

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحرر العلمى

جامعة أبو بكر بلقاىد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MÉDECINE

Service de Pédiatrie de l'EHS mère et enfant
Tlemcen

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

THÈME :

**LE PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET
ÉTIOLOGIQUE DE LA THROMBOPENIE
CHEZ L'ENFANT
(A propos de 69 cas)**

Présenté par :

-BOUTERFAS IKRAM
-BOUBOU NESRINE
-BENMAMMAR ASMA
-HEDRACHE AMEL

ENCADRÉ PAR DR.KADDOUR

ANNÉE UNIVERSITAIRE:2019/2021

Dédicace

On dédie cette thèse à nos très chers 'Parents', pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leur prières au long de notre vie et particulièrement au long de nos études.

Que ce travail soit l'accompagnement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Merci d'être toujours là pou nous.

Remerciements

On tient à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et nous aidé lors de la rédaction de ce mémoire de fin d'étude.

On voudrait remercier dans un premiers temps, notre encadreur Dr Kaddour pour sa patience et sa disponibilité ainsi que toute l'équipe du service de pédiatrie qui nous a facilité l'accès au service.

On remercie également toute l'équipe pédagogique du département de médecine de la faculté de médecine de Tlemcen Dr Benzerdjeb Benaouda.

A la fin, on tient à remercier également nos parents pour leur soutien constant et leur encouragement.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations..... | 8 |
| Liste des figures..... | 12 |
| Liste des tableaux..... | 13 |
| Résumé..... | 15 |
| Abstract..... | 16 |
| Introduction..... | 17 |
| PATIE THEORIQUE..... | 18 |
| I /RAPPELS SUR LES PLAQUETTES SANGUINES..... | 19 |
| 1-INTRODUCTION..... | 19 |
| 2-PHYSIOLOGIE DE LA MEGACAYOPOEISE ET LA THROMBOPOEISE..... | 19 |
| a. La moelle osseuse est le compartiment de la différenciation des progéniteurs | 20 |
| b. Les différents stades de maturation..... | 23 |
| c. Formation des proplaquettes/plaquettes..... | 24 |
| d. Régulation de la mégacaryopoïèse..... | 24 |
| 3 - Morphologie des plaquettes sanguines..... | 26 |
| a.Le glycocalix..... | 27 |
| b.La membrane plasmique..... | 27 |
| c .Le cytoplasme plaquettaire..... | 29 |
| 4-Fonction des plaquettes..... | 30 |
| a. Plaquettes et hémostase primaire..... | 30 |
| b. Plaquettes et inflammation..... | 33 |
| c. Plaquettes et cancer..... | 33 |
| II/EXPLORATION PLAQUETTAIRE..... | 35 |
| 1-NUMERATION PLAQUETTAIRE..... | 35 |
| 2-LES PARAMETRES MORPHOMETRIQUES PLAQUETTAIRES..... | 35 |
| a. Volume plaquettaire moyen..... | 37 |
| b.Coefficient de variation du volume plaquettaire, PDW(IDP)..... | 38 |

| | |
|--|-----------|
| c.Plaquettocrite (PCT)..... | 38 |
| d.Pourcentage de plaquettes larges (P-LCR ou PR) | 39 |
| e.Volume plaquettaire le plus fréquent (P-MFV) | 39 |
| f.Plaquettes immatures fluorescentes (IPF) | 40 |
| g.Fraction la plus fluorescente des plaquettes immatures (H-IPF) | 40 |
| i.Indices plaquettaires de cytométrie (PLT-F-X, PLT-F-Y et PLT-F-Z)... | 40 |
| III.THROMBOPENIE CHEZ L'ENFANT..... | 41 |
| 1-Définition..... | 41 |
| 2-Etiologies de thrombopénie chez l'enfant..... | 41 |
| A. Thrombopénie d'origine périphériques..... | 41 |
| A.1.Thrombopénie par excès de destruction..... | 41 |
| A.1.a. Purpura thrombopénique auto-immun :PTI..... | 41 |
| A.1.b.Thrombopénies d'origine infectieuses..... | 43 |
| A.1.c.Thrombopénies immunes pouvant compliquer d'autres maladies auto-immunes..... | 43 |
| A.1.d.Syndrome d'Evans..... | 43 |
| A.1.e.Maladies systémiques..... | 44 |
| A.1.f.Syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns : « autoimmune lymphoproliferative syndrome » (ALPS)..... | 44 |
| A.1.g.Thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse..... | 44 |
| A.1.h.Thrombopénies allo-immunes du nouveau-né..... | 45 |
| A.2. Thrombopénie par hyperconsommation plaquettaire..... | 45 |
| A.2.a.Syndrome de Kasabach et Merritt..... | 45 |
| A.2.b.Microangiopathies thrombotiques (MAT)..... | 46 |
| ➤ Syndrome urémique et hémolytique..... | 46 |
| ➤ Purpura thrombocytopénique thrombocytopathique : syndrome d'Upshaw-Schulman et formes acquises | 47 |
| A.2.c.La coagulation intravasculaire disséminée CIVD..... | 47 |
| A.2.d.Thrombopénie par séquestration..... | 48 |
| B. Thrombopénie d'origine centrale | 48 |
| B.1. Envahissement médullaire | 48 |

| | |
|---|-----------|
| B.1.a.Leucémie aigues..... | 48 |
| ➤ Leucémie lymphoïde aigue..... | 48 |
| ➤ Leucémie myéloïde aigue..... | 49 |
| B.1.b.Métastases de néoplasie solides..... | 49 |
| B.2.Aplasia médullaire..... | 50 |
| B.2.a.Aplasies médullaires acquises..... | 50 |
| ➤ Toxiques | 50 |
| ➤ Agents infectieux | 51 |
| ➤ Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne dans sa forme aplasique... 51 | |
| ➤ Les aplasies médullaires idiopathiques..... | 52 |
| B.2.a.Aplasies médullaires constitutionnelles..... | 52 |
| ➤ Maladie de Fanconi..... | 52 |
| ➤ DYSKERATOSE CONGENITALE..... | 52 |
| B.3.Constitutionnelles..... | 52 |
| B.3.a.Macroplaquettes..... | 53 |
| ➤ Thrombopénie et MYH9..... | 53 |
| ➤ Thrombopénie Paris-Trousseau : Jacobsen syndrom..... | 53 |
| ➤ Formes bialléliques et monoalléliques du syndrome de Bernard-Soulier.. | 53 |
| ➤ Anomalie de Di George..... | 53 |
| ➤ Le syndrome des plaquettes grises | 53 |
| ➤ Pseudo-Willebrand plaquettaire..... | 53 |
| ➤ Thrombopénies et mutations de la filamine..... | 54 |
| ➤ Thrombopénies avec sitostérolémie..... | 54 |
| ➤ Macrothrombocytopénie et mutation de l'actinine1..... | 54 |
| B.3.b.Plaquettes de volume normal..... | 54 |
| ➤ Thrombopénie avec aplasie radiale ou syndrome « TAR »..... | 54 |
| ➤ Thrombopénie congénitale amegakaryocytaire..... | 54 |
| ➤ Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies aiguës myéloïdes..... | 54 |
| ➤ Thrombopénie/ankyrine..... | 54 |
| ➤ Thrombopénie congénitale avec synostose radio-ulnaire..... | 55 |
| ➤ Syndrome oculo-oto-radial..... | 55 |
| B.3.c.Volume plaquettaire démuné..... | 55 |

| | |
|--|-----------|
| ➤ Syndrome de Wiskott-Aldrich | 55 |
| ➤ Thrombocytopénie liée à l’X | 55 |
| Partie pratique | 56 |
| I. Matériels et Méthodes | 57 |
| II. Résultats : Etude descriptive rétrospective | 58 |
| Discussion | 85 |
| Conclusion | 89 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 91 |

