulence : l'îlot de pathogénicité Cag PAI, la cytotoxine VacA, le lipopolysaccharide LPS [205].

L'îlot de pathogénicité Cag PAI

L'îlot de pathogénicité cag PAI (cytotoxin associated gene pathogenicity island) est un fragment d'ADN d'environ 40 kb composé d'environ 30 gènes, présent chez environ 60% des souches de H. pylori. CagA est l'un des principaux facteurs de virulence reconnu par H. pylori et un marqueur de la présence de cag-PAI.

L'infection par des souches de H. pylori CagA-positive augmente le risque d'ulcères gastroduodénaux et de carcinomes gastriques [41, 206].

Cytotoxine vacuolisante VacA

Toutes les souches de H. Pylori possèdent le gène VacA codant pour une cytotoxine vacuolisant appelée protéine VacA ; dès qu'elle est sécrétée par la bactérie la cytotoxine VacA peut exercer de multiples fonctions [83] favorisant la colonisation de la muqueuse gastrique par H. Pylori.

Lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS situé à la surface bactérienne et uniquement présent chez les bactéries à gram négatif, il joue un rôle clé dans l'activation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire, il stimule la libération de cytokines notamment IL-8 et active les monocytes, il inhibe la synthèse de mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène [83].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

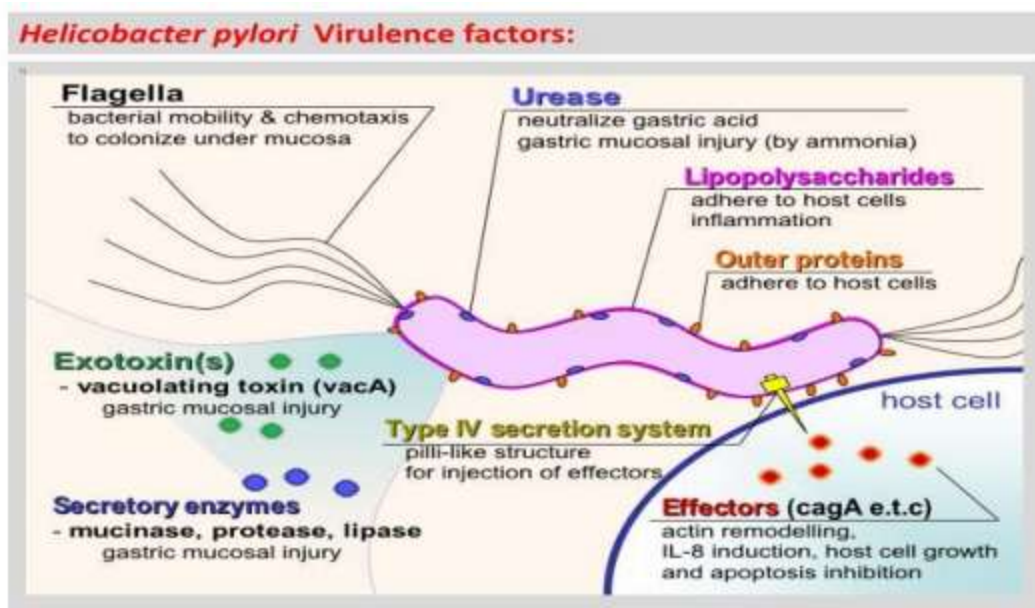


Figure 11 Facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* [207]

10.2.2 Maladies associées

H. pylori infecte exclusivement l'estomac, sa puissante activité uréasique lui permet de survivre en milieu acide et de coloniser la muqueuse gastrique, sans dissémination dans l'organisme. La conséquence est une gastrite chronique active, avec une réponse immunitaire systémique (anticorps non protecteurs. . .) [208]

Cette bactérie est incriminée dans la survenue de l'ulcère gastroduodéal, le lymphome de MALT gastrique, le cancer gastrique et le cancer colorectal [5, 209], et il existe de plus en plus de preuves que cet agent est responsable de diverses maladies extra-digestives : hématologiques, cardiovasculaires, hépatiques, neuro-dégénératives, dermatologiques, endocriniennes, gynécologiques, ORL, ophtalmologiques [7, 19, 210-213].

Parmi les affections hématologiques ayant un niveau de preuve élevé d'association avec l'*H. pylori* et justifiant ainsi son éradication : l'anémie ferriprive [214-217], l'anémie par carence en B12 [215, 217], et le purpura thrombopénique immunologique [214, 218].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

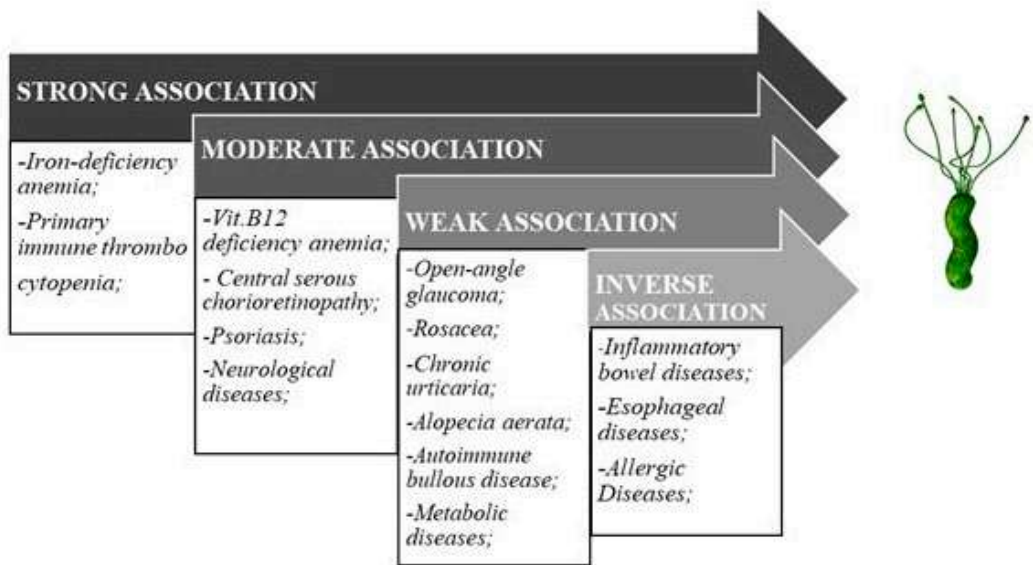


Figure 12 *Helicobacter pylori* et affections extra digestives[9]

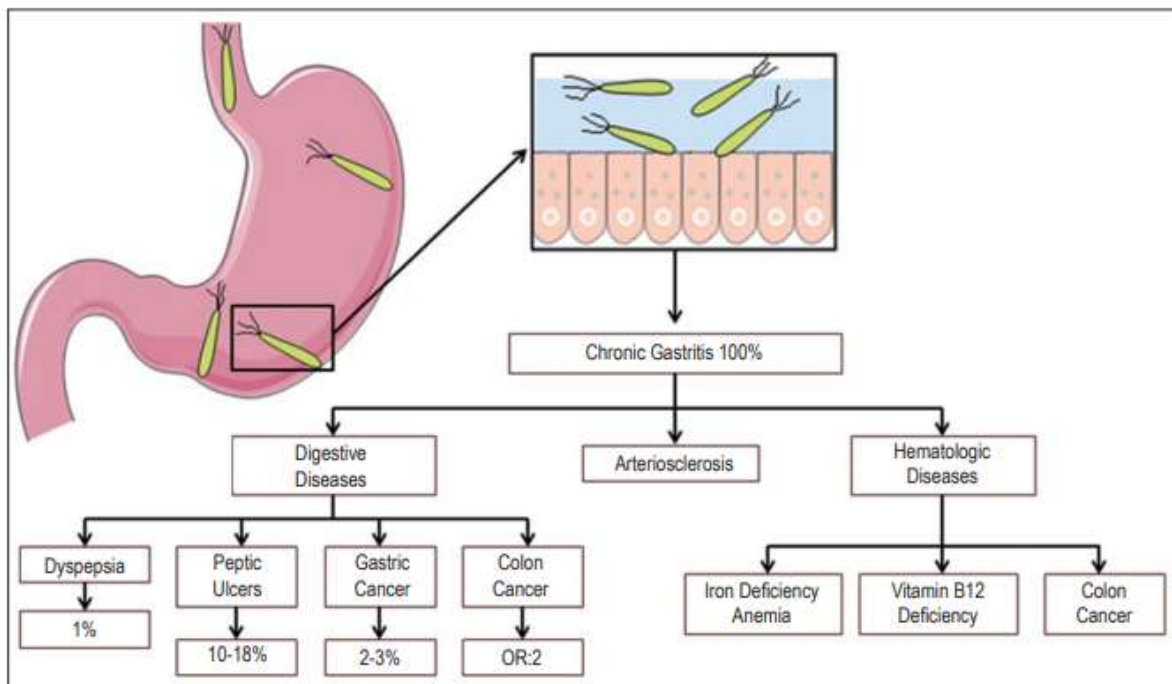


Figure 13 Pathologies associées à *Helicobacter pylori* [219]

10.3 Prévalence de l'infection à H. pylori dans le monde

L'infection à H. pylori est très répandue, et touche environ 50% de la population mondiale. [4, 220]. Néanmoins, sa prévalence varie de manière significative entre les différentes populations. Elle atteint 91 % dans certaines populations africaines et moins de 7 % dans certaines études aux États-Unis [221, 222].

L'infection s'acquiert pendant l'enfance, principalement au sein de la famille, en relation avec des conditions d'hygiène et de promiscuité défavorables, ce qui explique son déclin progressif dans les pays développés avec persistance d'une prévalence élevée chez les sujets âgés et dans les populations immigrées des pays en voie de développement de première ou deuxième génération (Afrique dont Maghreb, Asie. . .) [223-225].

La prévalence de H. pylori a été estimée à 50,8 % dans les pays en développement et à 34,7 % dans les pays développés [226].

En Europe, la prévalence est plus faible dans les pays du Nord et plus élevée à l'est et au sud (jusqu'à 84 % au Portugal et en Pologne) [227].

En France la prévalence est estimée entre 15 et 30 % dont < 20 % chez les moins de 30 ans et environ 50 % après l'âge de 50–60 ans) [227].

En Algérie, les études épidémiologiques menées dans la région d'Oran, dans l'Algérois et dans le sud algérien respectivement chez 400, 800 et 272 donneurs de sang, ont permis de noter que respectivement 78 et 92% et 87% d'entre eux étaient ou avaient été infectés par la bactérie [228-230]. Toutes ces données font de l'Algérie un pays à forte prévalence de l'infection à H.pylori

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

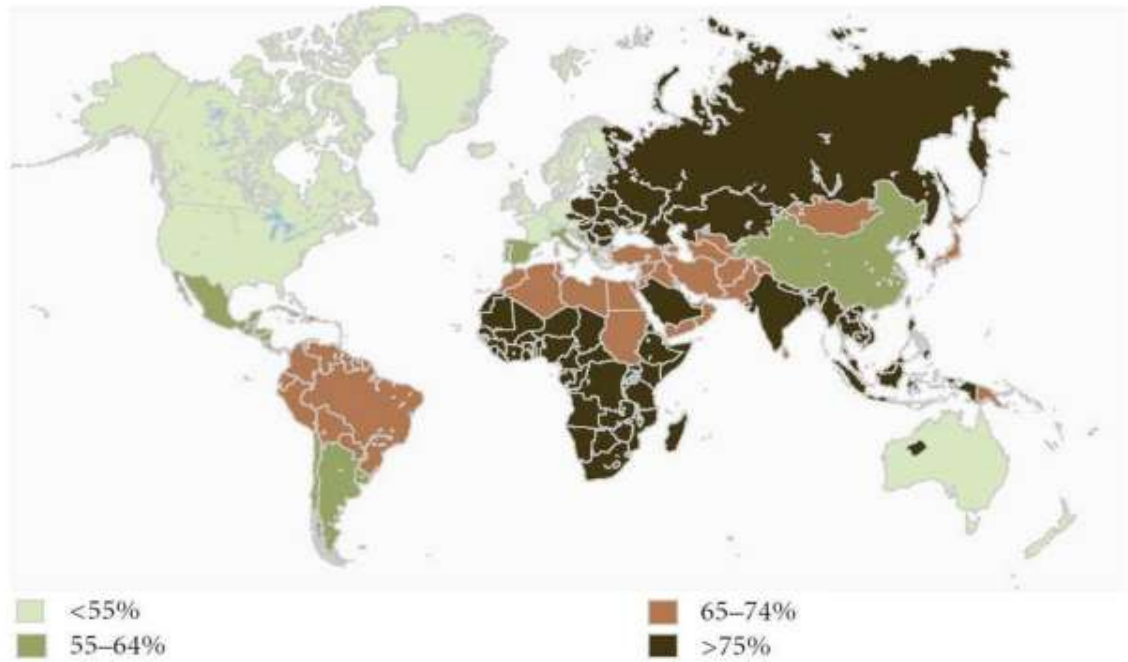


Figure 14 Prévalence de l'infection à H. pylori dans le monde
(<http://www.refluxcentar.com/en/oboljenja/helicobacter-pylori-gastritis/>)

11 Études internationales sur le purpura thrombopénique immunologique et l'infection à Helicobacter pylori

L'association de H. pylori avec le PTI a été rapportée pour la première fois par Garcia-Perez et al. en Espagne en 1993 ; Ce rapport décrit un patient dont la numération plaquettaire est revenue à des valeurs normales après l'éradication de H. pylori [231].

La littérature médicale a ensuite rapporté des cas similaires au Japon [232-236], Italie [237-239] et en Turquie [240].

En Italie, en 1998, Gasbarrini et al. ont présenté la première série de cas démontrant l'association de H. pylori avec le PTI adulte, faisant état d'une récupération du nombre de plaquettes avec disparition des auto-anticorps contre les plaquettes chez six des huit patients PTI infectés par H. pylori, après éradication réussie de la bactérie [11].

En incluant cette première série [11], plus de 40 séries ont été décrites jusqu'à 2014 dans la littérature médicale, et ces rapports démontrent systématiquement l'association entre l'infection à H. pylori et la récupération de la numération plaquettaire après l'éradication. [241, 242]

Dix de ces séries ont été rapportées en Europe : huit en Italie [11, 243-249], une en Turquie [250] et une en Serbie [251], avec un total de 495 patients PTI, dont 288 (58,2 %) étaient infectés par H. pylori. Parmi eux, 242 ont reçu un traitement d'éradication ; une éradication réussie a été obtenue chez 222 (91,7%) patients et une réponse plaquettaire a été observée chez 108 (48,6 %) patients.

Les pays asiatiques ont fourni 28 séries publiées : 23 au Japon [89, 252-273], deux en Chine [274, 275], deux en Iran [276, 277] et une en Corée du Sud [277], avec un total de 1 525 patients atteints de PTI, 1 089 (71,4 %) d'entre eux étaient infectés par H. pylori. Au total, 929 patients ont reçu un traitement d'éradication, celui-ci a été couronné de succès chez 811 (87,3 %) et 472 (58,2%) patients ont démontré une réponse plaquettaire.

En Amérique, seules deux séries ont rapporté une association entre H. pylori et ITP : la première en Colombie [278] et la seconde au Canada [279].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

La série colombienne a présenté 32 patients atteints de PTI, dont 29 (90,6 %) étaient infectés par *H. pylori*. Ces 29 patients ont reçu un traitement d'éradication, qui a réussi chez 26 (89,7 %) et 21 (80,8 %) patients ont démontré une réponse plaquettaire [278].

Une analyse consolidée des 40 séries rapportées dans le monde révèle un total de 2 074 patients atteints de PTI, dont 1 410 (68,0 %) sont positifs pour *H. pylori* [242].

Au total, 1 204 personnes ont reçu un traitement d'éradication, dont 1 062 (88,2 %) ont réussi ; 604 (56,9 %) de ces patients ont présenté une réponse plaquettaire.

En définitif, l'Europe a un taux d'infection moyen de 59,2 % chez les patients atteints de PTI et un taux moyen de réponse plaquettaire chez 48,6 % d'entre eux ; Les taux respectifs en Asie sont de 70,7% et 58,2%, et ceux d'Amérique (Colombie) sont de 90,6% et 80,8%. Au total les 40 séries publiées présentent un taux d'infection moyen de 68,0 % chez les patients atteints de PTI, avec une réponse plaquettaire moyenne chez 56,9 % de ces patients

Le tableau 14 résume les résultats de ces séries démontrant une association entre l'infection à *H. pylori* et le développement du PTI chez l'adulte et sa réponse à l'éradication de *H. pylori* [241, 242].

Cependant, des études supplémentaires en Espagne [280], en France [58], aux États-Unis [281] et le Mexique [282] n'ont trouvé aucune association entre l'infection à *H. pylori* et le PTI chronique chez l'adulte, ce qui s'explique, au moins en partie, la faible prévalence de l'infection dans ces pays mais aussi par l'insuffisance des échantillons.

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 14: PTI et *H. pylori* chez l'adulte [242]

Continent	Nbre des séries	Nbre pts PTI	N Hp+%	Nbre pts traités	Nbre pts PTI Hp+ éradiqués	Nbre pts avec réponse
Europe	10	495	288(58.2)	242	222(91.7)	108(48.6)
Asie	28	1525	1089(71.4)	929	811(87.3)	472(58.2)
Amerique	2	54	33(90.6)	33	29(87.9)	24(82.8)
Nbre total	40	2074	1410(68.0)	1204	1062(88.2)	604(56.9)

En ce qui concerne l'association entre l'infection par *H. pylori* et le PTI chez l'enfant, il est important de préciser que le PTI chez l'enfant a une évolution différente de celle du PTI chez l'adulte [283].

Les quelques études qui ont jusqu'à présent abordé la relation entre le PTI et *H. pylori* chez les enfants sont contradictoires :

Certains groupes en Chine [284] , au Japon [285], en Iran [286], en Finlande [287], aux Pays-Bas [288], et en Italie [289, 290] ont identifié une association entre l'infection et le PTI chez les enfants, avec une récupération de la numération plaquettaire chez une moyenne de 35,2% des patients [218] . Ce taux est beaucoup plus faible que le taux de réponse observé chez les patients adultes atteints de PTI, qui est supérieur à 50 % [31, 32, 146].

Parallèlement, d'autres groupes en Turquie [291], en Italie [292, 293], en Thaïlande [294] et en Hongrie [295] n'ont trouvé aucune association et la réponse à l'éradication allait de nulle [291, 292, 296] à très médiocre [293, 295] .

12 Mécanismes physiopathologiques d'induction du PTI HP positif

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer l'induction du PTI à la suite d'une infection par *H. pylori* qui intègrent à la fois le système immunitaire inné (lymphocytes T, neutrophiles, monocytes et cytokines) et le système immunitaire acquis (lymphocytes B). Il s'agit notamment :

1. Des phénomènes de mimétisme moléculaire et réactions croisées: production d'anticorps spécifiques de l'Ag qui réagissent de manière croisée avec les glycoprotéines de surface des plaquettes [89].
2. les différences génétiques dans les profils d'allèles HLA de classe II [297].
3. l'activation plaquettaire accrue par l'interaction du facteur von Willebrand (VWF) lié à *H. pylori* avec les Ag de surface plaquettaire (GPIb) avec une agrégation ultérieure soutenue par l'IgG [298].
4. l'induction de l'expansion des anticorps anti-plaquettes à médiation cellulaire B [299].
5. l'activation accrue des plaquettes par la liaison du facteur de virulence vacuolating cytotoxin (VacA) à la multimérine 1 sur les plaquettes [300].
6. une diminution des récepteurs FcγRIIB sur les monocytes, entraînant une augmentation de l'activité phagocytaire, par l'infection à *H. pylori* [269].

12.1 Mimétisme moléculaire et réactions croisées

Il a été proposé que les anticorps produits en réponse aux antigènes de *H. pylori* peuvent réagir de manière croisée contre les glycoprotéines plaquettares, comme cela a été avancé pour la pathogenèse du PTI secondaire à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour laquelle il pourrait y avoir un épitope commun sur HIVgp24 ou HIVg120 et sur les plaquettes humaines [90, 301].

L'antigène CagA et/ou VacA de *H. pylori* pourraient être à l'origine du mimétisme croisé entre *H. pylori* et les glycoprotéines plaquettares (IIb/IIIa ou Ib) entraînant une agrégation et destruction plaquettaire [89, 300].

Cette hypothèse n'a pas été confirmée par Michel et al[58], qui ont testé les éluats plaquettares de trois patients *H. pylori* positifs atteints de PTI à la recherche d'anticorps anti-*H. pylori*, mais aucun ne s'est révélé positif.

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

Inversement, Takahashi et al [89] ont montré que les éluats d'immunoglobulines G associées aux plaquettes provenant de 12 des 18 patients atteints de PTI reconnaissent la protéine CagA de H. pylori. et que les niveaux d'anticorps à réaction croisée diminuaient après l'éradication de H. pylori chez les patients qui présentaient une récupération plaquettaire complète.

De même, Franceschi et collaborateurs [302] ont noté la disparition des anticorps anti-CagA chez huit patients ayant subi une éradication de H. pylori et en rémission d'un PTI antérieur. En conséquence, Ces données suggèrent que les auto-anticorps croisés contre CagA peuvent jouer un rôle pathogène chez certains patients atteints de PTI.

Un autre facteur responsable du mimétisme moléculaire pourrait être le gène BabA (blood group antigen-binding adhésine) exprimé par certaines souches de H. pylori qui codifie des épitopes antigéniques reconnaissant des séquences du groupe sanguin de Lewis (antigènes Le) : ces antigènes sont adsorbés par les plaquettes et pourraient devenir la cible des anticorps anti-Le produits par certains patients ayant un terrain sensible [204].

Deux études récentes ont proposé une voie alternative pour l'induction du PTI par H. pylori dans laquelle se forme un complexe immunologique comprenant l'antigène Lpp20 de H. pylori, des anticorps spécifiques de H. pylori et des plaquettes [303, 304].

Ces études ont démontré que les anticorps spécifiques de H. pylori (anticorps anti-Lpp20) étaient présents à des niveaux significativement plus élevés chez les répondeurs par rapport au non-répondeurs et les patients PTI non infectés par H. pylori.

L'anti-Lpp20 peut se lier aux plaquettes, entraînant la formation de complexes immuns et la destruction des plaquettes [305].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

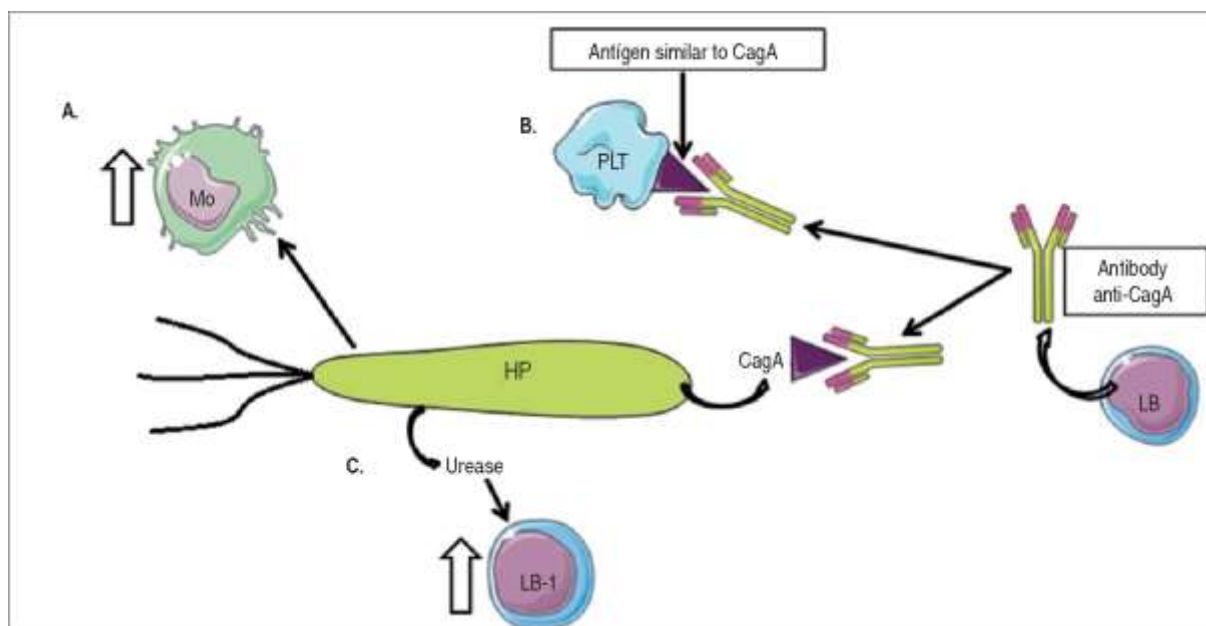


Figure 15: Mimétisme moléculaire et réactions croisées PTI/H.pylori [219]

12.2 Prédilection génétique

Le développement d'une thrombopénie en cas d'infection par *H. pylori* peut également dépendre d'une influence génétique ; en effet il a été observé une différence des profils des allèles HLA de classe II entre les patients atteints de PTI avec ou sans infection par *H. pylori*. la fréquence des allèles HLA-DRB1*11 et DQB1*03 étant inférieure chez les patients atteints de PTI par rapport aux témoins sains [306]. En outre, sur une plus grande population plus importante de patients atteints de PTI, nous avons observé qu'un profil HLA-DQB1*03 était associé à une probabilité plus élevée de réponse plaquettaire au traitement d'éradication [297].

Ainsi, si ces données sont confirmées, les profils d'allèles HLA classe II peuvent différencier des sous-groupes de patients atteints de PTI *H. pylori*-positif avec une pathogénie probablement différente et des réponses différentes au traitement d'éradication.

12.3 Anomalie de l'hémostase primaire

Un mécanisme pathogène supplémentaire a été proposé par Byrne et al [298], qui ont découvert que certaines souches de *H. pylori* induisent une activation et une agrégation plaquettaire ;.En fait, *H. pylori* peut interagir avec les plaquettes par l'intermédiaire du facteur

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

de von Willebrand et l'anticorps IgG anti-H. pylori et leurs récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa et FcγRIIA., contribuant ainsi à une consommation chronique des plaquettes .

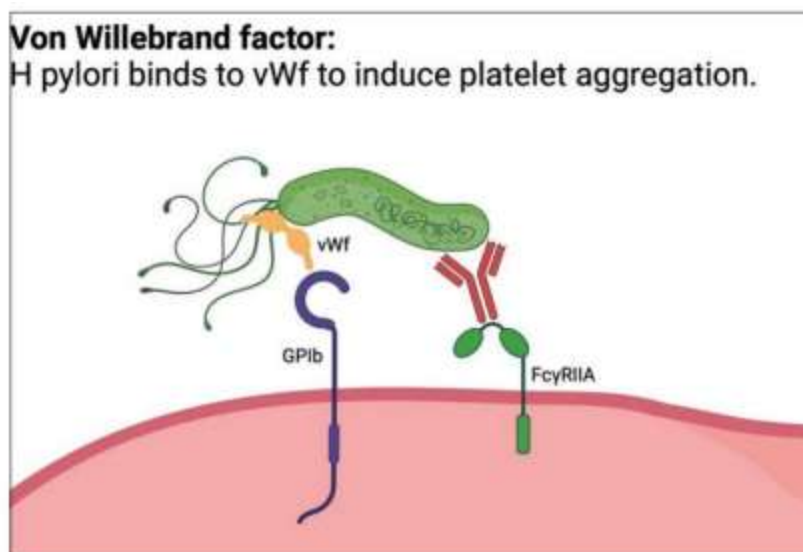


Figure 16: Agrégation plaquettaire induite par le facteur de Willebrand et H.pylori [10]

12.4 Modulation de la fonction des monocytes

Certains auteurs ont suggéré que l'infection chronique par H. pylori pourrait stimuler l'émergence de cellules B clonales auto-réactives produisant des anticorps anti-plaquettes [307]

Dans un article publié en 2008, Asahi et al. [269] ont montré que chez les patients atteints de PTI H. pylori positif les monocytes circulants conservent un phénotype activé et une activité phagocytaire accrue par rapport aux patients atteints de PTI H. pylori-négatif, en raison de l'expression réduite du récepteur de surface FcγRIIB de l'inhibiteur.

Chez les patients atteints de PTI à H. pylori-positif, après un traitement d'éradication réussi et une augmentation du taux de plaquettes, l'activité phagocytaire diminue et, parallèlement, l'expression de la surface du FcγRIIB sur les monocytes augmente.

A l'inverse, aucune modification de l'activité phagocytaire et de l'expression de la surface du FcγRIIB a été détecté chez les patients H. pylori-positif qui ont subi un traitement d'éradication infructueux

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

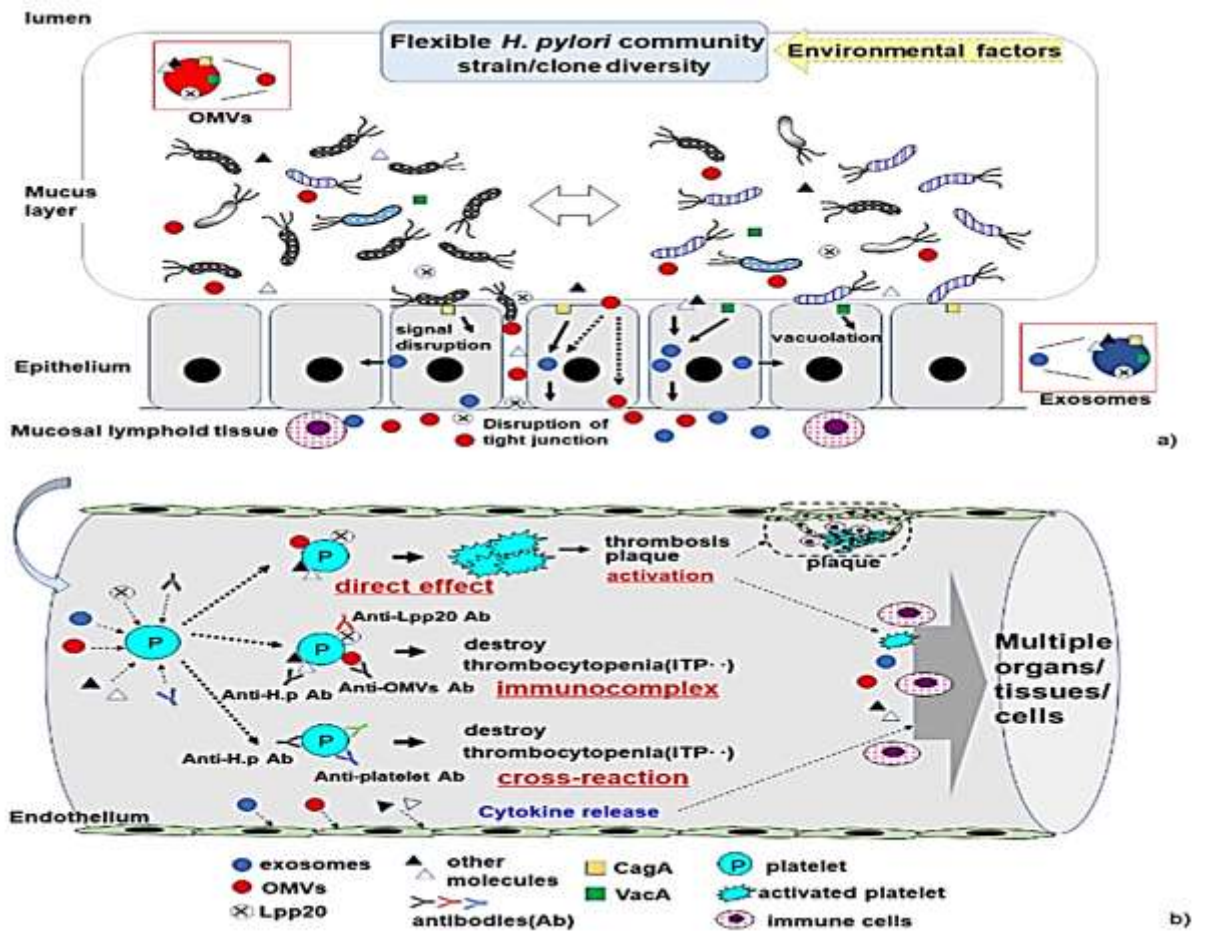


Figure 17: Voies physiopathologiques proposées par lesquelles *H. pylori* induit le PTI [308]

a-Dans l'estomac les bactéries libèrent des molécules telles que des vésicules de membrane externe (VME) contenant des antigènes pathogènes (CagA et VacA). Les interactions bactéries-cellules épithéliales peuvent induire des lésions cellulaires, perturber la transduction du signal et conduire à la production d'exosomes. Les molécules bactériennes et les cytokines de l'hôte déclenchent une réponse immunitaire dans le tissu lymphoïde muqueux.

b-Dans le vaisseau, les voies physiopathologiques proposées par lesquelles *H. pylori* induit le PTI, incluant le mimétisme moléculaire, la formation de complexes immuns et l'interaction directe des molécules de *H. pylori* avec les plaquettes dans les vaisseaux sanguins de l'hôte sont étudiées. Les facteurs bactériens (exosomes, OMV, Lpp20 et autres molécules) peuvent se lier directement aux plaquettes, entraînant leur activation. La production de divers anticorps anti-*H. pylori* contribue à la destruction plaquettaire par réaction croisée et formation de complexes immuns dans le PTI associé à *H. pylori*.

13 DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A H. PYLORI

Le diagnostic de l'infection comporte deux volets inséparables : l'identification bactérienne à proprement parler et l'identification des lésions endoscopiques et histologiques induites par la bactérie.

On distingue habituellement :

- Les tests non invasifs (sérologie, test respiratoire à l'urée-13C, recherche d'Ag de *H. pylori* dans les selles)
- Et les tests invasifs qui font appel aux biopsies de la muqueuse gastrique par endoscopie à visée anatomopathologique, et bactériologique [cultures de *H. pylori* ou PCR]

13.1 Tests non invasifs

Ces tests ne nécessitent pas de recourir à la gastroscopie, mais ne permettent pas de détecter les lésions pré néoplasiques, ni d'évaluer la sensibilité bactérienne voir tableau 12.

13.1.1 Sérologie Helicobacter Pylori

La sérologie détecte les anticorps IgG spécifiques de *H. pylori* dans le sérum. Il s'agit du seul test dont les résultats ne sont pas perturbés par la prise d'antibiotiques ou d'IPP. La sensibilité et la spécificité de ce test peuvent dépasser les 95 % [309].

Négative, elle a un intérêt pour exclure une infection à *H. pylori*. Positive, elle nécessite un autre test confirmant une infection active. Elle n'a donc aucune place dans le contrôle d'éradication puisque la séropositivité peut se maintenir des années après un traitement d'éradication efficace [310].

13.1.2 Détection d'antigène de Helicobacter Pylori dans les selles

La recherche d'Ag de *H. pylori* dans les selles est réalisée avec un anticorps monoclonal dirigé contre la bactérie. La sensibilité, spécificité et la valeur prédictive négative de ce test sont autour de 90% [309].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

13.1.3 Test à l'urée marquée

Cette technique performante pour rechercher une infection active consiste à faire ingérer au patient à jeun une solution d'urée marquée au ^{13}C et à recueillir l'air expiré avant et après.

Son principe repose sur l'activité uréasique de la bactérie qui dégrade l'urée marquée par le ^{13}C en H_2O et $^{13}\text{CO}_2$ éliminé par voie respiratoire. L'enrichissement en $^{13}\text{CO}_2$ dans l'échantillon d'air est représentatif de la présence de *H. pylori* dans l'estomac. Sa mise en œuvre est relativement contraignante et coûteuse (pour l'achat du kit en pharmacie et la réalisation du test au laboratoire). [311, 312]

La sensibilité et spécificité de ce test, par ailleurs très reproductible, dépassent les 95 %. C'est le test recommandé pour contrôler l'éradication, sous réserve qu'il soit réalisé à distance de l'arrêt des ATB (4 semaines) et des IPP (2 semaines) [310].

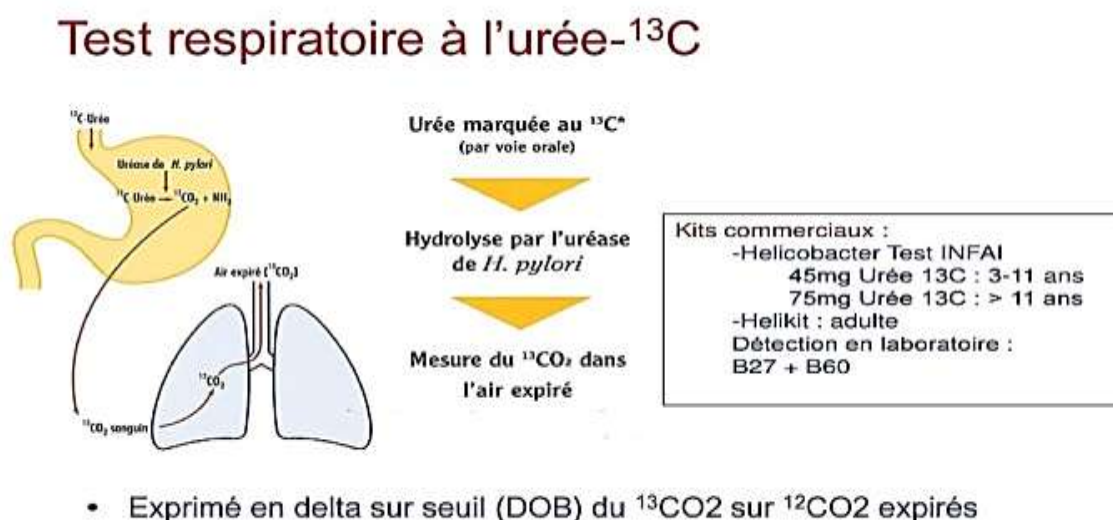


Figure 18: Test respiratoire à l'urée $\text{C}13$ [310]

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

13.2 Tests invasifs

Les tests invasifs font appel aux biopsies de la muqueuse gastrique par endoscopie à visée anatomopathologique, et bactériologique.

