

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR D'ANNABA

FACULTE DE MEDECINE



THESE

Pour l'obtention du Grade de

Docteur en Sciences Médicales

Discipline : **HEMOBIOLOGIE**

**ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE
NEONATALE ET POST-TRANSFUSIONNELLE**

Présentée
par

BROUK Hacene

Directeur de Thèse :

Professeur OUELAA Hanifa

Faculté de Médecine d'Annaba

N° d'Ordre.....

Annaba, le 15 Novembre 2010

2011/1488/10

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR D'ANNABA

FACULTE DE MEDECINE



THESE

Pour l'obtention du Grade de

Docteur en Sciences Médicales
Discipline : **HEMOBIOLOGIE**

**ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE
NEONATALE ET POST-TRANSFUSIONNELLE**

Présentée
par

BROUK Hacene

Jury

Directeur de Thèse :
Professeur OUELAA Hanifa

Président :

Professeur SEGHER Fatima

Hémobiologie, Faculté de médecine d'Oran

Membres :

Pr. ZERHOUNI Fatiha

Pr. HARITI Ghania

Pr. BARKAT Abd El Madjid

Pr. TOURAB-BOUCHAIR Nadira

Hémobiologie, Faculté de médecine d'Alger

Hémobiologie, Faculté de médecine d'Alger

Gynécologie, Faculté de médecine de Constantine

Pédiatrie, Faculté de médecine d'Annaba

N° d'Ordre.....

Annaba, le 15 Novembre 2010

INTRODUCTION	
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
I- PLAQUETTES SANGUINES ET IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE	01
I-1 PLAQUETTE SANGUINE	01
I-1-1-Définition.....	01
I-1-2- Origine : la thrombopoïèse	01
I-1-2-1- Les différentes étapes	01
I-1-2-2- Cinétique et régulation.....	02
I-1-3- Morphologie	02
I-1-4- Structure et anatomie fonctionnelle des plaquettes.....	03
I-1-5- Durée de vie	05
I-1-6- Répartition	05
I-1-7- Métabolisme.....	05
I-1-8- Données quantitatives.....	05
I-1-9- Fonctions des plaquettes	06
I-1-10- Désordres plaquettaires	07
I-2 IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE :	07
I-2-1- Allo-immunisation.....	07
I-2- 1-1- Définition.....	07
I-2-1-2- Circonstances d'apparition	07
A- Introduction d'antigènes étrangers.....	07
B- Immunogénicité des antigènes.....	08
C- Etat immunitaire	08
I-2-2- Antigènes impliqués dans l'allo-immunisation plaquettaires.....	08
I-2-2-1-Antigènes communs avec d'autres cellules :	08
A. Antigènes des groupes sanguins.....	08
B. Antigènes du système HLA.....	08
I-2-2-2-Antigènes spécifiquement plaquettaires.....	09
I-2-3- Anticorps impliqués dans l'allo-immunisation plaquettaires.....	11
I-2-3-1- Anticorps anti-HLA.....	11
I-2-3-2- Anticorps spécifiquement antiplaquettaires anti-HPA.....	11
I-2-4- Implication clinique	11
II- GENETIQUE ET POLYMORPHISME PLAQUETTAIRE.....	12
II-1. GENETIQUE PLAQUETTAIRE	12
II.1.1. Notion du gène.....	12
II.1.2. Les gènes codants les glycoprotéines plaquettaires.....	12
II.1.2.1. Gène ITGB3.....	12
II.1.2.2. Gène ITGA2B.....	13
II.1.2.3. Gène ITGA2	14
II.1.2.4. Gène GP1BA	14
II.1.2.5. Gène GP1BB (GPIb β)	14
II.1.2.6. Les Gènes : GP9 (GPIX), GP5(GPV) et GP6 (GPVI).....	14
II.1.3. Notion d'allèles	14
II.1.4. Notion de locus	15
II.1.5. Notion d'hétérozygotie.....	15
II.1.6. Génotype et Phénotype.....	15
II.1.6.1. Génotype.....	15
II.1.6.2 Phénotype	15
II.1.6.3. Relation génotype phénotype.....	15