Liste des abréviations

A

| | |
|-----------|--|
| ABP | Actin-binding protein |
| ADAMTS-13 | A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type1 repeats, member 13 |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| ALPS | Auto-immune lymphoproliferative syndrome |
| ARNm | Acide ribonucléique messenger |
| ATP | Adénosine triphosphate |

B

| | |
|-------|---------------------------------|
| BFU-E | Burst Forming Unit Erythrocyte. |
|-------|---------------------------------|

C

| | |
|----------|---|
| CD | Cluster de différenciation |
| CDK | Cyclin-dependent kinase |
| CFU-B | Colony Forming Unit-Basophile. |
| CFU-E | Colony Forming Unit Erythrocyte. |
| CFU-Eo | Colony Forming Unit-Eosinophil. |
| CFU-G | Colony Forming Unit Granulocyte. |
| CFU-GEMM | Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte |
| CFU-GM | Colony Forming Unit-Granulocyte, Monocyte colonies |
| CFU-L | Colony Forming Unit-Lymphoïd |
| CFU-M | Colony Forming Unit Monocyte |
| CFU-Mix | Mixed Progenitor Colony |
| CFU-Mk | Colony Forming Unit Megakaryocyte |
| CLP | Common lymphoid progenitor |
| CMP | Common myeloid progenitor |
| COX | Cyclooxygenase |

| | |
|--------|---------------------------------------|
| CSH | Cellule Souche Hématopoïétique |
| D | |
| DMS | Demarcation membrane system |
| E | |
| EBV | Epstein Barr virus |
| EDTA | Acide éthylène diamine tétra-acétique |
| Er-P | Erythroid progenitor |
| F | |
| Fl | Femtolitre |
| FOG1 | Friend of GATA1 |
| FSP | Frottis sanguin périphérique |
| G | |
| GATA1 | GATA-binding protein 1 |
| GMP | Granulocyte-monocyte progenitor. |
| GP | Grandes plaquettes |
| GTPase | Guanosine triphosphate hydrolase |
| H | |
| HAB | Haemangioblast |
| HLA | Antigen de leucocyte humain |
| HPA | Human platelet antigen |
| HSC | Haematopoietic stem cell |
| I | |
| IDP | Indice de Dispersion Plaquettaire |
| Ig | Immunoglobuline |
| IL | Interleukine |
| L | |
| LMNH | Lymphome malin non hodgkinien |
| LLA | Leucémie lymphoïde aigue |

| | |
|--------|---|
| LTC-IC | Long-Term culture Initiating Cells. |
| M | |
| MAT | Microangiopathie thrombotique |
| MEP | Megakaryocyte/Erythroid progenitor |
| MGG | May-Grünwald Giemsa |
| MK | Immature megakaryocyte |
| MKP | Megakaryocyte progenitor |
| MVB | Multivesicular bodies |
| MYB | Myeloblastosis family of transcription factor |
| MYH10 | Myosin heavy chain 10 |
| N | |
| NFS | Numération et formule plaquettaire |
| P | |
| PAR | Protease-activated receptor |
| PCT | Plaquettoctrite |
| PDW | Platelet size Deviation Width |
| PF4 | Facteur 4 plaquettaire |
| PTT | Le purpura thrombocytopénique thrombocytopathique |
| P-LCR | Platelet Large Cell Ratio |
| P-MFV | Volume Plaquettaire le plus fréquent |
| PTAI | Purpura thrombopénique aigue immunologique |
| PTI | Purpura thrombopénique immunologique |
| PTIC | Purpura thrombopénique immunologique chronique |
| PU1 | SPI1, facteur de transcription |
| R | |
| RBC | Red blood cell |
| RhoA | Ras homology gene family member A |
| RSP | Retard staturo-pondéral |

| | |
|-------|-------------------------------------|
| RUNX1 | Runt-related transcription factor |
| S | |
| SDF-1 | Stromal-derived factor-1 |
| SCF | Stem cell factor |
| SHU | Syndrome hémolytique et urémique |
| T | |
| TNF | Tumor necrosis factor |
| TPO | Thrombopoïétine |
| TSP | Thrombospondine |
| TxA2 | Thromboxane A2 |
| V | |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VPM | Volume Plaquettaire Moyen |
| vWF | Facteur von Willebrand |
| WAS | Syndrome de Wiskott-Aldrich |

Liste des figures

Figure 1 : L'hématopoïèse.

Figure 2 : Principaux facteurs de transcription impliqués dans le développement des mégacaryocytes.

Figure3 : Schéma adapté de la revue de Stegner et collaborateurs.

Figure4 : Stades de maturation des mégaryocytes.

Figure5 : Régulation de la thrombopoïèse par la TPO.

Figure6 : Morphologie des plaquettes

Figure 7 : Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa.

Figure8 : Etapes successives de l'hémostase primaire.

Figure9 : Participation plaquettaire à l'hémostase primaire.

Figure10 : Activation plaquettaire.

Figure11 : Les différents antiagrégants plaquettaires et leurs cibles.

Figure 12: Courbe de distribution plaquettaire obtenue par technologie impédance.

Figure 13 : Mécanisme d'action des immunoglobulines polyvalentes (IgG intraveineuses) dans le purpura thrombopénique autoimmun.

Figure14 : Volumineux hémangiome chez un nourrisson.

Figure15 : ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) diminue l'activité du facteur de von Willebrand (vWf) en clivant les multimères ultralarges de vWf.

Figure16 : Prévalence de la thrombopénie.

Figure17: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Figure18 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure19: Répartition des patients selon l'existence d'antécédents médicaux.

Figure20: Répartition des patients selon les types d'antécédents.

Figure21 : Répartition des patients selon le mode de découverte de la thrombopénie.

Figure22 : Répartition des cas de thrombopénie selon le taux des plaquettes.

Figure23 : Répartition des patients selon le caractère isolé ou associé de la thrombopénie.

Liste des tableaux

Tableau n°I : Valeurs de référence des principaux indices plaquettaires.

Tableau n°II : Liste des drogues myélotoxiques.

Tableau n°III : Age des patients.

Tableau n°IV : Sexe des patients.

Tableau n°V : Répartition des patients selon l'existence ou non d'antécédents médicaux.

Tableau n°VI : Antécédents des patients.

Tableau n°VII : Mode de découverte de la thrombopénie.

Tableau n°VIII : Répartition des cas de thrombopénie selon le taux des plaquettes.