13.2.1 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est la méthode habituelle de détection de *H. pylori*, par coloration standard ou désormais par des techniques d'immunohistochimie. Un minimum de cinq biopsies sont recommandées (angle de la petite courbure, petite et grande courbure antrale dans un premier pot, petite et grande courbure du corps dans un autre pot) pour garantir les performances diagnostiques de l'infection et surtout typer les lésions de gastrite à l'aide du système de Sydney (inflammation, atrophie, métaplasie, dysplasie) [208, 311, 313, 314].

13.2.2 Test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique

Permet un diagnostic rapide (moins d'une heure) d'une infection active à *H. pylori*. L'utilisation fréquente d'IPP lors de la réalisation d'une endoscopie et son absence de prise en charge font qu'il n'est plus recommandé en France [310].

13.2.3 Culture de Helicobacter Pylori

La culture de *H. pylori* est la méthode de référence pour identifier *H. pylori*. Son principal intérêt est d'évaluer la sensibilité de la bactérie à tous les antibiotiques (antibiogramme) à savoir l'amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, rifampicine, métronidazole) et de guider leur choix [315].

13.2.4 Amplification génique (PCR) sur biopsies gastriques

L'amplification génique (Polymérase Chain Réaction : PCR) est une technique permettant d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible à partir de biopsies gastriques [316].

Cette technique de détection moléculaire de la bactérie est plus sensible que l'histologie et que la culture. Elle permet également de détecter les mutations associées à la résistance à la clarithromycine

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 15: Méthodes diagnostiques de l'infection à *H.pylori* ne nécessitant pas de biopsie gastrique [215, 311, 312]

Test sans endoscopie	Avantages de la méthode	Inconvénients de la méthode
Sérologie	Test peu couteux, Bonne disponibilité Très bonne valeur prédictive négative, Sensibilité conservée si IPP, ATB, Hémorragie	Valeur prédictive positive dépendante de la présence de HP Non utilisable en post éradication
Test respiratoire à l'urée marquée (carbone13 ou C ¹³)	Identifie l'infection active Excellents valeurs prédictives négatives et positive avant et après traitement d'éradication	Sensibilité diminuée si IPP, ATB, hémorragie
Détection antigénique dans les selles	Excellentes valeurs prédictives négatives et positives avant et après traitement d'éradication, si anticorps monoclonaux utilisés.	Test peu accessible Sensibilité diminuée si IPP, ATB, hémorragie

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

Tableau 16: Méthodes diagnostiques de l'infection à *H.pylori* sur biopsies gastriques [215, 311, 312]

Tests sur biopsies gastriques	Avantages	Inconvénients
Anatomie pathologie	Test habituel, Bonne sensibilité, spécificité, sensibilité Permet un typage de la gastrite	Relativement couteux Sensibilité diminuée si IPP, ATB, hémorragie
Test rapide à l'uréase	Test peu couteux Résultat rapide (1h), Très bonne spécificité	Sensibilité diminuée si IPP, ATB, hémorragie
Culture	Test de référence (spécificité 100%) possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique	Couteux, centre spécialisée, Nécessite d'un milieu de transport Sensibilité diminuée si IPP, ATB, hémorragie
Amplification génique	Sensibilité et spécificité élevée, Pas de milieu de transport particulier, Détection des mutations de résistance aux macrolides et quinolones	Réalise au centre spécialise Sensibilité diminuée si IPP, ATB, hémorragie

14 TRAITEMENT DE L'INFECTION A H.PYLORI

Il est important de démontrer tout d'abord une infection à *H. Pylori* avant un traitement d'éradication. La réalisation d'un antibiogramme ainsi que la culture bactérienne sont associées à un taux élevé d'éradication après traitement [310].

Il est donc primordial d'actualiser les recommandations d'éradication de *H. Pylori* car les résistances aux antibiotiques sont en augmentation [317].

Le traitement de l'infection est basé sur des associations d'antibiotiques, essentiellement amoxicilline, métronidazole, clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), voire un sel de bismuth [318].

14.1 Protocoles utilisés

***Les trithérapies guidées** : associent un IPP et deux antibiotiques choisis en fonction de la sensibilité de la souche. Elle est justifiée par l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, permettant aussi un traitement plus court avec moins d'antibiotiques utilisés, une réduction des effets secondaires, et une moindre pression de sélection sur la résistance des autres bactéries aux antibiotiques et sur le microbiote [316].

***Les quadrithérapies probabilistes** :associent (IPP et trois agents antiinfectieux) restent possibles en l'absence de détermination de la sensibilité aux antibiotiques avec deux options [316] :

- la quadrithérapie dite « concomitante » de 14 jours, par opposition au traitement « séquentiel » moins efficace, associant IPP, amoxicilline, clarithromycine et métronidazole ;

- la quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours, oméprazole + Pylera® associant le sous-citrate de bismuth, la tétracycline et le métronidazole (AMM européenne). Cette combinaison a une efficacité supérieure ou égale à 90 %. Ce traitement est préférable en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline

*En cas d'échec des traitements probabilistes, est proposée une trithérapie de 14 jours

(clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, rifabutine [316].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

La stratégie thérapeutique d'éradication de helicobacter pylori selon les nouvelles recommandations est résumée dans le tableau17 [319]

Tableau 17: Les recommandations pour l'éradication de H. pylori chez l'adulte [319]

Situation n°1 : Le TRAITEMENT ORIENTÉ par les données de l'antibiogramme ou de la PCR doit être privilégié dès la première ligne –TRAITEMENT INITIAL ORIENTÉ si culture ou PCR disponibles

Première ligne :

– Traitement orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

– Souche Clari S : amoxicilline (Amox) 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + clarithromycine (Clari) 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine S : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine R : traitement de seconde ligne

Deuxième ligne :

PYLERA[®] (3 gel × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

Troisième ligne :

Dans cette situation, le recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR est souhaitable pour initier un traitement orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR. (Cependant discutable si souche initiale sensible aux quinolones et non utilisées en ligne 1)

– Souche Clari S : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + Clari 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine S : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

– Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine R : recours à la RCP GEFH

L'initiation d'un traitement à base de rifabutine n'est pas conseillée et doit au mieux être validée après discussion avec l'un des membres du GEFH joint par mail⁽¹⁾, en cas d'utilisation de la rifabutine : amoxicilline 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + rifabutine 150 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 10 jours

Situation n°2 : TRAITEMENT INITIAL EMPIRIQUE – sujet NON Allergique PENICILLINE – sans culture ou PCR préalable

Première ligne :

PYLERA[®] (3 gel × 4/j) + Oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours ou

Trithérapie optimisée : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + Clari 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

Deuxième ligne :

Utilisation de la combinaison non utilisée en ligne 1

Troisième ligne :

Traitement orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

Souche Clari S : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + Clari 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

Souche Clari R et quinolone S : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

Souche Clari R et quinolone R : Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine R : recours à la RCP GEFH

L'initiation d'un traitement à base de rifabutine, n'est pas conseillée et doit au mieux être validée avec l'un des membres du GEFH joint par mail⁽¹⁾, en cas d'utilisation de la rifabutine : Amox 1 g × 3/j (ou 50 mg/kg/j) + rifabutine 150 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 10 jours

Situation n°3 : TRAITEMENT INITIAL EMPIRIQUE – sujet ALLERGIQUE à la PENICILLINE – sans culture ou PCR préalable

Il est recommandé de s'assurer préalablement qu'il s'agisse d'une véritable allergie à la pénicilline

Première ligne :

PYLERA[®] (3 gel × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

Deuxième ligne :

Clarithromycine 500 mg × 2/j + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

Troisième ligne :

Trithérapie de 14 jours orientée en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

14.2 Schémas thérapeutiques les plus prescrits en Algérie

14.2.1 Traitements de première ligne

les régimes de 1ère ligne qui sont préconisés sont les schémas IPP-AM administré pendant 10 jours ou plus, et à un degré moindre le régime IPP-AC de 7 jours, la trithérapie associant IPP, métronidazole et clarithromycine (IPP-MC) est indiquée en cas d'allergie à l'amoxicilline [320] ; depuis 2018, la quadrithérapie concomitante OAMC est le protocole le plus indiqué en traitement de première ligne [321].

14.2.2 Traitements de deuxième ligne

Les régimes de deuxième ligne consistent à remplacer l'antibiotique déjà utilisé (M ou C) par l'autre. Ainsi, la clarithromycine est substituée par le métronidazole et vice versa [214].

-En pratique, en cas d'échec du schéma IPP-AC, le patient recevra une trithérapie IPP-AM pendant 10 ou mieux 14 jours, et, en cas d'échec du régime IPP-AM, il sera traité par l'association IPP-AC de 7 jours [214]

- la quadrithérapie bismuthée (OBMT/10j) en cas d'échec de la quadrithérapie concomitante.

14.2.3 Traitement de troisième ligne

En cas d'échec du traitement de deuxième ligne une trithérapie optimisée guidée par la culture avec CMI ou PCR est indiquée.

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

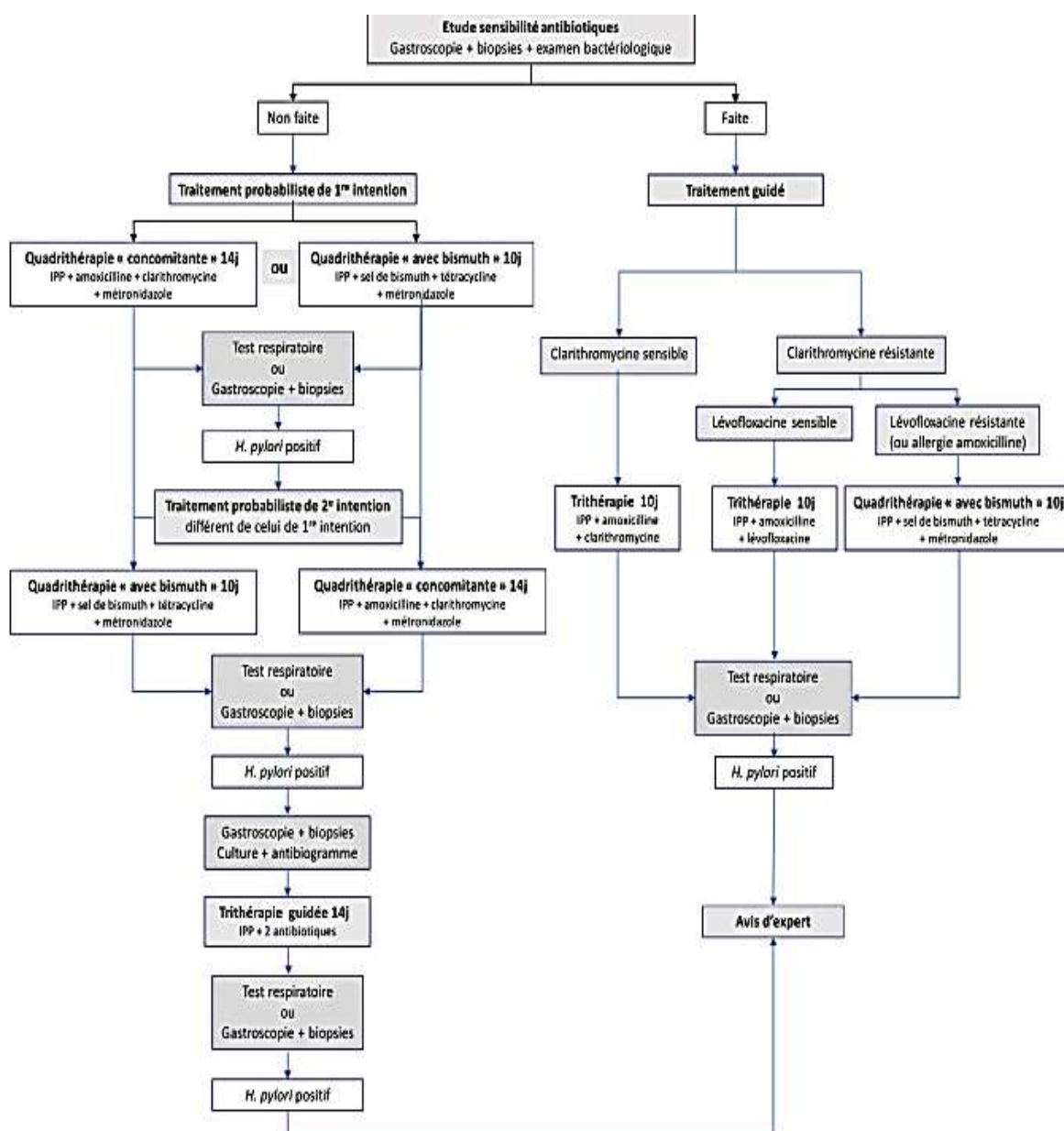


Figure 19: Algorithme du traitement de l'infection à *H. pylori* [316]

Il est indispensable après chaque tentative de traitement, au moins quatre semaines après prise d'antibiotiques et deux semaines après arrêt des IPP [215, 312, 322]. Le contrôle est effectué soit par test respiratoire ou détection antigénique dans les selles, soit par l'examen des biopsies gastriques si un contrôle endoscopique est nécessaire.

Après deux échecs d'éradication d'un traitement bien conduit et suivi par le patient, la détermination de la sensibilité aux antibiotiques est indispensable principalement pour les macrolides et les quinolones [310].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

15 Recommandations internationales de prise en charge du PTI a H pylori positif

Bien que la base moléculaire de l'association entre le PTI et l'infection à H. pylori n'ait pas été établie de manière concluante, diverses organisations de santé à travers le monde plaident actuellement pour la détection et l'éradication de l'infection à H. pylori face au PTI.

Les 40 séries de cas évoquées précédemment [241, 242], trois méta-analyses [32, 146, 323] et deux études systématiques des revues [14, 29] ont démontré le poids de l'infection à H. pylori sur le développement du PTI et que l'éradication de l'infection améliore la numération plaquettaire chez plus de 50 % des patients adultes atteints de PTI chronique [29, 146]. Cela a permis à la communauté scientifique, en particulier au consensus et aux directives de prise en charge de l'infection à H. pylori, d'inclure le PTI comme indication pour évaluer et éradiquer l'infection avant de procéder à d'autres interventions traditionnelles chez les adultes et les enfants [214, 324, 325]

En 2010, 44 experts de 24 pays ont participé au rapport de consensus Maastricht IV/Florence et ont conclu que le PTI est l'une des maladies extragastriques pour lesquelles la détection et l'éradication de l'infection à H. pylori sont indiquées [326].

En 2009, la Conférence Asie-Pacifique (Asia-pacific conference) a conclu que l'éradication de H. pylori chez les patients PTI infectés était indiquée [327].

La Société japonaise pour la recherche sur Helicobacter considère l'infection à H. pylori comme une indication de traitement d'éradication pour quatre maladies : l'ulcère gastroduodéal, le lymphome gastrique du MALT, le cancer gastrique précoce et le PTI [327, 328].

D'autres pays d'Asie de l'Est, dont la Corée, ont également adopté des lignes directrices pour l'éradication de H. pylori pour le traitement des maladies gastriques et extra gastriques (le PTI) [325].

La haute autorité française de santé (HAS) a publié en 2017 un rapport résumant la pertinence des soins chez le patient infecté par l'hélicobacter pylori et a retenu l'indication de rechercher et traiter le patient PTI infecté par l'HP [283].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

Les lignes directrices de L'ASH (l'American Society of Hematology) reconnaissent H. pylori comme une étiologie potentielle du PTI et recommandent que des tests d'infection plus approfondis soient réservés aux patients qui résident dans des régions hautement endémiques [26, 40].

Depuis 2003, la société britannique d'hématologie a intégré la recherche et l'éradication de H. pylori dans ses directives de prise en charge du PTI [25].

De même en France le protocole national de diagnostic et de soins portant sur le PTI chez l'adulte et l'enfant (PNDS 2017) recommande la recherche et l'éradication de H.pylori notamment chez les patients en provenance des régions à forte prévalence d'infection [27].

Il convient de déterminer le statut de H. pylori à l'aide d'un test non invasif, idéalement le test respiratoire à l'urée marquée au 13C [326].

La figure 8 présente un algorithme de prise en charge PTI/HP+ [241].

II- HELICOBACTER PYLORI ET THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE

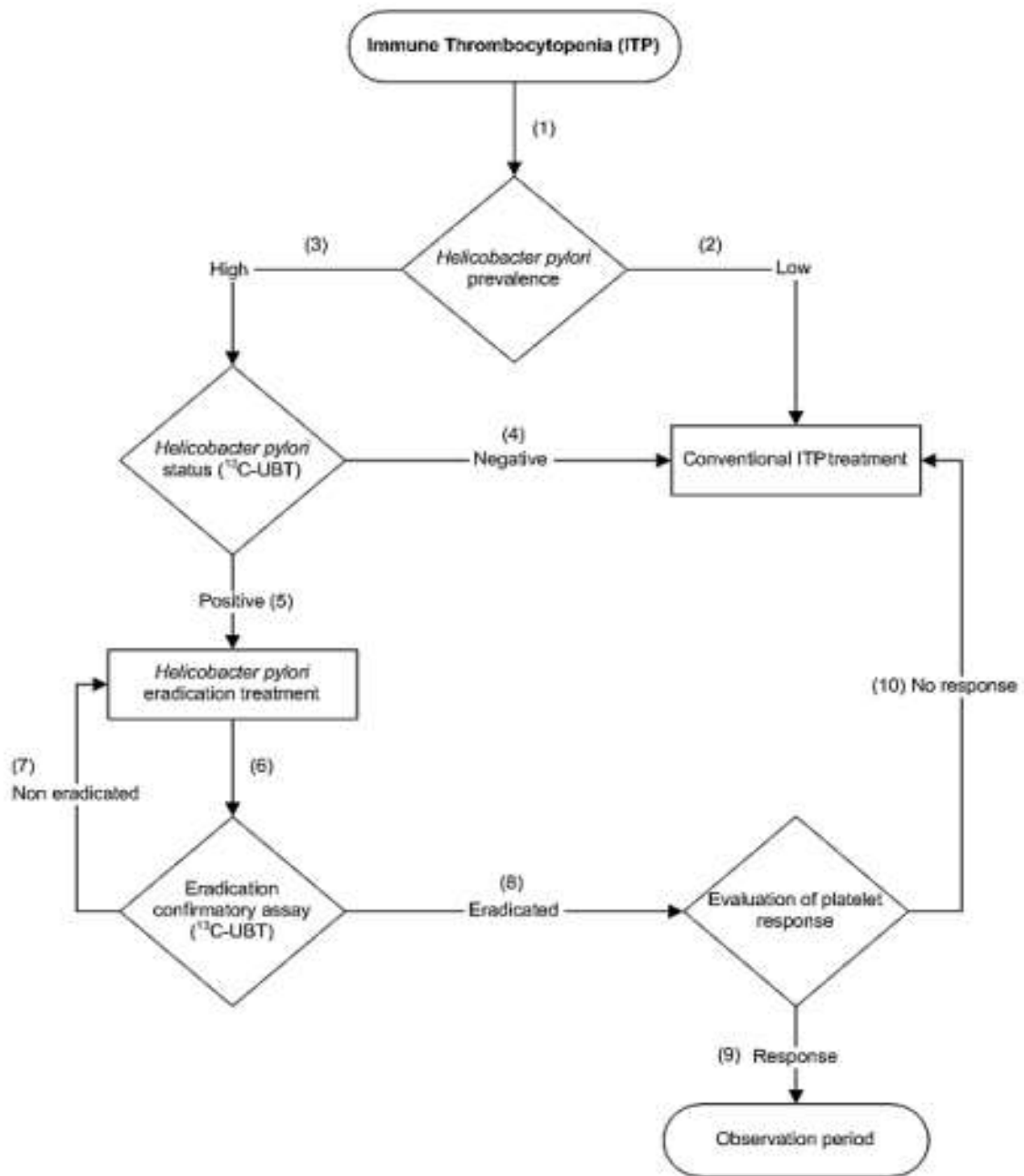


Figure 20: Algorithme de prise en charge PTI HP+ [241]

16 Facteurs déterminant la réponse plaquettaire à un traitement d'éradication d'H. pylori

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme influençant la réponse au traitement d'éradication de H. pylori chez les patients atteints de PTI.

Une réponse favorable au traitement a été associée à certaines caractéristiques :

- L'âge au moment du diagnostic du PTI joue un rôle, les patients de moins de 65 ans présentant une probabilité plus élevée de répondre positivement [247].
- les patients dont la durée du PTI est plus courte ont tendance à présenter de meilleures réponses au traitement, ce qui suggère qu'une intervention précoce peut être bénéfique [247, 268, 329].
- Un taux de plaquettes initial plus élevé a été lié à de meilleurs taux de réponse, ce qui implique que les patients ayant des taux de plaquettes relativement plus élevés peuvent avoir de meilleures chances d'obtenir une rémission [247].
- Une corticothérapie antérieure et l'utilisation concomitante de stéroïdes ont également été identifiées comme des facteurs potentiels qui pourraient avoir un impact négatif sur les résultats du traitement, soulignant l'importance de prendre en compte les antécédents thérapeutiques [254, 260, 270].
- Des facteurs génétiques sont également apparus comme les déterminants de la réponse au traitement d'éradication de H. pylori dans le PTI. La présence de l'haplotype HLA-DQB1 * 03, ainsi que des polymorphismes nucléotidiques uniques spécifiques dans les gènes codant pour le facteur de nécrose tumoral B et un récepteur Fcγ inhibiteur IIB, ont été associés à des réponses différentes au traitement [270, 272, 297].
- Il convient de noter qu'une étude italienne a montré que les patients atteints de PTI présentant des anticorps anti-Cag A étaient plus susceptibles de répondre au traitement d'éradication que les patients sans ces anticorps [249, 254].

La compréhension de ces facteurs peut aider à la prévision des résultats du traitement et à l'optimisation des stratégies thérapeutiques pour les patients souffrant de PTI.

17 Critères de réponses au traitement d'éradication d'H.pylori dans le PTI à Hp+

Diverses études ont rapporté des critères de réponse variables en termes de réponse complète, partielle et d'absence de réponse. Dans une étude réalisée **par Payandeh et al [330]**, les critères de réponse définis sont les suivants :

- + Réponse complète (CR) : lorsque la numération plaquettaire devient $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$ par rapport à la numération de base après 6 mois de traitement.
- + Réponse partielle (RP) : lorsque la numération plaquettaire atteint $>30 \times 10^3/\mu\text{L}$ par rapport à la numération initiale après 6 mois de traitement.
- + Pas de réponse (NR) : lorsque l'augmentation du nombre de plaquettes ne correspond à aucune des valeurs susmentionnées.

De même, selon les directives du groupe de travail international sur le PTI [1] , les critères de réponse ont été définis comme suit :

- + Réponse complète (RC) : Numération plaquettaire d'au moins $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ à 2 mois de suivi avec ou sans traitement d'entretien.
- + Réponse partielle (RP) : Numération plaquettaire d'au moins $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ après 2 mois de suivi ou doublement de la numération plaquettaire sur une période de plus de 2 mois.
- + Pas de réponse (NR) : numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ au bout de 2 mois de suivi ou n'ayant pas augmenté de plus de 50 % par rapport au niveau avant traitement au bout de 2 mois de traitement.

La plupart des études menées pour évaluer les réponses plaquettaires après les thérapies d'éradication de l'Helicobacter pylori suivent les critères des lignes directrices du groupe de travail international pour catégoriser la réponse plaquettaire en termes de réponse complète, partielle et absence de réponse. Cependant, quel que soit le critère suivi le but ultime est d'évaluer la réponse plaquettaire après une thérapie d'éradication de H-pylori afin de valider l'efficacité de la thérapie d'éradication de H-pylori dans le traitement du PTI.

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

18 MATERIELS ET METHODES

18.1 Objectifs

18.1.1 Objectif principal

- Évaluer l'impact de l'éradication de *H. pylori* sur la correction de la thrombopénie et donc l'évolution du PTI

18.1.2 Objectifs secondaires

- Étudier la prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les patients atteints de PTI.
- Identifier les facteurs prédictifs de réponse favorable après traitement anti-HP chez les patients PTI .

18.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective multicentrique, à visée descriptive et analytique

18.3 Lieu d'étude

Notre étude a été réalisée au sein du service d'hématologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine et du service d'hématologie du CHU de Constantine

18.4 Période d'étude

Notre étude a été menée durant la période s'étalant du mois de janvier 2018 au mois de décembre 2023

18.5 Population d'étude

Notre population d'étude était constituée de tous les patients suivis pour un purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué, persistant ou chronique durant la période de l'étude

18.5.1 Critères d'Inclusion

Ont été inclus dans l'étude, les patients répondant aux critères suivants :

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus
- Patient de tout sexe
- Diagnostic d'un purpura thrombopénique immunologique primaire
- Stade clinique ; nouvellement diagnostiqué, persistant, ou chronique

PARTIE PRATIQUE

- Recherche d' *Helicobacter pylori* réalisée par le test respiratoire à l'urée marquée ou par fibroscopie digestive haute
- Signature du consentement éclairé pour la participation à l'étude.

18.5.2 Critères de non inclusion

- PTI secondaires ou associés à d'autres pathologies auto immunes
- Traitement antibiotique récent (inférieur à un mois) visant *H pylori*
- PTI en cours de traitement : corticothérapie, immunosuppresseurs, Rituximab ou AR-TPO.
- Grossesse ou allaitement en cours

18.5.3 Critères d'exclusion

- Aggravation de la symptomatologie clinique et biologique à savoir score hémorragique élevé et une thrombopénie moins de 20G/l .
- Patients non adhérents au protocole de l'étude.

18.6 Taille de l'Échantillon

En raison de la rareté du PTI, un calcul formel de la taille de l'échantillon basé sur une estimation populationnelle de la prévalence n'était pas applicable.

Dans ce contexte, la taille de l'échantillon a été déterminée par l'ensemble des patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion et suivis durant la période d'étude.

Cette approche est conforme aux recommandations méthodologiques pour l'étude des maladies rares.

18.7 Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche de collecte (en annexe) pré établie comportant les volets suivants :

- Données sociodémographiques : âge, sexe, origine et profession
- Données cliniques : durée PTI, traitements antérieurs score hémorragique
- Données biologiques : hématimétrie, biochimiques, immunologiques
- Données radiologiques : échographie abdominopelvienne

PARTIE PRATIQUE

- Statut HP : positif et négatif
- Données thérapeutiques :

18.8 Méthode et procédure de mesure

18.8.1 Phase de Diagnostic

- a) **Confirmation du diagnostic de PTI** selon les recommandations de l’American Society of Hematology (2011/2019), et selon le PNSD 2017 récemment mis à jour (protocole national de diagnostic et de soins de la Société Française d’Hématologie) :
- Variables sociodémographiques : âge, sexe, profession, lieu de résidence, conditions socio-économiques.
 - Interrogatoire minutieux : circonstances de découverte, ancienneté du PTI, notion de prise médicamenteuse, pathologies associées,)
 - Préciser les traitements usuels du PTI reçus antérieurement (corticoïdes, splénectomie, Rituximab, immunosuppresseurs, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine)
 - Un examen clinique complet : permet d’évaluer la gravité du syndrome hémorragique et établir le score hémorragique selon Khellaf (score hémorragique de Khellaf) le score en annexe.
 - Examens para cliniques :
 - **Hémogramme** : réalisé à partir d’un prélèvement sanguin, par ponction veineuse sur un tube contenant de l’EDTA (éthylène- diamine- tétracétate) le plus souvent, l’analyse est faite par un automate de numération de cellules sanguines. Une autre numération sur tube citraté si doute sur la fausse thrombopénie (discordance entre la profondeur de la thrombopénie sur tube EDTA et l’absence du syndrome hémorragique).
 - **Frottis sanguin** : Cet examen implique de déposer une goutte de sang frais prélevée sur la pulpe du doigt sur une lame de verre, puis de l’étaler uniformément avec le bord d’une autre lame pour créer un film mince. Ce film est ensuite coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG), pour

PARTIE PRATIQUE

permettre l'observation microscopique des différentes cellules sanguines, offrant ainsi une évaluation détaillée de leur morphologie et de leur nombre. Permet de vérifier l'absence de cellules anormales : schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux, mesurer la taille et décrire l'aspect des plaquettes, ainsi que leur nombre (calculer le nombre moyen de plaquettes sur 10 champs au fort grossissement, et multiplier ce chiffre par 15000).

- **Le compte des réticulocytes** : afin de déceler une anémie hémolytique associée (syndrome d'Evans).
- **Exploration de la coagulation** : TP, TCA, fibrinogène, afin d'éliminer une coagulation intravasculaire disséminée.
- **Myélogramme** : pour confirmer la présence de mégacaryocytes et éliminer une aplasie médullaire, une leucémie, un syndrome myélodysplasique
- **Autres examens** :
 - Bilan hépatique : permet d'écartier une hépatopathie chronique qui peut s'accompagner d'une thrombopénie
 - Électrophorèse des protéines sérique et dosage pondéral des immunoglobulines
 - Un bilan d'auto-immunité en particulier la recherche d'anticorps anti-nucléaire et anti DNA à la recherche d'un LES
 - Anticoagulants circulants, anti-cardiolipines dosage du complément, facteur rhumatoïde à la recherche d'une connectivite
 - Bilan thyroïdien : TSH, anticorps antithyroïdiens.
 - Sérologies virales, VIH, VHB, VHC et COVID 19 durant la pandémie Covid19.
 - Test de Coombs direct et indirect à la recherche d'une AHAI associée réalisant le syndrome d'Evans.
 - Échographie abdominale : rechercher une splénomégalie radiologique et des signes d'hypertension portale.

PARTIE PRATIQUE

b) Détection de l'infection à *Helicobacter pylori*

- **Le test respiratoire à l'urée ou Breath test :**
 - Test fiable avec une sensibilité de 95%, et une spécificité de 98%
 - Le seuil de positivité : si DOB (Delta Over Baseline) > 4%.
 - Test simple rapide et non invasif : consiste à faire ingérer au patient à jeun une solution d'urée marquée au ^{13}C et à recueillir l'air expiré avant et après l'ingestion. Son principe repose sur l'activité uréasique de la bactérie qui dégrade l'urée marquée par le ^{13}C en H_2O et $^{13}\text{CO}_2$ éliminé par voie respiratoire. L'enrichissement en $^{13}\text{CO}_2$ dans l'échantillon d'air est représentatif de la présence de *H. pylori* dans l'estomac.
 - Conditions à respecter avant la réalisation du prélèvement :
 - Arrêter un traitement antibiotique depuis au moins 4 semaines
 - Arrêter un traitement par les IPP depuis au moins deux semaines.
 - Être à jeun depuis la veille : ne pas manger ni boire, ni fumer.
 - Réalisation du test : prescription de deux ordonnances pour le patient :
 - Une ordonnance pour le HELIKIT : contient 1 flacon d'urée marquée au ^{13}C , 1 sachet d'acide citrique, 2 tubes pour le prélèvement à T0, 2 tubes pour le prélèvement à T30, 2 pailles pour souffler dans les tubes
 - Une ordonnance pour le laboratoire d'analyse pour le recueil de l'air expiré avec HELIKIT le jour du prélèvement et l'analyser par l'automate (breath test analyser).
 - Le test coûte environ 8000DA.
- **Fibroscopie digestive haute si le taux de plaquettes est > 50G/l :** Il est recommandé de prélever 5 biopsies gastriques (deux dans l'antrum, une à l'angle et deux dans le corps) pour identifier *H. pylori* selon sa localisation et sa morphologie au besoin par immunohistochimie, et typer la gastrite à l'aide du système de Sydney

PARTIE PRATIQUE

18.8.2 Traitement de l'infection Hp

- **Trithérapie 14 j** : OAM (Oméprazole :20mgx2/j, amoxicilline :1gx2/j, métronidazole :500mgx2/j) ou OAC (Oméprazole :20mgx2/j, amoxicilline :1gx2/j, clarithromycine :500mgx2/j).
- **Les quadrithérapies probabilistes** (IPP et trois agents anti-infectieux) en l'absence de détermination de la sensibilité aux antibiotiques avec deux options :
 - La quadrithérapie dite « concomitante » de 14 jours, associant : IPP (40mgx2/j pendant 14 jours), amoxicilline 1g x2/j pendant 14j), clarithromycine (500mgx2/j pendant 14 jours) et métronidazole (500mgx2/j pendant 14 jours).
 - La quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours, oméprazole + Pylera® associant le sous-citrate de bismuth, la tétracycline et le métronidazole (AMM européenne). Cette combinaison a une efficacité supérieure ou égale à 90 %.

d-Contrôle d'éradication de H. pylori :

Il est indispensable après chaque tentative de traitement, au moins quatre semaines après prise d'antibiotiques et deux semaines après arrêt des IPP. Le contrôle est effectué soit par un test respiratoire, soit par l'analyse anatomopathologique des biopsies gastriques.

e-Traitement et Suivi :

Nous avons partagé la série en deux groupes :

- Groupe 1 : **PTI HP+** Traitement isolé d'éradication standard ; Trithérapie (OAM10j/OAC14j) ou Quadrithérapie concomitante 14jours, ou quadrithérapie avec bismuth pour les non répondeurs au premier traitement.
- Groupe 2 : **PTI HP-** Patients non infectés, sous traitement conventionnel pour le PTI.
- Suivi plaquettaire est fixé à : 1, 2,3 ,4,5 et 6 mois.

PARTIE PRATIQUE

18.8.3 Critères de Jugement selon les recommandations de L'IWG 2009

- Une réponse complète (RC) est définie par un taux de plaquette $> 100\text{G/L}$ en l'absence de signes hémorragiques.
- La Réponse Partielle (RP) est définie par un taux de plaquettes $\geq 30\text{G/L}$ et $< 100\text{G/L}$ en l'absence de signes hémorragiques avec au moins un dédoublement du chiffre initial des plaquettes
- La non réponse (NR) ou échec thérapeutique est définie par un taux de plaquettes toujours inférieur à 30G/L malgré le traitement, ou bien l'absence de dédoublement du taux de plaquettes initial ou une persistance des signes hémorragique.

18.9 Analyse des données

Analyse et saisie des données :

- La saisie des données a été faite sur Excel (édition 2016)
- L'analyse et le traitement des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 26

Statistique descriptive

- Les variables qualitatives de notre étude ont été exprimées en fréquence absolue et en fréquences relatives (pourcentages)
- Les variables quantitatives ont été exprimées par leur médiane et par leur moyenne et écart type.

Statistique analytique

- La comparaison des variables qualitatives a été effectué à l'aide du test Khi^2 ou test exact de Fisher en cas d'effectifs réduits
- Pour les variables quantitatives, le test T de Student et le test ANOVA ont été appliqués
- La normalité de la distribution des variables quantitatives a été vérifiée par le test Kolmogorov-Smirnov
- Le seuil de signification retenu est $p < 0,05$

PARTIE PRATIQUE

Analyse multivariée :

- Afin d'identifier les facteurs prédictifs en neutralisant l'effet des variables de confusions, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée
- Les résultats ont été exprimés en Odds Ratios (OR) accompagnés de leurs intervalles de confiance) 95% (IC 95%)
- Le seuil de signification retenu est $p < 0,05$

18.10 Technique de recherche bibliographiques

Nous avons consulté le moteur de recherche Pub Med, google scholar avec l'utilisation des mots MeSH : immune thrombocytopenia, Helicobacter pylori,

18.11 Gestion des références bibliographiques

A été réalisée à l'aide du logiciel Endnote version 2021.

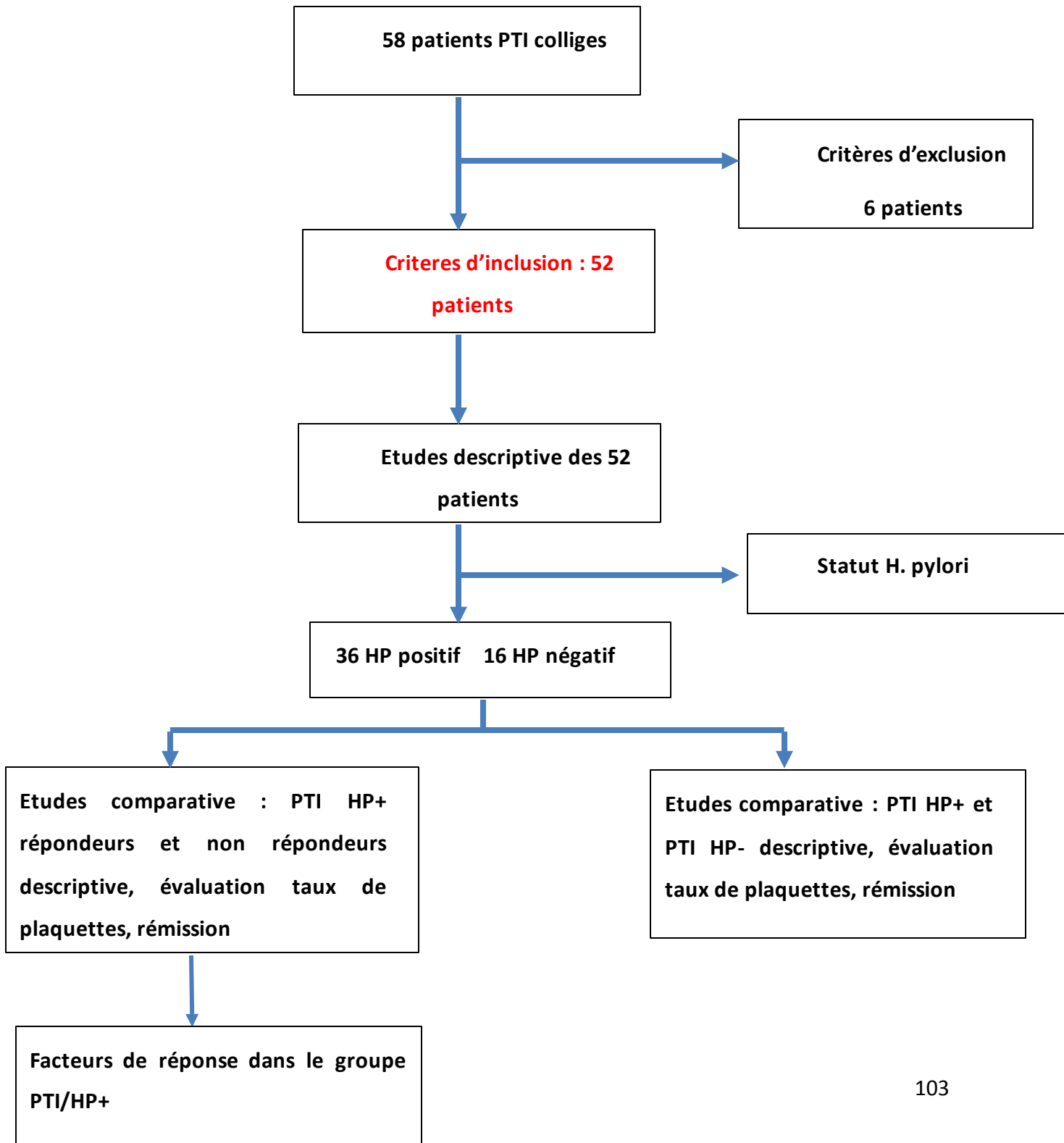
18.12 Considérations Éthiques

- Une information claire et adaptée a été délivrée à chaque participant, précisant l'objectif de l'étude.
- Le consentement éclairé a été obtenu pour l'ensemble des sujets inclus
- La confidentialité des données médicales de chaque patient a été respectée

PARTIE PRATIQUE

19 RESULTATS

Durant la période d'étude menée de janvier 2018 jusqu'à décembre 2023, 58 patients PTI ont été recrutés parmi lesquels 52 patients répondaient aux critères d'inclusion, 08 patients ont été exclus : 04 patients étaient sous traitement usuel du PTI au moment du recrutement, 02 patients ont aggravé leur état clinico-biologique dès le premier mois de l'étude (thrombopénie $<20G/l$ avec symptomatologie hémorragique sévère) .