II.1.6.4. Du génotype au phénotype	15
II-2. POLYMORPHISME PLAQUETTAIRE	16
II.2.1. Notion de polymorphisme	16
II.2.2 Différents types de polymorphisme	16
II.2.3. Polymorphisme plaquettaire	17
II.2.3.1. Polymorphismes du gène ITGB3.....	17
II.2.3.2 Polymorphisme du gène ITGA2B.....	19
II.2.3.3. Polymorphismes du gène GP1BA.....	19
II.2.3.4. Polymorphisme du gène GPIBB.....	20
II.2.3.5. Polymorphisme du gène ITGA2.....	20
II.2.4. Mesure du polymorphisme	21
II.2.4.1. Fréquences alléliques et fréquences génotypiques.....	21
II.2.4.2. La proportion de locus polymorphes.....	21
II.2.4.3. Le taux d'hétérozygotie.....	21
II.2.4.4. Constitution génétique d'une population.....	21
II.2.5. Variation du polymorphisme	22
II.2.5.1. La consanguinité.....	22
II.2.5.2. La migration.....	22
II.2.5.3. Les Mutations.....	22
II.2.5.4. La recombinaison méiotique.....	23
II.2.5.5. La dérive génétique.....	23
II.2.6. Méthodes de détermination des polymorphismes plaquettaires	23
II.2.6.1. Caractérisation du phénotype alloantigénique plaquettaire.....	23
II.2.6.1.1. Techniques globales.....	23
A. La technique ELISA.....	23
B. La cytométrie en flux (CMF)	23
C. Coombs plaquettaire radioactif.....	24
II.2.6.1.2. Techniques spécifiques.....	24
A. Technique MAIPA.....	24
II.2.6.2. Caractérisation du génotype allo-antigénique plaquettaire.....	25
II.2.6.2.1. Extraction-purification de l'ADN.....	25
II.2.6.2.2. PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism).....	25
II.2.6.2.3. PCR-SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism)	25
II.2.6.2.4. PCR associée à une hybridation spécifique.....	25
II.2.6.2.5. PCR en temps réel.....	26
II.2.6.2.6. Le Western Blot.....	26
III- ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE NEONATALE	27
III-1. THROMBOPENIE FCETALE ET NEONATALE ALLO-IMMUNE	27
III-1-1- Définitions	27
III-1-1-1- Thrombopénie.....	27
III-1-1-2- Thrombopénie néonatale.....	27
III-1-1-3- Thrombopénie néonatale allo-immune.....	27
III-1-2- Epidémiologie	28
III-1-3- Classification des Thrombopénies Néonatale	29
III-1-3-1- Thrombopénies immunes.....	30
III-1-3-2- Thrombopénies non immunes.....	31
III-1-4- Physiopathologie des TFNAI	32
III-1-4-1- Allo-anticorps et allo-antigènes impliqués.....	33
III-1-4-2- Immunisation maternelle	33
III-1-5- Aspect clinique des TFNAI	35

III-1-5-1- Thrombopénie fœtale.....	35
III-1-5-2- Thrombopénie néonatale.....	36
III-1-6- Diagnostic des thrombopénies néonatales allo-immunes.....	38
III-1-6-1- Interrogatoire.....	38
III-1-6-2- Prélèvements.....	38
III-1-6-2-1- Chez Nouveau né.....	38
III-1-6-2-2- chez les parents.....	39
III-1-6-3- Examens biologiques de première intention.....	39
III-1-6-3-1- Hémogramme.....	39
III-1-6-3-2- Frottis sanguin.....	40
III-1-6-3-3- CRP et bilan inflammatoire.....	41
III-1-6-3-4- Bilan d'hémostase.....	41
III-1-6-4- Diagnostic positif.....	41
III-1-6-4-1- Méthodes Sérologiques.....	41
MAIPA.....	42
ELISA.....	43
PSIFT.....	43
RIB.....	43
III-1-6-4-2- Méthodes de Biologie moléculaire : PCR.....	44
III-1-6-4-3- Autres : Cytométrie en flux.....	44
III-1-7- Diagnostic différentiel.....	45
III-1-8- Evolution et pronostic.....	45
III-1-9- Management.....	46
III-1-9-1- <i>Management post-néonatal</i>	46
A. Transfusion de plaquettes.....	46
B. Administration des Gammaglobulines.....	47
C. Exsanguino-transfusion.....	48
D. Corticothérapie.....	48
III-1-9-2- <i>Management anténatal des grossesses à risque</i>	48
A. Dépistage anténatal.....	49
B. Transfusion de plaquettes <i>in utero</i>	50
C. Utilisation rationnelle des IVIg.....	50
D. Management des non répondeurs au traitement initial.....	50
E. Mode d'accouchement.....	51
F. Stratégies de traitement non invasif « Orientations futures ».....	51
G. Conseil génétique.....	52
H. Rapport Coût/Efficacité du management anténatal.....	52
I. Approche optimale pour un management anténatal modern.....	52
III-1-10- Questions en suspens.....	54
III-1-10-1- Mécanismes de l'immunisation maternelle.....	54
III-1-10-2- Paramètres maternels prédictifs de l'atteinte fœtale.....	54
III-1-10-3- Difficultés du diagnostic biologique.....	54
III-1-10-4- Difficultés de la prise en charge des grossesses à risque.....	55
IV- ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE POST-TRANSFUSIONNELLE.....	56
IV-1. ETATS REFRACTAIRES PAR ALLO-IMMUNISATION.....	56
IV-1-1- Transfusion des plaquettes.....	56
IV-1-1-1- Produits plaquettaires disponibles.....	56
IV-1-1-2- Indications des transfusions plaquettaires.....	58
IV-1-1-3- Transformation des CP.....	59
IV-1-1-4- Qualification des CP.....	62