Tableau n°IX : Répartition des patients selon le caractère isolé ou associé de la thrombopénie.

Tableau n°X : La répartition des patients selon le type d'anomalies hématologiques associées à la thrombopénie.

Tableau n°XI : Myélogramme.

Tableau n°XII : Mécanisme de thrombopénie.

Tableau n°XIII : Répartition du mécanisme de thrombopénie en fonction de tranches d'âge des patients.

Tableau n°XIV : La répartition des patients en fonction du mécanisme étiologique et du sexe.

Tableau n°XV : Etiologie de thrombopénie.

Tableau n°XVI : Etiologies de thrombopénie d'origine périphérique.

Tableau n°XVII : Répartition des étiologies périphériques en fonction de tranche d'âge.

Tableau n°XVIII : Répartition des étiologies périphériques en fonction du sexe.

Tableau n°XIX : Répartition des étiologies périphériques en fonction du mode de découverte de la thrombopénie.

Tableau n°XX : Etiologies périphériques en fonction du type de thrombopénie.

Tableau n°XXI : Etiologies d'origine centrale.

Tableau n°XXII : Etiologies d'origine centrale en fonction de tranche d'âge des patients.

Tableau n°XXIII : Répartition des étiologies centrales en fonction du sexe.

Tableau n°XXIV : Répartition des étiologies périphériques en fonction du mode de découverte de la thrombopénie.

Tableau n°XXV : Etiologies centrale en fonction du type de thrombopénie.

Résumé :

L'une des fonctions principales des plaquettes sanguines est la coagulation en assurant l'hémostase primaire, donc une diminution de taux de plaquettes au-delà de 150.000plq/mm^3 peut provoquer un trouble de l'hémostase primaire ce qu'on appelle la thrombopénie, qui est l'un des motifs d'hospitalisation de l'adulte ainsi que l'enfant.

La présente étude est une étude rétrospective portée sur 69 cas de thrombopénie hospitalisés en service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant Tlemcen du 1^{er} Janvier 2019 au 1 Octobre 2020 a montré une prévalence hospitalière de 4,29%, ce qui montre que la thrombopénie est un motif assez fréquent d'hospitalisation. L'étude des paramètres épidémiologiques de cette série a montré que la majorité des patients de notre série à un âge compris entre 6 mois et 10 ans (89,3%) avec deux pics de fréquence le premier chez le nourrisson (27,53%) et un deuxième entre 6 et 10 ans (42%), ainsi qu'elle a montré une nette prédominance masculine de la thrombopénie avec un sexe ratio de 1,23. L'étude des antécédents des patients a révélé des antécédents de PTI et de pathologie tumorale. La plupart des cas de thrombopénie de notre série sont découverts lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique ce qui est expliqué par la fréquence de taux de thrombopénie inférieur à 20.000plq/mm^3 . Ainsi que la thrombopénie chez nos patients est souvent associée à d'autres anomalies hématologiques (75,36%) surtout l'anémie (46,15%) cela est en rapport avec la sévérité de thrombopénie d'une part et d'autre part de l'étiologie.

Les mécanismes de la thrombopénie sont multiples et se répartissent sous deux grandes catégories, une centrale et l'autre périphérique avec plusieurs étiologies qui en découlent.

L'étude du profil étiologique de nos patients a montré une nette prédominance du PTI avec une fréquence de 40,6% surtout dans sa forme aiguë qui est une pathologie auto-immune périphérique qui touche surtout les garçons à l'âge scolaire. Suivie par l'aplasie médullaire post chimiothérapie avec une fréquence de 18,8% qui touche surtout les filles entre 6 ans et 10 ans ainsi que d'autres étiologies moins fréquentes.

Concernant l'utilisation du myélogramme pour la détermination du mécanisme ou de l'étiologie de la thrombopénie, les résultats de notre étude ont montré que le myélogramme n'est réalisé que dans 24,6% des cas cela peut être expliqué par son caractère invasif surtout chez l'enfant.

Abstract:

One of the main functions of blood platelets is clotting in providing primary hemostasis, so a decrease in platelet levels beyond $150.000/\text{mm}^3$ can cause a disorder of primary hemostasis what is called thrombocytopenia, which is one of the reason for hospitalization of the adult as well as the child.

This study is a retrospective study of 69 cases of thrombocytopenia hospitalized in the pediatric ward of the EHS mother and child Tlemcen from January 1, 2019 to October 1, 2020 showed a hospital prevalence of 4.29%, which shows that thrombocytopenia is a frequent pattern of hospitalization. The study of the epidemiological parameters of this series showed that the majority of patients in our series at an age between 6 months and 10 years (89.3%) with two peak frequency first in infants (27.53%) and a second between 6 and 10 years (42%) as well as it showed a clear male predominance of thrombocytopenia with a sex ratio of 1.23. The previous history study patients revealed a history of PTI and tumor pathologies. All most cases of thrombocytopenia in our series are discovered during the exploration of a hemorrhagic syndrome which is explained by the frequency of thrombocytopenia rates below $20.000\text{plt}-\text{mm}^3$. As well as thrombocytopenia in our patients is often associated with other hematological abnormalities (75.36%) especially anemia (46.1)%. This is related to the severity of thrombocytopenia on the one hand and on the other hand of etiology.

The mechanisms of thrombocytopenia are multiple and are divided into large categories, one central and the other peripheral with several etiologies that result from it.

The study of the etiological profile of our patients showed a clear predominance of PTI with a frequency of 40.6% especially in its acute form which is a peripheral autoimmune pathology that mainly affects boys at school age. Followed by post-chemotherapy myelosuppression with a frequency of 18.8% which mainly affects girls aged 6 and 10 years as well as other less frequently etiologies.

Regarding the use of the myelogram for determining the mechanism or etiology of thrombocytopenia, the results of our study showed that the myelogram is only performed in 24.6% of cases this can be explained by its invasiveness especially in the child.

Introduction

En cas de rupture vasculaire, les plaquettes en adhérant au sous-endothélium initient l'hémostase primaire. La réduction quantitative des plaquettes peut se révéler par un syndrome hémorragique. Donc, la thrombopénie est l'un des troubles de l'hémostase primaire chez l'adulte ainsi que chez l'enfant, elle se définit par un taux de plaquette inférieur à $150.000 \text{ plaquettes/mm}^3$ après élimination d'une fausse thrombopénie soit par un prélèvement sur tube citraté soit par la réalisation d'un FSP. Elle présente plusieurs mécanismes étiologiques dont certains sont périphériques et d'autres centrales la distinction entre ces deux derniers se fait à l'aide du myélogramme. La thrombopénie ne provoque pas toujours un syndrome hémorragique, le seuil hémorragique est défini par un taux de plaquettes inférieur à 20.000 plq/mm^3 , Donc sa découverte peut être fortuite lors de la réalisation d'un hémogramme systématique.

La thrombopénie, comme elle peut être la cause d'un syndrome hémorragique parfois sévère qui peut engager le pronostic vital de l'enfant ou du nourrisson, doit faire l'objet d'études épidémiologiques pour mieux comprendre ses caractéristiques épidémiologiques et ses mécanismes étiologiques pour améliorer la prise en charge des patients et diminuer le risque des syndromes hémorragiques d'origine thrombopénique. Mais les données de la littérature en cette matière sont peu élucidées ou plutôt concentrées sur le PTI comme il présente l'étiologie la plus fréquente de thrombopénie chez l'enfant.