PARTIE PRATIQUE

19.1 Étude descriptive de la population d'étude des 52 patients :

19.1.1 Aspects épidémiologiques

19.1.1.1 Age des patients

La moyenne d'âge de la population globale étudiée est de 44.6 ans., avec un écart type de 16.7, des âges extrêmes de 20 à 86 ans et une médiane à 45 ans.

Nous avons réparti les patients selon 5 tranches d'âge : 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49ans, 50-59 ans, et au-delà de 60ans.

Le taux le plus élevé des cas de PTI est observé chez les patients âgés de 20 à 29 ans, et ceux âgés de 60 ans et plus avec un nombre de 12 (23.1%) dans chaque groupe.

Les patients âgés de moins de 40 ans représentent 44.3%.

Tableau 18 : Age des patients

Age/10 ans	Nombre	%
20-29	12	23,08
30-39	11	21,15
40-49	8	15,38
50-59	9	17,31
➤ 60	12	23,08
Total	52	100,00

PARTIE PRATIQUE

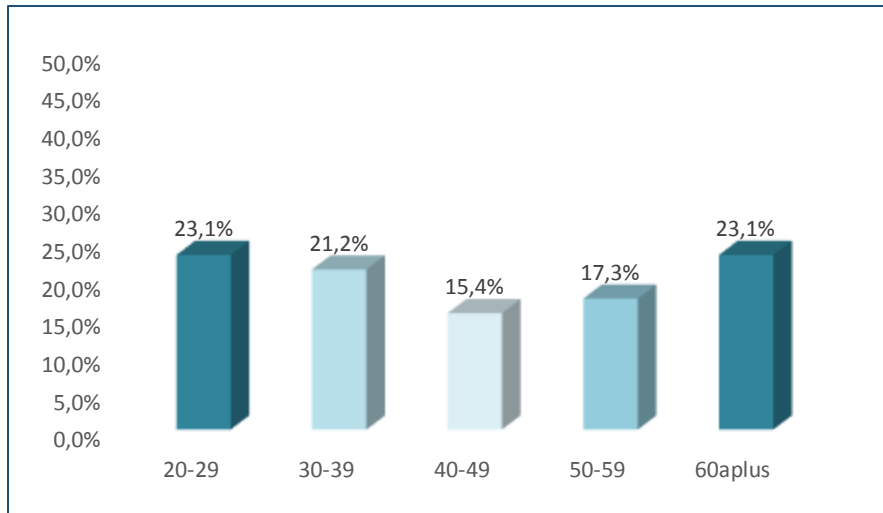


Figure 21 : Distribution de l'âge des patients de l'étude

Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Médiane
44,63 ans	16,68 ans	20 ans	86 ans	45 ans

19.1.1.2 Genre des patients

La population étudiée comporte 36 femmes et 16 hommes soit respectivement :69, 2% et 30.7%

Le sexe ratio H/F est de 0.4 soit environ 3 fois plus de femmes que d'hommes

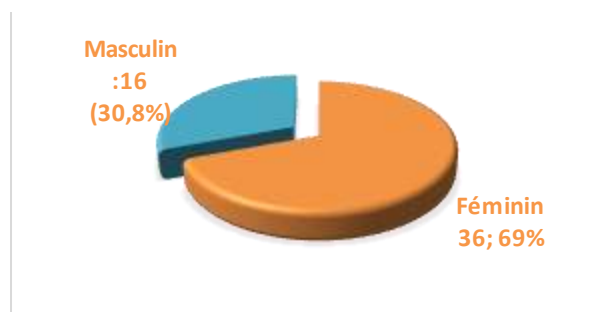


Figure 22 : Répartition des patients selon le genre

PARTIE PRATIQUE

19.1.1.3 Origine des patients

Les patients originaires de Constantine sont au nombre de 39 patients (75%), et 13 patients (25%) de la population d'étude proviennent d'autres wilayas : Mila (3), Souk Ahras (3), Oum el Bouaghi (3), Batna (1), Skikda (1), Khenchla (1), Jijel (1).

Tableau 19 : Origine des patients

Origine des patients	N	%
Constantine	39	75
Hors wilaya	13	25
Total	52	100

19.1.1.4 Profession des patients

La population active représente 14 cas (32.7%), celle sans profession est de 10 cas (19.2%) et dans 25 cas (48.1%) elle était indéterminée.

Les professions sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 20 : Profession des patients

Profession	Effectif	%
Sans	10	19,2
Etudiant	7	13,5
Militaire en activité	3	5,8
Retraité	3	5,8
Enseignant	2	3,8
Chauffeur	1	1,9
Agent de surface	1	1,9
Indéterminé	25	48,1
Total	52	100

PARTIE PRATIQUE

19.1.1.5 Antécédents des patients

Plus de la moitié des patients de notre étude 53.85% (N 28) ont au moins un ATCD pathologique.

Parmi les principaux ATCDS on trouve l'HTA (hypertension artérielle) dans 6 cas (11,5%), le diabète dans 4 cas (7,7%), la gastrite dans 3 cas (5,8) et l'anémie dans 2 cas (3,8%), et autres antécédents (hypothyroïdie, RCUH, eczéma, cardiopathie ischémique, PR...) dans 11 cas (21,15%), 24 cas (46,5%) sont sans ATCDS pathologiques

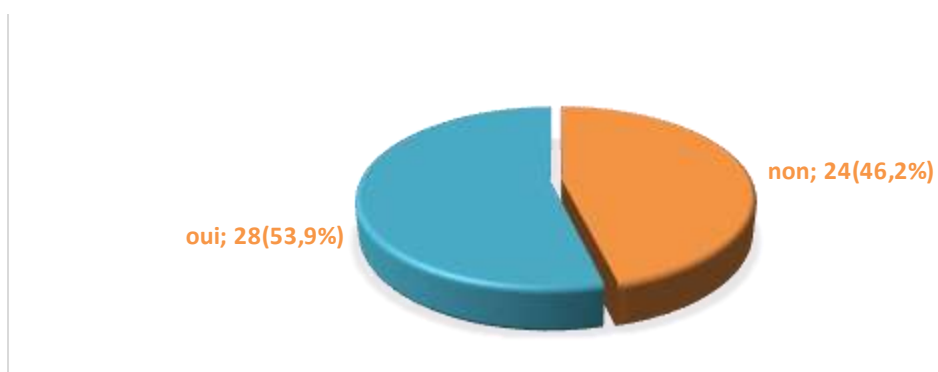


Figure 23 : ATCDS des patients

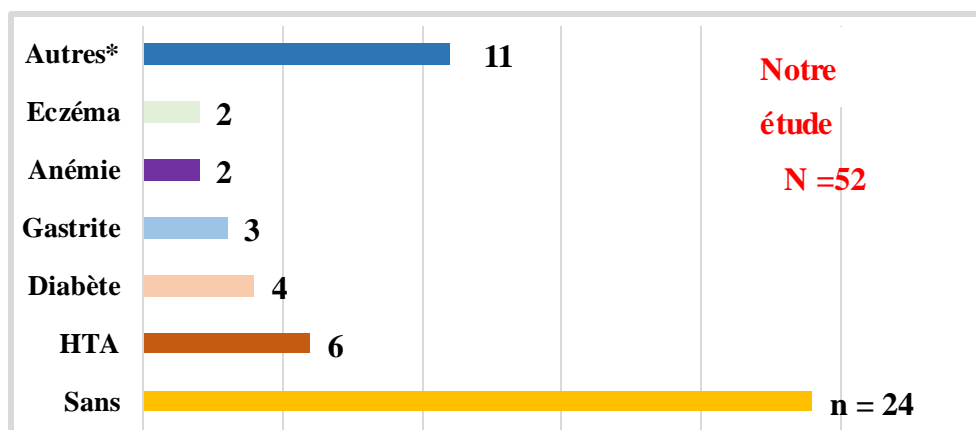


Figure 24 : Principaux ATCDS des patients

PARTIE PRATIQUE

19.1.1.6 Prise médicamenteuse

Les patients qui prennent des médicaments pour leur pathologies chroniques hormis le PTI représentent 15 cas (28,9%) ; Les médicaments pris sont : les antidiabétiques, les antihypertenseurs, les antiagrégants, les antithyroïdiens de synthèse, les antihistaminiques.



Figure 25 : Prise de médicaments chez les patients

19.1.1.7 Durée PTI

La durée moyenne d'évolution du PTI est de 4.73 ans avec un écart type de 5.36 ans et des extrêmes allant de 1mois à 20 ans.

Les PTI nouvellement diagnostiqués représentent 11 cas soit 21.2%

Les PTI persistants représentent 06 cas soit 11.5%

Les PTI chroniques représentent Les 2/3 des cas avec un nombre de 35 cas soit 65.4%

Tableau 21 : Durée du PTI

Ancienneté PTI classe 5ans	Nombre	%
0 à 3mois	11	21,2
03 mois à 12mois	6	11,5
1 an-05ans	18	34,6
5-10 ans	8	15,4
10 à 20 ans	9	17,3
Total	52	100,0

Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
4,73	5,36	0	20,50

PARTIE PRATIQUE

19.1.1.8 Traitements reçus pour le PTI

- Parmi les 52 patients, 06 (11%) n'ont jamais reçu de traitements pour leur PTI
- Les patients ayant reçu une seule ligne thérapeutique : 32 (61.5%)
- Les patients ayant reçu 2 lignes thérapeutiques : 7 (13.5%)
- Les patients ayant reçu 3 lignes thérapeutiques : 5 (9.6%)
- Les patients ayant reçu 4 lignes thérapeutiques :

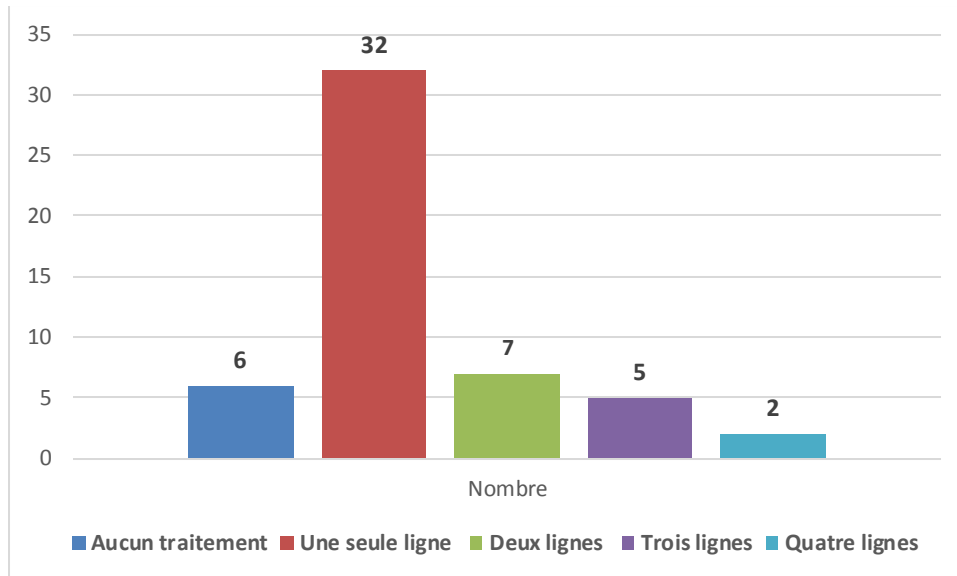


Figure 26 : Lignes thérapeutiques PTI

-corticothérapie :

Corticothérapie est prise par 46 patients soit 88% ; avec une corticodépendance chez 32 patients (61.5%) et une cortico-résistance chez 14 patients (27%)

-Les autres lignes thérapeutiques du PTI.

- Les AR-TPO sont pris par 10 patients (19.23%)
- Le protocole Rituximab –dexaméthasone est prescrit chez 6 patients (11.4%)
- La splénectomie et les immunosuppresseurs sont prescrits chez 4 patients (7.69%) chacun .

PARTIE PRATIQUE

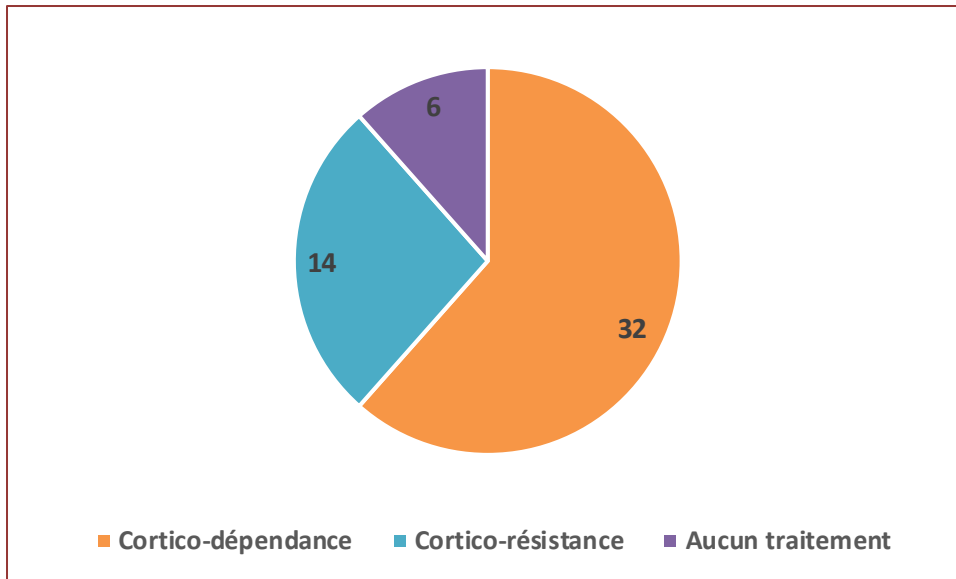


Figure 27 : Corticothérapie chez les patients

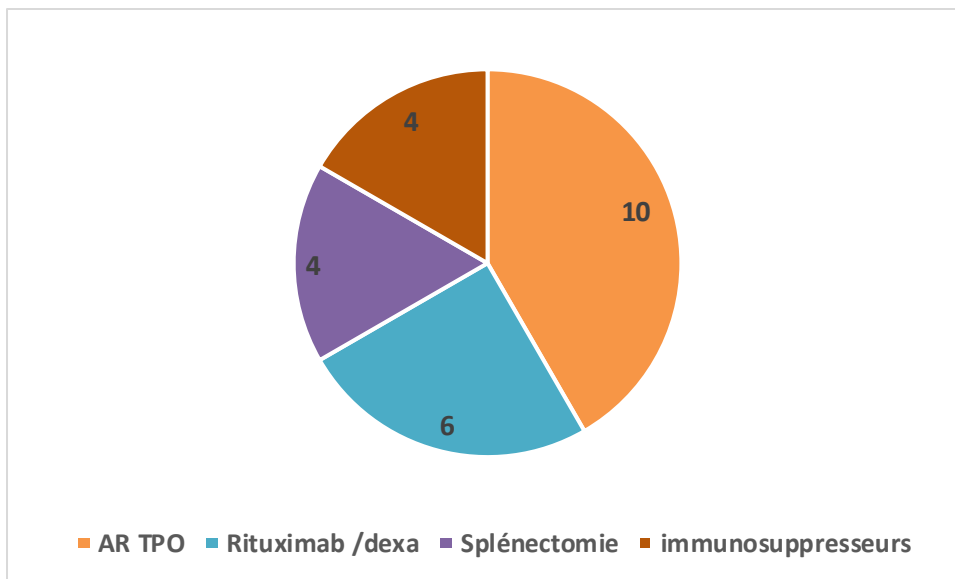


Figure 28 : Autres lignes thérapeutiques du PTI

PARTIE PRATIQUE

19.1.2 Aspects cliniques

19.1.2.1 Le syndrome hémorragique

-patients asymptomatiques dans 46 cas (88,4%) .

-un purpura pétéchial localise aux membres inférieurs chez 4(7.7%) et un purpura pétéchial avec localisations multiples chez 2 (3.8%)

✓ **Selon le score de l'OMS :**

- La forme asymptomatique : 46 cas (88.5%) .
- La forme minime :6 cas (11.5%)

✓ **Score hémorragique de Khellaf**

Tous les patients ont été scorés à moins de 8 selon le score hémorragique de Khellaf. Plus de 46 patients (80%) avaient un score nul au moment du recrutement.

Tableau 22 : Score hémorragique de Khellaf

Score hémorragique	Nombre	%
0	46	88.4
1	4	7.7
2	2	3.8
Total	52	100,0

19.1.3 Aspects biologiques

19.1.3.1 Données hématimétriques

19.1.3.1.1 Taux initial de plaquettes Au jour J1

- Le taux moyen de plaquettes était à 41.18G/l avec un écart type de 19.7 et des extrêmes de 7à 87 G/l
- La thrombopénie était < 30G/l dans 15 cas (28.8%), entre 30-50 G/L dans 17 cas (32.7%) et au de la de 50 G/l (50-87 G/l) dans 20 cas (38.5%) .

PARTIE PRATIQUE

- 71,2% des patients de notre étude avaient un taux initial de plaquettes au Jour J1 compris entre 30 G/l et 100 G/l

Tableau 23 : Taux de plaquettes à j1

Taux de plaquettes G/l	N	%
10-29	15	28,8
30-50	17	32,7
> 50(50-87)	20	38,5
Total	52	100,0

Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
41.18077	19.70048	7	87

19.1.3.1.2 Volume plaquettaire moyen

- Le VPM renseigne sur la taille moyenne des plaquettes, un VPM normal est compris entre 9-11FL , un VPM> 11 défini la présence de plaquettes de grande taille donc jeunes et activées reflétant une thrombopoïèse active et compensatrice
- Le VPM moyen était à 10.9 FL , un écart type de 1.36 et des extrêmes de 9-14.6Fl
- Le VPM était normal dans 28 cas (53.8%) , et > 11 FL dans 24 cas (46.2%).

Tableau 24 : Volume plaquettaire moyen

VMP :9-11 FL	N	%
<11	28	53,8
> 11	24	46,2
Total	52	100,0

Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
10,98	1,36	9	14,60

PARTIE PRATIQUE

19.1.3.1.3 Taux d'hémoglobine

- L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine <à 12 g/dl chez la femme et un taux d'hémoglobine <à 13 g/dl chez l'homme.

-l'anémie est retrouvée dans 16 cas (30,8%) avec un taux d'hémoglobine moyen à 12.7g/dl , un écart type de 2.01 , des extrêmes de 7.8 g/dl à 16 g/dl.

Tableau 25 : Taux d'hémoglobine chez les 52 PTS

Hémoglobine en g/dl	N	%
12-16	36	69,2
< 12	16	30,8
Total	52	100,0

Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
12,77	2,01	7,8	16,00

19.1.3.1.4 Taux d'hémoglobine selon le genre

-l'anémie est plus fréquente chez les femmes, retrouvée chez 13 (36%) parmi les 36 et 25% parmi les 52 patients, elle est hypochromes microcytaire arégénérative dans tous les cas , et est secondaire à des ménorragies documentées dans 06 cas .

-chez les hommes l'anémie est retrouvée chez 03(18.75%) parmi les 16 patients et dans 5.76% parmi les 52 patients, il s'agit d'une anémie hypochrome microcytaire arégénérative.

-Le taux d'hémoglobine moyen chez les hommes est de 14.42 +- 1.51 avec des extrêmes allant de 10.4 g/dl à 16 g/dl .

-le taux d'hémoglobine moyen chez les femmes est de 12.03g/dl +-1.75 avec des extrêmes allant de 7.8-15 g/dl ,.

Tableau 26 : Taux d'hémoglobine moyen selon le genre

Genre	N	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Femme	36	12,03	1,75	7,8	15
Homme	16	14,42	1,51	10,4	16
Total	52	12,77	2,01	7,8	16

PARTIE PRATIQUE

19.1.3.1.5 Taux de globules blancs

-43 (82.7%) patients ont un taux de globules blancs normal, et 9 (17.3%) patients ont un taux de GB > 10 G/l, le taux moyen des globules blancs est de 8.07 G/l avec un écart type de 3.99G/l et des extrêmes allant de 3.9G/l à 29.44 G/l.

Tableau 27 : Taux de globules blancs à j1

GB : 4-10 G/l	N	%
4-10	43	82,7
> 10	9	17,3
Total	52	100,0

Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
8,0712	3,99796	3,440	29,400

19.1.3.1.6 Frottis sanguin

Un frottis sanguin est réalisé chez l'ensemble de nos patients pour confirmer d'une part les données de l'hémogramme et d'autre part pour rechercher certaines anomalies aussi bien de la lignée érythrocytaire que de l'équilibre leucocytaire.

-la thrombopénie est confirmée chez tous les patients avec une estimation de la richesse par la méthode en + qui est confirmée par le compte moyen de plaquettes sur 5 champs :

- Rares et isolées avec macro plaquettes dans 2 cas (3.8%)
- Richesse estimée à une + (3-5 pttes/champs) avec macro plaquettes dans 17 cas (32.6%)
- Richesse estimée à ++(6-7 pttes/champs) avec macro-plaquettes dans 33 cas (63.5%)

-Le frottis confirme les anomalies des globules rouges notamment la microcytose et l'hypochromie retrouvées dans 16 cas (30.8%).

-Une polynucléose neutrophile est retrouvée dans 9 cas (17.3%)

PARTIE PRATIQUE

Tableau 28 : Estimation du taux de plaquettes en +

Richesse en plaquettes	N	En %
PLQ rares et isolées	2	3.8
PLQ à une +	17	36.5
PLQ à ++	33	63.4
Total	52	100

19.1.3.2 Le médullogramme

Il a été pratiqué chez tous nos patients ; revenant en faveur d'une moelle normale riche en mégacaryocytes et confirme ainsi l'origine périphérique de la thrombopénie.

19.1.3.3 Le bilan immunologique

-Facteur rhumatoïde positif avec AC anti CCP positif dans un cas

-AC anti phospholipide positif avec anticorps anti-cardiolipines positif dans un cas. ; AC anti DNA dans un cas. (Sans signification pathologique).

19.1.3.4 Les autres examens biologiques

- bilan d'hémostase, bilan hépatique, bilan thyroïdien, sérologies virales sont tous sans anomalies

19.1.4 Bilan radiologique

-Echographie abdominopelvienne : faites chez tous les patients : Lithiase vésiculaire dans 03 cas, Stéatose hépatique dans 4 cas, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) dans un cas, Hypertrophie de la prostate dans 03 cas.

PARTIE PRATIQUE

19.1.5 Statut Helicobacter des patients

19.1.5.1 Diagnostic de l'infection HP

-La recherche de l'infection à H. Pylori a concerné tous les patients de l'étude :

-une fibroscopie digestive haute avec biopsies est faite chez 06 patients (11.5%) revenant en faveur d'une gastrite chronique antrale avec activité légère et statut Hp + dans 03 cas et une gastrite chronique antrale intense et activité modérée dans 02 cas. la fibroscopie est normale à HP- dans un cas.

-un test respiratoire à l'urée est réalisé chez 46 (88.46%) patients revenant positif avec un DOB (Delta Over Baseline) > à 4 chez 31 patients (59.1%) ;

-Soit au total 36 patients (69.2%) sont infectés par le HP.

Tableau 29 : Moyens DC de l'infection à HP

Dépistage de l'HP	N (%)	Moyen diagnostic N (%)
HP positif	36 pts (69,2)	Test respiratoire : 31 pts (59,1) Fibroscopie digestive : 5 pts (9,6)
HP négatif	16 pts (30,7)	Test respiratoire : 15 pts (28,8) Fibroscopie digestive : 1 pts (1,9)

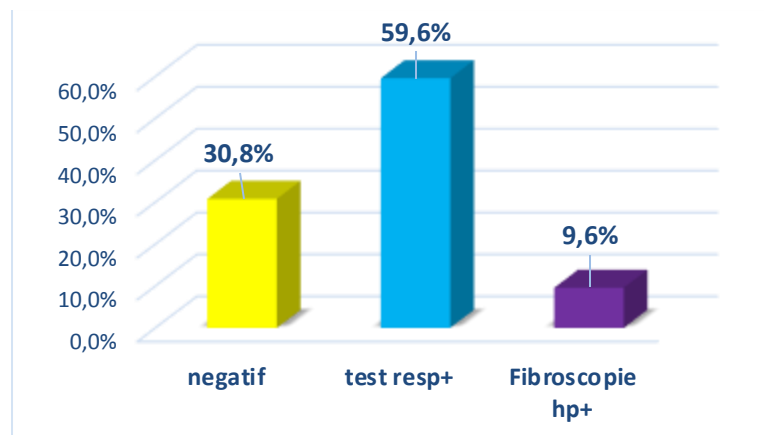


Figure 29 : Moyens de Dc de l'infection à HP

PARTIE PRATIQUE

19.2 Fréquence de l'infection HP dans notre série de PTI et sa variation selon les facteurs inclus

19.2.1 Fréquence de l'infection HP

Après avoir recherché l'infection à HP chez les 52 patients suivis pour PTI, 36 patients étaient positifs.

La fréquence est estimée à 69.2% avec un indice de confiance IC à 56.7-81.8.

Tableau 30 : Prévalence de l'infection à HP chez les patients

Statut HP	NEGATIF	POSITIF	Total	Fréquence %	IC à 95%
Nombre de cas	16	36	52	69,2%	56,7% - 81,8%

19.2.2 Fréquence de l'infection HP selon les facteurs étudiés

19.2.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

-la fréquence de l'infection à HP est de 75% chez les patients âgés de 20-29, de 30-39, et au-delà de 60 ans, elle est de 63,6% chez ceux âgés de 40-49 ans et elle est de 55,5% chez les patients âgés de 50-59 ans.

-les hommes sont plus sujets à être infectés par le HP que les femmes avec une fréquence de 75% versus 66.7%.

-les patients résidents Hors Constantine ont une fréquence plus élevée estimée à 76.9% versus 66.7%.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 31 : Prévalence de l'infection à Hp selon les caractéristiques démographiques

Caractéristiques démographiques		n/N	Fréquence (%)	P
Age	20-29	9/12	75	0,835
	30-39	7/11	63,6	
	40-49	6/8	75	
	50-59	5/9	55,6	
	> 60	9/12	75	
Genre				
	Homme	12/16	75	0,285
	Femme	24/36	66,7	
Origine				
	Constantine	26/39	66,7	0,373
	Hors Constantine	10/13	76,9	

PARTIE PRATIQUE

19.2.2.2 Caractéristiques cliniques

-les patients avec ATCDS de diabète d'HTA, et de gastrite ont une prévalence d'infection à HP plus élevée par rapport aux patients indemnes, cette prévalence est estimée à 100 %, 83,3%, 87.7% respectivement

-les patients avec histoire de corticothérapie antérieure ont une prévalence plus élevée d'infection à Hp par rapports à ceux n'ayant pas reçu de corticoïdes, cette prévalence est estimée à 73% en cas de cortico-résistance, et à 61% en cas de cortico-dépendance.

-On note une prévalence légèrement plus élevée chez les PTI persistants, estimée à 83.3% par rapport aux PTI nouvellement diagnostiqués et les PTI chroniques.

Tableau 32 : Prévalence de l'infection à HP selon les caractéristiques cliniques

Caractéristiques cliniques	n/N	Fréquence (%)	P
Présence de Morbidité			
HTA	5/6	83,3	0,365
Diabète	4/4	100	0,218
Gastrite	6/7	87,7	0,040
Traitement PTI			
RITUXIMAB	3/6	50,0	0,261
Splénectomie	3/4	75,0	0,640
Corticothérapie			
Aucun traitement	6	100	0,018
Cortico-résistant	11/15	73,3	
Cortico dépendant	19/31	61,3	
Durée PTI (mois)			
0-3	7/11	63,6	0,350
> 3-12	5/6	83,3	
> 12	24/35	68,6	

PARTIE PRATIQUE

19.2.2.3 Fréquence selon les caractéristiques biologiques

-la fréquence de l'infection à Hp est de 84,6% si taux de plaquettes est de moins de 30G/l, elle est de 57,1% si taux de plaquettes est compris entre 30-50 G/l et elle est de 72,2% si taux de plaquettes est au-delà de 50G/L.

-une hyperleucocytose est associée à une fréquence plus élevée estimée à 71.4%

-la fréquence dans le groupe des patients avec anémie est inférieure à celui sans anémie estimée à 47,4% versus 81,8%. (P0,012)

Tableau 33 : Prévalence de l'infection à HP selon les caractéristiques biologiques

Caractéristiques biologiques	n/N	Fréquence (%)	P
Taux PLQ J0			
< 30	11/13	84,6	0,228
30-50	12/21	57,1	
>50	13/18	72,2	
GB G/l			
4-10	31/45	68,9	0,633
> 10	5/7	71,4	
Hb g/dL			
<12	8/19	47,4	0'012
12-16	28/33	81,8	

PARTIE PRATIQUE

19.3 Étude descriptive des 36 cas de PTI atteint d'infection à HP avec évaluation plaquettaire

19.3.1 Aspects épidémiologiques

19.3.1.1 Age des patients

-L'âge moyen est de 44.3 ans avec un écart type de 17.9 et des extrêmes de 20-86 ans, la médiane est de 42,5 ans.

-Deux pics de fréquence se situant entre 20-29 ans et au-delà de 60 ans estimés à 25% chacun.

Tableau 34 : Age des patients PTI/HP+

Age par 10 ans	N	%
20-29	9	25
30-39	7	19,4
40-49	6	16,7
50-59	5	13,9
>60	9	25
Total	36	100,0

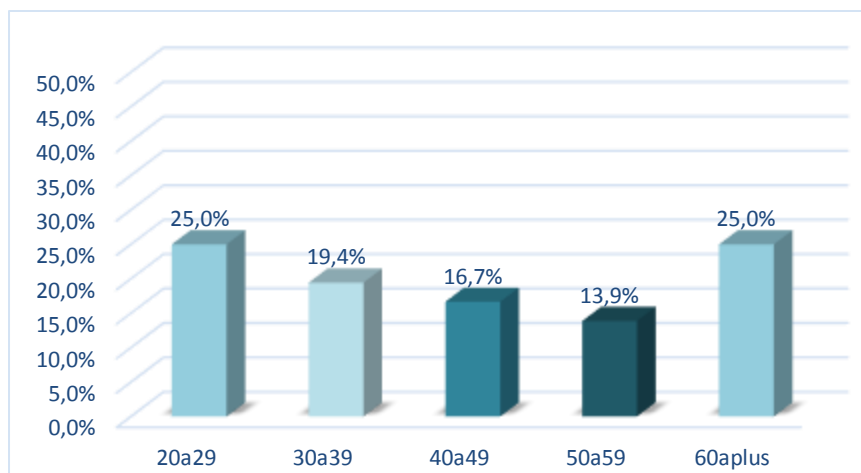


Figure 30 : Age des patients PTI/HP+

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Médiane
AGE	44,3	17,9	20	86	42,5

PARTIE PRATIQUE

19.3.1.2 Répartition des Patients PTI HP+ selon le genre

-Ce groupe de patients comporte 24 femmes (66.7%) et 12 hommes (33.3%)

-Le sexe ratio H/F= 0.5 soit deux femmes pour un homme



Figure 31 : Répartition des patients PTI/HP+ selon le genre

19.3.1.3 Répartition des patients PTI/HP+ selon l'âge et le genre

-L'âge moyen des hommes PTI/HP+ est de 43.3 +/- 14.9 avec des extrêmes de 23-73 ans et une médiane de 41 ans.

-L'âge moyen des femmes PTI/HP+ est de 44.9 +/- 19.5 et des extrêmes de 20-86 ans et une médiane de 45,5 ans.

Tableau 35 : Répartition des patients PTI/HP+ selon l'âge et le genre

Genre (N)	Moyenne ± Ecart type	Médiane	[Min-Max]
Homme (12)	43.3 ± 14.9	41	[23-73]
Femme (24)	44,9 ± 19.5	45,5	[20-86]
Total (36)	44.3± 17,9	42,5	[20-86]

PARTIE PRATIQUE

19.3.1.4 Répartition des patients PTI/HP+ selon l'origine

-les patients originaires de Constantine représentent 26 cas (72.2%) et ceux résident dans les Wilayas limitrophes représentent 10 cas (27%): Om Elbouaghi (3) , Souk Ahras (2), , Jijel (2), Mila (1), Batna (1), Skikda (1).

Tableau 36 : Origine des patients PTI/HP+

Origine	N	%
Constantine	26	72,2
Hors Constantine	10	27,8
Total	36	100,0

19.3.1.5 Activité des patients PTI HP+

-Les patients PTI/HP+ avec ou sans activité sont à part égale soit 18(50%) dans chaque groupe.

-La profession est indéterminée dans 07 cas (19.4%), l'étudiant est retrouvé dans 05 cas (13.8%), le militaire en fonction dans 03 cas (8.3%).

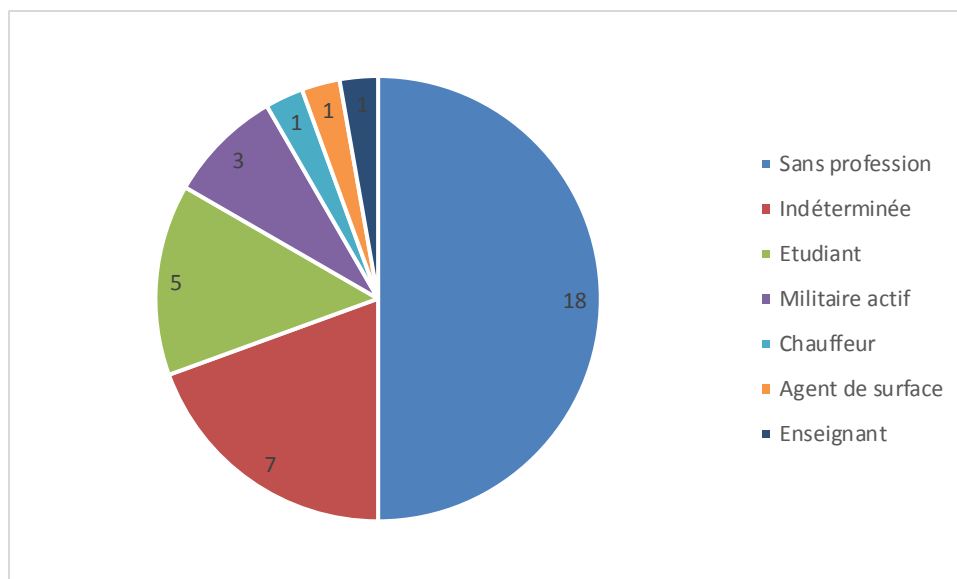


Figure 32 : Professions des patients PTI/HP+

PARTIE PRATIQUE

19.3.1.6 Antécédents pathologiques personnels des patients PTI HP+

-Parmi les antécédents pathologiques on note : l'HTA dans 5 cas (13.9%), le diabète dans 4 cas(11%), la gastrite dans 3 cas (8.3%), l'allergie dans 2 cas (5.6%), et autres pathologies dans 4 cas(11%).-L'ATCD d'anémie est absent dans ce groupe de patient.