IV-1-1-5- Contrôle de Qualité des CP.....	62
IV-1-1-6- Bases physiologiques des transfusions plaquettaires.....	69
IV-1-1-7- Incidents liés à la transfusion plaquettaire.....	71
1-1-7-1- Incidents immunologiques	71
1-1-7-2- Incidents infectieux	72
IV-1-1-8- Etude de l'efficacité transfusionnelle plaquettaire.....	72
1-1-8-1- Evaluation de l'efficacité de la transfusion prophylactique	73
1-1-8-2- Evaluation de l'efficacité de la transfusion curative des plaquettes	76
1-1-8-3- Analyse des rendements plaquettaires (RTP < 0.2)	76
IV-1-1-9- Démarche transfusionnelle en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes	80
IV-1-2- Allo-immunisation et états réfractaire	80
IV-1-2-1- Allo-immunisation HLA et états réfractaires	80
A. Facteurs de risque et circonstance d'apparition de l'allo immunisation HLA	80
B. Etat réfractaire par allo immunisation HLA	81
IV-1-2-2- Allo-immunisation HPA et états réfractaires	82
A. Mécanisme de l'allo-immunisation contre les épitopes HPA	82
B. Fréquence et spécificité des allo anticorps spécifiquement anti plaquettaires chez les sujets poly transfusés	83
C. Etat réfractaire par allo immunisation spécifiquement anti plaquettaire	84
IV-1-2-3- Mise en évidence des allo anticorps anti-HLA/HPA	85
IV-1-2-4- Management des états réfractaires	85
A. Approches thérapeutiques	85
B. Mesures préventives	87
IV-2. PURPURA POST-TRANSFUSIONNEL.....	88
IV-2-1- Définition.....	88
IV-2-2- Epidémiologie	88
IV-2-3- physiopathologie « terrain immunologique »	89
IV-2-4- Présentation clinique.....	90
IV-2-5- diagnostic biologique.....	90
IV-2-6- diagnostic différentiel.....	91
IV-2-7- traitement et évolution.....	91
IV-3. THROMBOPENIE ALLO IMMUNE PASSIVES	92
IV-4. THROMBOPENIE ALLO IMMUNE ASSOCIEE AUX TRANSPLANTATIONS	92
V- EVALUATION DU RISQUE D'ALLO-IMMUNISATION PLAQUETTAIRE... 93	93
V-1- Etude du polymorphisme HPA des populations et risque d'allo-immunisation plaquettaire	93
V-2- Screening des TFNAI et risque relatif de leurs complications.....	94
V-3- Aspects économiques des programmes du screening de TFNAI en santé publique.....	96
V-4- Risque de récurrence chez les mères d'enfants atteints de TFNAI.....	97
PARTIE PRATIQUE :	
MATERIEL	99
METHODES.....	102
1- Préparation et contrôle de qualité des concentrés de plaquettes.....	102
2- Evaluation de l'efficacité transfusionnelle des concentrés de plaquettes.....	103
3- Numération plaquettaires et VMP.....	104
4- Frottis sanguin.....	104
5- Méthodes de diagnostic des thrombopénies d'origine non immune.....	104

5-1- Bilan de CIVD.....	104
5-2- Bilan Inflammatoire.....	106
6- Méthodes de diagnostic des thrombopénies d'origine immune.....	107
6-1- Méthodes sérologiques.....	107
6-2- Méthodes de biologie moléculaire.....	109
7- Méthodes Statistiques	117
RESULTATS.....	121
A. Diagnostic des Immunisations Plaquettaires Néonatales.....	121
B. Diagnostic des Immunisations Plaquettaires post-transfusionnelle.....	139
I- Etude de la prévalence de l'immunisation plaquettaire	139
II- Etude des états réfractaires aux transfusions de plaquettes.....	144
II-1. Contrôle de qualité des Concentrés de plaquettes.	144
II-2. Etude de l'efficacité post-transfusionnelle des CPS.	145
II-3. Etude des cas d'inefficacité transfusionnelle selon les facteurs liés au produit transfusé.....	145
II-4. Etude des états réfractaires selon les facteurs liés au patient.....	147
II-5. Etude des profils des patients réfractaires ayant une immunisation plaquettaire.....	149
C. Evaluation du risque d'immunisation plaquettaire.....	150
C.1. Fréquences HPA géniques et génotypiques de la population Algérienne	150
C.2. Fréquences HPA géniques et génotypiques dans les différentes régions et groupes ethniques de l'Algérie	151
C.3. Les délétions et mutations trouvées dans la population Algérienne	153
DISCUSSION.....	155
CONCLUSION	
PERSPECTIVES	
ANNEXES	
REFERENCES	