Ce qui nous a encouragé à réaliser cette étude pour mieux comprendre le profil épidémiologique et étiologique de la thrombopénie chez la population pédiatrique en générale et surtout les enfants et les nourrissons hospitalisés dans le service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant Tlemcen.

"PARTIE THEORIQUE"

I/RAPPELS SUR LES PLAQUETTES SANGUINES : PRODUCTION ,STRUCTURE ET FONCTION :

1-INTRODUCTION :[I]

En 1882, Bozzozero et Hayem identifient les plaquettes comme de petits éléments circulants sanguins issus de la fragmentation d'érythrocytes et de leucocytes (1). Les recherches ont permis, depuis, de mieux préciser leur origine, leur structure et leurs fonctions.

Les plaquettes sanguines constituent un élément vital du sang, en ce sens qu'elles assurent l'intégrité vasculaire et la prévention des hémorragies. Un nombre insuffisant de plaquettes, ou la présence de plaquettes non fonctionnelles, peut-être responsable de saignements et représente un risque pour le patient en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale. Dans ce contexte, la connaissance des mécanismes de différenciation des mégacaryocytes (mégacaryopoïèse), précurseurs des plaquettes, et des mécanismes de formation des plaquettes (thrombopoïèse) revêt un intérêt médical certain. La compréhension de ces mécanismes nous aide à mieux appréhender l'origine de certaines maladies plaquettaires telles que les macrothrombopénies, et permet d'envisager la production de plaquettes « artificielles » in vitro en vue d'une transfusion.

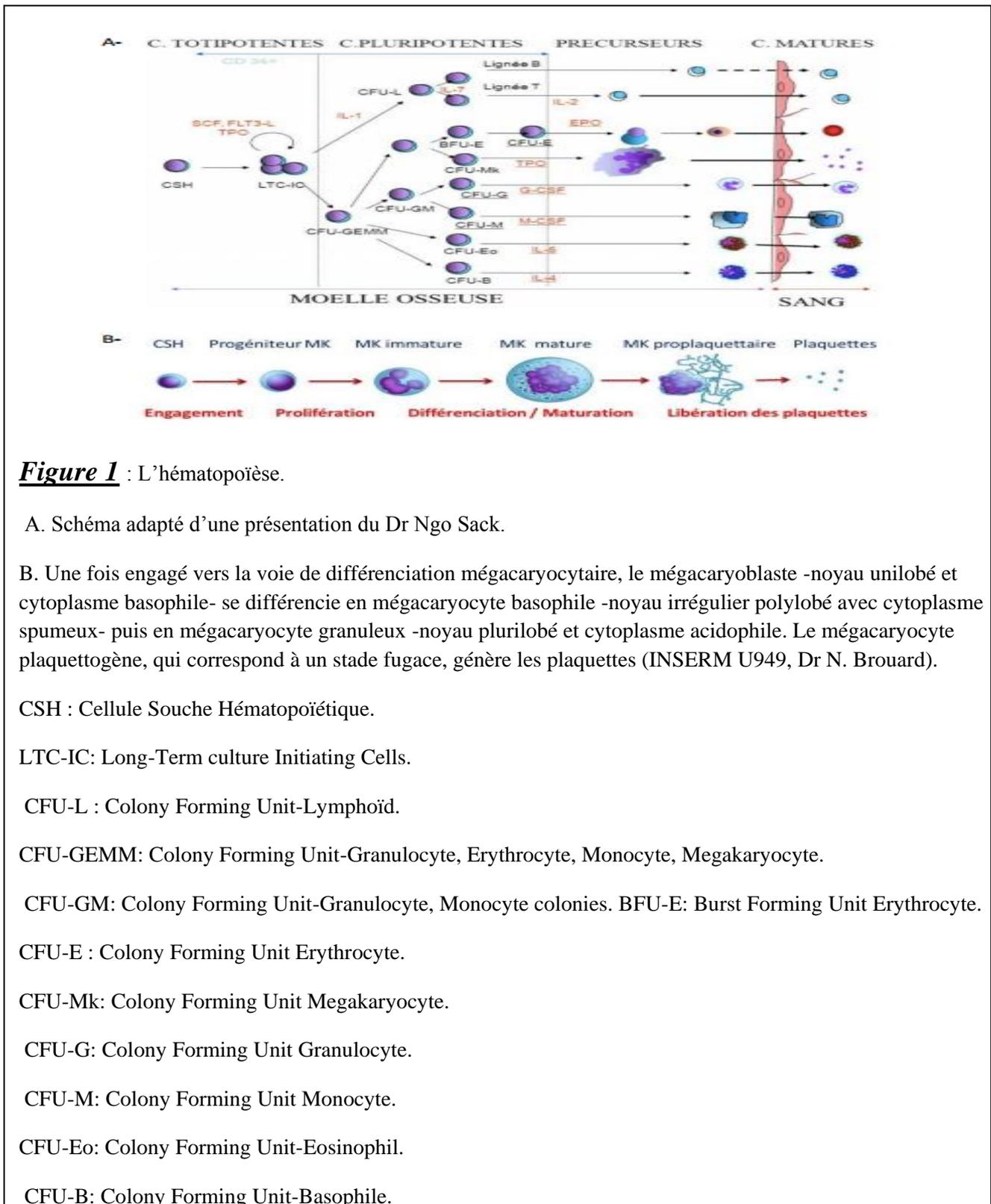
2-PHYSIOLOGIE DE LA MEGACAYOPOEISE ET LA THROMBOPOEISE :[II]

Les plaquettes, également appelées thrombocytes, présentent des caractéristiques structurales originales puisqu'elles sont les plus petites cellules sanguines (1,5 à 4 µm de diamètre et 0,5 à 2 µm d'épaisseur) dépourvues de noyau. Malgré ce qui pourrait apparaître comme un handicap, elles participent à de multiples fonctions essentielles, notamment l'hémostase, mais également l'inflammation, la réponse antimicrobienne ou la dissémination de cellules tumorales (2).

Ces cellules anucléées sont issues de la lignée mégacaryocytaire médullaire à partir d'une cellule souche hématopoïétique commune, selon un processus de différenciation complexe à 2 étapes : la mégacaryopoïèse puis la thrombopoïèse.