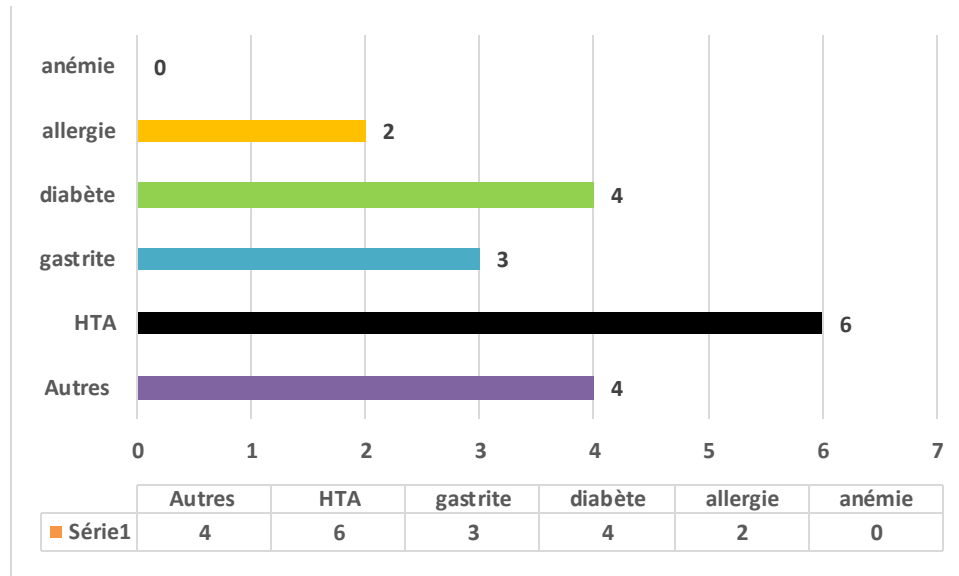


Figure 33 : Type d'ATCD PTI/HP+

19.3.1.7 Durée du PTI

-La durée moyenne du PTI/HP+ est de 4.3 ans +- 5.2 avec des extrêmes allant de 1 mois à 20 ans.

-Les PTI nouvellement diagnostiqués représentent 7 cas (19%).

-les PTI persistants représentent 5 cas (13.9%).

-les PTI chroniques représentent 24 cas (66,7%).

Tableau 37 : Durée du PTI des pts PTI/HP+

Durée mois	N	%
0-3	7	19,4
3-12	5	13,9
> 12	24	66,7
Total	36	100,0

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Durée PTI	4,3	5,2	0	20,5

PARTIE PRATIQUE

Traitements usuels du PTI reçus par les patients PTI/HP+

- Parmi ces 36 patients (PTI/HP+), 06 cas (16.6%) n'ont reçu aucun traitement pour leur PTI.

-la corticothérapie est prescrite chez 30 patients (83.3%), avec une cortico-dépendance dans 19 cas (52,8%), et une cortico-résistance dans 11 cas (30,5%).

- le protocole R-dexa est prescrit dans 03 cas (8.3%), les ARTPO utilisés chez 06 cas (16.6%), la splénectomie pratiquée chez 03 cas (8.3%), et les immunosuppresseurs utilisés dans 03 cas (8.3%)

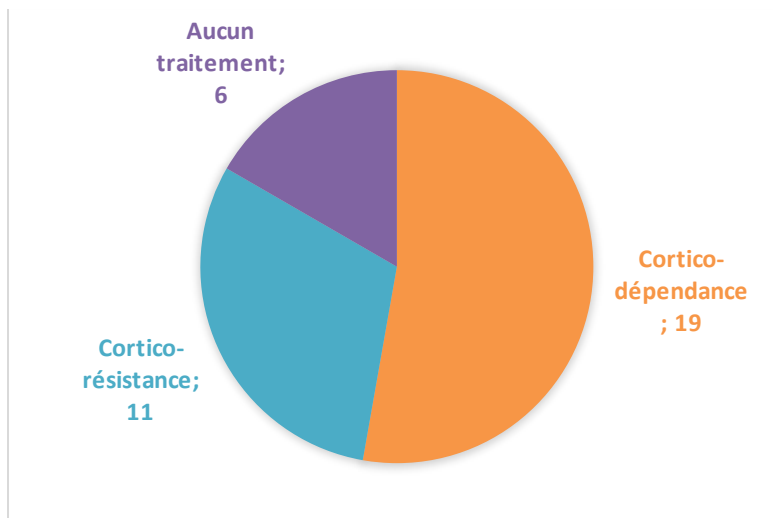


Figure 34 : Corticothérapie PTI/HP+

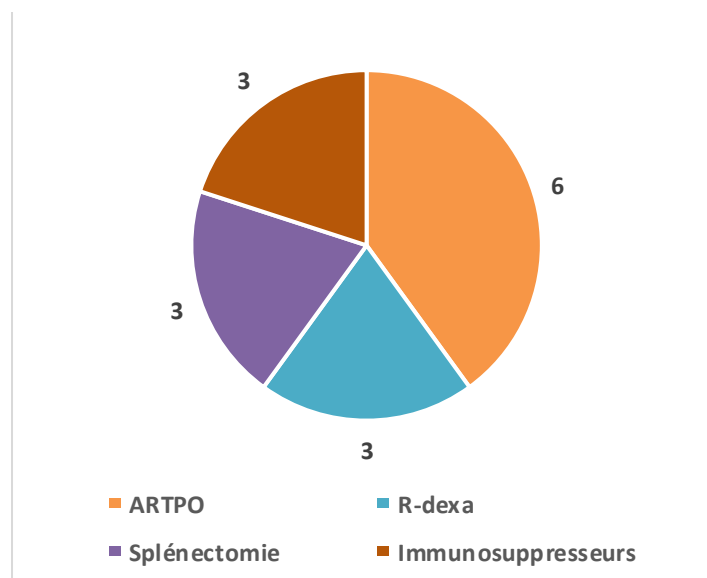


Figure 35 : Autres traitements PTI/HP+

PARTIE PRATIQUE

19.3.2 Aspects cliniques

-La symptomatologie hémorragique était absente chez 25(69.4%) des patients PTI/HP+

- **Selon le score OMS** : Une symptomatologie hémorragique modérée était observée chez 4 patients, et minimales chez 7 patients.

-**Selon le score hémorragique de Khellaf** : tous les patients sont scorés à moins de 8.

Tableau 38 : Score hémorragique de Khellaf des patients PTI/HP+

Score hémorragique	N	%
0	25	69,4
1	7	19,4
2	4	11,1
Total	36	100,0%

19.3.3 Aspects biologiques

19.3.3.1 Données hématimétriques

19.3.3.1.1 Taux de plaquettes PTI/HP+

-le taux de plaquettes moyen est de 40,5 G/l \pm 17.9 et des extrêmes de 9-74 G/L.

-un taux de plaquettes <30G/l est retrouve dans 11 cas (30.6%)

-un taux de plaquettes 30-50 G/l est retrouve dans 12 cas (33,3%)

-un taux de plaquettes 50-100 G/ est retrouve dans 13 cas (41,7%).

-au total 25 (2/3) des patients avaient un taux de plaquettes > 30 G/l.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 39 : Taux de plaquettes des patients PTI/HP+

Taux Plaquette J1 : G/l	N	%
< 30	11	30,6
30-50	12	33,3
50-100	13	36,1
Total	36	100,0

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Taux PIQ J1	40,46	17,94	9	74

19.3.3.1.2 Volume plaquettaire moyen

-le VPM moyen est de 10.9FL± 1.4 et des extrêmes de 9-14.6 FL

-le volume plaquettaire moyen est normal dans 20 cas (55.6%) .

-un VPM> 11FL est retrouvé dans 16 cas soit (44.4%).

Tableau 40 : Volume plaquettaire moyen des patients PTI/HP+

VMP	N	%
9-11 FL	20	55,6%
> 11fl	16	44,4%
Total	36	100,0%

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
VPM	10,9	1,4	9	14,6

PARTIE PRATIQUE

19.3.3.1.3 Taux d'Hémoglobine PTI/HP+

Le taux d'hémoglobine moyen dans ce groupe de patients est de 13.3g/dl \pm 1.7 avec des extrêmes de 9-15.8 g/dl. L'anémie est retrouvée dans 8 cas (22,2%).

Tableau 41 : Taux d'hémoglobine des patients PTI/HP+

Hémoglobine : g/dl	N	%
12-16	27	75
<12	9	25
Total	36	100,0%

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Hémoglobine	13,3	1,7	9,1	15,8

19.3.3.1.4 Taux d'hémoglobine selon le genre des patients PTI/HP+

-le taux d'hémoglobine moyen est de 13,3 g/dl \pm 1.7 avec des extrêmes de 9.1-15,8 g/dl

-l'anémie est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, 06 cas (25%) parmi 24 ont une anémie hypochromes microcytaire par carence en fer dans tous les cas.

-chez les hommes l'anémie est retrouvée dans 2 cas (16.7%) parmi 12 ; l'anémie est de type hypochrome microcytaire a régénérative par carence en fer.

- au total 06 femmes (16.6%) et 02 hommes (5.5%) ont une anémie.

Tableau 42 : Taux d'hémoglobine des patients PTI/HP+ selon le genre

Hémoglobine g/dl	Genre/N		Total	%	
	F	M		F	M
12-16	17	10	27	75,0	83,3
< 12	7	2	9	25,0	16,7
Total	24	12	36	100,0	100,0

	Moyenne	Ecart type	Min	Max
Femme	12,6	1,5	9,1	15
Homme	14,6	1,2	12	15,8

PARTIE PRATIQUE

19.3.3.2 Taux de globules blancs des patients PTI/HP+

- Le taux de globules moyen est de 8.5 G/l \pm 4.1 G/l et des extrêmes de 4.4-29.4 G/l.
- Le taux de globules de blancs est normal dans 29 cas soit (80.6%).
- Un taux de GB > à 10 G/l est retrouvé dans 7 cas soit (19.4 %).

Tableau 43 : Taux de GB des patients PTI/HP+

Globules blancs G/l	N	%
4-10	29	80,6
> 10G	7	19,4
Total	36	100,0

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
GB G/L	8,5989	4 ,1802	4,470	29,400

19.3.3.3 Autres bilans biologiques

-le médullogramme est normal dans tous les cas PTI/HP+

-le bilan immunologique retrouve un cas d'Ac anti phospholipides positif et AC anti-cardiolipine positif mais sans signification pathologique.

19.3.4 Traitement d'éradication de l'infection à Hp

19.3.4.1 Traitement de l'infection à Hp de première ligne

- au début de l'étude, on a préconisé la trithérapie OAM 14 jours (Oméprazole :20mgx2/j Amoxicilline 1gX2/j et Métronidazole 500mgx2 /j) chez les 06 premiers patients soit 16% .

-Par la suite tous les autres patients N 30 (83.3%) ont reçu une quadrithérapie OAMC 14 jours (Inexium 40 mgx2/j Amoxicilline 1gx2/j Métronidazole 500mg x3/j et Clarithromycine 500mg x2/j).

PARTIE PRATIQUE

Tableau 44 : Traitement de première ligne de l'infection HP

Traitement HP	N	%
Trithérapie OAM 14j	6	16%
Quadrithérapie OAMC14j	30	83.3%
Total	36	100,0%

19.3.4.2 Traitement d'éradication de l'infection à HP de deuxième ligne

-Le contrôle d'éradication est fait à la 6^{-ème} semaine depuis le début du traitement d'éradication.

- Une fibroscopie de contrôle est faite chez 06 patients (16.6%), et un test respiratoire à l'urée chez 30 patients (83.3%).
- On note un échec du traitement de première ligne type OAM chez 04 patients (11%) et un échec du traitement type OAMC chez 04 patients (11%).

-Soit au total 08 patients (22%) ont nécessité le recours au traitement de 2^{-ème} ligne.

- Pour les patients mis sous trithérapie OAM on a switcher ver une quadrithérapie OAMC 14j
- Pour les patients mis sous quadrithérapie OAMC14 on a mis une quadrithérapie bismuthée (Pyléra) : 3cpx4/j pendant 10j.

Tableau 45 : Traitement d'éradication de HP de 2eme ligne

Traitement HP	N	%
Traitement de 2 ^{ème} ligne OAMC14	4	11
Traitement de 2 ^{ème} ligne PYLéra	4	11
Total	8/36	22

- Après le traitement de deuxième ligne tous les patients ont négative l'infection à HP.
- Il n'y a pas eu recours aux traitements de troisième ligne.

PARTIE PRATIQUE

19.4 Caractéristiques des patients atteints de PTI associés à l'infection HP par rapport aux patients PTI non HP

19.4.1 Caractéristiques épidémiologiques

19.4.1.1 Age des patients PTI HP+/HP-

-L'âge moyen dans le groupe PTI/HP- est de 45.31 ± 14.1 (20-63ans), une médiane de 47ans et dans le groupe PTI/HP+ l'âge moyen est de 44.33 ± 17.88 (20-86 ans), une médiane de 42,5 ans.

-La tranche d'âge 50 ans et plus représente 66,7% (14/36) dans les cas de PTI/HP+ que dans le groupe des PTI/HP- dont le taux est de 33,3% (7/16). Le P est de 0,742 non significatif.

- pas de différence significative (P :0.847) entre les deux groupes.

Tableau 46 : Classe d'âges PTI/HP+ et PTI/HP-

AGE en ans	Statut HP (N)			En %	
	HP -	HP +	Total	HP -	HP +
20-29	3	9	12	18,75	25
30-39	4	7	11	25	19,4
40-49	2	6	8	12,5	16,7
50-59	4	5	9	25	13,9
>60	3	9	12	18,75	25
Total	16	36	52	100,00	100,00

	HP NEGATIF*	HP POSITIF*	P
AGE	$45,31 \pm 14,1$	$44,33 \pm 17,88$	0,847

PARTIE PRATIQUE

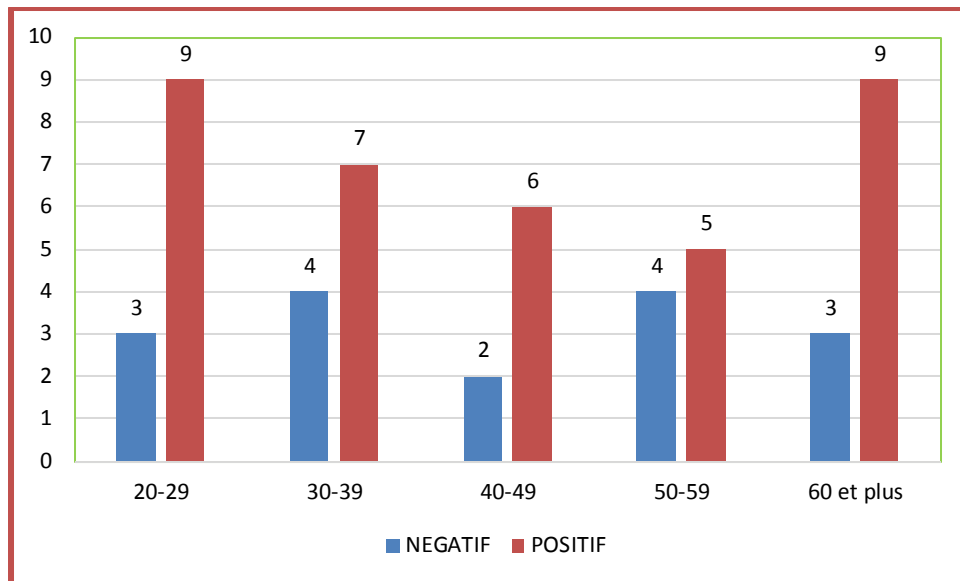


Figure 36 : Classes d'âge PTI/HP+ et PTI/HP-

19.4.1.2 Genre des patients PTI HP+/HP-

- Le sexe ratio dans le groupe PTI/HP-=0.3 (12 femmes (75%) et 4 hommes (25%))
- Le sexe ratio dans le groupe PTI/HP+=0.5 (24 femmes (66,7%) et 12 hommes (33,3%))
- Dans les deux groupes on note une nette prédominance féminine.
- le P est de 0.74 : non significatif.

PARTIE PRATIQUE

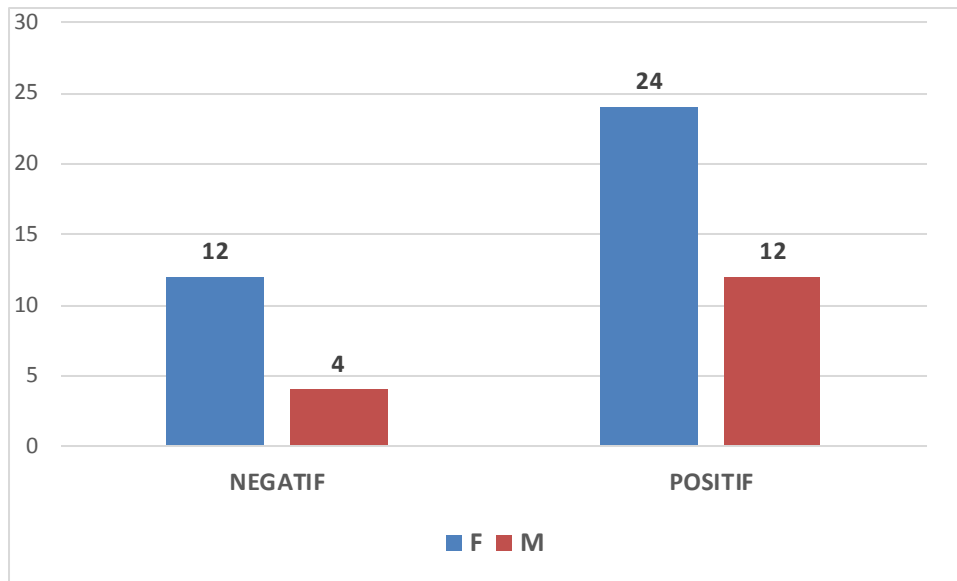


Figure 37 : Genre des patients PTI HP+/PTI HP-

19.4.1.3 Origine des patients

-les patients originaires de Constantine représentent 39 cas dont 26 sont des PTI HP+ et 13 des PTI HP-

- les patients provenant d'autres wilayas représentent 13 cas dont 10 sont des PTI HP+ et 3 des PTI HP-.

-le p : 0,73 non significatif

Tableau 47 : Origine des patients PTI HP-/PTIHP+

Origine	Statut HP			En %	
	HP -	HP +	Total	HP -	HP +
Constantine	13	26	39	81,3%	72,2%
Hors Constantine	3	10	13	18,8%	27,8%
Total	16	36	52	100,0%	100,0%

PARTIE PRATIQUE

19.4.1.4 Profession des patients :

-Le nombre de patients avec ou sans activité est identique dans les deux groupes.

- le P : 0,85 non significatif

Tableau 48 : Profession des patients PTIHP-/PTIHP+

Profession	Statut HP (N)			EN %	
	NEGATIF	POSITIF	Total	HP négatif	HP positif
Sans profession	8	18	26	50,0%	50,0%
Avec profession	8	18	26	50,0%	50,0%
Total	16	36	52	100,0%	100,0%

19.4.1.5 Les antécédents pathologiques :

-De nouveaux cas de gastrite sont diagnostiqués après la réalisation de la fibroscopie digestive haute, et au total on a 6 cas (16.6%) dans le groupe de PTI/HP+ et 1 cas (6.3%) dans le groupe de patients PTI/HP-.

- le diabète est retrouvé seulement chez les patients HP+ : 4 cas, l'HTA est retrouvée dans 5 cas HP+ et 1 cas HP-. L'anémie est retrouvée dans le groupe de PTI/HP- dans 2 cas. P : 0,01

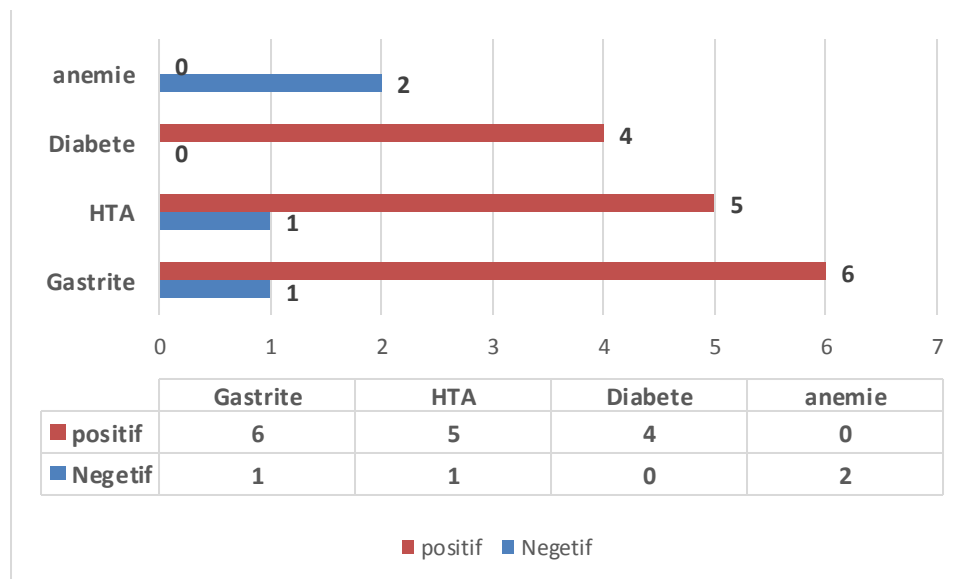


Figure 38 : ATCDS pathologiques PTI HP+7PTI HP-

PARTIE PRATIQUE

19.4.1.6 Durée PTI HP+/HP- :

-Le PTI persistant est plus fréquent dans le groupe de patients PTI/HP+ avec un taux de 13.9% (5) alors que dans le groupe de patients PTI/HP- il est de 6.3% (1)

-La durée moyenne d'évolution du PTI dans le groupe PTI/HP- est de 5.64 ± 5.79 ans

-La durée moyenne d'évolution du PTI dans le groupe PTI/HP+ est de 4.33 ± 5.19

-Pas de différence significative entre les deux groupes.

Tableau 49 : Durée PT HP-/PTI HP+

Durée PTI mois	Statut HP			En %	
	HP-	HP+	Total	HP -	HP +
0-3	4	7	11	25,0	19,4
3-12	1	5	6	6,3	13,9
> 12	11	24	35	68,8	66,7
Total	16	36	52	100,0	100,0

Statut HP	PTI/HP-	PTI/HP+	P
Durée PTI en année	$5,65 \pm 5,79$	$4,33 \pm 5,19$	0,416

PARTIE PRATIQUE

19.4.1.7 Traitements usuels du PTI :

-Corticothérapie :

-Les deux groupes de patients ont reçu des corticoïdes avec une fréquence de 100% dans le groupe de PTI/HP- et une fréquence de 83.4% dans le groupe de patients PTI/HP+

-Les patients naïfs représentent 6 cas 16.7% et appartiennent aux groupes de PTI/HP+

Tableau 50 : Corticothérapie PTI HP+7PTI HP-

Statut HP			EN %		p	
Corticothérapie	HP négatif	HP positif	Total	HP négatif	HP positif	
Aucun traitement	0	6	6		16,7%	0,000
Cortico résistance	4	11	15	25,0%	30,6%	
Cortico dépendance	12	19	31	75,0%	52,8%	
Total	16	36	52	100,0%	100,0%	

- Autres traitement du PTI :

Tableau 51: Autres traitements

Statut HP	Négatif	POSITIF	Total	%	%	p
Rituximab-dexa	3	3	6	18,8	8,3	0,27
Splénectomie	1	3	4	6,2	8,3	0,79
AR-TPO	4	6	10	25	16,6	0,36
Immunosuppresseurs	1	3	4	6,2	8,3	0,64
Total	9/16	15/36	24/52	56,2/100	41,5/100	

PARTIE PRATIQUE

19.4.2 Aspects cliniques

19.4.2.1 Score hémorragique

--Le score hémorragique de Khellaf est <8 dans les deux groupes dans les 2/3 des cas

-Les symptômes hémorragiques sont identiques dans les deux groupes.

Tableau 52 : Score hémorragique de Khellaf PTI HP-/PTI HP+

Statut HP			EN %		
Score hémorragique	HP négatif	HP positif	TOTAL	HP négatif	HP positif
0	12	25	37	75,0	69,4
1	2	7	9	12,5	19,4
2	2	4	6	12,5	11,1
Total	16	36	52	100,0	100,0

19.4.3 Aspects biologiques

19.4.3.1 Taux de plaquettes

-Le taux de plaquettes moyen à l'inclusion est de 40,5 G/L \pm 17,97 chez les PTI/HP+, et il est de 42, 78 G/L \pm 23,74 chez les PTI/HP -.

-le P est de 0,7 non significatif.

Tableau 53: Taux de Plaquettes PTIHP+/PTI HP-

Statut HP			EN %		
PLQ en G/L	HP négatif	HP positif	Total	HP -	HP+
<30	2	11	13	12,5	30,5
30-50	9	12	21	56,25	33,3
>50	5	13	18	31,25	36,11
Total	16	36	52	100,0%	100,0

PARTIE PRATIQUE

19.4.3.2 Taux d'hémoglobine

-L'anémie est plus présente dans le groupe de PTI/HP- que dans le groupe de PTI/HP+

-Le taux d'hémoglobine moyen est de 11.68 ± 2.27 dans le groupe de patients PTI/HP-

-Le taux d'hémoglobine moyen est de 13.26 ± 1.7 dans le groupe de patients PTI/HP+ avec une différence statistiquement significative ($P : 0.008$).

Tableau 54 : Anémie chez les PTI HP-/PTI HP+

Statut HP			EN %		
Hb g/dl	HP négatif	HP positif	Total	HP négatif	HP positif
Hb <12	10	9	19	87,5	100,0
Hb > 12	6	27	33	12,5	
Total	16	36	52	100,0	100,0

Statut HP	HP-	HP+	P
Hémoglobine	$11,68 \pm 2,27$	$13,26 \pm 1,7$	0,008

19.4.3.3 Taux de globules blancs

-Le taux de GB est >à 10 G/l dans 7cas (19.5%) dans le groupe de PTI/HP, versus 2 cas (12.5%) dans le groupe de patients PTI/HP-

-Le taux de GB moyen dans le groupe de PTI/HP- est de $6.8 \text{ G/l} \pm 3.7$, et est de $8.9 \text{ G/l} \pm 4.8$ dans le groupe de PTI/HP+ sans différence statistiquement significative ($p : 0.15$).

Tableau 55 : Taux de GB PTI HP-/PTI HP-

Statut HP			EN %		
Taux de GB en G/l	HP négatif	HP positif	Total	HP négatif	HP positif
4-10G/l	14	29	43	87.5	80.5
>10G/l	2	7	9	12.5	19.4
Total	16	36	52	100,0%	100,0

Statut HP	HP-	HP+	P
GB G/l	$6,869 \pm 3,7741$	$8,989 \pm 4,8022$	0,156

PARTIE PRATIQUE

19.5 Étude de l'impact de l'éradication de H. pylori sur le taux de plaquettes et sur la réponse globale chez les patients PTI/HP+

19.5.1 Taux de plaquette au jour J1

-le taux moyen des plaquettes à l'inclusion des patients est de 40.46G/l \pm 17.94 et des extrêmes de 9-74 G/l.

Tableau 56 : Taux de plaquettes des Patients PTI/HP+ à j1

PLQ à j1en G/L	N	En %
<30	11	30,6
30-50	12	33,3
>50	13	36,1
Total	36	100,0

Statistiques	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Taux PLQ	40,46	17,94	9	74

PARTIE PRATIQUE

19.5.2 Evaluation du Taux moyen des plaquettes a j30 :

-le taux moyen de plaquettes à j 30 est de 66.35 G/l +/- 35.77 G/l et des extrêmes de 24-187 G/l.

- la comparaison entre le taux moyen des plaquettes a j1 et a j30 est très significative

- p. <0.001

Tableau 57 : Évaluation du taux de plaquettes à j30

Statistiques	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	p
PLQ a j1	40,5	17,94	9	74	<0.001
PLQ à J30	66,35	35,77	24	187	

19.5.3 Taux de Rémission a j 30

-Une réponse globale (RC+RP) est obtenue chez 08 patients soit 22.2%

-Un échec est retrouvé dans 28 cas soit 77.8%.

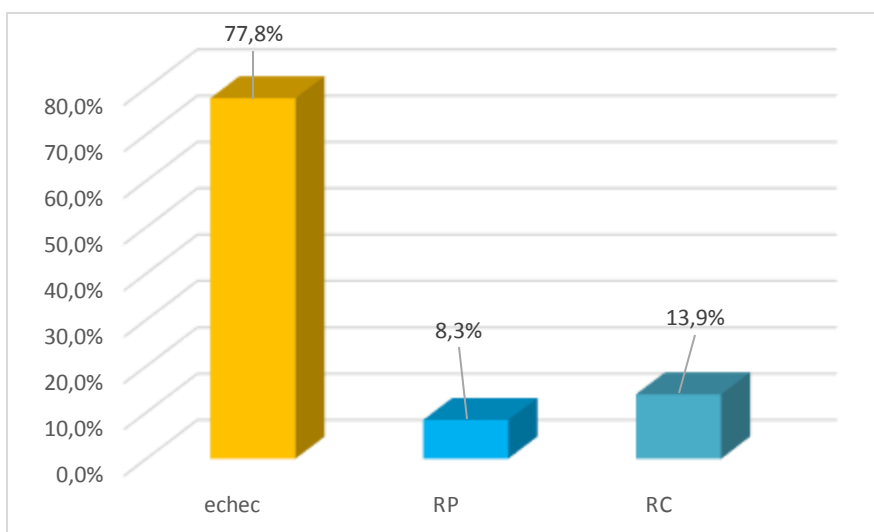


Figure 39 : Évaluation du traitement d'éradication HP à un mois de traitement

PARTIE PRATIQUE

19.5.4 Évaluation du Taux de plaquettes à 60 jours du traitement d'éradication de HP

-Le taux de plaquettes moyen au deuxième mois de traitement d'éradication est de 50.61 G/l +/- 40.4G/l et des extrêmes de 5-175 G/l.

-la différence est très significative entre le taux moyen des plaquettes a j1 et j60 p :0,007

Tableau 58 : Évaluation du taux de plaquettes à j 60

Statistiques	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	P
PLQ à j1	40,5	17,94	9	74	0'007
PLQ à J60	56,61	40,48	5	175	

19.5.5 Taux de rémission au 60^{ème} jour

Aux 60^{ème} jours du traitement d'éradication de l'infection à HP la réponse globale (RC et RP) est de 25 % (N 9 cas).

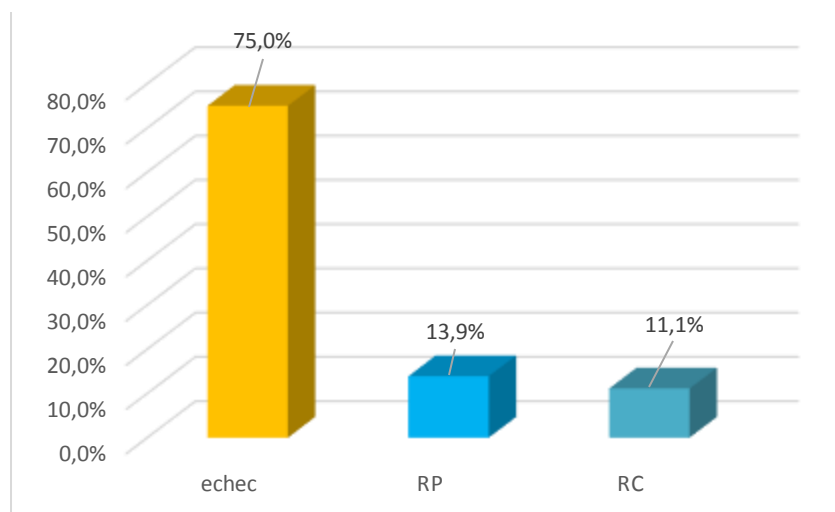


Figure 40 : Taux de rémission globale à j60 du traitement d'éradicationDe HP

PARTIE PRATIQUE

19.5.6 Évaluation du taux moyen des plaquettes au 90^{ème} jours du traitement anti-HP éradicateur

-Le taux moyen de plaquettes au 90^{-ème} jours de traitement d'éradication est de 62.7G/l +- 45.3 G/l avec des extrêmes de 6-150 G/l.

-La différence est aussi significative entre l'inclusion et le 3^{ème} mois p.0'001

Tableau 59 : Évaluation du taux de plaquettes à j 90 du traitement d'éradication

Statistiques	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	P
PLQ à j1	40'5	17'94	9	74	0'001
PLQ à J90	62,75	45,38	6	150	

19.5.7 Taux de rémission au 90^{ème} jour

Le taux de rémission globale à j90 du traitement d'éradication de HP est de 11 cas (26%)

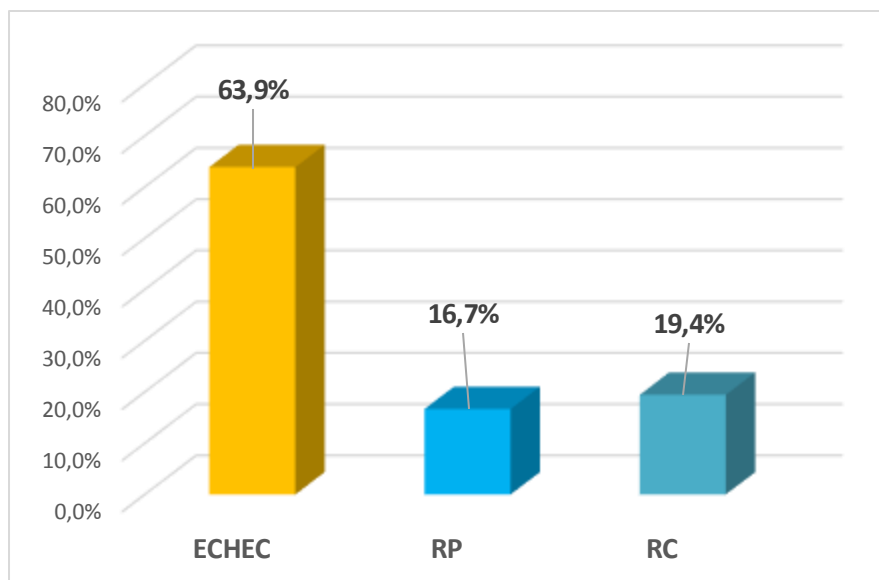


Figure 41 : Taux de rémission à j90 du traitement d'éradication de HP

PARTIE PRATIQUE

19.5.8 Évaluation du taux moyen des plaquettes au 120^{ème} jours du traitement anti-HP

-Le taux de plaquettes au 120eme jour d'éradication de HP est de 59 G/l +/- 47 G/l et des extrêmes de 8-180 G/l.

-La différence est également très significative entre l'inclusion et le 4 mois P :0'007

Tableau 60 : Évaluation du taux de plaquettes a 120j de traitement d'éradication

Statistiques	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	P
PLQ à j1	40,5	17,94	9	74	0,007
PLQ à j120	58,9167	47,0595	8	180	

19.5.9 Taux de rémission au 120^{ème} jour

Le taux de rémission au 120^{ème} j du traitement d'éradication HP est de 25% (N 75%)

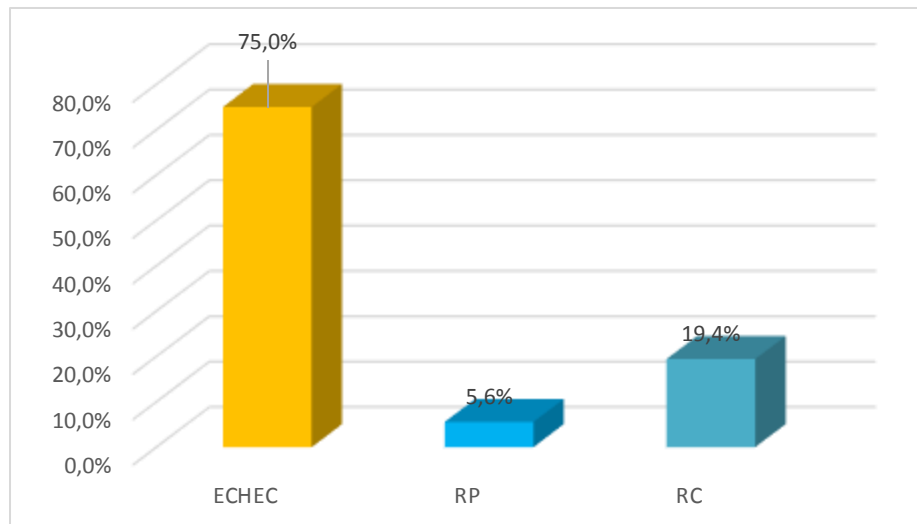


Figure 42 Taux de rémission au 120eme jour de traitement d'éradication HP

PARTIE PRATIQUE

19.5.10 Évaluation du Taux moyen de plaquettes au 150^{ème} jours du traitement anti-HP

-Le Taux de plaquettes moyen à 150 jours du traitement d'éradication est de 73.6G/l +-89 G/l et des extrêmes de 10-180 G/l

-La différence entre l'inclusion et le 5^{ème} mois est significative p :0'023

Tableau 61 : Évaluation du taux de plaquettes au 150 j de traitement d'éradication

Statistiques	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	P
PLQ à j1	40'5	17,94	9	74	0'023
PIQ à j150	73,6389	89,1888	10	180	

19.5.11 Taux de rémission au 150^{ème} jour

Le taux de rémission globale à 150 jours de traitement d'éradication est de 36% (N 13)

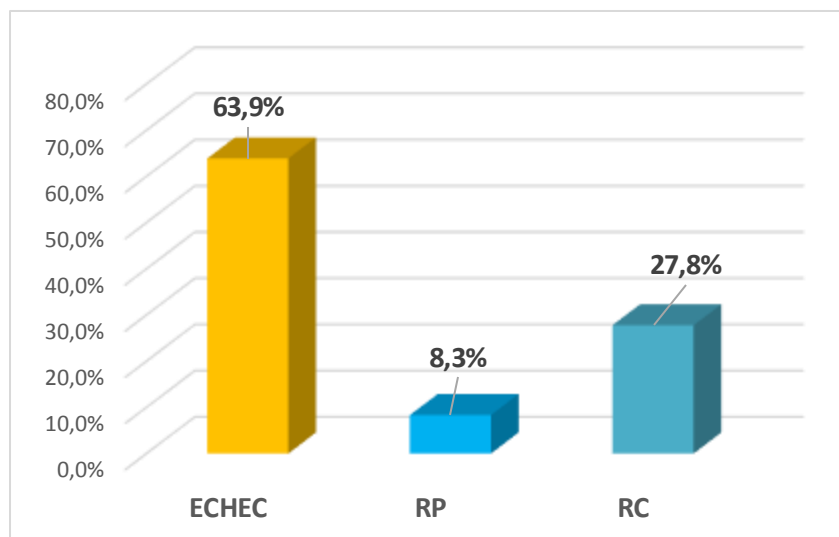


Figure 43 : Taux de rémission au 150^{ème} jour du traitement d'éradication HP

PARTIE PRATIQUE

19.5.12 Évaluation du Taux moyen de plaquettes au 180ème jours du traitement anti-HP

-Le taux moyen de plaquettes à 180 jours du traitement d'éradication est de 64.7G/l \pm 59.8G et des extrêmes de 13-250 G/l.

-Une différence très significative entre l'inclusion et le 6^{ème} mois **p : 0,010**

Tableau 62 : Évaluation du taux de plaquettes a 180j du traitement d'éradication

Statistiques	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum	P
PLQ à j1	40,46	17,94	9	74	0'010
PLQ à j 180	64,69	59,83	13	250	

19.5.13 Taux de rémission au 180^{ème} jour

Au 6^{ème} mois Le taux de RC est de 9 cas (25%), le taux de RP 1 cas (2,8%), et NR ou échec dans 26 cas (72,2%), soit un taux de rémission globale de 27.8% (N10).

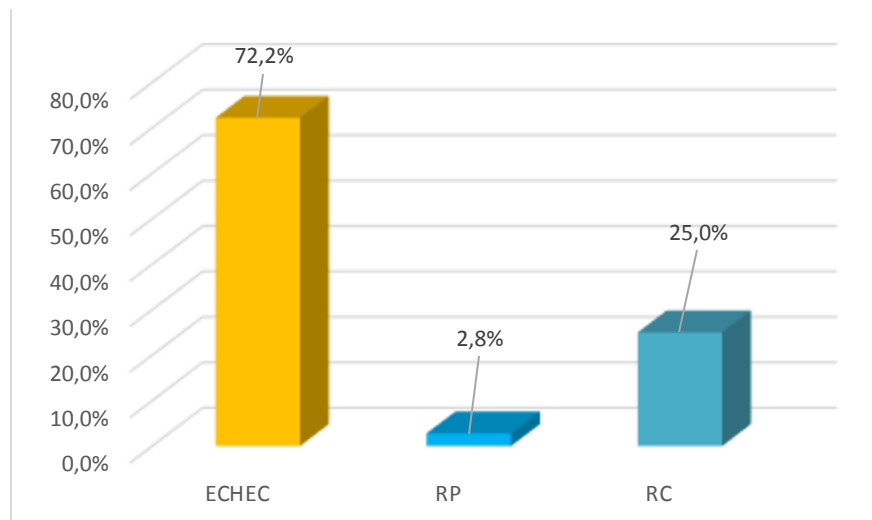


Figure 44 : Taux de réponse à 180j du traitement d'éradication de HP

PARTIE PRATIQUE

-Résumé de l'évaluation plaquettaire après traitement d'éradication

Le tableau et le graphe suivant résument l'évaluation plaquettaire chaque mois durant les six mois.

Tableau 63 : Récapitulatif de l'évaluation du taux de plaquettes depuis l'inclusion

Taux de plaquettes G/L		Moyenne	N	Ecart-type	p
Paire 1	J1	40,46	36	17,94	0,00
	J30	66.35	36	35,77	
Paire 2	J1	40,46	36	17,94	0,07
	J60	56.61	36	40,48	
Paire 3	J1	40,46	36	17,94	0,01
	J90	62,750	36	45,38	
Paire 4	J1	40.46	36	17,94	0,07
	J120	58,91	36	47,05	
Paire 5	J1	40,46	36	17,94	0,23
	J150	73,63	36	89,18	
Paire 6	J1	40,46	36	17,94	0,010
	J180	64,69	36	59,83	

PARTIE PRATIQUE

Tableau 64 : Récapitulatif du taux de rémission durant les six mois

REMISSION	RP %	RC %	Echec %
1 mois	8,3	13,9	77,8
2 mois	13,9	11,1	75
3 mois	16,7	19,4	63,9
4 mois	5,6	19,4	75,0
5 mois	8,3	27,8	63,9
6 mois	2,8	25,0	72,2

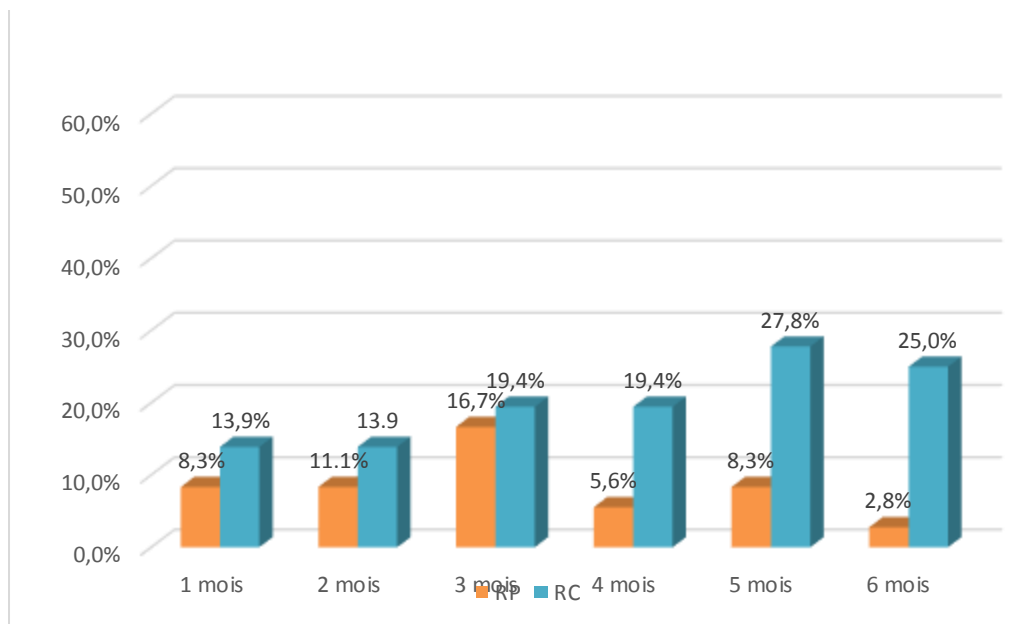


Figure 45 : Récapitulatif du taux de rémission durant les six mois

PARTIE PRATIQUE

19.6 Etude descriptive et analytique des patients HP positif comparaison entre les répondeurs et les non répondeurs au traitement d'éradication

Dans le groupe de patients HP positifs Une analyse descriptive et analytique a été réalisée afin de caractériser la population des patients PTI/HP+ répondeurs et Les PTI/HP+ non répondeurs, cette étape a permis d'orienter les analyses univariées et multivariées

19.6.1 Comparaison des PTI/HP+ répondeurs et non répondeurs selon l'âge et le genre

Aucune différence statistique entre les deux groupes

Tableau 65 Comparaison dans le groupe HP+ entre répondeurs et non répondeurs (Age et genre)

Caractéristiques	Non Répondeurs N (%)	Répondeurs N (%)	P
Genre			
F	17(65,4)	7(29,2)	1,00
M	9(34,6)	3(30)	
Classe d'âge ans			
20-29	7 (26,9)	2(20)	
30-39	6(23,1)	1(10)	
40-49	6(23,1)	0(0,0)	
50-59	3(11,5)	2(20,0)	0,140
> 60	5(15,4)	5(50)	

PARTIE PRATIQUE

19.6.2 Comparaison dans le groupe PTI/HP+ entre répondeurs et non répondeurs selon les ATCDS et traitements du PTI

La gastrite est plus fréquente chez les patients répondeurs par rapport aux non répondeurs

Les patients naïfs au traitement PTI sont en majorité dans le groupe des répondeurs

Tableau 66 comparaison dans le groupe PTI/HP+ répondeurs et non répondeurs selon les ATCDS et les traitements du PTI

Caractéristiques	Non Répondeurs N(%)	Répondeurs N (%)	P
ATCDS			
HTA	3(60,0)	2(40,0)	0,60
Diabète	3(75,0)	1(25,0)	1.00
Gastrite	1 (25)	5 (75,0)	0'003
TRT PTI			
Aucun TRT	1(3,8)	5(50)	0,003
Corticothérapie	25(96,2)	5(50)	
R-Dexa	2(66,7)	1(33,3)	1,00
Splenectomie	2(66,7)	1(33,3)	1,00
AR-TPO	6(100)	0(0,0)	0,15
immunosupresseurs	3(100)	0(0,0)	0,54

PARTIE PRATIQUE

19.6.3 Comparaison dans le groupe PTI/HP+ entre répondeurs et non répondeurs selon la durée du PTI et les données hématimétriques

Aucune différence entre les deux groupes selon la durée d'évolution du PTI

Mais le taux initial des plaquettes était plus bas dans le groupe des non répondeurs.

Tableau 67 patients HP+ comparaison entre répondeurs et non répondeurs selon la durée PTI et données hématimétriques

Caractéristiques	Non Répondeurs N (%)	Répondeurs N (%)	P
Durée PTI			
PTI NV	5	2	0,916
PTI persistant	4	1	
PTI chroniques	17	7	
Taux moyen PLQ (G/l)			
J1	36,68 ± 16,99	50,30 ± 17,37	0,040
< 30	12 (60,9)	1(7,7)	0,032
> 30	14 (60,9)	9(39,1)	
GB (G/l)	8,61 ± 4,82	8,55 ±1,84	0,972
HB (g/dl)	13,05 ± 1,08	13,77 ± 1,18	0,258

PARTIE PRATIQUE

19.7 Évolution du taux de plaquettes dans le groupe de PTI/HP+ répondeurs et PTI/HP+ non répondeurs

Une analyse secondaire a été réalisée chez les patients HP positifs afin de comparer les répondeurs et les non répondeurs à l'éradication, l'évolution du taux de plaquettes a été analysée par une Anova à mesures répétées,

À l'inclusion les patients répondeurs présentaient un taux de plaquettes significativement plus élevé que les non répondeurs ($P=0.040$), aucune différence significative n'a été observée à un mois ($p=0.090$), en revanche à partir du 2ème mois, le taux de plaquettes était plus élevé chez les répondeurs avec une différence statistiquement significative aux 2, 3, 4, 5, 6 mois ($p<0,05$) traduisant une réponse hématologique durable au traitement.

Tableau 68 : Évolution du taux de plaquettes dans le groupe HP positif entre répondeurs et non répondeurs

Groupe (N)	j1	M1	M2	M3	M4	M5	M6
NR (26)	36	60	43	42	37	55	35
R (10)	50	82	90	114	115	121	141
p	0.040	0,090	<0,001	<0.001	<0,001	<0,001	<0,001

NR : non répondeurs

R : répondeurs

PARTIE PRATIQUE

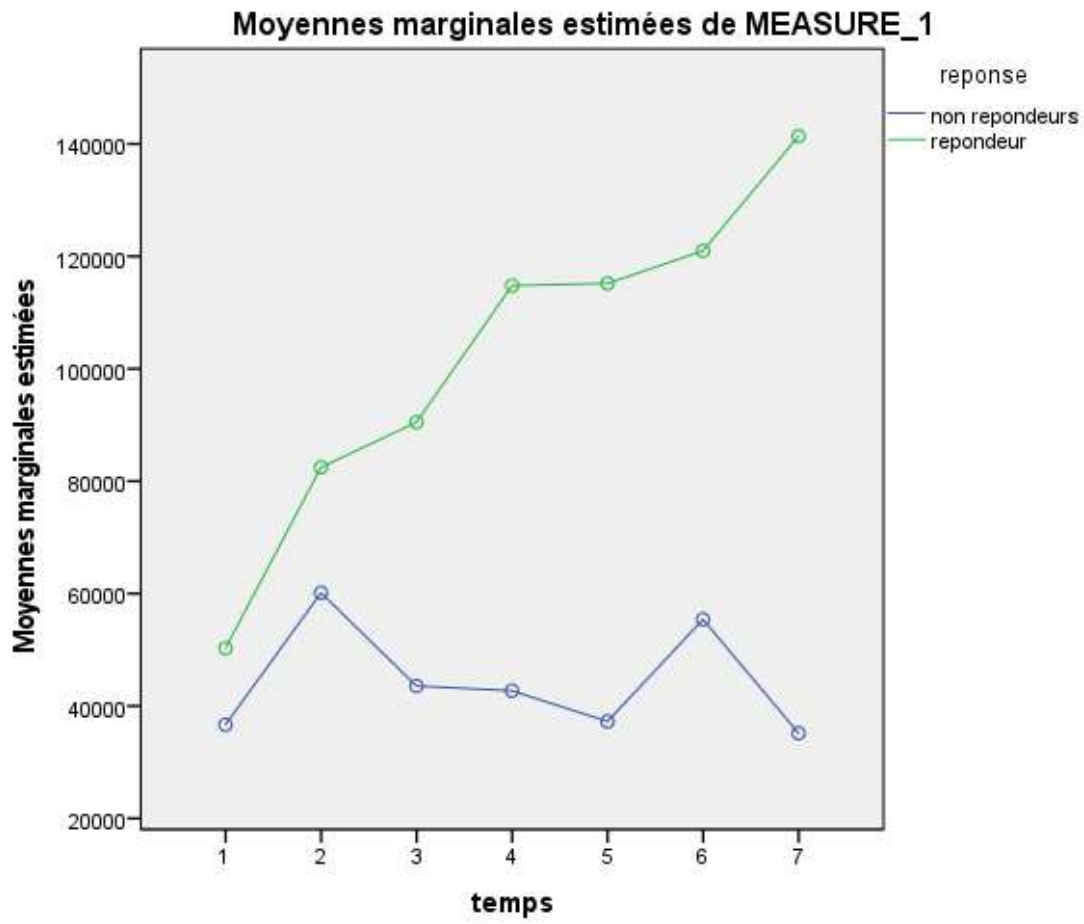


Figure 46 : Évolution du taux de plaquettes dans le groupe PTI/HP+ entre répondeurs et non répondeurs

PARTIE PRATIQUE

19.8 Évolution du taux de plaquettes dans le groupe de PTI/HP+ (répondeurs et non répondeurs) et le groupe HP négatif

-Une ANOVA a mesures répétées a été réalisée afin d'analyser l'évolution du taux de plaquettes sur six mois selon les groupes de patients, une interaction significative a été observée ($p < 0,05$) indiquant une évolution différente du taux de plaquettes selon le statut HP et la réponse au traitement.

-Au cours du suivi, une augmentation progressive et marquée du taux de plaquettes a été observé chez les patients HP positifs répondeurs, contrastant avec l'absence d'amélioration durable chez les HP positifs non répondeurs. Les patients HP négatifs présentaient une augmentation modérée du taux de plaquettes.

-Cette évolution suggère un effet spécifique de l'éradication de H. Pylori chez les patients répondeurs.

Tableau 69 : Évolution du taux de plaquettes dans les différents groupes

Groupe (N)/	PLQ G/L	j1	M1	M2	M3	M4	M5	M6
HP+NR(26)		36	60	43	42	37	55	35
HP+R (10)		50	82	90	114	115	121	141
HP -(16)		42,78	36,27	60,62	74,12	63,37	60,62	55,12
P		<0.05	<0,05	<0,05	<0.05	<0,05	<0,05	<0,05

PARTIE PRATIQUE

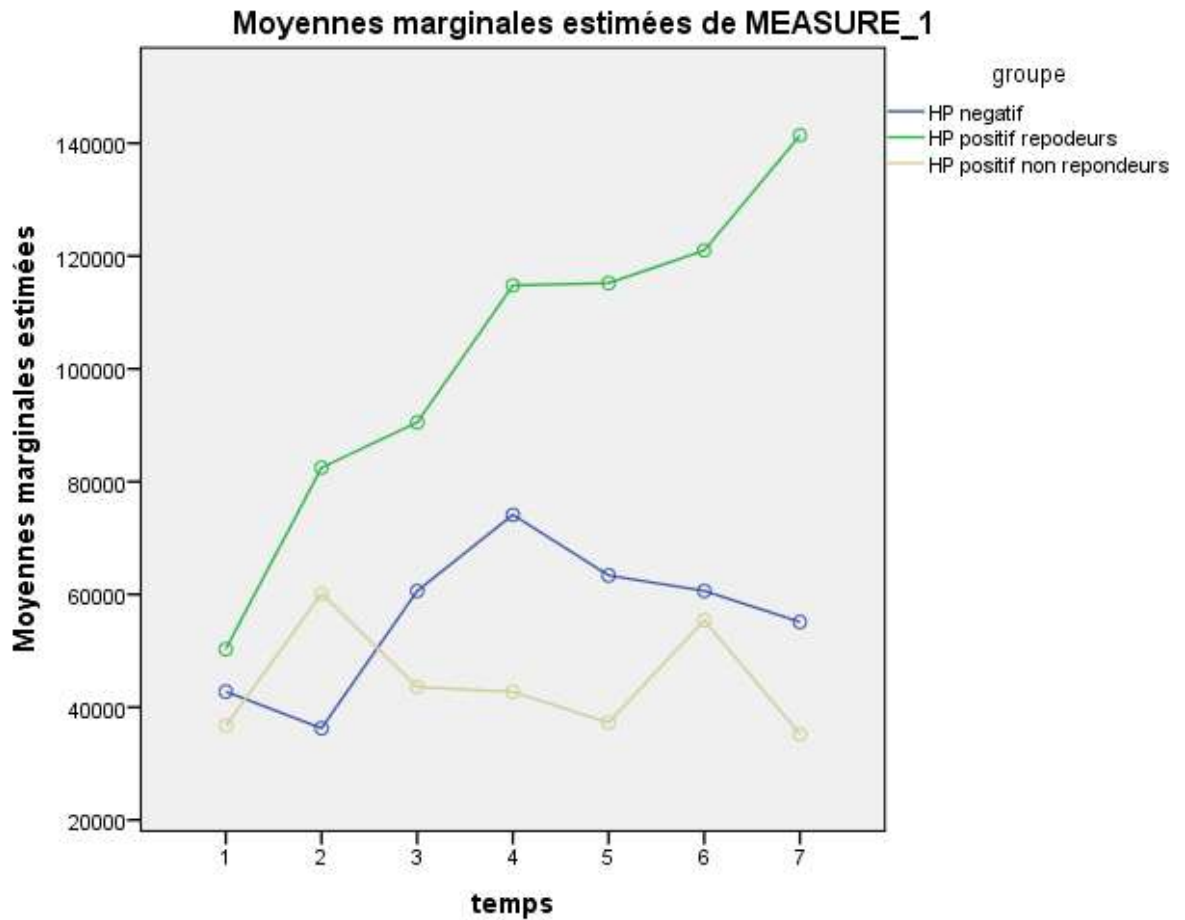


Figure 47 : Évolution du taux de plaquettes dans les différents groupes

L'augmentation du taux de plaquettes est **spécifique, progressive et durable uniquement chez les patients HP positifs répondeurs**, ce qui soutient un lien causal entre l'éradication de *H. pylori* et la rémission plaquettaire dans le PTI.

PARTIE PRATIQUE

19.9 Facteurs de bonne réponse évalués à 6mois des PTI/ HP+) N=36

L'identification des facteurs associés à la réponse à l'éradication de HP a été réalisée chez les patients PTI/HP positifs

Une analyse univariée a comparé les caractéristiques cliniques et biologiques chez les répondeurs et les non répondeurs, par la réalisation de tableaux croisés, calcul du risque relatif (RR), test de Khi2 ou exact de Fisher

Une analyse multivariée par régression logistique a été envisagée lorsque les conditions statistiques étaient réunies.

19.9.1 Age des patients

Le tableau suivant présente le taux de rémission globale selon l'âge parmi les 36 patients atteints de PTI et ayant reçu un traitement éradicateur pour une infection à HP. La rémission globale est de 27,8%

Le taux de rémission est plus grand (7/14) dans le groupe des patients âgés de 50 ans et plus par rapport à ceux moins de 50 ans (3/22). Le risque relatif est de 3,7 (3,7=0,50/0,137). Le risque d'erreur (ou probabilité P) est de 0,026. Différence est significative.

Tableau 70 : RG à 6 mois des PTI/HP+ selon l'âge

Age 50 ans	ECHEC	RG 6mois	Total	P	RR
< 50	19	3	22		
> 50	7	7	14	0,026	3,7
Total	26	10	36		

PARTIE PRATIQUE

19.9.2 Rémission globale selon la présence ou non de gastrite

Le taux de rémission chez les patients atteints de gastrite est 5 fois supérieur à celui des patients indemnes Le RR est de 5 et le p est de 0.003.

Tableau 71 : Taux de RG des PTI/HP+ selon l'ATCD de gastrite

Gastrite*	ECHEC	RG 6mois	Total (%)	P	RR
Non	25	5	30(16,7)	0,003	5
Oui	1	5	6(83,3)		
Total	26	10	36(27,8)		

19.9.3 Taux de RG selon la prise des corticoïdes

Les patients n'ayant reçu aucun traitement pour leur PTI (patients natifs) ont une plus forte chance (25 fois) d'avoir une rémission globale par rapport à ceux déjà traités. P à 0.02 significatif.

Tableau 72 : Taux de RG selon la prise de corticoïdes

Corticothérapie	ECHEC	RG 6mois	Total	P	RR
Cortico résistance	10	1	11(9,1)	0,02	25
Corticodépendantes	15	4	19(21,1)		
Aucun traitement	1	5	6(83,3)		
Total	26	10	36(27,8)		

PARTIE PRATIQUE

19.9.4 Taux de RG selon la symptomatologie hémorragique

Les patients avec un score hémorragique nul ont plus de chance d'avoir une rémission avec un RR de 3.96 et un P :0.12

Tableau 73 : Taux de RG des PTI/HP+ selon le score hémorragique

Score Khellaf	ECHEC	RG 6mois	Total	Taux RG	p	RR
Score 1à2	10	1	11	9,1%	0,12	3.96
Score nul	16	9	25	36,0%		
Total	26	10	36	27,8%		

19.9.5 Taux de RG selon la durée du PTI

Il n'existe aucune association statistiquement significative entre la durée d'évolution du PTI et la réponse à l'éradication de H pylori ($p= 0,916$)

Tableau 74 : Évaluation de la rémission selon la durée du PTI

Durée PTI	ECHEC	RG 6mois	Total(%)	P
< 3 mois	5	2	7 (19,4)	0,916
3-6 mois	4	1	5(13,8)	
>12 mois	17	7	24(66,6)	
Total	26	10	36	

PARTIE PRATIQUE

19.9.6 Taux de RG selon le taux initial des plaquettes

Les patients ayant un taux de Plaquettes initiale moins de 30M, témoignent une très faible rémission 1/13(7,7%). , le taux de réponse est significativement plus élevé chez les patients ayant un taux de plaquettes initiale > 30 G/L , 9/23 (39,1%), le RR est de 5,1 le OR = 7,7, le p exact de Fisher 0'043

Tableau 75 : Taux de RG des PTi/HP+ selon le taux initial des plaquettes

PLQ G/L	ECHEC	RG 6mois	Total(%)	P	RR
< 30	12	1	13(36,11)	0,043	5,1
>30	14	9	23(63,8)		
Total	26	10	36		

PARTIE PRATIQUE

En résumé : les facteurs de bonne réponse en analyse univariée des cas de PTI/HP+

Tableau 76: Facteurs de bonne réponse associés à la rémission globale en analyse univariée

Age en ans	Incidence rémission	RR	P
< 50	13,6%		
≥ 50	50%	RR = 3,7	p=0,02
Gastrite*			
Non	16,7%		
Oui	83,3%	RR : 5,0	P : 0,003
Corticothérapie			
Cortico résistance	9,1%		
Corticodépendant	21,1%	RR = 2,3	P :0,90
Aucun traitement	83,3%	RR = 25,0	P :0,02
Score hémorragie			
Score 1à2	9,1%		
Score nul	36,0%	RR =3,96	P :0.127
Taux de plaquettes initial			
< 30G	7,7%		
➤ 30G	39,1%	RR : 7,7	P : 0,043

PARTIE PRATIQUE

19.9.7 Facteurs associés à une bonne réponse en Analyse multivariée

Tableau 77 : Facteurs de bonne réponse des cas de PTI/HP+ en analyse multivariée.

	B	P	OR ajusté	IC 95%
Gastrite oui/non	4,64	0,004	103,2	4,4- 240,0
Non corticothérapie	2,87	0,065	17,6	0,8 - 370,3
Constantine	-3,49	0,003	0,03	

1-La gastrite :

B=4.64 ; P=0.004, OR ajusté=103.2 , IC 95%= 4.9-240 .

-**En faveur d'un résultat significatif** : la présence d'une gastrite est fortement associée à une bonne réponse au traitement du PTI, un OR de 103 signifie que les patients avec gastrite avaient 103 fois plus de chance d'avoir une bonne réponse, indépendamment des autres facteurs.

C'est un facteur indépendant et majeur

2-Non corticothérapie :

B=2.87 ; P=0.065 ; OR= 17.6 ; IC 95%=0.8-370.0

-Les patients n'ayant reçu aucun traitement au préalable notamment les corticoïdes (PTI Naïfs) auraient 17.6 fois plus de chance d'une bonne réponse

-**Tendance favorable mais non concluante.**

3-Constantine :

B=-3.49 ; P=0.003 ; OR=0.03 ;

Vivre ou avoir été pris en charge à Constantine est associé à une diminution majeure de la probabilité de bonne réponse, un OR = 0.03 signifie une réduction de 97% de chances de réponse

Facteur indépendant mais défavorable.

PARTIE PRATIQUE

19.10 ETUDE DE L'IMPACT DE L'ERADICATION DE HP SUR LA REMISSION : COMPARAISON AVEC LES PATIENTS HP NEGATIF

19.10.1 Objectif de l'analyse

Comparer le taux de rémission globale des patients non atteint de HP (PTI/HP-) à celui des patients atteint de HP (PTI/HP+). Nous recherchons si le taux de rémission global dans le groupe PTI/HP+ est au moins égale ou supérieur à celui du groupe PTI/HP-. Les résultats attendus ainsi que leurs conclusions sont :

- Taux de RG chez PTI/HP+ > Taux de RG chez PTI/HP- : l'éradication du HP améliore le pronostic
- Taux de RG chez PTI/HP+ =Taux de RG chez PTI/HP- : l'éradication du HP est indépendante du pronostic.
- Taux de RG chez PTI/HP+ < Taux de RG chez PTI/HP- : l'éradication du HP aggrave le pronostic

PARTIE PRATIQUE

19.10.2 Taux de rémission globale (TRG) au J30 chez les cas PTI/HP+ par rapport au PTI/HP-

Le tableau suivant montre Les taux de rémission globale des patients traités pour PTI au jour J30, chez deux groupes de patients, l'un HP positif (N=36) et ayant reçu un traitement éradicateur contre HP, l'autre groupe HP- (N=16) ayant reçu seulement le traitement anti-PTI. Au jour J30, Le taux de rémission chez le groupe PTI /HP+ est 22,2% (8/36), alors qu'il est de 12,5% chez le groupe PTI /HP-. La différence des deux taux de rémission est de 9,7% en faveur du groupe éradication. Autrement dit on observe une amélioration du pronostic de la PTI après éradication du HP. **P=0,7**, la différence n'est pas importante sur le plan statistique

Tableau 78 : RG PTI HP+/PTI HP-

Statut HP	Rémission globale (RG) en effectif			Taux rémission globale (TRG) en %	
	Echec 30j	RG 30j	Total		TRG
HP NEGATIF	14	2	16		12,5% (2/16)
HP POSITIF	28	8	36		22,2% (8/36)
Total	42	10	52		19,2% (10/52)

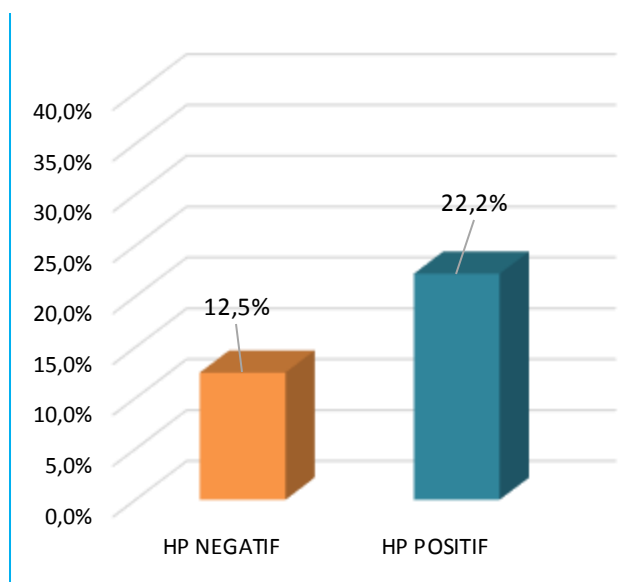


Figure 48 : Taux de RG PTI HP+/PTI HP- à j30

PARTIE PRATIQUE

19.10.3 Taux de rémission globale (TRG) au J60 chez les cas PTI/HP+ par rapport au PTI/HP-

Le tableau suivant montre Les taux de rémission globale des patients traités pour PTI au jour J60, chez les deux groupes de patients, l'un HP positif (N=36) et ayant reçu un traitement éradicateur contre HP, l'autre groupe HP- (N=16) ayant reçu seulement le traitement anti-PTI. Au jour J60 le taux de rémission chez le groupe PTI HP+ est 25,0% (6/16), alors qu'il est de 37,5% chez le groupe PTI HP-. La différence est de 12,5%. Il y a donc moins de rémission dans le groupe traité HP+ que celui HP-.

P=0,508. La différence n'est pas importante sur le plan statistique

Tableau 79 : taux de RG des PTI/HP+ par rapport à ceux des PTI/HP- à j60

Statut HP	Rémission globale (RG) en effectif			Taux rémission globale (TRG) en %
	Echec 60j	RG 60j	Total	TRG
HP NEGATIF	10	6	16	37,5%
HP POSITIF TRT	27	9	36	25,0%
Total	37	15	52	28,8%

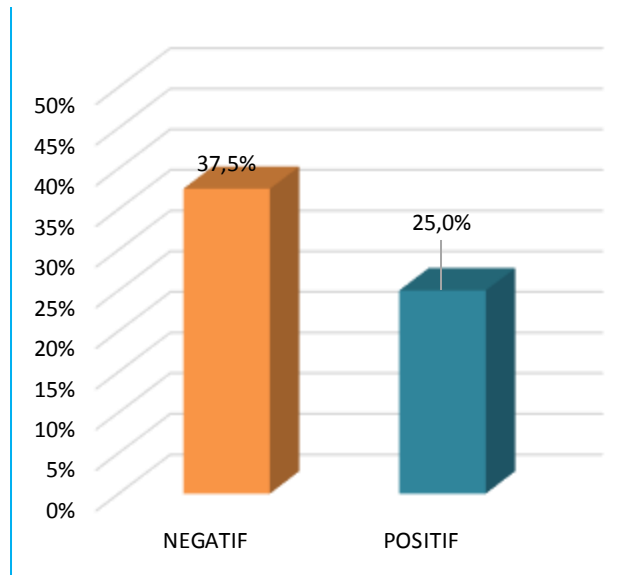


Figure 49 : Taux de RG des PTI/HP+/HP- à j60

PARTIE PRATIQUE

19.10.4 Taux de rémission globale (TRG) au J90 chez les cas PTI/HP+ par rapport au PTI/HP-

Au jour J90 le taux de rémission chez le groupe PTI /HP+ est 36,1% (13/36), alors qu'il est de 43,8% chez le groupe PTI/ HP-. La différence est de 7,6%. Il y a donc moins de rémission dans le groupe traité HP+ que celui HP-. Mais la différence est non significative car **P=0,76**. la différence n'est pas importante sur le plan statistique

Tableau 80 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j90

Statut HP	Rémission globale (RG) en effectif			Taux rémission globale (TRG) en %
	Échec 90j	RG 90j	Total	TRG
HP NEGATIF	9	7	16	43,8%
HP POSITIF T	23	13	36	36,1%
Total	32	20	52	38,5%

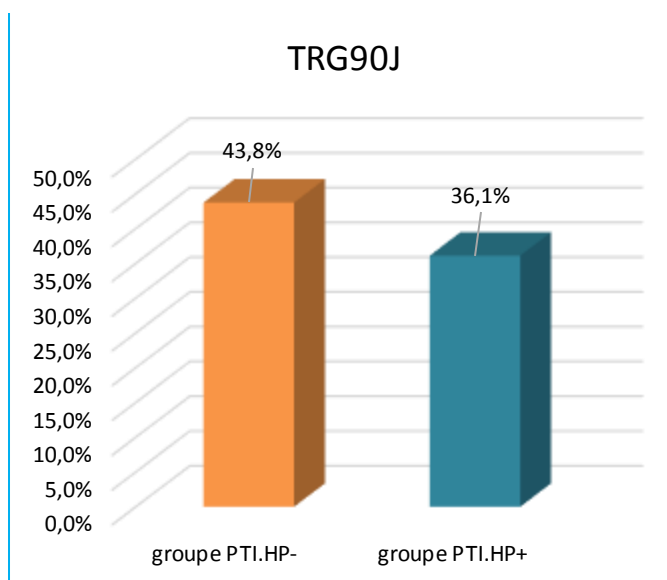


Figure 50 : Taux de RG des PTI HP+/ PTI HP-

PARTIE PRATIQUE

19.10.5 Taux de rémission globale (TRG) au J120 chez les cas PTI_HP+ par rapport au PTI_HP-

Au jour J120 le taux de rémission chez le groupe PTI HP+ est 25,0% (9/36). Il est de même de 25,0% chez le groupe PTI HP-. La différence est de 0,0%. **P=1.**

Tableau 81: Taux de rémission globale (TRG) chez les patients traités pour PTI et HP+ et celle des patients traités pour PTI seulement au 120ème jour

Statut HP	Rémission globale (RG) en effectif			Taux rémission globale (TRG) en %
	Echec 120j	RG 120j	Total	TRG
HP NEGATIF	12	4	16	25,0%
HP POSITIF TRT	27	9	36	25,0%
Total	39	13	52	25,0%

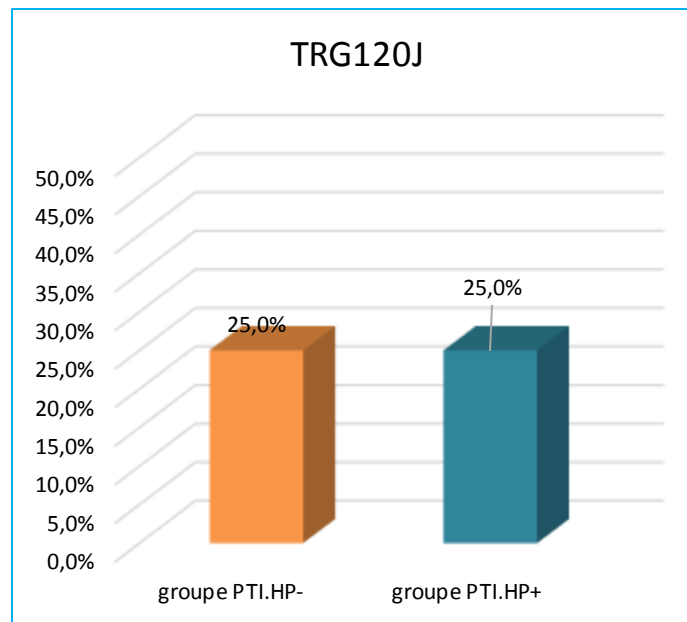


Figure 51 : Taux de RG des PTIHP+7PTI HP- à j120

PARTIE PRATIQUE

19.10.6 Taux de rémission globale (TRG) au J150 chez les cas PTI_HP+ par rapport au PTI_HP-

Au jour J150 le taux de rémission chez le groupe PTI HP+ est 36,1% (13/36), alors qu'il est de 31,3% chez le groupe PTI HP-. La différence est de 6,9%. Il y a donc plus de rémission dans le groupe traité HP+ que celui HP-. Mais la différence est non significative car $P=0,91$. la différence n'est pas importante sur le plan statistique.

Tableau 82 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j150

Statut HP	Rémission globale (RG) en effectif			Taux rémission globale (TRG) en %
	Echec 150j	RG 150j	Total	TRG
HP négatif	11	5	16	31,3%
HP positif	23	13	36	36,1%
Total	34	18	52	34,6%

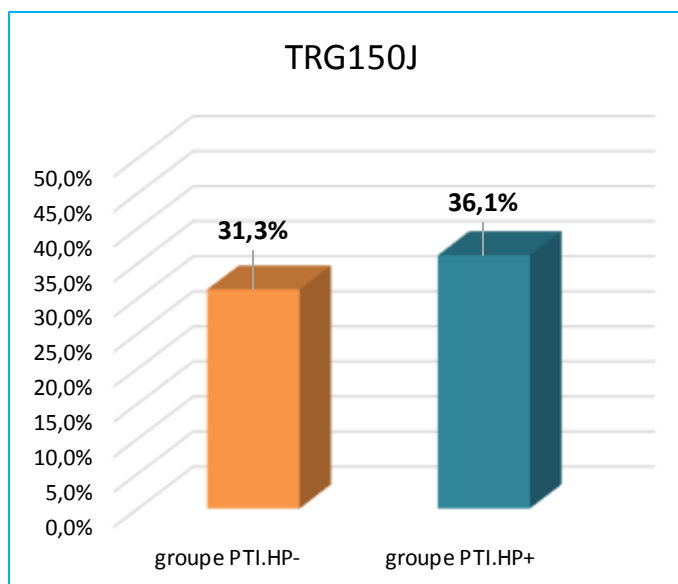


Figure 52 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j 150

PARTIE PRATIQUE

19.10.7 Taux de rémission globale (TRG) au J180 chez les cas PTI_HP+ par rapport au PTI_HP-

Au jour J180 le taux de rémission chez le groupe PTI HP+ est 27,8% (10/36), alors qu'il est de 25,0% chez le groupe PTI HP-. La différence est de 2,8%. Il y a donc plus de rémission dans le groupe traité HP+ que celui HP-. $P=0,95$. la différence n'est pas importante sur le plan statistique.