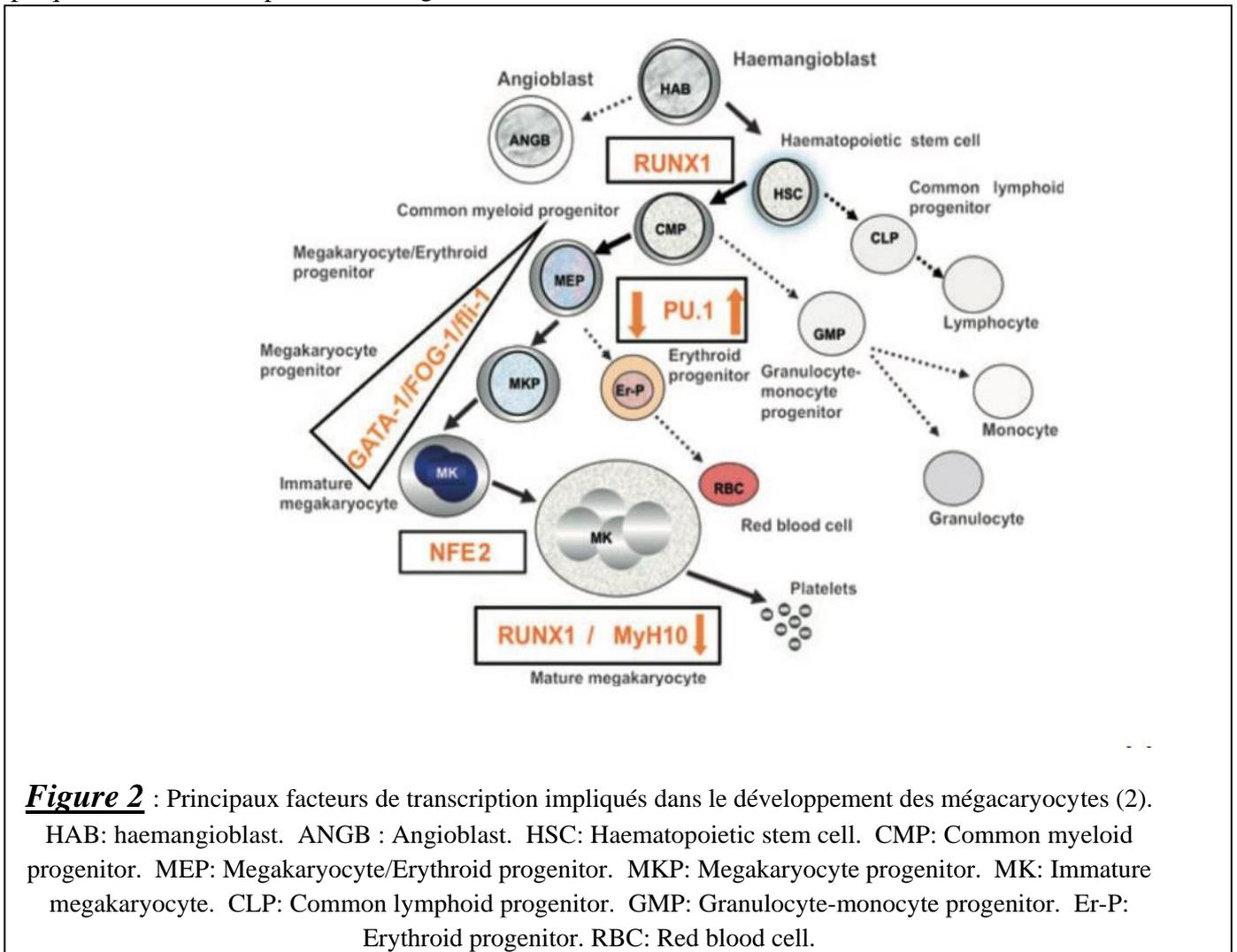
- La mégacaryopoïèse correspond aux événements d'engagement de la cellule souche hématopoïétique, de prolifération, puis de différenciation/maturation du progéniteur mégacaryocytaire. Cette dernière phase est caractérisée par une succession d'endomitoses, ou endoréplifications du noyau, aboutissant à la formation d'une cellule géante : le mégacaryocyte MK.
- La thrombopoïèse constitue l'étape ultime de la production des plaquettes à partir de la fragmentation du cytoplasme du MK mature. Cette production est estimée à environ 2 à 5000 plaquettes/mégacaryocyte.

Les plaquettes persistent environ 7 à 10 jours dans le sang et, grâce à des mécanismes de régulation spécifiques, faisant notamment intervenir la thrombopoïétine (TPO), leur numération reste relativement stable pour un même individu, soit environ 150 à 450 G/L.



a. La moelle osseuse est le compartiment de la différenciation des progénitures :

Alors que la mégacaryopoïèse s'effectue dans la moelle osseuse, l'étape ultime de libération des plaquettes, la thrombopoïèse, est sanguine.



- **Le progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire (MEP) :**

Dans des niches spécialisées de la moelle osseuse, la cellule souche hématopoïétique se différencie d'une part en progéniteur lymphoïde, et d'autre part en CFU-GEMM, également appelé CFU-Mix, pour Mixed Progenitor Colony, ou CMP, pour Common Myeloid Progenitor. Le CFU-GEMM se différencie ensuite en CFU-GM et MEP, pour Megakaryocyte-Erythroid Precursor. La différenciation du CFU-GEMM est orchestrée par de nombreux mécanismes moléculaires régulés par certains facteurs de transcription dont les principaux sont GATA1 et PU.1 (également appelé SPI1) ; ils conduisent le développement des MEP et des CFU-GM, respectivement(3) . Des cytokines et des facteurs de croissance participent également à cette différenciation ; c'est le cas de la TPO et des effecteurs des voies de signalisation engagées à partir de son récepteur spécifique c-Mpl, ainsi que des interleukines 3, 6 et 11 (IL3, IL6, IL11) et le Stem Cell Factor (SCF).

- **Les progéniteurs spécialisés :**

En réponse à certains facteurs environnementaux, le MEP se différencie d'une part en progéniteur érythroblastique précoce BFU-E, et d'autre part, en mégacaryocyte précoce ou BFU-Mk, dont la

capacité proliférative est très forte. D'un point de vue moléculaire, l'up-régulation de GATA1 et l'extinction de PU.1 (4) est impliquée dans la restriction de cette différenciation. FOG1 (Friends Of GATA1), cofacteur de GATA1, est requis pour la différenciation érythroïde et mégacaryocytaire car il intervient dans la régulation de l'accès de GATA1 aux séquences nucléotidiques d'intérêt (4). De plus, MYB, connu comme un inhibiteur de la mégacaryopoïèse, interagit avec GATA1 qui l'inhibe et oriente la différenciation mégacaryocytaire. Le BFU-Mk, à fort pouvoir prolifératif, se différencie ensuite en un progéniteur mégacaryocytaire tardif plus mature CFU-Mk, sous le contrôle de cytokines telles que GM-CSF, IL3, IL6, IL11, TPO, SCF.