Tableau 83 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP- à j180

Statut HP	Rémission globale (RG) en effectif			Taux rémission globale (TRG) en %
	Échec 180j	RG 180j	Total	TRG
HP NEGATIF	12	4	16	25,0%
HP POSITIF	26	10	36	27,8%
Total	38	14	52	26,9%

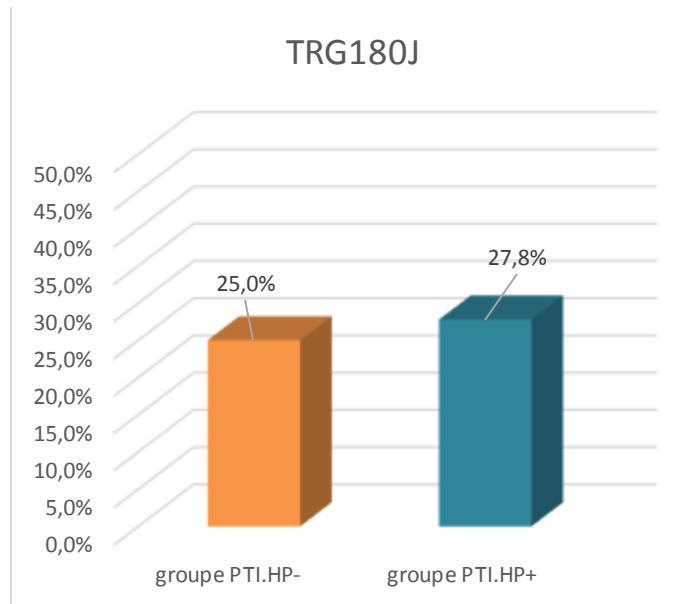


Figure 53 : Taux de RG des PTI HP+/PTI HP-

PARTIE PRATIQUE

19.10.8 Récapitulatif des résultats

Vue d'ensemble du taux de rémission globale chez le groupe PTI-HP+ et PTI-HP-

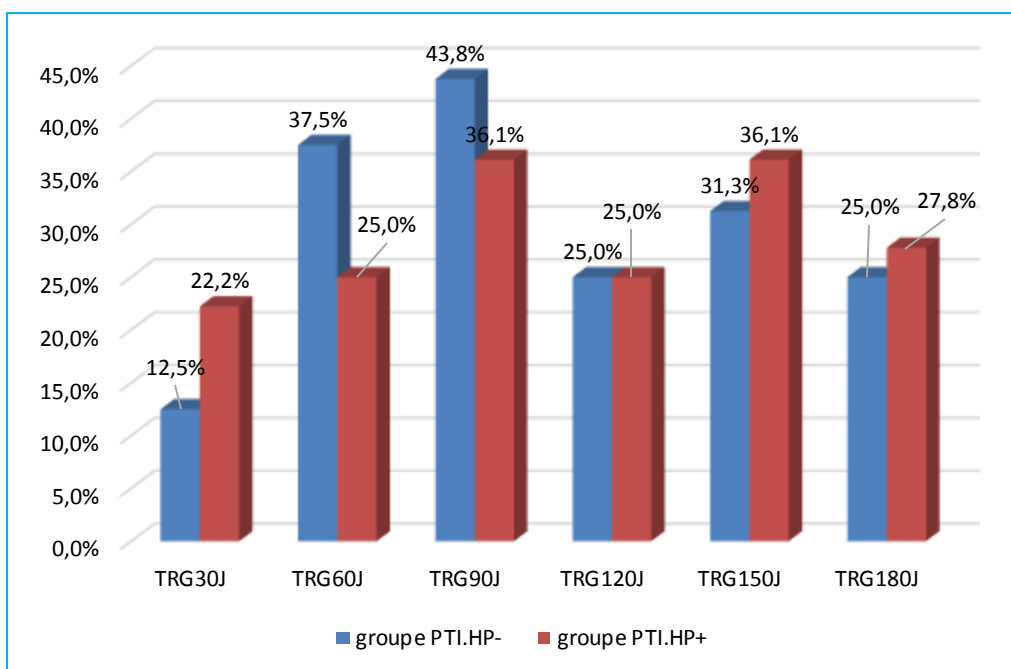


Figure 54 : Récapitulatif de la RG des PTI/HP+/PTI HP-

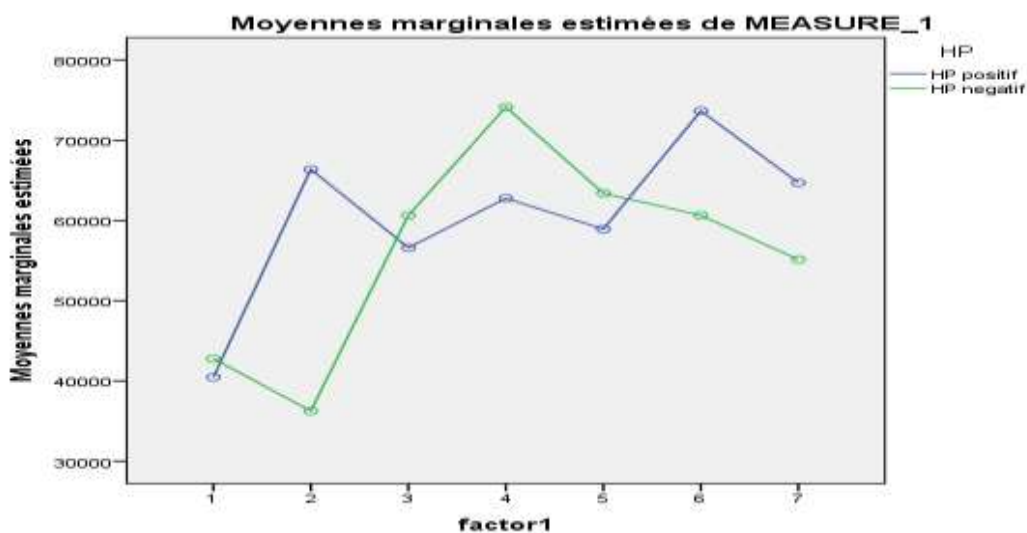


Figure 55 : Taux moyen des plaquettes des PTI HP+/PTI HP- à 1mois, 3mois, 6mois

DISCUSSION

DISCUSSION

20 DISCUSSION

Notre travail s'est consacré à la recherche d'un agent pathogène incriminé dans la genèse du PTI de l'adulte (*Helicobacter pylori*) en l'occurrence qui se trouve dans la muqueuse gastrique.

Peu de publications dans ce domaine ont été réalisées en Algérie [50, 331, 332] de ce fait nous avons tenté par ce travail d'apporter quelques éléments qui pourraient éclaircir l'association entre PTI et HP dans notre contexte.

20.1 Paramètres sociodémographiques

20.1.1 Fréquence de l'infection HP

La fréquence de l'infection à *H. Pylori* chez les patients PTI varie en fonction des zones géographiques, et correspond en général à la prévalence retrouvée dans la population générale [58, 247, 261, 268, 333, 334]

Dans la plupart des pays asiatiques tels que le Japon, l'Iran et la Corée du Sud, la fréquence de *H. pylori* chez les patients atteints de PTI est élevée (50 à 85 %) [23, 261, 276].

Cependant, la fréquence de *H. pylori* chez les patients atteints de PTI dans les pays occidentaux est plus faible (22 % à 30 %) [58, 60, 335].

Certains auteurs ont trouvé que la fréquence de l'infection à HP est moins que celle de la population générale [60].

Contrairement à d'autres qui ont trouvé que la fréquence HP chez les patients PTI est plus élevée : en effet une étude colombienne réalisée entre (1998 et 2006) a montré une fréquence de l'infection très élevée (90.6%) chez les patients atteints de PTI différent significativement de la fréquence chez les témoins (43.8%) [336].

Dans notre étude la fréquence retrouvée est de l'ordre de 70% , taux proche de celui retrouvé dans l'étude de Tayebi K [331] (PTI et *H.pylori* dans la wilaya de Sidi Belabbes) estimée à 78.5% et également proche de la fréquence de l'infection à Hp dans notre population estimée à 66.12% en Algérie selon une étude récente faite par Kasmi sur

DISCUSSION

(Epidemiological Profile of Helicobacter pylori Infection in Patients with Digestive Symptoms in Algeria) [33] et selon des études épidémiologiques menées dans la région d'Oran , dans l'Algérois et dans le sud algérien respectivement chez 400, 800 et 272 donneurs de sang, ont permis de noter que respectivement 78 et 92% et 87% d'entre eux étaient ou avaient été infectés par la bactérie [228, 320].

Tableau 84: Pays à faible fréquence H. Pylori dans le PTI

Auteur	Pays	Année	Nombre patients	Fréquence HP
Michel[60]	Nord Amérique	2004	74	22%
Khellaf [337]	France	2009	49	38.5%
Teawtrakul[294]	Thaïlande	2014	36	36%
Butt [338]	Pakistan	2023	120	35.83%
Dogan [339]	Turquie	2022	119	26.9%
Notre étude	Algérie	2023	52	69,2%

DISCUSSION

Tableau 85: Pays à forte fréquence HP/PTI

Auteur	Pays	Année	Nombre patients	Fréquence %
Jarque [280]	Espagne	2001	56	71%
Sato [260]	Japan	2004	53	74%
Veneri [246]	Italie	2005	52	65%
Tag [43]	Corée	2010	25	92%
Payandeh [277]	Iran	2012	52	67.3%
Barbosa [340]	Brésil	2018	28	78%
Aljarad [341]	Syrie	2018	50	72%%
Notre étude	Algérie	2023	52	69,2%

Tableau 86: Fréquence de l'infection HP/PTI dans les pays du Maghreb

Auteur/Pays	Pays	Année	Nombre patients	Fréquence %
Amrani [342]	Maroc	2010	21	28.5%
Tayebi [331]	Algérie	2018	74	78.5%
Notre étude	Algérie	2023	52	70%

DISCUSSION

20.2 Caractéristiques des patients PTI à H. Pylori positif

20.2.1 Genre

Dans notre série (PTI/HP+) on note une nette prédominance féminine 66.7%, le sexe ratio est de 0.5, sans différence significative avec les patients TI/ HP- (75.7%, sexe ratio de 0.3)

La plupart des séries publiées sur le PTI est Le H. Pylori ont également objectivé une prédominance féminine.

Cette fréquence plus élevée chez les femmes que les chez les hommes est due à la forte prévalence du PTI chez ces dernières.

20.2.2 Âge moyen

Dans notre étude l'âge moyen des patients est similaire dans les deux groupes : PTI /HP+ est de 44.3ans VS 45.3 pour les HP-, pas de différence statistiquement significative.

Par contre dans la tranche d'âge > 60ans les cas de PTI HP+ représente 25%, alors celle des PTI HP- représente 18.8%.

Certaines études ont rapporté que l'âge moyen des PTI HP+ est plus élevé que celui des patients HP- [[60](#), [89](#), [243](#), [251](#), [254](#), [268](#)] mais ceci est logique puisque la prévalence de HP s'accroît avec l'âge dans la population générale.

par rapport à d'autres qui ont rapporté un âge similaire entre les deux groupes [[15](#), [263](#), [335](#), [343](#)].

DISCUSSION

Tableau 87: Age moyen et genre (HP+/HP-) selon certaines études

Auteur/année	Nbre Pts	% pts/HP+	Genre /F	Age moyen
Michel /France 2002[58]	51	29%	HP+ :73%	HP+ :47.8
			HP- :75%	HP- :35.5
Suzuki /Japan 2005[263]	36	69.4%	HP+ :61%	HP+ :57.4
			HP- :66.6%	HP- :56.2
Gan /Malysie 2013[343]	50	22%	HP+ :72.7%	HP+ :50
			HP- :25%	HP- :49
Noonavath /Inde 2014[15]	36	47.2%	HP+ :82.2%	HP+ : 29+-10
			HP- :73.6%	HP- :29+-9.2
Tayebi /Algérie 2018 [331]	74	78.5%	HP+ : 74%	HP+ : 48.9
			HP- :100%	HP- :44.3
Dogan /Turquie 2021[335]	119	26.9%	HP+ :56%	HP+ :32
			HP- :55.1%	HP- :34
Notre étude/Algérie 2023	52	70%	HP+ :67%	HP+ :44.3
			HP- :75%	HP- :45.3

20.2.3 Durée PTI

Dans notre étude La durée moyenne du PTI était de 4.35+-5.19 ans chez les patients PTI/HP+ versus 5.65+-5.79 ans chez les patients PTI/ HP-,

-Le PTI nouvellement diagnostique est retrouvé dans ;19.4% des cas HP+VS 25% des cas HP-

-Le PTI persistant est retrouvé dans 13.9% des cas HP+ Vs 6.3% des cas HP-

-Le PTI chronique est retrouvé dans 68.8% des cas HP+ Vs 66.7% des cas HP-

DISCUSSION

20.2.4 Traitements antérieurs reçus pour le PTI

- Dans notre échantillon 16% des cas PTI/HP+ n'ont reçu aucun traitement préalable pour leur PTI
- 83.4% des patients HP + ont reçus de la corticothérapie (corticodépendante dans 52.8%, corticoresistance dans 30.6% des cas) VS 100% des cas HP-.
- Le Rituximab, immunosuppresseurs, la splénectomie ont été administrés dans 8.3% des cas HP+ chacun.-Les A_RTPO administrés dans 25% des cas HP+

La plupart des études ont été menées sur des PTIC[[15](#), [263](#), [276](#), [343](#), [344](#)] avec notion de prise de Corticoïdes, immunosuppresseurs splénectomie et autres.

Tableau 88: Exemples sur la durée PTI et taux moyen des plaquettes selon certaines études

Auteur Pays Année	Nombre cas	Durée PTI En an	Taux moyen PLQ : G/l	Traitements PTI	
				Corticoïdes	Splénectomie
Suzuki / Japan 2005 257	36	HP+ :5.8 HP- :4.6	HP+ :54.7G/l HP- :48.4G/l	38.5% 50%	NP
Rostami/ Iran 2008 276	129 cas	HP+ :5.3 HP- :4.6	HP+ :58.09G/l HP- :58.68G/l	79.7 74	12.7 8
Gan /Malysie 2013 343	50	HP+ :9.09 HP- :5.83	HP+ :58G/l HP- :52G/l	NP	NP
Noonavath Inde 2014 15	36	HP+ :2.09 HP- :5.3	HP+ :81.58G/l HP- :34.29G/L	NP	NP
Barbosa /Brésil 2018 340	28	HP+ 7.36 HP- :5.16	HP+ 72.93G/L HP- :70.40G/l	33% 50%	26%
Notre etude/Algérie 2023	52	HP+ :4.35 HP- :5.65	HP+ :42.78G/l HP- :40.46G/l	83.4% 100%	8%

DISCUSSION

20.3 Sur le plan clinique

-La symptomatologie hémorragique dans notre échantillon est absente dans 69% des cas HP+ et dans 75% dans le groupe HP-. Le score le plus élevé est retrouvé dans le groupe HP- estimé à 2 selon le score de Khellaf.

-La symptomatologie gastrique (gastrite) est retrouvée dans 12.5% des cas HP+.

-l'anémie est plus présente dans le groupe de PTI HP- représentée par ; le taux d'hémoglobine moyen est de dans le groupe PTI HP-

- **Dans la littérature la symptomatologie hémorragique est variable :**

Dans l'étude faite par Tayebi la symptomatologie hémorragique était présente dans 64.5% des cas [331], dans 58.4% dans une étude japonaise [345], et dans 33% dans une étude marocaine [342].

Beaucoup d'autres études ont été menées sur des patients asymptomatiques [346].

- **Pour les signes de dyspepsie** , ils ont été rapportés par certains travaux : 22% des patients Thaïlandais avaient une gastrite [294], et 50% de cas de gastrite dans une étude en Inde [15], dans une étude italienne faite par Roberto Stasi la dyspepsie était mentionnée dans 51% des cas PTI/HP+ [247].

20.4 Sur le plan biologique

20.4.1 Taux moyen des plaquettes

Dans notre étude Le taux moyen des plaquettes chez les HP négatifs était de 42.78G/l VS 40.46G/L chez les HP positifs. Sans aucune différence significative.

-Plusieurs études ont rapporté que le taux moyen des plaquettes était plus élevé chez les Patients HP+ que chez les patients HP- ([15, 346])

DISCUSSION

20.5 Diagnostic et traitement de l'infection à H. Pylori

Le diagnostic de l'infection comporte deux volets inséparables : l'identification bactérienne à proprement parler et l'identification des lésions endoscopiques et histologiques induites par la bactérie.

On distingue habituellement :

- Les tests non invasifs (sérologie, test respiratoire à l'urée-13C, recherche d'Ag de *H. pylori* dans les selles)
- Et les tests invasifs (biopsies de la muqueuse gastrique par endoscopie à visée anatomopathologique, et bactériologique [cultures de *H. pylori* ou PCR])

Dans notre étude 31(86.1%) des patients ont fait un test respiratoire à l'urée pour le dépistage de l'infection à H. pylori, et 13.9% ont fait une fibroscopie digestive haute.

Toutes les études faites sur le dépistage de l'infection à H. pylori ont eu recours soit au test respiratoire à l'urée, ou une fibroscopie digestive haute avec test à l'uréase, ou bien la recherche de l'Ag HP dans les selles (exemples dans le tableau)

20.6 Sur le volet thérapeutique

Un traitement de base pour l'éradication de H. Pylori continu d'inclure une triple association d'amoxicilline, de clarithromycine et un inhibiteur de la pompe à protons , et les dernières directives de Maastricht recommandent une durée de traitement de 14 jours [215].

Beaucoup d'études ont administré le même type de trithérapie (IPP, amoxicilline, clarithromycine) cependant la durée du traitement a varié entre une semaine et deux semaines avec un taux d'échec variable.

Dans notre étude, on a administré la trithérapie (OAM 14 jours) chez 06 patients, la quadrithérapie concomitante chez 30 patients.

22% patients ont nécessité le recours au traitement de deuxième ligne, (quadrithérapie bismuthée ou quadrithérapie concomitante.)

DISCUSSION

Dans l'étude algérienne faite par Tayebi [331] sur Le PTI et H. Pylori : plusieurs schémas d'éradication ont été administré (trithérapie de 14j chez 56 patients, un traitement séquentiel chez 09 patients, et une quadrithérapie dans 04 cas) avec un taux d'échec à la première ligne de l'ordre de 21.4%.

Le taux d'échec à la première ligne du traitement (PTI/ HP) était de 22% dans une étude faite au Japan [329] (IPP AC 07j), dans 28% des cas dans l'étude Espagnole (21) (OAC 7-10j), dans 10% des cas dans une étude Colombienne[336] et dans 6.7% des cas dans une étude faite en Amérique du nord [281]

Dans une étude algérienne faite sur l'évaluation des différents protocoles d'éradication de H. Pylori publiée en 2010, un taux de résistance à la trithérapie était de 19% [320].

L'étude de Rafea sur **prévalence, antibiotic resistance, and MLST typing of Helicobacter pylori in Algiers, Algeria** [347] rapporte qu'une résistance primaire à la clarithromycine chez l'adulte est de 22%, et que la résistance primaire et secondaire au métronidazole est de 42% et 78% respectivement.

DISCUSSION

Tableau 89: Moyens DC et traitement de l'infection à HP selon certaines études

Étude	Pays	N	Test DC	Traitement
Jackson 2008[348]	Canada	22	Dépistage de L'Ag dans les selles	Clarithromycine500mg Amoxicilline100mg Lansoprazole 30mg(x2/j) Pendant 07j
Sivapathasingam 2008[349]	Australie	16	Test respiratoire à l'urée	Clarithromycine500mg Amoxicilline1000mg Esomeprazole20mgx2/j Pendant 07 j
Tag 2010[43]	Corée	25	Test respiratoire à l'urée AC sériques Biopsies endoscopiques	Clarithromycine500mg Amoxicilline1000mg Inhibiteur de la pompe à proton 40mgx2/j Pendant1-2 semaines
KiKuchi 2011[273]	Japan	19	Ag dans les selles	Clarithromycine250mgx3/j Amoxicilline1000mgx2/j Inhibiteur de la pompe à proton 20-40mgx2/j Pendant1 semaine
Payandeh 2013[330]	Iran	92	Test respiratoire à l'urée AC sériques	Clarithromycine500mg Amoxicilline1000mg Inhibiteur de la pompe à proton Pendant 2 semaines
Sheema 2017[350]	Pakistan	85	Ag dans les selles	Clarithromycine500mg Amoxicilline1000mg Inhibiteur de la pompe à proton Pendant 2 semaines
O'Neil 2019[17]	Etats unis	82	Test respiratoire à l'urée AC sériques Biopsies endoscopiques Ag dans les selles	Oméprazole 20mg Clarithromycine 500mg Amoxicilline1000mg Tous deux fois /j pendant 14 j
Tayebi 2018[331]	Algérie	74	Test respiratoire à l'urée AC sériques Biopsies endoscopiques	Trithérapie 7-10j OAMC séquentiels OAMC concomitant 14j
Notre etude 2023	Algérie	52	Test respiratoire à l'urée Biopsies endoscopiques	OAM OAC OAMC Pendant 14 j

DISCUSSION

20.7 L'impact de l'éradication de HP sur l'évolution du PTI

La réponse au traitement d'éradication d'H. Pylori dans le PTI est variable dans le monde, les meilleurs réponses ont été rapportés par des études faites au Japon [268, 273, 329], Italie [11, 245, 248], Iran [276, 277], Syrie [346], Pakistan [343, 351], Turquie [339], Colombie [336], , avec des réponses globales (50 -100%,) alors que d'autres études menées aux Etats-Unis [281] , Canada [279], Espagne [280], France [337], ont rapporté des taux de réponse beaucoup plus faibles. La raison de cette variabilité entre les pays demeure incertaine, elle peut provenir des différences dans les souches d'H. Pylori prévalent selon la zone géographique.

Toutes les études, ont administré un type similaire de trithérapie pour éradiquer la bactérie (amoxicilline, clarithromycine, inhibiteurs de la pompe à protons) durant 1-2 semaines avec un délai de suivi d'au moins 06mois (06mois-08ans). D'autre part, il est clair que l'amélioration de la numération plaquettaire est directement associée à l'éradication de H. Pylori, en effet les patients PTI à H.pylori négatif traités par la même trithérapie selon certaines études n'ont pas amélioré leur taux de plaquettes.[345, 348, 352-355], suggérant ainsi que la réponse plaquettaire résulte de l'éradication de H, pylori plutôt que d'autres mécanismes indépendants de la bactérie.

Diverses études ont rapporté des critères de réponse variables ; en termes de réponse complète, partielle et d'absence de réponse (Voir chapitre critères de réponse au traitement d'éradication d'H. Pylori chez les patients PTI /HP+). Dans notre étude nos patients étaient suivis pendant six mois avec un monitoring plaquettaire chaque mois ;On a appliqué les critères de réponse de L'IWG (2009) [1] : le taux de réponse globale était de 27.8% avec un taux de RC de 25% et un taux de RP 2.8% , les NR 72.2%.

Malgré la forte fréquence de l'infection à H. Pylori parmi nos patients estimée à 70% nos résultats sont considérés modérés (27,8% de RG) ceci est probablement à plusieurs facteurs (prédominance des formes chroniques dans notre échantillon, prédominance des cas de PTI corticodépendant et corticorésistants) néanmoins l'identification des souches d'Helicobacter pylori dans notre population ainsi que l'isolement des AC anti HP serait d'une importance cruciale pour une meilleure explication des résultats. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par l'étude du Dr Tayebi [331] sur PTI et HP dans la Wilaya de Sidi Belabbès

DISCUSSION

(Algérie) (RG :33.3%) et ceux rapportés par une étude tunisienne présentée par Le Dr Fakhfakh lors du congrès maghrébin 2017 (RG :30%) [356]. Également une étude canadienne rapportée par Jackson et al publiée en 2008 [279] a rapporté des taux similaires aux notre (RG :27%).deux études réalisées en Brésille retrouvant des taux de réponse de 30.8%[340] et 28.8%[357] ,

Tableau 90: Pays bon répondeurs au traitement d'éradication

Auteur	Pays	Année	Échantillon	% HP+ RG	RC	RP	Suivi
Gasbarrini /	Italie	1998 [11]	18	11PTS 61% 8/8 100%	NP	NP	04mois
Veneri	Italie	2005 [297]	52	65% 56.2%	25%	31.2%	24 mois
Campuzano- Maya	Colombie	2007 [336]	32	90.6% 80.8%	78.9	3.8	12 mois
Kodama	Japan	2007 [268]	116	58% 61.4%	18.1%	43.2%	12 mois
Sivapathasingam	Australie	2008 [349]	16	56% 55%	33%	11%	15 mois
Rostami	Iran	2008[276]	142	61% 48%	21%	27%	48sem
Tag	Corée	2010 [43]	25	92% 68	44		57 mois
Payandeh	Iran	2012 [277]	52	67.3 57.7	57.7	0	06 mois
Sheema	Pakistan	2017 [350]	85	47 84.4	55.8	29.4	06mois
O'Neil	USA	2019 [17]	82	47 53.3	40	13.3	NP
ALdjarad	Syrie	2018 [346]	50	72% 57.7	27.7	50	06mois
Dogan	Turquie	2022 [339]	119	26.9 92.4	73.6	18.8	NP

DISCUSSION

Tableau 91: Pays à faible réponse au traitement d'éradication

Auteur	Pays	Année	Échantillon	%HP+	RG	RC	RP	Suivi
JARQUE	Espagne	2001 [280]	56	71%	13	NP	NP	03mois
Michel	Amérique du nord	2004 [60]	74	22	7.1	NP	NP	12mois
Jakson	Canada	2008 [279]	22	18.1%	27	18	9	48mois
Khellaf	France	2009 [337]	49	38.7	NR	NR	NR	02mois
Estrada Gomez	Mexique	2007 [282]	23	60%	3/23	3/23		150-210j

Tableau 92: Réponse au traitement d'éradication dans les pays du Maghreb

Auteur	Pays	Année	Échantillon	%HP+	RG	RC	RP	Délai de suivi
Amrani	Maroc	2010 [342]	21	28.5	83.3	83.3	00	02mois
Fakhfakh	Tunisie	2017 [356]	20	59%	31	00	31	NP
Tayebi	Algérie	2018 [331]	74	78.5%	33.3	17.75	15.55	06mois
Notre étude	Algérie	2023	52	70%	27.8	25	2.8	06mois

DISCUSSION

20.8 Caractéristiques des patients PTI répondeurs au traitement d'éradication d'HP

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme influençant la réponse au traitement d'éradication de H. pylori chez les patients atteints de PTI (voir chapitre facteurs déterminant la réponse plaquettaire à un traitement d'éradication de HP).

Notre étude a concerné 52 patients PTI dont 36 avaient une infection à HP, la réponse au traitement d'éradication était avec succès chez 27.8% et 72.2% de non réponse.

Les facteurs de bonne réponse dans notre étude et leur comparaison avec ceux de la littérature

20.8.1 Age des patients

Le taux de rémission est plus grand chez nos patients âgés de plus de 50 ans que chez ceux âgés de moins de 50 ans. La chance d'obtenir une rémission globale est 3,7 fois supérieure chez les patients âgés de plus de 50 ans .

Certaines études ont rapportés qu'un âge <à 50 ans est corrélé à une meilleure réponse [247].; d'autres par contre ont rapportés qu'un âge au-delà de 50 ans représente un facteur de bonne réponse ; Ando et al [258].

Autres études n'ont pas révélé de corrélation entre l'âge des patients et la réponse au traitement [15, 268, 276, 340]

20.8.2 Durée de PTI

Nous n'avons pas trouvé une corrélation entre la rémission globale et la durée courte du PTI, ceci est du très probablement au faible échantillonnage des PTI nouvellement diagnostiques et les PTI persistant dans notre étude.

Certaines études ont rapporté une corrélation entre la courte durée du PTI et la bonne réponse au traitement d'éradication de HP [247, 268, 329] par rapport à d'autres qui n'ont pas objective d'association. [262, 277].

Dans l'étude faite par Tayebi K (Sidi Bel Abbes/Algérie) la majorité des patients étaient nouvellement diagnostiques ou ayant un PTI persistant, mais la réponse au traitement d'éradication D'H. Pylori était modérée de l'ordre de 33% [331].

DISCUSSION

L'étude marocaine rapportée par Amrani et AL [342] était réalisée sur des patients dont le délai moyen d'évolution de leur PTI était de 07 mois (une semaine à 03 ans), la réponse plaquettaire était de 80% mais le délais de suivi rapporté était très court de 02 mois.

L'étude Tunisienne rapportée par Fakhfakh lors du congrès maghrébin était faite sur des cas de PTI chronique et la réponse était modérée de 30% [356].

Dans l'étude française de Khellaf [337], le PTI évoluait en moyenne depuis 4 ans (2 mois à 16 ans), et l'éradication de la bactérie n'avait pas eu effet sur l'évolution de l'ITP, mais également le délai de suivi des patients était très court pour en conclure ou non à une corrélation.

D'autres études ont été menées sur des PTI chroniques, mais la réponse au traitement d'éradication de HP était très favorable [43].

20.8.3 Traitements antérieurs du PTI

Nos meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients n'ayant reçu aucun traitement pour leur PTI (patients naïfs) en effet ils ont eu une rémission 25 fois plus par rapport à ceux déjà traités ($p=0.02$), de même l'étude faite par Tayebi [331] rapporte les mêmes résultats,

A l'échelle mondiale beaucoup d'études ont rapporté que les patients PTI qui ont une histoire de cortico-dépendance ou cortico-résistance ont peu de chance de répondre au traitement d'éradication [254, 260, 270]

20.8.4 Sur le plan clinique

-Les patients atteints de gastrite ont eu un taux de rémission 5 fois supérieur à celui des patients indemnes

-La rémission est 02 fois plus élevée chez les patients atteints d'affections systémiques et d'allergie que les non atteints

20.8.5 Taux de plaquettes initial

-dans notre étude Les patients ayant un taux de plaquettes initial moins de 30G/l ont eu une faible rémission (9.2%) ; plus le taux de plaquettes initial est élevé plus le taux de rémission est élevé.

DISCUSSION

-Les patients qui ont une thrombopénie initiale modérée (>30G/l) ont plus de chance d'acquérir plus de rémission (RR est de 5,1) $p=0.04$.

-Toutes les études s'accordent qu'un taux de plaquettes modéré >à 30G/l est corrélé à une meilleure réponse au traitement d'éradication ; Une revue systématique de la littérature de Stasi [14] impliquant 1555 patients dont 696 à HP positive, a révélé que chez 222 patients ayant une thrombopénie sévère<à 30G/l le taux de réponse complète était de 20,1%, et une réponse globale dans 35,2%.

Une étude iranienne faite par Pyandeh et al en 2013 [330] confirme ces données.

-L'étude faite par Tayebi [331]rapporte que les meilleurs résultats ont été obtenu chez les patients qui avaient un taux de plaquettes > à 30 G/l au moment de l'inclusion

20.8.6 Recherche d'AC anti Cag A et typage HLA

Nous ne nous disposons pas de laboratoires de recherche spécialisés dans notre région pour réaliser ces analyses.

Une étude italienne a montré que les patients atteints de PTI présentant des anticorps anti-Cag A étaient plus susceptibles de répondre au traitement d'éradication que les patients sans ces anticorps [249, 254]. Une étude portant sur **Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori et typage moléculaire des souches isolées à Alger (Algérie)** [358] a rapporté que 46% des échantillons analysés ont un statut Cag PAI positif, et que l'analyse phylogénétique par MLST (multilocus sequence typing) des 49 souches issues de 44 patients a révèle la présence de 2 haplotypes .HP Europe et HP NE Africa avec prédominance de l'haplotype HP Europe (40 souches).

Dans les pays du pourtour méditerranéen la fréquence du statut Cag A est similaire, elle est de l'ordre de 46% et 44% selon deux études algériennes sur le H.pylori [347, 359], elle est de 42,3% au Maroc [360] , de 61,6% en Tunisie [361] et de 47,7% en Espagne [362]

La distribution du cag PAI varie selon les populations de *H. pylori*, étant très fréquente dans les souches hpAfrica1, hpEastAsia et hpAsia2, mais absente ou variable dans d'autres populations bactériennes [363]. De plus, les variants de CagA diffèrent selon l'origine géographique des souches, avec une virulence accrue des souches d'Asie de l'Est,

DISCUSSION

caractérisées par des motifs de phosphorylation spécifiques et plus nombreux, responsables d'une activation cellulaire et immunitaire plus intense [364] .

Cette virulence accrue des souches est-asiatiques est associée à une incidence plus élevée de pathologies gastriques sévères, notamment le cancer gastrique,[365] et pourrait également expliquer les taux plus élevés de réponse hématologique au traitement d'éradication de *H. pylori* observés chez les patients atteints de PTI dans ces régions . À l'inverse, les souches occidentales, porteuses de variants de CagA moins virulents ou de formes hybrides, semblent induire une stimulation immunitaire plus modérée, ce qui pourrait limiter l'impact de l'éradication bactérienne sur l'évolution du PTI [366].

En Algérie Selon les deux études suscitées les génotypes de HP retrouvés sont les moins virulents ce qui peut expliquer le faible taux de pathologie sévères notamment le cancer gastrique en Algérie par rapport aux taux de prévalence assez élevé de l'infection à *H. pylori*. . [346, 363]ce qui peut probablement expliquer le faible taux de réponse dans notre série de patients PTI à l'éradication de HP.

Les facteurs liés à l'hôte représentent une autre dimension critique souvent sous-estimée. La présence de l'haplotype HLA-DQB1 * 03, ainsi que des polymorphismes nucléotidiques uniques spécifiques dans les gènes codant pour le facteur de nécrose tumoral B et un récepteur Fcγ inhibiteur IIB, ont été associés à des réponses différentes au traitement [270, 272, 297].

Ainsi, la variabilité internationale de la réponse du PTI à l'éradication de *H. pylori* semble résulter d'une interaction complexe entre la diversité génétique des souches bactériennes et le profil immunogénétique des patients, soulignant la nécessité de futures études intégratives prenant en compte à la fois le pathogène et l'hôte.

DISCUSSION

Tableau 93 : Facteurs prédictifs de bonne réponse selon certaines études

Étude	Nombre de cas d'éradication bactérienne	Caractéristiques prédictives de la réponse	Caractéristiques non prédictives de la réponse
Ando (2003)[254]	27	Aucun traitement préalable par corticostéroïdes	Sexe, âge, durée du PTI, numération plaquettaire initiale, prétraitement anti-H. pylori et des taux de PAIgG
Sato (2004)[260]	25	Pas de traitement concomitant par corticostéroïdes	Sexe, âge, durée du PTI, numération plaquettaire de base, splénectomie antérieure
Ando (2004)[258]	15	Age > 60ans au dc	Aucun
Veneri (2005)[297]	32	Allèle HLA-DQB1*03	Aucun
Inaba (2005)[262]	25	Aucun	Sexe, âge, durée du PTI, numération plaquettaire initiale, taux de PAIgG, traitement antérieur du PTI, antécédents de splénectomie
Stasi et al (2005)[247]	52	Âge < 65 ans, numération plaquettaire de base plus élevée, durée du PTI plus courte, aucun traitement antérieur pour le PTI	Sexe, taux de PAIgG
Fujimura (2005)[261]	161	Durée du PTI plus courte	Sexe, âge, numération plaquettaire de base, traitement du PTI avant éradication
Suzuki (2005)[263]	22	Aucun	Sexe, âge, durée du PTI, traitement antérieur par corticostéroïdes
Suvajdzic' (2006)[251]	23	Aucun	Traitement antérieur par corticostéroïdes, réponse aux corticostéroïdes
Asahi (2006)[265]	26	Aucun	Anticorps anti-nucléaires
Kodama (2007)[268]	4	Durée courte du PTI	Sexe, âge, numération plaquettaire de base, trt médicamenteux avant éradication, splénectomie, taux sériques de gastrine, de pepsinogène et d'anticorps anti-CagA
Satake (2007)[267]	23	Numération plaquettaire de base plus faible	Sexe, âge, traitement du PTI avant éradication, antécédents de gastrite
Emilia (2007)[248]	34	Aucun	Sexe, âge, durée PTI, traitement PTI
Tayebi 2018	47	, courte durée PTI, taux de plaquette > 30 G/L, aucun traitement antérieur pour PTI	Sexe, comorbidités
Butt 2023[338]	43	Aucun	Age, sexe, durée PTI, comorbidités
Notre etude 2023	36	Age >50ans , taux plaquette >30G/l Antécédents d'une gastrite, aucun traitement antérieur pour PTI	Sexe, durée PTI, comorbidités

DISCUSSION

20.9 L'impact de l'éradication de *Helicobacter pylori* sur l'évolution du PTI chez les patients HP +VS patients HP-

Les résultats de notre étude montrent qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative du taux de rémission globale entre les patients PTI/HP+ traités par éradication du HP et les patients PTI/HP- traités par un traitement conventionnel du PTI durant la période de suivi de j30 à j 180.

Les études évaluant l'impact de l'éradication du HP dans le PTI présentent des résultats hétérogènes, en grande partie en raison de différences méthodologiques.

Certaines [341] ont comparé des patients PTI HP positifs traités par éradication à des patients HP positifs non traités, mettant en évidence une amélioration du compte plaquettaire chez un sous-groupe de patients après éradication. Ces résultats suggèrent un rôle physiopathologique potentiel du HP dans la genèse ou l'entretien du PTI chez certains individus.

D'autres études [15], dont la nôtre, ont comparé l'évolution de patients PTI HP positifs traités par éradication à celle de patients PTI HP négatifs recevant uniquement le traitement conventionnel. Ce type de comparaison permet d'évaluer l'impact pronostique global de l'éradication du HP dans une population réelle, mais ne permet pas d'isoler complètement l'effet causal spécifique de l'éradication.

L'amélioration précoce observée chez certains patients HP positifs peut s'expliquer par une diminution de la stimulation immunitaire liée à l'infection chronique, notamment par la réduction du mimétisme moléculaire entre certains antigènes de *Helicobacter pylori* (tels que CagA) et les glycoprotéines plaquettaires. Toutefois, l'absence de maintien de cette réponse dans le temps suggère que les mécanismes auto-immuns intrinsèques du PTI persistent indépendamment de l'éradication bactérienne

DISCUSSION

Les limites de notre étude :

- Le nombre réduit des patients
- Un suivi à long terme afin de déceler les rechutes.
- Difficultés à l'accès aux tests diagnostiques : test respiratoire trop cher, la fibroscopie digestive est contraignante, la recherche de l'AG HP dans les selles n'est pas pratiquée dans nos structures hospitalières.

CONCLUSION

CONCLUSION

CONCLUSION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) demeure une pathologie hématologique complexe, exposant les patients à un risque hémorragique potentiellement grave, en particulier dans les formes sévères, et a une altération de la qualité de vie.

Bien que la physiopathologie exacte du PTI reste complexe, des éléments épidémiologiques et expérimentaux suggèrent l'implication de certains agents infectieux dans le déclenchement ou l'entretien de la maladie, parmi ceux-ci *Helicobacter pylori*, une bactérie Gram-négative colonisant la muqueuse gastrique a suscité un intérêt croissant depuis la fin des années 1990.

Des études cliniques et méta-analyses ont mis en évidence un lien entre l'infection à *H. Pylori* et le PTI, suggérant que l'éradication de la bactérie pourrait améliorer la numération plaquettaire chez certains patients.

Cependant, l'efficacité du traitement d'éradication présente une forte variabilité géographique, avec des taux de réponse plus élevés rapportés en Asie de l'Est et dans certains pays méditerranéens qu'en Europe du Nord ou en Amérique du Nord.

Cette hétérogénéité suggère l'implication conjointe de la diversité génétique des souches de *H. pylori*, de leurs facteurs de virulence, et du terrain immunogénétique des patients, ainsi que de la sévérité initiale de la maladie.

Notre étude a permis de mettre en évidence une association cliniquement pertinente entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'évolution du PTI.

L'éradication de la bactérie a été associée à une amélioration significative et progressive du taux de plaquettes chez un sous-groupe de patients, définis comme répondeurs, contrastant avec l'absence d'amélioration chez les non répondeurs.

L'analyse des facteurs associés à la réponse a montré que l'âge supérieur à 50 ans, un taux de plaquettes initial > 30 G/L, aucun traitement au préalable du PTI ainsi que la présence d'une gastrite étaient significativement associés à une meilleure réponse à l'éradication de

CONCLUSION

HP. En revanche la durée du PTI n'était pas associée à la réponse indiquant que le bénéfice potentiel de l'éradication peut être observé indépendamment de l'ancienneté de la maladie.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un rôle pathogène de *H. pylori* dans un sous-groupe de patients atteints de PTI, probablement via des mécanismes immunologiques, et confirment l'intérêt du dépistage systématique de *H. pylori* chez certains patients. L'éradication lorsqu'elle est indiquée apparaît comme une option thérapeutique simple, peu invasive.

La cohérence de nos résultats avec ceux de la littérature renforce leur pertinence clinique et justifie la poursuite d'études prospectives à plus grande échelle afin de mieux identifier les profils des patients susceptibles de bénéficier le plus de l'éradication de *H. Pylori*.

RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATIONS

Notre pays étant à forte prévalence HP, l'intégration raisonnée du dépistage et de l'éradication de *H. pylori* dans la prise en charge du PTI apparaît particulièrement pertinente, en particulier dans les formes nouvellement diagnostiquées, non sévères ou avant l'instauration de traitements immunosuppresseurs prolongés.

Le diagnostic doit privilégier les tests non invasifs validés (test respiratoire à l'urée marquée ou la recherche de l'Ag HP dans les selles) , la biopsie gastrique avec test à l'uréase peut être réalisée si le taux de plaquettes est > à 50G/l .

Une fois l'infection prouvée et selon le score hémorragique, si score 0 ou 1 préconiser le traitement éradicateur en premier la quadrithérapie concomitante.

Si le score hémorragique > 3 instaurer une corticothérapie associée à un traitement éradicateur.

Enfin, des études nationales multicentriques sont nécessaires afin de mieux caractériser la prévalence des souches de *H. pylori* en Algérie, leurs profils de virulence, les résistances antibiotiques et leur impact réel sur l'évolution du PTI. Une telle approche permettrait d'optimiser les stratégies diagnostiques et thérapeutiques et de développer, à terme, des recommandations nationales adaptées au contexte épidémiologique algérien

ANNEXES

1- Fiche de recueil des données

NOM : Prénom : Age :

Sexe : F H Origine : Profession :

Antécédents: -prise médicamenteuse: oui non

- Si oui quels médicaments :

- Maladies associées :

- Date diagnostique du PTI : Le

- Traitements utilisés pour le PTI :

- corticothérapie - Rituximab - Splénectomie Immunosuppresseurs AR-TPO

- Autres

- Examen clinique actuel : établir le score hémorragique

-FNS: GB Hb Pttes

-Frottis sanguin.

-Bilan d'hémostase ; TP, TCA, Fibrinogène

-Médullogramme

-Test de combs direct

-Bilan biochimique : glycémie urée creat TGO TGP PAL Bil T/BilD LDH

- électrophorèse des protéines

- bilan immunologique : Ac antinucléaires Ac antiphospholipides AC anticardiolipines,

- TSH, T3,T4

--sérologies virales : HBV HBC HIV

-échographie abdominale :

-diagnostic de l'infection Hp : - test respiratoire a l'urée - fibroscopie digestive haute

-Traitement de l'éradication HP: - Trithérapie -quadrithérapie concomitante _quadrithérapie bismuthée :

-Evaluation du traitement :

-FNS : j1 j30 j60 j90 j120 j150 j180

-Contrôle de l'éradication HP: un mois après la fin du traitement d'éradication. :j60.

2- Fiche de consentement éclairé

Je soussigné(e) _____, certifie avoir été informé(e) clairement et en détail de l'étude sur l'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

J'accepte volontairement de participer à cette étude, en sachant que je peux me retirer à tout moment sans justification.

Fait à _____, le ____ / ____ / _____

Signature du patient : _____

Signature du médecin investigateur : _____

نموذج الموافقة المستنيرة :

أنا الموقع/ة أدناه _____ ، أقر بأنني قد تم إعلامي بوضوح وتفصيل

لدى المرضى المصابين بفرطيه نقصية المناعة *Helicobacter pylori* المتعلقة بعدوى بالدراسة

أوافق طواعية على المشاركة في هذه الدراسة، مع العلم أنه يمكنني الانسحاب في أي وقت دون تبرير

تم في: _____ ، _____ / _____ / _____

توقيع المريض: _____

توقيع الطبيب الباحث: _____

ANNEXES

3-Score hémorragique de Khellaf

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

ANNEXES

4-Score hémorragique de Buchanan

Syndrome hémorragique	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
Cutané	-	Rares pétéchie ou ecchymoses	Pétéchie ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchie ou ecchymoses	Pétéchie et ecchymoses extensives	-
Épistaxis	-	Sang dans une seule narine	Durée ≤ 15 minutes	Durée > 15 minutes	Répétées	-
Buccal	-	Pétéchie du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	-
Global	-	Quelques lésions cutanées mais pas des muqueuses	Lésions cutanées modérées à sévères mais pas des muqueuses	Saignement des muqueuses ne nécessitant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

ANNEXES

5- liste des patients

NOM/ prenom	AGE	SEXE	ORIGINE
A F	47	F	CNE
B I	22	F	CNE
B K	22	F	CNE
B B	57	M	SKIKDA
C W	38	F	CNE
R A	58	F	CNE
T S	35	M	SOUK AHRAS
A H	39	F	CNE
A F	86	F	CNE
A H	39	F	MILA
A A	62	M	CNE
B A	47	M	CNE
B F	33	F	CNE
B W	20	F	CNE
B A	34	M	CNE
B D	28	F	CNE
C R	67	F	CNE
C C	25	F	CNE
D R	59	F	CNE
K F	50	F	CNE
K N	38	F	CNE
M A	63	M	CNE
N L	60	F	CNE
R L	30	F	CNE
S R	47	F	CNE
S M	65	F	BATNA
A S	43	F	OEB
B R	60	M	CNE
B S	58	M	CNE
B S	60	F	CNE
D F	35	F	CNE
F W	56	F	CNE
H S	65	F	CNE
N D	53	F	CNE
S S	23	M	CNE
Z N	42	M	JIJEL
B S	34	F	CNE
B F	21	F	CNE
B S	47	M	MILA
B F	21	F	CNE
B A	72	F	CNE
C G	60	F	CNE
D J L	55	M	SOUK AHRAS
M S	26	M	CNE
A O	20	F	SOUK AHRAS

ANNEXES

A M	22	F	OEB
B S	48	F	OEB
G B	40	M	CNE
H K	57	F	Khenchela
H I	26	F	CNE
R A	73	M	CNE
B S	33	M	JJEL

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N *et al*: **Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group**. *Blood* 2009, **113**(11):2386-2393.
2. Haute Autorité de Santé (HAS): **Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte**. In: *Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)*. 2009.
3. Liebman HA, Stasi R: **Secondary immune thrombocytopenic purpura**. *Current opinion in hematology* 2007, **14**(5):557-573.
4. Suerbaum S, Michetti P: **Helicobacter pylori infection**. *New England Journal of Medicine* 2002, **347**(15):1175-1186.
5. Herrera V, Parsonnet J: **Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma**. *Clinical Microbiology and Infection* 2009, **15**(11):971-976.
6. de Korwin JD: **Helicobacter pylori : quand rechercher une infection et la traiter chez l'adulte ?** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(7):482-491.
7. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M: **Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review**. *World journal of gastroenterology* 2018, **24**(29):3204.
8. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A: **Helicobacter pylori infection and extragastric diseases in 2017**. *Helicobacter* 2017, **22**:e12411.
9. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, Dallio M, Federico A, Romano M: **Extra-gastric manifestations of Helicobacter pylori infection**. *Journal of Clinical Medicine* 2020, **9**(12):3887.
10. Gosavi S, Krishnan G, Kumar V, Nityandila CA, Rao AA, Singh S, Shastry BAK: **Helicobacter pylori-Associated Immune Thrombocytopenia: Diagnostic and Therapeutic Approach**. *Annals of African Medicine* 2024, **23**(3):248-254.
11. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G: **Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori**. *The Lancet* 1998, **352**(9131):878.
12. Sayan O, Akyol Erikci A, Ozturk A: **The Efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura--the first study in Turkey**. *Acta Haematol* 2006, **116**(2):146-149.
13. Stasi R, Provan D: **Helicobacter pylori and Chronic ITP**. *ASH Education Program Book* 2008, **2008**(1):206-211.
14. Stasi R, Sarpawari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB: **Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009, **113**(6):1231-1240.
15. Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V: **Helicobacter pylori eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura**. *World J Gastroenterol* 2014, **20**(22):6918-6923.
16. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG: **Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography**. *Helicobacter* 2015, **20**(4):239-251.

BIBLIOGRAPHIE

17. O'Neill CM, Weitz IC, O'Connell C, Liebman HA: **Ethnic and racial difference in Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenia treated at a major urban medical center.** *Platelets* 2019, **30**(3):413-417.
18. Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C: **Helicobacter pylori and extragastric diseases.** *Helicobacter* 2019, **24**:e12636.
19. Campuzano-Maya G: **Hematologic manifestations of Helicobacter pylori infection.** *World J Gastroenterol* 2014, **20**(36):12818-12838.
20. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B: **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2010, **115**(2):168-186.
21. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J: **Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.** *Blood advances* 2019, **3**(22):3780-3817.
22. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH: **Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials.** *Gastroenterol Res Pract* 2018, **9**(6090878).
23. Lee A, Hong J, Chung H, Koh Y, Cho SJ, Byun JM, Kim SG, Kim I: **Helicobacter pylori eradication affects platelet count recovery in immune thrombocytopenia.** *Sci Rep* 2020, **10**(1):020-66460.
24. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J-M, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C: **Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report.** *Gut* 2022, **71**(9):1724-1762.
25. ITP A, Force BCfSiHGHT: **Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy.** *Br J Haematol* 2003, **120**(1):574-596.
26. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA: **The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2011, **117**(16):4190-4207.
27. HAS: **Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte.** 2017.
28. Massimo F, Mario C, Carlo M, Giovanni P, Dino V: **Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007.
29. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA: **Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review.** *Haematologica* 2009, **94**(6):850.
30. Yue T, Yu T, Dong W, Di W, Xiaoying Z, Xiao-Ying Z, Zhao X: **Infection and eradication of Helicobacter Pylorus affecting etiology and curative effect of idiopathic thrombocytopenic purpura: a META analysis.** *Journal of Experimental Hematology* 2011.
31. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH: **Helicobacter pylori eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials.** *Gastroenterology research and practice* 2018, **2018**(1):6090878.

BIBLIOGRAPHIE

32. Pezeshki SMS, Saki N, Ghandali MV, Ekrami A, Avarvand AY: **Effect of Helicobacter Pylori eradication on patients with ITP: a meta-analysis of studies conducted in the Middle East.** *Blood research* 2021, **56**(1):38-43.
33. Kasmi H, Doukani K, Ali A, Tabak S, Bouhenni H: **Epidemiological profile of Helicobacter pylori infection in patients with digestive symptoms in Algeria.** *Journal of Epidemiology and Global Health* 2020, **10**(4):293.
34. Bachir M, Allem R, Tifrit A, Medjekane M, Drici AE-M, Diaf M, Douidi KT: **Primary antibiotic resistance and its relationship with cagA and vacA genes in Helicobacter pylori isolates from Algerian patients.** *brazilian journal of microbiology* 2018, **49**:544-551.
35. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B: **The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts.** *Archives of Internal Medicine* 2000, **160**(11):1630-1638.
36. Michel M, Lega JC, Terriou L: **Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte.** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(1):50-57.
37. Frederiksen H, Schmidt K: **The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1999, **94**(3):909-913.
38. Bain BJ: **Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count.** *Journal of clinical pathology* 1996, **49**(8):664-666.
39. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, De Moerloose P: **Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold.** *Obstetrics & Gynecology* 2000, **95**(1):29-33.
40. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF: **American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia.** *Blood advances* 2019, **3**(23):3829-3866.
41. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, Romano M, Catani L, Cavo M, Vianelli N: **Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years.** *American journal of hematology* 2016, **91**(4):E267-E272.
42. Mahévas M, Michel M, Godeau B: **How we manage immune thrombocytopenia in the elderly.** *British journal of haematology* 2016, **173**(6):844-856.
43. Tag HS, Lee HS, Jung S-H, Kim B-K, Kim S-B, Lee A, Lee JS, Shin SH, Kim YS: **Effects of Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura.** *The Korean journal of hematology* 2010, **45**(2):127.
44. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN: **The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports.** *American journal of hematology* 2010, **85**(3):174-180.
45. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA: **Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database.** *British journal of haematology* 2009, **145**(2):235-244.
46. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L: **Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014, **124**(22):3308-3315.
47. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW: **Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom.** *Advances in therapy* 2011, **28**(12):1096-1104.

BIBLIOGRAPHIE

48. Moulis G, Sailler L, Lapeyre-Mestre M: **Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: comment.** *Journal of thrombosis and haemostasis* 2015, **13**(8):1521-1522.
49. Bekadja M-A, Bradai M, Ali HA, Hamdi S, Boudjerra N, Saidi MH, Grifi F, Saidi D, Mesli N, Zouaoui Z: **Epidemiology and Management of Immune Thrombocytopenia in Adult Patients in Algeria: A Non-Interventional, Longitudinal, Nationwide Estimation Study.** *Blood* 2020, **136**:3-4.
50. Bekadja MA, Bradai M, Hamdi S, Boudjerra N, Saidi M, Grifi F, Saidi D, Mesli N, Zouaoui Z, Lakhdari N: **Epidemiology and Management of Immune Thrombocytopenia in Adult Patients in Algeria: A Non-interventional, Longitudinal, Nationwide Estimation Study.** *Asian Pacific Journal of Cancer Biology* 2024, **9**(1):21-29.
51. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, Group NRH: **Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients.** *British journal of haematology* 2003, **122**(6):966-974.
52. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J: **The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review.** *Eur J Haematol* 2009, **83**(2):83-89.
53. Böttiger L, Westerholm B: **Thrombocytopenia: I. Incidence and aetiology.** *Journal of Internal Medicine* 1972, **191**(6):535-540.
54. Berrada A: **Purpura thrombopénique immunologique: Aspects thérapeutiques et évolutifs. Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (sur 30 cas).** 2017.
55. Jaouhari Y: **Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique dans le service de médecine interne, Hôpital Militaire Avicenne.** *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech* 2018:1-199.
56. Russo A, Eboli M, Pizzetti P, Di Felice G, Ravagnani F, Spinelli P, Hotz AM, Notti P, Maconi G, Franceschi S: **Determinants of Helicobacter pylori seroprevalence among Italian blood donors.** *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999, **11**(8):867-874.
57. Graham DY, Kimura K, Shimoyama T, Takemoto T: **Helicobacter pylori infection in Japan: current status and future options.** *European journal of gastroenterology & hepatology* 1994, **6**(1):S1-S4.
58. Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P: **Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection.** *Archives of Internal Medicine* 2002, **162**(9):1033-1036.
59. Morselli M, Potenza L, Luppi M, Torelli G, Emilia G: **Immune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection.** *Archives of Internal Medicine* 2003, **163**(1):120-120.
60. Michel M, Cooper N, Jean C, Frissora C, Bussel JB: **Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?** *Blood* 2004, **103**(3):890-896.
61. Audia S, Mahévas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B: **Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments.** *Hemasphere* 2021, **5**(6).
62. Deutsch VR, Tomer A: **Megakaryocyte development and platelet production.** *British journal of haematology* 2006, **134**(5):453-466.
63. Cramer-Bordé E: **Production plaquettaire: régulation cellulaire et moléculaire.** *EMC-Hématologie janv* 2008, **3**(1):1-10.

BIBLIOGRAPHIE

64. Machlus KR, Thon JN, Italiano Jr JE: **Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation.** *British journal of haematology* 2014, **165**(2):227-236.
65. Machlus KR, Italiano Jr JE: **The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation.** *Journal of Cell Biology* 2013, **201**(6):785-796.
66. Junt T, Schulze H, Chen Z, Massberg S, Goerge T, Krueger A, Wagner DD, Graf T, Italiano Jr JE, Shivdasani RA: **Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow.** *Science* 2007, **317**(5845):1767-1770.
67. Grozovsky R, Giannini S, Falet H, Hoffmeister KM: **Novel mechanisms of platelet clearance and thrombopoietin regulation.** *Current opinion in hematology* 2015, **22**(5):445.
68. Troussard X, Cornet E, Bardet V, Couaillac J-P, Fossat C, Luce J-C, Maldonado E, Siguret V, Tichet J, Lantieri O: **Determination of full blood count normal reference values for adults in France.** In: *Annales de Biologie Clinique: 2014*; 2014: 561-581.
69. Kaplan ZS, Jackson SP: **The role of platelets in atherothrombosis.** *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book* 2011, **2011**(1):51-61.
70. Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M: **Platelets, inflammation and atherosclerosis.** *Journal of thrombosis and haemostasis* 2007, **5**:203-211.
71. Engelmann B, Massberg S: **Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity.** *Nature Reviews Immunology* 2013, **13**(1):34-45.
72. Gay LJ, Felding-Habermann B: **Contribution of platelets to tumour metastasis.** *Nature Reviews Cancer* 2011, **11**(2):123-134.
73. Thon JN, Italiano JE: **Platelets: production, morphology and ultrastructure.** *Antiplatelet Agents* 2012:3-22.
74. Rivera J, Lozano ML, Navarro-Núñez L, Vicente V: **Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation.** *Haematologica* 2009, **94**(5):700.
75. Cerecedo D: **Platelet cytoskeleton and its hemostatic role.** *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2013, **24**(8):798-808.
76. Koseoglu S, Flaumenhaft R: **Advances in platelet granule biology.** *Current opinion in hematology* 2013, **20**(5):464-471.
77. Gremmel T, Frelinger III AL, Michelson AD: **Platelet physiology.** In: *Seminars in thrombosis and hemostasis: 2016*: Thieme Medical Publishers; 2016: 191-204.
78. Audia S, Mahevas M, Bonnotte B: **Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements.** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(1):16-24.
79. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, Xie GL, Kagawa H, Ishida T, Fukuhara S: **Clinical significance of HLA-DRB1* 0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1998, **91**(10):3616-3622.
80. Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, Barandun S, Hilgartner M: **Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes.** *Tissue antigens* 1985, **26**(2):132-137.
81. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, Parizot C, Taflin C, Heike T, Valeyre D: **Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor.** *Immunity* 2009, **30**(6):899-911.

BIBLIOGRAPHIE

82. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E, Stein S, Smith MW, Steinberg SM, Imbach P: **Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study.** *British journal of haematology* 2001, **113**(3):596-599.
83. Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Mühle C, Martinez-Gamboa L, Dörner T, Salama A: **High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *British journal of haematology* 2007, **136**(2):309-314.
84. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B: **Pathogenesis of immune thrombocytopenia.** *Autoimmunity reviews* 2017, **16**(6):620-632.
85. Cines DB, Liebman H, Stasi R: **Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia.** In: *Seminars in hematology: 2009*; Elsevier; 2009: S2-S14.
86. Liebman HA: **Viral-associated immune thrombocytopenic purpura.** *ASH Education Program Book* 2008, **2008**(1):212-218.
87. Alonso-Beato R, Morales-Ortega A, Fernández FJDIH, Morón AIP, Ríos-Fernández R, RubioJLC, Centeno NO: **Immune thrombocytopenia and COVID-19: Case report and review of literature.** *Lupus* 2021, **30**(9):1515-1521.
88. Lee EJ, Liu X, Hou M, Bussel JB: **Immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic.** *British journal of haematology* 2021, **193**(6):1093.
89. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitzu Y, Ariyoshi K, Nakamura Y: **Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *British journal of haematology* 2004, **124**(1):91-96.
90. Bettaieb A, Oksenhendler E, Duedari N, Bierling P: **Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIb (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura.** *Clinical & Experimental Immunology* 1996, **103**(1):19-23.
91. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Karpatkin S: **Role of Molecular Mimicry of Hepatitis C Virus (HCV) Protein with Platelet GPIIb in Hepatitis C-Related Immunologic Thrombocytopenia.** In.: American Society of Hematology; 2008.
92. Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, Niitsu Y: **Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease.** *Hepatology research* 2002, **24**(1):23-33.
93. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW: **Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management.** *Journal of thrombosis and haemostasis* 2009, **7**(6):911-918.
94. Miller E, Waight P, Farrington C, Andrews N, Stowe J, Taylor B: **Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine.** *Archives of disease in childhood* 2001, **84**(3):227-229.
95. Lafaurie M, Baricault B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Sommet A, Moulis G: **Risque de purpura thrombopénique immunologique après vaccination contre la grippe. Étude populationnelle en France.** *La Revue de Médecine Interne* 2019, **40**:A55.
96. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A: **Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study.** *European journal of clinical pharmacology* 2012, **68**(5):821-832.

BIBLIOGRAPHIE

97. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VJ: **Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP**. 1987.
98. Mahevas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, Le Gallou S, Khellaf M, Fain O, Boutboul D *et al*: **B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells**. *J Clin Invest* 2013, **123**(1):432-442.
99. Kuwana M, Iki S, Urabe A: **The role of autoantibody-producing plasma cells in immune thrombocytopenic purpura refractory to rituximab**. *American journal of hematology* 2007, **82**(9):846-848.
100. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, Bloem A, Boon L, Flinsenbergh T, Compeer E: **Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014, **124**(18):2858-2866.
101. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S, Sachs UJ: **Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP)**. *European journal of haematology* 2012, **88**(2):167-174.
102. Peerschke EI, Andemariam B, Yin W, Bussel JB: **Complement activation on platelets correlates with a decrease in circulating immature platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura**. *British journal of haematology* 2010, **148**(4):638-645.
103. Audia S, Santegoets K, Laarhoven A, Vidarsson G, Facy O, Ortega-Deballon P, Samson M, Janikashvili N, Saas P, Bonnotte B: **Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia**. *Clinical & Experimental Immunology* 2017, **188**(2):275-282.
104. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y: **Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura**. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2009, **7**(2):322-329.
105. Grewal PK: **The ashwell–morell receptor**. In: *Methods in enzymology*. Volume 479, edn.: Elsevier; 2010: 223-241.
106. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, Hoffmeister KM: **The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling**. *Nature medicine* 2015, **21**(1):47-54.
107. Tao L, Zeng Q, Li J, Xu M, Wang J, Pan Y, Wang H, Tao Q, Chen Y, Peng J: **Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia**. *Journal of hematology & oncology* 2017, **10**(1):1-4.
108. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, Amadori S: **Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell–depleting therapy with rituximab**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008, **112**(4):1147-1150.
109. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H: **Reduced Cd4+ Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Thrombosis Research* 2007, **120**(2):187-193.
110. Audia S, Samson M, Guy J, Janikashvili N, Fraszczak J, Trad M, Ciudad M, Leguy V, Berthier S, Petrella T: **Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2011, **118**(16):4394-4400.
111. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, Yazdanbakhsh K: **Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with**

BIBLIOGRAPHIE

- thrombopoietic agents.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2010, **116**(22):4639-4645.
112. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J: **Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity.** 1996.
113. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, Hou M: **Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura.** *Haematologica* 2009, **94**(9):1326.
114. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H: **T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Nature medicine* 2003, **9**(9):1123-1124.
115. Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J, Hou M: **CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura.** *British journal of haematology* 2007, **139**(4):605-611.
116. Audia S, Samson M, Mahévas M, Ferrand C, Trad M, Ciudad M, Gautheron A, Seaphanh F, Leguy V, Berthier S: **Preferential splenic CD8+ T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2013, **122**(14):2477-2486.
117. McMillan R, Nugent D: **The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis.** *International journal of hematology* 2005, **81**:94-99.
118. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H: **Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008, **112**(4):1078-1084.
119. Kuter DJ, Beeler DL, Rosenberg RD: **The purification of megapoeitin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994, **91**(23):11104-11108.
120. Al-Samkari H, Kuter DJ: **Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia.** *Am J Hematol* 2018, **93**(12):1501-1508.
121. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, Durand J-M, Quittet P, Fain O, Bonnotte B: **Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome.** *Haematologica* 2016, **101**(9):1039.
122. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B: **Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count.** *Haematologica* 2005, **90**(6):829-832.
123. Godeau B, Varet B: **Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes:** John Libbey Eurotext; 2010.
124. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B: **Intérêt d'un score hémorragique pour la stratégiethérapeutique des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique auto-immun.** *La Revue de Médecine Interne* 2003(24):415s.
125. Godeau B: **Actualités du purpura thrombopénique immunologique.** *Revue Francophone des Laboratoires* 2013, **2013**(449):14-18.
126. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, Godeau B: **Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura.** *Br J Haematol* 2008, **142**(4):638-643.

BIBLIOGRAPHIE

127. Grimaldi D, Canouï-Poitrine F, Croisille L, Lee K, Roudot-Thoraval F, Languille L, Khellaf M, Michel M, Godeau B, Bierling P: **Antiplatelet antibodies detected by the MAIPA assay in newly diagnosed immune thrombocytopenia are associated with chronic outcome and higher risk of bleeding.** *Annals of hematology* 2014, **93**(2):309-315.
128. Zheng SS, Perdomo JS, Ahmadi Z, Chong BH: **Indirect detection of anti-platelet antibodies in immune thrombocytopenia.** *Pathology* 2021, **53**(6):759-762.
129. Rogier T, Samson M, Mourey G, Falvo N, Magy-Bertrand N, Ouandji S, Picque J-B, Greigert H, Mausservey C, Imbach A: **Antiplatelet antibodies do not predict the response to intravenous immunoglobulins during immune thrombocytopenia.** *Journal of Clinical Medicine* 2020, **9**(6):1998.
130. Najean Y, Rain JD, Billotey C: **The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies.** *British journal of haematology* 1997, **97**(3):547-550.
131. Godeau B: **Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état actuel des connaissances et perspectives.** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(1):1-2.
132. Levi M, Scully M: **How I treat disseminated intravascular coagulation.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2018, **131**(8):845-854.
133. Masias C, Vasu S, Cataland SR: **None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017, **129**(21):2857-2863.
134. Falk G, Winans CG, Bowens K, Bougie DW, Curtis BR, Aster RH: **AN UNEXPECTED DEVELOPMENT AFTER SURGERY-POST-TRANSFUSION PURPURA!** *American journal of hematology* 2016, **91**(8):848.
135. Bakchoul T, Marini I: **Drug-associated thrombocytopenia.** *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book* 2018, **2018**(1):576-583.
136. Arepally GM: **Heparin-induced thrombocytopenia.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017, **129**(21):2864-2872.
137. Cines DB, Levine LD: **Thrombocytopenia in pregnancy.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017, **130**(21):2271-2277.
138. Sokal A, De Nadai T, Comont T, Limal N, Michel M, Beyne-Rauzy O, Godeau B, Adoue D, Mahévas M, Moulis G: **Purpura thrombopénique immunologique du sujet très âgé: particularités cliniques et de prise en charge. Résultats du registre prospectif multicentrique CARMEN-France.** *La Revue de Médecine Interne* 2019, **40**:A37-A38.
139. Buchanan GR, Adix L: **Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *The Journal of pediatrics* 2002, **141**(5):683-688.
140. Pincez T, Fernandes H, Pasquet M, Abou Chahla W, Granel J, Héritier S, Fahd M, Ducassou S, Thomas C, Garnier N: **Impact of age at diagnosis, sex, and immunopathological manifestations in 886 patients with pediatric chronic immune thrombocytopenia.** *American journal of hematology* 2023, **98**(6):857-868.
141. Cines DB, Blanchette VS: **Immune thrombocytopenic purpura.** *New England Journal of Medicine* 2002, **346**(13):995-1008.
142. Ziakas P, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas A, Voulgarelis M: **Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance.** *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005, **64**(9):1366-1369.

BIBLIOGRAPHIE

143. Scaradavou A: **HIV-related thrombocytopenia**. *Blood reviews* 2002, **16**(1):73-76.
144. Giannini EG, Afdhal NH, Sigal SH, Muir AJ, Reddy KR, Vijayaraghavan S, Elkashab M, Romero-Gómez M, Dusheiko GM, Iyengar M: **Non-cirrhotic thrombocytopenic patients with hepatitis C virus: Characteristics and outcome of antiviral therapy**. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015, **30**(8):1301-1308.
145. Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, Khellaf M, Morin AS, Le Guenno G, Péronne V, Affo L, Lidove O, Boutboul D: **Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients**. *Medicine* 2011, **90**(4):269-278.
146. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D: **Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007, **60**(2):237-246.
147. Hadjadj J, Michel M, Chauveheid MP, Godeau B, Papo T, Sacre K: **Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia**. *European journal of haematology* 2014, **93**(6):521-526.
148. Khellaf M: **Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte**. *La Revue de médecine interne (Paris)* 2010, **31**.
149. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, Payrastre B, Beyne-Rauzy O, Michel M, Godeau B: **Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults**. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2018, **16**(9):1830-1842.
150. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, Cines DB, Cooper N, Godeau B, Greinacher A *et al*: **Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group**. *Blood* 2013, **121**(14):2596-2606.
151. Song F, Al-Samkari H: **Management of adult patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice**. *Journal of Blood Medicine* 2021:653-664.
152. Al-Samkari H, Kuter DJ: **Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment**. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis: 2020*: Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY ...; 2020: 275-288.
153. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, Beguin Y, Lambert C: **Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society**. *Acta Clinica Belgica* 2022, **77**(2):470-483.
154. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A: **Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2001, **97**(9):2549-2554.
155. MARIH PBG: **purpura thrombopénique de l'adulte**. *Protocole national de diagnostic et desoins* 2024.
156. NR S: **The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Trans Assoc Am Physicians* 1965, **78**:374-390.
157. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ: **Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura**. *New England Journal of Medicine* 1989, **320**(15):974-980.
158. Pang SJ, Lazarus AH: **Mechanisms of platelet recovery in ITP associated with therapy**. *Annals of hematology* 2010, **89**:31-35.

BIBLIOGRAPHIE

159. Wei Y, Ji X-b, Wang Y-w, Wang J-x, Yang E-q, Wang Z-c, Sang Y-q, Bi Z-m, Ren C-a, Zhou F: **High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2016, **127**(3):296-302.
160. Godeau B, Bonnotte B, Michel M: **Traitements de première ligne au cours du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : état des lieux et perspectives.** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(1):25-31.
161. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Busse IJB, Cines DB, Kelton JG *et al*: **Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology.** *Blood* 1996, **88**(1):3-40.
162. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B *et al*: **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.** *Blood* 2010, **115**(2):168-186.
163. Cooper N: **State of the art – how I manage immune thrombocytopenia.** *British journal of haematology* 2017, **177**(1):39-54.
164. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M: **Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI.** *Oncology Research and Treatment* 2018, **41**(Suppl. 5):1-30.
165. Qin Y-H, Zhou T-B, Su L-N, Lei F-Y, Zhao Y-J, Huang W-F: **The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials.** *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2010, **21**(8):713-721.
166. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, Viillard JF, Cheze S, Graveleau J, Slama B: **Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux.** *American journal of hematology* 2019, **94**(12):1314-1324.
167. Tjønnfjord E, Holme PA, Darne B, Khelif A, Waage A, Michel M, Ben Romdhan N, Ghanima W: **Long-term outcomes of patients treated with rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia—Follow-up of the RITP study.** *British journal of haematology* 2020, **191**(3):460-465.
168. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, Cook RJ, Tinmouth AT, Mangel J, Arnold DM: **The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2013, **122**(11):1946-1953.
169. Michel M: **Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine: actualités et perspectives.** *Hématologie* 2006, **12**(5):305-314.
170. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB: **Thrombopoietin receptor agonists: ten years later.** *Haematologica* 2019, **104**(6):1112.
171. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, Casazza G, Cattaneo M: **Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review.** *Platelets* 2021, **32**(2):216-226.
172. Lambert C: **Actualités dans la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun primaire de l'adulte.** *Louvain Med* 2021, **140**:437-443.

BIBLIOGRAPHIE

173. Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, Bonnotte B, Audia S: **Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients.** *PLoS One* 2017, **12**(10):e0187296.
174. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, Dufour P: **Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results.** *The American journal of medicine* 2004, **116**(9):590-594.
175. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PL, Watson SP, Markovtsov V, Todd LK, Masuda E, Bussel JB: **Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib.** *Therapeutic Advances in Hematology* 2021, **12**:20406207211010875.
176. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, Hellmann A, Windyga J, Sivcheva L, Khalafallah AA: **Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials.** *American journal of hematology* 2018, **93**(7):921-930.
177. Mahévas M, Audia S, Viallard J-F: **Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique multiréfractaire.** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(1):46-49.
178. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA: **The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus.** *Journal of autoimmunity* 2016, **74**:139-160.
179. Muangchan C, Van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanç M, Rothfield NF, Nash PT, Furie RA, Senécal JL: **Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus.** *Arthritis care & research* 2015, **67**(9):1237-1245.
180. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Bierling P, Michel M, Godeau B: **Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies.** *American journal of hematology* 2014, **89**(2):194-198.
181. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa Í, Fernández-Nebro A, Cáliz RC, Longo FJL, Muñoz-Fernández S: **Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review.** In: *Seminars in arthritis and rheumatism: 2014*: Elsevier; 2014: 175-185.
182. Shobha V, Sanil S, Roongta R: **Eltrombopag: efficacy and safety in steroid refractory lupus-associated immune thrombocytopenia.** *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2020, **26**(7):274-278.
183. Maroun M, Ososki R, Andersen J, Dhar J: **Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus.** *Lupus* 2015, **24**(7):746-750.
184. Guitton Z, Terriou L, Lega J-C, Nove-Josserand R, Hie M, Amoura Z, Bussel JB, Hamidou M, Rosenthal E, Lioger B: **Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists.** *Rheumatology* 2018, **57**(8):1432-1438.
185. Hall S, McCormick JL, Jr., Greipp PR, Michet CJ, Jr., McKenna CH: **Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus.** *Ann Intern Med* 1985, **102**(3):325-328.
186. Garcia D, Erkan D: **Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome.** *New England Journal of Medicine* 2018, **378**(21):2010-2021.