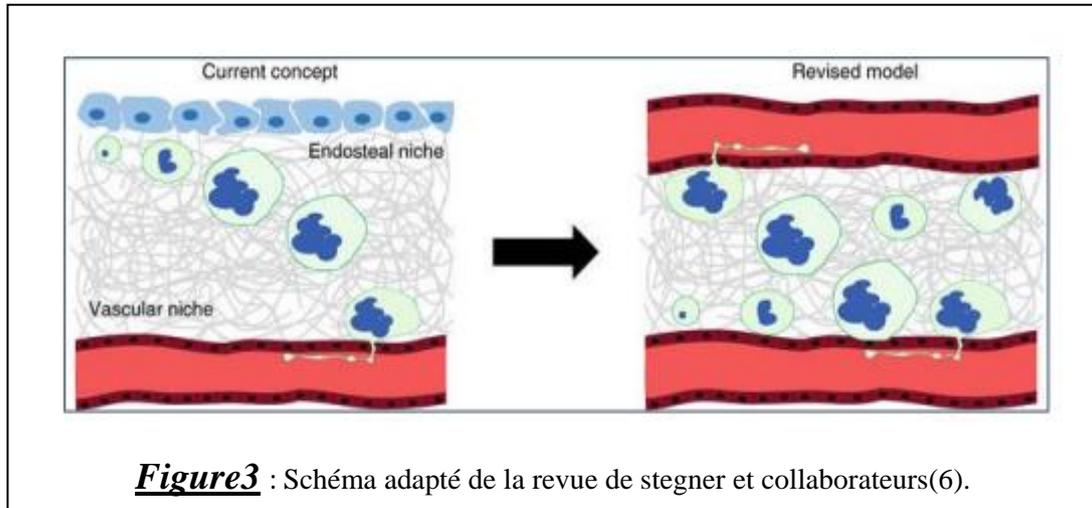
- **L'endomitose : une spécificité de la différenciation mégacaryocytaire :**

Le CFU-Mk se différencie en promégacaryoblaste qui possède la particularité, après la phase S, d'entrer en phase M sans aller au-delà de l'étape de cytokinèse de l'anaphase. En d'autres termes, il perd la capacité de se diviser mais pas celle de se répliquer (endoréplication) et maturer son cytoplasme. La séparation des cellules filles ne s'effectue pas ; le noyau est alors pourvu de 2 fois plus de chromosomes. La ploïdie augmente à nouveau avec l'entrée dans le cycle mitotique suivant, passant progressivement de 4N jusqu'à 128N, avec un mode moyen à 16N pour la majeure partie des mégacaryocytes chez un sujet sain. D'un point de vue moléculaire, le passage de la mitose à l'endomitose est assuré par l'expression de RUNX1 (Runt-related transcription factor 1) responsable de l'extinction de MYH10, une myosine faisant partie intégrante de l'anneau contractile responsable du clivage en cellules filles (5). La perte de l'expression de cette myosine rajoutée à une dysfonction de l'activité RhoA, une GTPase participant à l'assemblage de cet anneau contractile, est responsable de l'échec de la cytokinèse. En plus de la particularité du cytosquelette dans le mécanisme de l'endomitose et compte tenu des propriétés connues de certaines CDK/Cyclines vis-à-vis du contrôle du cycle cellulaire, certains inhibiteurs de ces points de contrôle ont été impliqués dans le mécanisme de sortie du cycle cellulaire. Parallèlement aux phénomènes nucléaires, se produisent des processus de maturation cytoplasmiques responsables de la formation et du chargement des granules de sécrétion des futures plaquettes matures ainsi que d'un réseau membranaire, appelé système de démarcation membranaire (DMS), des futures extensions cytoplasmiques qui traverseront les sinusoides vasculaires. Concernant les granules, elles sont produites à partir du bourgeonnement du trans-Golgi et des endosomes précoces, puis mûrissent en corps multivésiculaires (MVB) à l'intérieur desquels le tri et le chargement du contenu spécifique des granules s'opèrent. Elles sont ensuite mobilisées sur un réseau de microtubules vers les extrémités des proplaquettes grâce à des protéines qualifiées de « motrices ».

- **Bilan morphologique et fonctionnel :**

Les différents stades de maturation des mégacaryocytes sont situés dans une niche hématopoïétique médullaire combinant la proximité de CSH, de sinusoides vasculaires et d'ostéoblastes à une matrice extracellulaire favorable. La théorie généralement admise selon laquelle les mégacaryocytes issus des cellules souches hématopoïétiques migrent depuis une niche périostique lointaine vers les sinusoides vasculaires médullaires à mesure de leur maturation n'est pas aussi tranchée actuellement. Des arguments pour un modèle modifié émergent : les mégacaryocytes auraient une migration plus lente et modérée, l'espace intervasculaire de maturation serait plus restreint, et les 12 mégacaryocytes seraient générés à proximité des sinusoides vasculaires de la

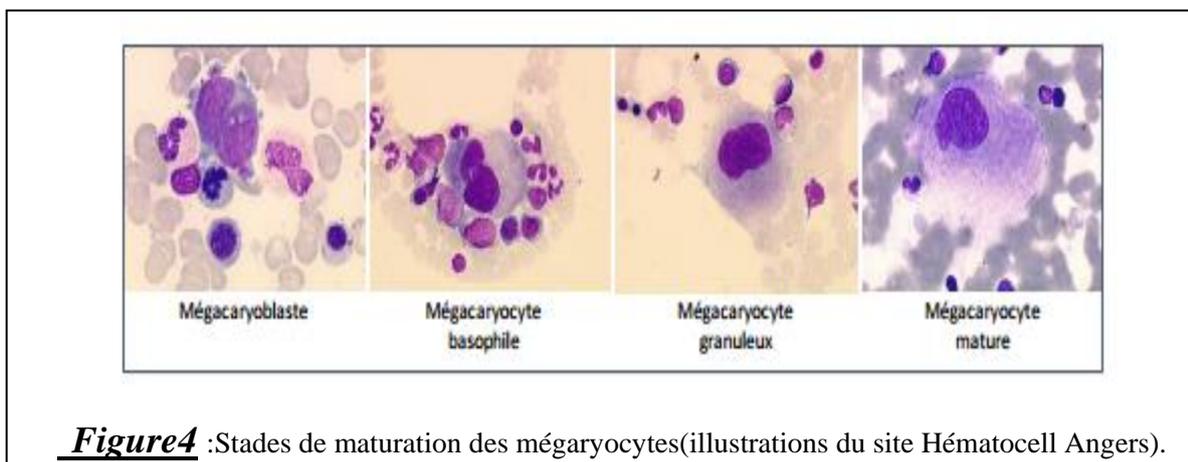
moelle (6). Certains auteurs émettent également l'hypothèse de la coexistence de 2 pools de mégacaryocytes : un rapidement mobilisable et proche des sinusoides vasculaires de la moelle pour la génération de plaquettes, et un autre plus quiescent en périphérie de ces sinusoides. Des études complémentaires sont évidemment nécessaires pour étayer cette hypothèse.



Les mégacaryocytes matures se plaquent à la paroi externe des sinusoides vasculaires médullaires et émettent des prolongements cytoplasmiques dans la lumière de ces vaisseaux : les proplaquettes sont émises et se fragmentent ensuite en plaquettes, emportées dans le torrent circulatoire.

b. Les différents stades de maturation :

Parallèlement aux endomitoses, la morphologie du mégacaryocyte évolue du fait de la synthèse active qui s'opère dans le cytoplasme. Ainsi, le noyau certes augmente de volume mais le cytoplasme, où sont synthétisées et s'accumulent de nombreuses molécules, grandit également pour aboutir à des cellules géantes.



• **Le promégacaryoblaste :**

Il correspond aux cellules issues du CFU-MK et représente environ 10% de l'ensemble des mégacaryocytes médullaires. Sur le frottis médullaire, sa morphologie s'apparente à celle d'un lymphocyte, mais reste exceptionnellement visible sur une moelle normale. Son noyau présente une ploïdie faible, de 2N à 4N, son cytoplasme exprime la peroxydase plaquettaire, marqueur précoce de la lignée mégacaryocytaire qui le rend identifiable notamment en microscopie électronique.

- **Le mégacaryoblaste :**

La ploïdie augmente à 4N-8N et un début de maturation cytoplasmique s'opère. La taille est estimée entre 25 et 30 μm . L'observation morphologique en microscopie optique montre une élévation du rapport nucléocytoplasmique, un noyau souvent bilobé, une chromatine fine et un cytoplasme très basophile sans granulations. La microscopie électronique permet de déceler le développement d'un système de membranes intracytoplasmiques et la synthèse de grandes quantités de molécules spécialisées débute.

- **Le mégacaryocyte basophile :**

La ploïdie, à son maximum, est majoritairement estimée à 16N ; la synthèse d'ADN cesse. Le mégacaryocyte basophile mesure entre 30 et 40 μm et représente environ 25% de la lignée mégacaryocytaire. D'un point de vue morphologique, les cellules sont de grande taille, le noyau commence à se lobuler, la quantité de cytoplasme augmente, réduisant le rapport nucléocytoplasmique. L'apparition de quelques granules alpha et denses est détectée en microscopie électronique.

- **Le mégacaryocyte granuleux :**

Les granulations plaquettaires augmentent, les membranes de démarcation permettent d'organiser des territoires plaquettaires. Il mesure environ 40 à 60 μm et compte pour environ 55% de la lignée mégacaryocytaire. Morphologiquement, la taille du cytoplasme augmente encore, réduisant d'autant le rapport nucléocytoplasmique, le noyau est multilobé, la chromatine plus dense, le cytoplasme perd sa basophilie et devient plus acidophile (rosé), et s'enrichit en granulations.

- **Le mégacaryocyte mature :**

C'est le mégacaryocyte plaquetto-gène. Sa taille est comparable au mégacaryocyte granuleux. Les granulations se regroupent en amas dans le cytoplasme, et constitue les ébauches des futures plaquettes. Morphologiquement, le noyau est multilobé, dense, pycnotique et le cytoplasme évoque celui d'une plaquette. Il est relativement peu abondant dans la moelle puisqu'il correspond à environ 5% de la lignée mégacaryocytaire.

c. Formation des proplaquettes/plaquettes :

Après une maturation médullaire estimée à 8 jours environ, les mégacaryocytes matures émettent de longues et fines extensions cytoplasmiques « vermiformes », appelées proplaquettes à travers les sinusoides vasculaires, qui se fragmentent en plaquettes dans la lumière vasculaire, emportées par le flux sanguin.

d. Régulation de la mégacaryopoïèse :[1]

La mégacaryopoïèse survient dans un microenvironnement médullaire complexe soumis à de nombreuses régulations survenant à chaque étape. Ces mécanismes régulateurs permettent une adaptabilité de la synthèse plaquettaire en cas de thrombopénie en augmentant plus de dix fois la masse totale des MK (7). La thrombopoïétine (TPO) constitue la principale cytokine régulatrice de la mégacaryopoïèse.

Basé sur des travaux déjà effectués avec l'érythropoïétine, ce nom lui a été attribué pour la première fois en 1958 pour décrire la « molécule capable d'augmenter la production plaquettaire » (8). Cette glycoprotéine, synthétisée au niveau du foie, du rein et de la moelle osseuse, est le ligand du récepteur c-Mpl (récepteur qui appartient à la sous-famille des récepteurs cytokiniques de classe I aux hormones de croissance).

La TPO est la principale cytokine responsable de la prolifération et de la maturation des progéniteurs de la lignée mégacaryocytaire. Après s'être liée à son récepteur présent à la surface de tous les stades de MK, il y a dimérisation de ce récepteur et transduction du signal via une cascade de phosphorylation médiée par des tyrosines kinases. Elle stimule alors la ploïdisation, l'augmentation de la taille cellulaire mais aussi le processus de formation des proplaquettes permettant la fragmentation des futures plaquettes sanguines (7). Elle possède également des récepteurs à la surface des plaquettes et agit sur la sécrétion de granules α et favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine (9). La compréhension du rôle essentiel de la TPO dans la mégacaryopoïèse a conduit les industries pharmaceutiques à élaborer dans un premier temps des formes recombinantes de la TPO endogène. Rapidement limitées par la formation d'anticorps neutralisants ayant une activité croisée avec la TPO endogène, des agonistes du récepteur de la TPO ont été synthétisés et ont reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) réfractaire après splénectomie ou en cas d'impossibilité de l'effectuer (romiplostim, N Plate® et eltrombopag Revolade®) (10). Aucun effet significatif de ces molécules sur le taux de plaquettes, permettant de réduire le nombre de transfusions, n'a été démontré dans le cadre des thrombopénies centrales après chimiothérapies (11).

La présence de ces récepteurs de haute affinité pour la TPO à la surface des plaquettes permet de réaliser une boucle d'autorégulation. En effet, lorsque la numération plaquettaire sanguine augmente, les plaquettes captent la TPO et diminuent sa concentration plasmatique. Dans un contexte de thrombopénie, le nombre diminué de plaquettes pouvant internaliser l'hormone régulatrice entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique et accroît la thrombopoïèse (7) (figure 5). Le niveau de TPO sanguin et médullaire est ainsi inversement corrélé à la numération plaquettaire, comme en témoigne les patients sous chimiothérapie thrombopénisante qui présentent des taux importants de TPO (12). En revanche, cette concentration inversement proportionnelle entre la TPO et la numération plaquettaire n'est pas retrouvée dans les contextes de thrombocytoses réactionnelles. Dans un contexte inflammatoire, l'interleukine-6 (IL-6) régule la synthèse hépatique de la TPO en potentialisant sa transcription. Des études réalisées *in vitro* mais également *in vivo* chez des patients atteints de cancer ont effectivement montré que l'administration d'IL-6 augmentait le taux d'ARNm hépatique et la concentration circulante de TPO, et que l'effet de l'IL-6 sur les plaquettes était neutralisé par l'administration de TPO (13). Le mécanisme de la thrombocytose réactionnelle observée dans les carences en fer et la régulation de la TPO dans ce contexte ne sont pas encore totalement compris.