BIBLIOGRAPHIE

187. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Bazzan M, Roccatello D: **Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome.** In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism: 2019*; Elsevier; 2019: 741-744.
188. Thai L-H, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, Khellaf M, Bierling P, Michel M, Godeau B: **Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia.** *Medicine* 2016, **95**(48):e5098.
189. Rossignol J, Michallet A, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, Dulery R, Leleu X, Cazin B, Ysebaert L: **Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia.** *Leukemia* 2011, **25**(3):473-478.
190. Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, Kay NE, Schwager SM, Reinalda MS, Rabe KG, Slager SL, Zent CS: **Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone.** *Leukemia & lymphoma* 2010, **51**(4):620-627.
191. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, King RL, Koehler AB, Reeder CB, Buadi FK: **Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia.** *Annals of hematology* 2018, **97**(8):1417-1425.
192. Hauswirth AW, Skrabs C, Schützing C, Raderer M, Chott A, Valent P, Lechner K, Jäger U: **Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas.** *Haematologica* 2008, **93**(3):447-450.
193. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, Christodoulou L, Jones E, Price G, Smith B: **The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: a randomized phase 1 study.** *Science translational medicine* 2017, **9**(414):eaan1208.
194. Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, Vankerckhoven B, Verheesen P, Ongenae N, Lykhopiy V: **Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans.** *The Journal of clinical investigation* 2018, **128**(10):4372-4386.
195. Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, Egyed M, Romanyuk N, Godar M, Verschueren K, Gandini D, Ulrichts P, Beauchamp J: **Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia.** *American journal of hematology* 2020, **95**(2):178-187.
196. Kapur R, Catalina MD, Aslam R, Speck ER, Francovitch RF, Semple JW: **A highly purified form of staphylococcal protein A alleviates murine immune thrombocytopenia (ITP).** *British journal of haematology* 2018, **183**(3).
197. Liebman HA, Saleh MN, Bussel JB, Negrea OG, Horne H, Wegener WA, Goldenberg DM: **Comparison of two dosing schedules for subcutaneous injections of low-dose anti-CD20 veltuzumab in relapsed immune thrombocytopenia.** *Haematologica* 2016, **101**(11):1327.
198. Spolski R, Leonard WJ: **Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential.** *Nature reviews Drug discovery* 2014, **13**(5):379-395.
199. Zhao H-y, Ma Y-h, Li D-q, Sun T, Li L-z, Li P, Liu X-g, Zhou H, Hou Y, Liu Y: **Low-dose chidamide restores immune tolerance in ITP in mice and humans.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019, **133**(7):730-742.
200. Peerschke EI, Panicker S, Bussel J: **Classical complement pathway activation in ITP: inhibition by a novel C1s inhibitor.** *British journal of haematology* 2015, **173**(6):942.

BIBLIOGRAPHIE

201. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW: **An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori***. *Nature* 2007, **445**(7130):915-918.
202. Marshall B, Warren JR: **Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration**. *The Lancet* 1984, **323**(8390):1311-1315.
203. Marshall BJ, Warren JR: **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005**. *NobelPrize.org Nobel Prize Outreach* 2022.
204. Gerhard M, Rad R, Prinz C, Naumann M: **Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection**. *Helicobacter* 2002, **7**:17-23.
205. Wang L, Cao Z-M, Zhang L-L, Dai X-c, Liu Z-j, Zeng Y-x, Li X-Y, Wu Q-J, Lv W-l: ***Helicobacter pylori* and autoimmune diseases: involving multiple systems**. *Frontiers in Immunology* 2022, **13**:833424.
206. Maia MHT, de Lima Peixoto R, de Lima CPS, Magalhães M, Sena L, Costa PdSS, Barbosa FB, de Oliveira LF, Romero M, de Araujo Silva CN: **Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A**. *Human immunology* 2009, **70**(3):179-183.
207. Boeyaert T: ***Helicobacter Pylori*: physiopathologie et stratégies thérapeutiques. Intérêt de la quadrithérapie bismuthée**. 2025.
208. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P: **Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis**. *Gut* 2015, **64**(9):1353-1367.
209. Wu Q, Yang ZP, Xu P, Gao LC, Fan DM: **Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis**. *Colorectal Disease* 2013, **15**(7):e352-e364.
210. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, Aiello AE: ***Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes**. *Diabetes care* 2012, **35**(3):520-525.
211. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N: **Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results**. *Neurobiology of aging* 2012, **33**(5):1009. e1011-1009. e1019.
212. Jafarzadeh A, Esmaeeli Nadimi A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P: **Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease**. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, **16** (10), 1039-1044, 2010 2010.
213. Ki M-R, Goo M-J, Park J-K, Hong I-H, Ji A-R, Han S-Y, You S-Y, Lee E-M, Kim A-Y, Park S-J: ***Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling**. *Laboratory investigation* 2010, **90**(10):1507-1516.
214. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ: **Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report**. *Gut* 2007, **56**(6):772-781.
215. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY: **Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report**. *Gut* 2017, **66**(1):6-30.
216. Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A: ***Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia**. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1993, **17**(2):225-227.

BIBLIOGRAPHIE

217. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, Zhu C-Y, Huang Y-L, Lu L-G, Sun X, Rong L, Zhong L, Sun D-Y: **Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis.** *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2010, **16**(7):886.
218. Campuzano-Maya G: **Hematologic manifestations of Helicobacter pylori infection.** *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014, **20**(36):12818.
219. Díaz JAU, Regino WO, Martín Gómez Zuleta M: **Helicobacter pylori and hematologic diseases.** *Cancer* 2013, **2**:3.
220. Dunn B, Cohen H: **Blaser Mj.** *Helicobacter pylori Clin Microbiol Rev* 1997, **10**:720-741.
221. Aje A, Otegbayo J, Odaibo G, Bojuwoye B: **Comparative study of stool antigen test and serology for Helicobacter pylori among Nigerian dyspeptic patients-a pilot study.** *Nigerian Journal of clinical practice* 2010, **13**(2):120-124.
222. McJunkin B, Sissoko M, Levien J, Upchurch J, Ahmed A: **Dramatic decline in prevalence of Helicobacter pylori and peptic ulcer disease in an endoscopy-referral population.** *The American journal of medicine* 2011, **124**(3):260-264.
223. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE: **Secular trends in Helicobacter pylori seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities.** *American journal of epidemiology* 2012, **175**(1):54-59.
224. Epplein M, Signorello LB, Zheng W, Peek Jr RM, Michel A, Williams SM, Pawlita M, Correa P, Cai Q, Blot WJ: **Race, African ancestry, and Helicobacter pylori infection in a low-income United States population.** *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2011, **20**(5):826-834.
225. Soltani J, Amirzadeh J, Nahedi S, Shahsavari S: **Prevalence of helicobacter pylori infection in children, a population-based cross-sectional study in west iran.** *Iranian journal of pediatrics* 2013, **23**(1):13.
226. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M: **Epidemiology of Helicobacter pylori infection.** *Helicobacter* 2018, **23**:e12514.
227. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Van Herck K: **The epidemiology of Helicobacter pylori infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review.** *Helicobacter* 2018, **23**(3):e12483.
228. Guechi Z, Nait-Kaci S, Riad H, Kechroud M, Bouhadeh A, Morfok F, Berrah H, Bendissari K: **Seroprevalence de l'infection à hélicobacter pylori chez les donneurs de sang dans une ville du Sud algérien.** *Saidal-Santé* 2013, **14**:29-31.
229. 19-Touchene B MN, Guechi Z, Bouhadeh A, Berrah H, Boudjella MA.: **l'infection a Helicobacter pylori chez l'adulte dans un pays en voie de developpement, l'exemple l'Algerie.** *a lettre de l'infectiologie* 2007
- 2007(tomeXXII):11-14.
230. Megraud F, Brassens-Rabbe M, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ: **Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations.** *Journal of clinical microbiology* 1989, **27**(8):1870-1873.
231. García A: **Resolution of an autoimmune thrombocytopenic purpura after eradicating treatment of Helicobacter pylori.** *Sangre* 1999, **44**(5):387-388.
232. Tohda S, Ohkusa T: **Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of Helicobacter pylori.** *American journal of hematology* 2000, **65**(4):329-330.

BIBLIOGRAPHIE

233. Goto H, Kikuta T, Ota A, Tsuji H, Hino R: **Successful treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura by eradication of *Helicobacter pylori***. [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology* 2001, **42**(12):1192-1194.
234. Mukai M, Kon Y, Notoya A, Kohno M: ***Helicobacter pylori* associated with idiopathic thrombocytopenic purpura**. *The American journal of medicine* 2002, **113**(2):169-171.
235. Asaumi N, Niiya K, Shibakura M, Yoshida C, Niiya M, Tanimoto M: **Secondary eradication of *Helicobacter pylori* was effective against refractory idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2003, **14**(8):785-786.
236. Takechi T, Unemoto J, Ishihara M, Hosokawa T, Zushi N, Shiraishi T, Ogura H, Wakiguchi H: **Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with *Helicobacter pylori* infection**. *Pediatrics international* 2006, **48**(1):76-78.
237. Grimaz S, Damiani D, Brosolo P, Skert C, Geromin A, de Pretis G: **Resolution of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori*: a case report**. *Haematologica* 1999, **84**(3):283-284.
238. Soldinger E, Pilia M, Piubello W, Nadali G: **Multi-resistant idiopathic thrombocytopenia successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori***. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2001, **33**(8):732.
239. Candelli M, Nista EC, Pignataro G, Gasbarrini G, Gasbarrini A: **Idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection**. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2003, **38**(5):569-570.
240. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Özcan O: **Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report**. *Pediatric hematology and oncology* 2004, **21**(7):593-596.
241. Roesler BM: **Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: An overview**. 2016.
242. Campuzano-Maya G: ***Helicobacter pylori* and Hematologic diseases**. In: *Extradigestive Manifestations of Helicobacter Pylori Infection-An Overview*. edn.: IntechOpen; 2016.
243. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G: ***Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2001, **97**(3):812-814.
244. Emilia G, Luppi M, Morselli M, Potenza L, D'Apollonio N, Torelli G: ***Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura**. *British journal of haematology* 2002, **118**(4):1198-1199.
245. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, Zanetti F, Pizzolo G: **Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Haematologica* 2002, **87**(11):1177-1179.
246. Veneri D, Franchini M: **Onset of idiopathic thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* eradication**. *Helicobacter* 2005, **10**(1):95.
247. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D: ***Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura**. *The American journal of medicine* 2005, **118**(4):414-419.
248. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F, Volzone F, Jovic G, Leonardi G, Donelli A: ***Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura:**

BIBLIOGRAPHIE

- long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2007, **110**(12):3833-3841.
249. Scandellari R, Allemand E, Vettore S, Plebani M, Randi ML, Fabris F: **Platelet response to Helicobacter pylori eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies.** *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2009, **20**(2):108-113.
250. Sayan O, Akyol Erikci A, Ozturk A: **The Efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura—the first study in Turkey.** *Acta haematologica* 2006, **116**(2):146-149.
251. Suvajdžić N, Stanković B, Artiko V, Cvejić T, Bulat V, Bakrač M, Čolović M, Obradović V, Atkinson HDE: **Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Platelets* 2006, **17**(4):227-230.
252. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Niitsu Y: **Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura.** *British journal of haematology* 2002, **118**(2):584-588.
253. Kohda K, Niitsu Y: **Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Nihon rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine* 2003, **61**(4):644-649.
254. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, Ito Y, Kuriyama Y, Gotoh A, Miyazawa K, Kimura Y, Kawai T, Ohyashikia K: **Can eradication therapy for Helicobacter pylori really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review.** *International journal of hematology* 2003, **77**:239-244.
255. Hashino S, Mori A, Suzuki S, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Ota S, Toyashima N: **Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of Helicobacter pylori.** *International journal of hematology* 2003, **77**:188-191.
256. Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, Higuchi K, Arakawa T: **Platelet recovery after eradication of Helicobacter pylori in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Annals of hematology* 2003, **82**:30-32.
257. Kato A, Kato H, Hirashima N, Sakamoto T, Nukaya H, Ito K, Matsunaga S, Kondo H, Tanaka Y, Sakakibara K: **Evaluation of the efficacy of an Helicobacter pylori eradication treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura patients.** *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi= The Japanese Journal of Gastro-enterology* 2004, **101**(11):1209-1216.
258. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, Minami M, Ina K, Kusugami K, Takamatsu J, Adachi K, El-Omar E, Ohta M: **Characteristics of Helicobacter pylori-induced gastritis and the effect of H. pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Helicobacter* 2004, **9**(5):443-452.
259. Nomura S, Inami N, Kanazawa S: **The effects of Helicobacter pylori eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura.** *European journal of haematology* 2004, **72**(4):304-305.
260. Sato R, Murakami K, Watanabe K, Okimoto T, Miyajima H, Ogata M, Ohtsuka E, Kodama M, Saburi Y, Fujioka T: **Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Archives of Internal Medicine* 2004, **164**(17):1904-1907.
261. Fujimura K: **Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura.** *International journal of hematology* 2005, **81**:113-118.

BIBLIOGRAPHIE

262. Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, Fujita M, Tamura T, Yokota K, Oguma K: **Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan.** *European journal of clinical investigation* 2005, **35**(3):214-219.
263. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K-i, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T: **Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial.** *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG* 2005, **100**(6):1265-1270.
264. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, Ehira N, Kawamura T, Umehara S, Mori A, Obara S, Ogura N, Tanaka J: **Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Annals of hematology* 2005, **84**:807-811.
265. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y: **Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Haematologica* 2006, **91**(10):1436-1437.
266. Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, Kato T, Motoji T: **Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection.** *International journal of hematology* 2006, **83**:147-151.
267. Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, Akashi K, Okamoto T, Yoshida T, Hirano A, Maetani N, Iida Y, Sakaida I: **The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Journal of gastroenterology and hepatology* 2007, **22**(12):2233-2237.
268. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, Yoshihara M, Fujimura K, Chayama K: **Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Helicobacter* 2007, **12**(1):36-42.
269. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M: ***Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients.** *The Journal of clinical investigation* 2008, **118**(8):2939-2949.
270. Suzuki T, Matsushima M, Shirakura K, Koike J, Masui A, Takagi A, Shirasugi Y, Ogawa Y, Shirai T, Mine T: **Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura patients after the eradication of *Helicobacter pylori*.** *Digestion* 2008, **77**(2):73-78.
271. Tsumoto C, Tominaga K, Okazaki H, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe K, Nakao T, Koh K, Watanabe T, Fujiwara Y: **Long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 7-year follow-up prospective study.** *Annals of hematology* 2009, **88**:789-793.
272. Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T: **Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Journal of gastroenterology* 2011, **46**:991-997.
273. Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H: **Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection.** *Platelets* 2011, **22**(1):59-62.

BIBLIOGRAPHIE

274. Kong R, Qiu H-C, Wu P-F, Niu X-H, Shen W-X, Wang Y: **Clinical significance of Helicobacter pylori in pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008, **16**(5):1222-1226.
275. Wu S, Li Y, Jian Z, Tang F: **Anti-Helicobacter pylori treatment in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical Sciences* 2009, **34**(12):1251-1254.
276. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Soghra Esfahani F: **Effect of eradication of Helicobacter pylori on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial.** *American journal of hematology* 2008, **83**(5):376-381.
277. Payandeh M, Sohrabi N, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH: **Platelet count response to Helicobacter pylori eradication in Iranian patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2012, **4**(1).
278. Campuzano-Maya G: **Proof of an association between Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America.** *Helicobacter* 2007, **12**(3):265-273.
279. Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, Poon M-C: **Long term platelet responses to Helicobacter pylori eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura.** *International journal of hematology* 2008, **88**:212-218.
280. JARQUE I: **Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori.** *Dig Liv Dis* 2001, **33**:732.
281. Ahn ER, Tiede MP, Jy W, Bidot CJ, Fontana V, Ahn YS: **Platelet activation in Helicobacter pylori-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts.** *Acta haematologica* 2006, **116**(1):19-24.
282. Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ: **Helicobacter pylori infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico.** *Revista de investigación clínica* 2007, **59**(2):112-115.
283. Haute Autorité de Santé (HAS): **Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte.** In: *Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)*. 2017.
284. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW: **Efficacy of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Acta Paediatrica* 2003, **92**(10):1153-1157.
285. Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, Yoshikawa N: **Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Pediatrics international* 2005, **47**(3):292-295.
286. Hamidieh AA, Arzanian MT, Gachkar L, Pasha F: **Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2008, **30**(1):96-97.
287. Rajantie J: **Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Blood* 2003, **10**:1660.
288. Neefjes VM, Heijboer H, Tamminga RY: **H. pylori infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura.** *Haematologica* 2007, **92**(4):576-576.
289. Ferrara M, Capozzi L, Russo R: **Influence of Helicobacter pylori infection associated with iron deficiency anaemia on growth in pre-adolescent children.** *Hematology* 2009, **14**(3):173-176.

BIBLIOGRAPHIE

290. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SMR, Zecca M, Bisogno G, Parodi E, Amendola G, Giordano P, Jankovic M: **Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study.** *Pediatric blood & cancer* 2011, **56**(2):273-278.
291. Yetgin S, Demir H, Arslan D, Ünal S, Koçak N: **Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection effectivity during childhood.** *American journal of hematology* 2005, **78**(4):318-318.
292. Loffredo G, Marzano MG, Migliorati R, Miele E, Menna F, Poggi V, Staiano A: **The relationship between immune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection in children: where is the truth?** *European journal of pediatrics* 2007, **166**:1067-1068.
293. Bisogno G, Errigo G, Rossetti F, Sainati L, Pusiol A, Da Dalt L, Colleselli P, Grotto P, Carli M: **The role of *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2008, **30**(1):53-57.
294. Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpun C: **Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with *Helicobacter pylori*-positive chronic immune thrombocytopenic purpura.** *Platelets* 2014, **25**(7):548-551.
295. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, Chuansumrit A: **Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A multi-center randomized controlled trial.** *Pediatric blood & cancer* 2009, **53**(1):72-77.
296. Veres G, Karóczkai I, Bodánszky H, Marosi A, Magyarossi E, Dezsőfi A, Arató A: **The role of *Helicobacter pylori* infection in children with chronic immune thrombocytopenic purpura.** *Orvosi Hetilap* 2009, **150**(17):801-804.
297. Veneri D, De Matteis G, Solero P, Federici F, Zanuso C, Guizzardi E, Arena S, Gaio M, Pontiero P, Ricetti MM: **Analysis of B-and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment.** *Platelets* 2005, **16**(5):307-311.
298. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, Cox DM: ***Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation.** *Gastroenterology* 2003, **124**(7):1846-1854.
299. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL: **Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2002, **100**(4):1388-1398.
300. Satoh K, Hirayama T, Takano K, Suzuki-Inoue K, Sato T, Ohta M, Nakagomi J, Ozaki Y: **VacA, the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, binds to multimerin 1 on human platelets.** *Thrombosis journal* 2013, **11**(1):1-8.
301. Bettaieb A, Fromont P, Louache F, Oksenhendler E, Vainchenker W, Duedari N, Bierling P: **Presence of cross-reactive antibody between human.** 2011.
302. Franceschi F: ***Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Annals of internal medicine* 2004, **141**(10):820.
303. Morimoto N, Takeuchi H, Takahashi T, Ueta T, Tanizawa Y, Kumon Y, Kobayashi M, Sugiura T: ***Helicobacter pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and low molecular weight H. pylori proteins.** *Scandinavian journal of infectious diseases* 2007, **39**(5):409-416.

BIBLIOGRAPHIE

304. Takeuchi H, Islam JM, Kaneko A, Kimura A, Shida T, Oboshi W, Katayama H, Oishi T, Fujieda M, Morimoto N: **Helicobacter pylori protein that binds to and activates platelet specifically reacts with sera of H. pylori-associated chronic immune thrombocytopenia.** *Platelets* 2021, **32**(8):1120-1123.
305. Vallese F, Mishra NM, Pagliari M, Berto P, Codolo G, de Bernard M, Zanotti G: **Helicobacter pylori antigenic Lpp20 is a structural homologue of Tip α and promotes epithelial-mesenchymal transition.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2017, **1861**(12):3263-3271.
306. Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, Zanuso C, Krampera M, Franchini M: **Idiopathic thrombocytopenic purpura, Helicobacter pylori infection, and HLA class II alleles.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2002, **100**(5):1925-1927.
307. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, Kumagai Y, Fukunaga Y, Takahashi H: **Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease.** *Infection and immunity* 2006, **74**(1):248-256.
308. Takeuchi H, Okamoto A: **Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenia.** *Journal of Clinical Medicine* 2022, **11**(16):4822.
309. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchere JL, Kalach N, Labigne A, Lehours P, Mégraud F *et al*: **Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori.** *Hépatogastro* 2012, **19**(7):475-502.
310. Heluwaert F: **Helicobacter pylori: diagnostic, indications et modalités d'éradication.** *POST'U* 2022.
311. DES SOINS P: **Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par Helicobacter pylori.** 2017.
312. De Korwin J, Kalach N, Raymond J, Burucoa C: **Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à Helicobacter pylori.** *EMC-gastroentérologie* 2014, **9**(3):1-11.
313. Rugge M, Genta RM, Fassan M, Valentini E, Coati I, Guzzinati S, Savarino E, Zorzi M, Farinati F, Malfertheiner P: **OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients.** *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2018, **113**(11):1621-1628.
314. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, Zorzi M, De Pretis G, Graham DY, Genta RM: **Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients.** *Gut* 2019, **68**(1):11-17.
315. Heep M, Scheibl K, Degrell A, Lehn N: **Transport and storage of fresh and frozen gastric biopsy specimens for optimal recovery of Helicobacter pylori.** *Journal of clinical microbiology* 1999, **37**(11):3764-3766.
316. de Korwin J-D: **Helicobacter pylori: quand rechercher une infection et la traiter chez l'adulte?** *La Revue de Médecine Interne* 2021, **42**(7):482-491.
317. Lamarque D: **Recommandations de prise en charge de l'éradication l'infection à Helicobacter pylori en 2022.** *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2022, **29**(8):905-912.
318. de Korwin J-D: **Helicobacter pylori 30ans après: quoi de neuf?** *La Revue de Médecine Interne* 2014, **9**(35):561-564.
319. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, Dai XC, Liu ZJ, Zeng YX, Li XY, Wu QJ, Lv WL: **Helicobacter Pylori and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems.** *Front Immunol* 2022, **13**(833424).

BIBLIOGRAPHIE

320. Touchene B: **Traitement de l'infection à *helicobacter pylori* en Algérie en 2010: impact de la résistance de la bactérie aux antibiotiques.** In: *12emes JFMC*. Alger; 2010.
321. Bachir M, Allem R, Tifrit A, Medjekane M, Drici AE-M, Diaf M, Douidi KT: **Primary antibiotic resistance and its relationship with *cagA* and *vacA* genes in *Helicobacter pylori* isolates from Algerian patients.** *brazilian journal of microbiology* 2018, **49**(3):544-551.
322. Haute Autorité de Santé (HAS), CNPHGE: **Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte.** In: *Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)*. 2017.
323. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH: ***Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials.** *Gastroenterology research and practice* 2018, **2018**.
324. Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, Sorrentino D, Gasbarrini G: **"Cervia II Working Group Report 2006": guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy.** *Digestive and Liver Disease* 2007, **39**(8):782-789.
325. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS: **Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea.** *The Korean journal of gastroenterology= Taehan Sohwagi Hakhoe chi* 2009, **54**(5):269-278.
326. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T: **Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report.** *Gut* 2012, **61**(5):646-664.
327. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY: **Second Asia-Pacific consensus guidelines for *helicobacter pylori* infection.** *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009, **24**(10):1587-1600.
328. Asaka M, Kato M, Takahashi Si, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, Murakami K, Satoh K, Sugano K: **Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition.** *Helicobacter* 2010, **15**(1):1-20.
329. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, Teramura M, Koda K, Nomura S, Sugihara S: **Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan.** *International journal of hematology* 2005, **81**:162-168.
330. Payandeh M, Raeisi D, Sohrabi N, Zare ME, Kansestani AN, Keshavarz N, Gholami S, Hashemian AH: **Poor platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication in patients with severe idiopathic thrombocytopenic purpura.** *International journal of hematology-oncology and stem cell research* 2013, **7**(3):9.
331. Tayebi K: **Place de l'*helicobacter pylori* dans le développement de la thrombopénie immunologique de l'adulte. Etude prospective dans la région de Sidi-Bel-Abbès.** Thèse. Université de Sidi-Bel-Abbès; 2018.
332. SEMOUD-BENKARA MOSTEPHA I, BENFENATKI N: **Evaluation de la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte dans un service de médecine interne.** 2022.
333. Kurtoglu E, Kayacetin E, Ugur A: ***Helicobacter pylori* infection in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura.** *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2004, **10**(14):2113.
334. Franchini M, Veneri D: ***Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update.** *Helicobacter* 2004, **9**(4):342-346.
335. Dogan A, Ekinci O, Ebinc S: **Effect of *Helicobacter pylori* infection on the first-line treatment outcomes in patients with immune thrombocytopenic purpura.** *Authorea Preprints* 2021.

BIBLIOGRAPHIE

336. Campuzano-Maya G: **Proof of an association between Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America.** *Helicobacter* 2007, **12**(3):265-273.
337. Khellaf M, Limal N, Mahevas M, Languille L, Bierling P, Michel M, Godeau B: **Helicobacter pylori et Purpura thrombopénique immunologique (PTI): résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI.** *La Revue de Médecine Interne* 2009, **30**:S350-S351.
338. Butt AJ, Zaidi U, Ali MS, Ali RM, Zafar S, Shamsi T: **Frequency of H-Pylori Infection in Immune Thrombocytopenic Purpura.** *Journal of Bahria University Medical and Dental College* 2023, **13**(04):276-280.
339. Dogan A, Ekinci O, Ebinc S: **Effect of Helicobacter pylori infection on the first-line treatment outcomes in patients with immune thrombocytopenic purpura.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, **26**(11):3995-4000.
340. Barbosa AMdC, Ribeiro RA, Silva CÍSM, Cruz FWS, Azevedo OGRd, Pitombeira MHdS, BragaLLC: **Platelet count response to Helicobacter pylori eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil.** *Hematology, transfusion and cell therapy* 2018, **40**:12-17.
341. Aljarad S, Alhamid A, Sankari Tarabishi A, Tarabishi AS, Suliman A, Aljarad Z: **The impact of helicobacter pylori eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *BMC Hematol* 2018, **18**(28):28.
342. Amrani K, Kouhen N, Lamchachti L, Berrady R, Rabhi S, Bono W: **Helicobacter pylori et Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : étude prospective sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI.** *La Revue de Médecine Interne* 2010, **31**:S400.
343. Gan G, Norfaizal A, Bee P, Chin E, Habibah A, Goh K: **Helicobacter pylori infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia.** *Med J Malaysia* 2013, **68**(3):231-233.
344. Brito HSH, Braga JAP, Loggetto SR, Machado RS, Granato CFH, Kawakami E: **Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: a randomized controlled trial.** *Platelets* 2015, **26**(4):336-341.
345. Ohguchi H, Kameoka J, Harigae H, Yamada M, Tomiya Y, Takahashi S, Ishizawa K, Sano N, Sekine H, Sasaki T: **Can the Helicobacter pylori eradication regimen induce platelet recovery in H. pylori-negative patients with idiopathic thrombocytopenic purpura?** *American journal of hematology* 2005, **78**(2):164-165.
346. Aljarad S, Alhamid A, Sankari Tarabishi A, Tarabishi AS, Suliman A, Aljarad Z: **The impact of helicobacter pylori eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *BMC Hematol* 2018, **18**(28):018-0119.
347. Raaf N, Amhis W, Saoula H, Abid A, Nakmouche M, Balamane A, Ali Arous N, Ouar-Korichi M, Vale FF, Benejat L *et al*: **Prevalence, antibiotic resistance, and MLST typing of Helicobacter pylori in Algiers, Algeria.** *Helicobacter* 2017, **22**(6):e12446.
348. Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, Poon MC: **Long term platelet responses to Helicobacter pylori eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura.** *Int J Hematol* 2008, **88**(2):212-218.
349. Sivapathasingam V, Harvey MP, Wilson RB: **Helicobacter pylori eradication: a novel therapeutic option in chronic immune thrombocytopenic purpura.** *Medical journal of Australia* 2008, **189**(7):367-370.

BIBLIOGRAPHIE

350. Sheema K, Ikramdin U, Arshi N, Farah N, Imran S: **Role of Helicobacter pylori eradication therapy on platelet recovery in chronic immune thrombocytopenic purpura.** *Gastroenterology research and practice* 2017, **2017**(1):9529752.
351. Sultan S, Irfan SM, Kaker J, Hasan M: **Efficacy of helicobacter pylori eradication as an upfront treatment of secondary immune thrombocytopenia: an experience from Pakistan.** *Med J Malaysia* 2016, **71**(2):53-56.
352. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y: **Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Haematologica* 2006, **91**(10):1436-1437.
353. Suvajdzic N, Stankovic B, Artiko V, Cvejic T, Bulat V, Bakrac M, Colovic M, Obradovic V, Atkinson HD: **Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Platelets* 2006, **17**(4):227-230.
354. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitu Y, Ariyoshi K, Nakamura Y *et al*: **Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Br J Haematol* 2004, **124**(1):91-96.
355. Kurtoglu E, Kayacetin E, Ugur A: **Helicobacter pylori infection in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura.** *World J Gastroenterol* 2004, **10**(14):2113-2115.
356. Fakhfakh Y, Gharbel M, Kassar O, Bellaaj H, Elloumi M: **Etude de la réponse du purpura thrombopénique idiopathique au traitement anti Hélicobacter pylori.** In: *XIVème congrès Maghrébin d'Hématologie.* Marrakech; 2017.
357. Rocha AMC, Souza C, Melo FF, Clementino NCD, Marino MCA, Rocha GA, Queiroz DMM: **Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after Helicobacter pylori eradication.** *British journal of haematology* 2015, **168**(3):421-428.
358. Raaf N: **Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori et typage moléculaire des souches isolées à Alger (Algérie).** 2018.
359. Djennane-Hadibi F, Bachtarzi M, Layaida K, Ali Arous N, Nakmouche M, Saadi B, Tazir M, Ramdani-Bougoussa N, Burucoa C: **High-level primary clarithromycin resistance of Helicobacter pylori in Algiers, Algeria: a prospective multicenter molecular study.** *Microbial Drug Resistance* 2016, **22**(3):223-226.
360. Boukhris SA, Benajah D-a, El Rhazi K, Ibrahim S, Nejjari C, Amarti A, Mahmoud M, El Abkari M, Souleimani A, Bennani B: **Prevalence and distribution of Helicobacter pylori cagA and vacA genotypes in the Moroccan population with gastric disease.** *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2012, **31**(8):1775-1781.
361. Ben Mansour K, Fendri C, Zribi M, Masmoudi A, Labbene M, Fillali A, Ben Mami N, Najjar T, Meherzi A, Sfar T: **Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, iceA and oipA genotypes in Tunisian patients.** *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2010, **9**(1):10.
362. González CA, Figueiredo C, Lic BC, Ferreira R, Pardo M, Liso RJ, Alonso P, Sala N, Capella G, Sanz-Anquela J: **Helicobacter pylori cagA and vacA Genotypes as Predictors of Progression of Gastric Preneoplastic Lesions: A Long-Term Follow-Up in a High-Risk Area in Spain.** *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2011, **106**(5):867-874.
363. Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, Uhr M, Stamer C, Vauterin M, Suerbaum S, Achtman M, Linz B: **A global overview of the genetic and functional diversity in the Helicobacter pylori cag pathogenicity island.** *PLoS genetics* 2010, **6**(8):e1001069.

BIBLIOGRAPHIE

364. Matsunari O, Shiota S, Suzuki R, Watada M, Kinjo N, Murakami K, Fujioka T, Kinjo F, Yamaoka Y: **Association between Helicobacter pylori virulence factors and gastroduodenal diseases in Okinawa, Japan.** *Journal of clinical microbiology* 2012, **50**(3):876-883.
365. Shiota S, Matsunari O, Watada M, Yamaoka Y: **Serum Helicobacter pylori CagA antibody as a biomarker for gastric cancer in east-Asian countries.** *Future Microbiology* 2010, **5**(12):1885-1893.
366. Shiota S, Murakami K, Suzuki R, Fujioka T, Yamaoka Y: **Helicobacter pylori infection in Japan.** *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2013, **7**(1):35-40.

BIBLIOGRAPHIE

ملخص:

الأهداف: تحديد تواتر الإصابة ببكتيريا هيليكوباكتر بيلوري في المرضى الذين يعانون من فرقرية نقص الصفائح المناعية مجهولة السبب، وتأثير استئصال البكتيريا على عدد الصفائح الدموية.

تصميم الدراسة:

هذه دراسة طولية مستقبلية ذات هدف وصفي وتحليلي أجريت في قسم أمراض الدم في المستشفى الجامعي العسكري في قسنطينة وفي مركز المستشفى الجامعي في قسنطينة من يناير 2018 إلى ديسمبر 2023،

المنهجية:

البالغون الذين تبلغ أعمارهم 18 عامًا أو أكثر من كل جنس، يتم متابعتهم لتشخيص إصابتهم حديثًا بمرض نقص الصفائح الدموية المستمر أو المزمّن. تم الكشف عن عدوى هيليكوباكتر بيلوري عن طريق اختبار اليوريا التنفسي في 47 حالة واختبار اليورياز على خزعة المعدة في 5 حالات. شمل علاج الاستئصال 36 مريضًا إيجابيًا، كما تم تقييم عدد الصفائح الدموية كل شهر لمدة 06 أشهر متتالية.

النتائج:

تضم عينتنا 52 مريضًا، بمتوسط عمري يبلغ 44.6 سنة، ونسبة الجنس 0.4، ومتوسط مدة PTI هو 4.73 سنة (± 5.36)، ومتوسط معدل الصفائح الدموية هو 41.18 جم/لتر (7-87). معدل الإصابة بارتفاع هيليكوباكتر بيلوري هو 69.2%. كان للعلاج بالقضاء على البكتيريا تأثير ملحوظ على معدل الصفائح الدموية في 27.8% من الحالات مع شفاء تام في 9 حالات (25%) وشفاء جزئي في حالة واحدة (2.8%). كان متوسط عدد الصفائح الدموية عند الإدراج، في شهر واحد و3 أشهر و6 أشهر على التوالي (40.46 جم/لتر، 66.35 جم/لتر، 62.76 جم/لتر، 64.69 جم/لتر).

اختلف عدد الصفائح الدموية إحصائيًا بين الإدراج والشهر الأول، الثالث والسادس ($p < 0,001$, $p : 0,001$, $p : 0,010$)

عوامل الاستجابة الجيدة في سلسلتنا هي: العمر فوق 50 عامًا، التهاب المعدة المزمن، عدم وجود علاج سابق لفرقرية نقص الصفائح المناعية، نقص الصفائح المعتدل قبل العلاج.

الخلاصة:

غالبًا ما يعاني المرضى المصابون بفرقرية نقص الصفائح المناعية من عدوى هيليكوباكتر بيلوري، وقد يساهم علاج القضاء على البكتيريا في زيادة عدد الصفائح الدموية فيما يقارب ثلث الحالات.

الكلمات المفتاحية: بكتيريا، الاستئصال، جرثومة الملوية البوابية، فرقرية نقص الصفائح المناعية، تعداد الصفائح

الدموية.

BIBLIOGRAPHIE

Abstract.

Objective: To determine the frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) and the impact of eradication therapy on platelet counts

Study design & Setting: This is a longitudinal, prospective study with a descriptive and analytical aim carried out in the hematology department of the military university hospital of Constantine and that of the university hospital center of Constantine from January 2018 to December 2023,

Methodology: Adults 18 and older of each sex, followed for newly diagnosed, persistent or chronic ITP. The detection of HP infection was performed by a urea respiratory test in 47 cases and a urease test on gastric biopsy in 5 cases. The eradication therapy involved 36 positive test patients, and the platelet count was evaluated each month for 06 consecutive months.

Results: Our population includes 52 patients, whose average age is 44,6 years, sex ratio of 0,4 , the average duration of PTI is 4.73 years (+- 5.36), the average platelet rate is 41.18 G/L (7-87). The frequency of PH infection is 6 9.2%. eradication treatment had a significant impact on the platelet rate in 27.8% of cases with complete remission in 9 cases (25%) and partial remission in 1 case (2.8%). the mean platelet counts at baseline, 1 month, 3 months and 6 months were respectively (40.46G/L ,66.35 G/L ,62.76 G/L,64,69 G/L. Platelet counts were statistically different between baseline with one, three and six months ($p<0,001,p=0,001,p=0,010$) respectively. The factors of good response in our series are: age above 50 years, history of gastritis, no previous treatment for ITP, moderate thrombopenia before treatment

Conclusion: People with ITP frequently have *H. pylori* infections, and eradication treatment could contribute to the increase in platelet count.

Keywords: Bacteria, Eradication, *H. pylori*, ITP, Platelet count

BIBLIOGRAPHIE

Résumé :

Objectifs : déterminer la fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique, et l'impact de l'éradication de la bactérie sur le taux de plaquettes

Conception de l'étude : Il s'agit d'une étude longitudinale, prospective à visée descriptive et analytique réalisée au service d'hématologie de l'hôpital militaire universitaire de Constantine et celui du centre hospitalo- universitaire de Constantine de janvier 2018 à décembre 2023,

Méthodologie : Des adultes de 18 et plus de chaque sexe, suivis pour un PTI nouvellement diagnostique, persistant ou chronique. La détection de l'infection à HP était réalisée par un test respiratoire à l'urée dans 47 cas et un test à l'uréase sur biopsie gastrique dans 5 cas. La thérapie d'éradication a concerné 36 patients tests positifs, et le taux de plaquettes était évalué chaque mois, pendant 06 mois consécutifs.

Résultats : Notre population comporte 52 patients, dont l'âge moyen est de 44.6 ans, sexe ratio de 0,4, la durée moyenne du PTI est de 4,73 ans (+- 5,36) , le taux moyen des plaquettes est de 41,18 G/L (7-87). La fréquence de l'infection à HP est de 69,2%. Le traitement d'éradication a eu un impact significatif sur le taux de plaquettes dans 27,8% des cas avec une rémission complète dans 9 cas (25%) et une rémission partielle dans 1 cas (2,8%). le taux de plaquettes moyen à l'inclusion, à 1mois, 3mois et 6 mois était respectivement (40,46G/L ,66,35 G/L ,62,76 G/L , 64,69 G/l). Le taux de plaquettes différait statistiquement entre l'inclusion et le 1^{er} mois, le 3^{eme}, et le 6^{eme} mois ($P < 0,001$, $P ; 0.001$ $P : 0,010$). Les facteurs de bonne réponse dans notre série sont : l'âge supérieur à 50 ans, antécédents de gastrite, aucun traitement au préalable pour le PTI, une thrombopénie modérée avant le traitement.

Conclusion : Les patients atteints de PTI, présentent fréquemment une infection à *H. Pylori*, un traitement d'éradication de la bactérie peut contribuer à l'augmentation du taux de plaquettes dans près du tiers des cas.

Mots clés : Bactérie, éradication, *H. pylori*, PTI, numération plaquettaire