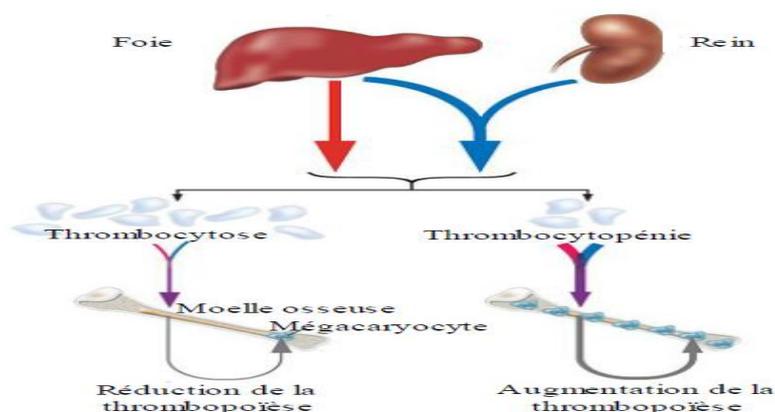
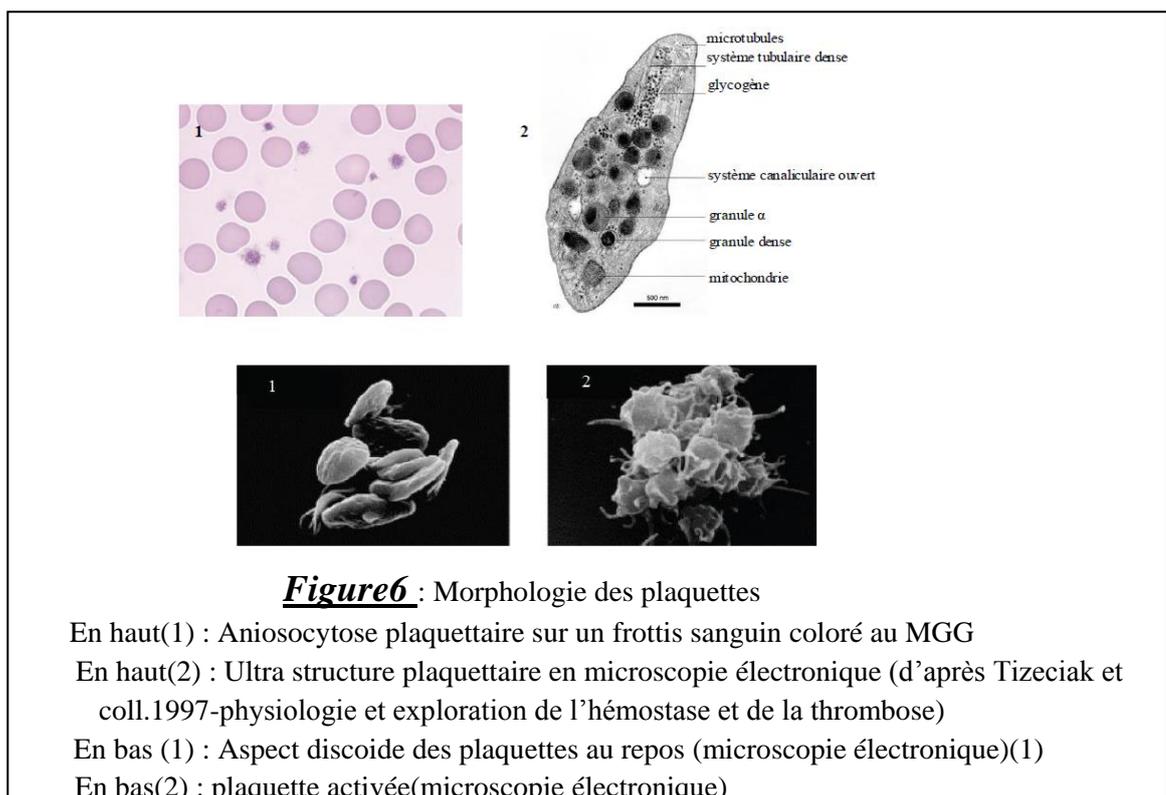


Figure 5 : Régulation de la thrombopoïèse par la TPO (7) (état d'équilibre ; contexte inflammatoire)

La mégacaryopoïèse nécessite également d'autres cytokines et des interactions avec les cellules souches hématopoïétiques et les cellules stromales médullaires. L'IL-3, l'IL-6 et l'IL-11 stimulent la prolifération des progéniteurs des MK. SDF-1 (Stromal-Derived Factor-1), produits par les cellules stromales, et PF4 favorisent la migration et les interactions des MK avec les cellules endothéliales médullaires.

3 - Morphologie des plaquettes sanguines :[I]

Les plaquettes sont des cellules anucléées de forme discoïde, en l'absence d'activation, de 2 à 4 µm de diamètre (14). L'examen morphologique des plaquettes constitue une étape nécessaire dans la validation biologique d'une thrombopénie (15). En pratique quotidienne, l'analyse morphologique des plaquettes repose sur un examen attentif du frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG) au microscope optique. Les plaquettes apparaissent comme de petits éléments hétérogènes en taille et en forme, souvent arrondis ou ovalaires (*figure 6*). Cette anisopoikilocytose est physiologique. Le cytoplasme clair contient des granulations azurophiles (seuls les granules α sont colorés au MGG) disposées régulièrement, ou regroupées en position centrale correspondant au granulomère, et un liseré clair périphérique agranulaire encore appelé hyalomère (16).



L'examen du frottis sanguin coloré au MGG constitue toujours la technique de référence pour l'évaluation de la taille plaquettaire. Les microscopes peuvent être équipés d'un micromètre oculaire gradué qui se superpose à l'image du frottis. Le terme de « grandes plaquettes » est utilisé pour définir des plaquettes de taille supérieure à celle correspondant à l'anisocytose physiologique. Les intitulés « macroplaquettes » et « plaquettes géantes » sont également utilisés dans la littérature pour définir des grandes plaquettes. Leur taille est inférieure au globule rouge pour les macroplaquettes et supérieure pour les plaquettes géantes (17).

La microscopie électronique permet de distinguer les différents composants de la plaquette (*figure 6*).

a. Le glycocalix :

Cette structure péri plaquettaire est constituée de glycosaminoglycanes. Face aux glycosaminoglycanes endothéliaux, les plaquettes sont repoussées à distance de l'endothélium par opposition de charges négatives (1).

b. La membrane plasmique :

La membrane plasmique se présente sous forme d'une bicouche phospholipidique avec deux Feuillet lipidiques externe et interne maintenant une couche riche en glycoprotéines. Les sphingomyélines constituent essentiellement le feuillet externe. Le feuillet interne se compose de phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine et de phosphatidylinositol. D'autres phospholipides, les phosphatidylcholines, sont insérés entre les deux feuillets. Il existe une asymétrie de distribution des lipides membranaires, les charges négatives étant disposées dans le feuillet interne. Une protéine particulière, la scramblase, assure le maintien de cette asymétrie (1). Des récepteurs glycoprotéiques sont intégrés dans la partie externe de la membrane plasmique et jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en se liant Spécifiquement à des ligands. Plus de 40 molécules protéiques ont été identifiées à la surface plaquettaire dont les complexes Ib-IX-V et IIb-IIIa sont les représentants majeurs. La plus grosse glycoprotéine est désignée par le chiffre romain I, la plus petite par le chiffre IX. Les lettres a et b ont été rajoutées lorsque des techniques d'électrophorèse plus résolutive ont permis de mieux séparer chacune des glycoprotéines (20).

- **Le complexe glycoprotéiques GPIb-IX-V :**

Ce complexe glycoprotéique est constitué de quatre sous-unités codées par des chromosomes différents (GPIb α : 17p12, GPIb β : 22q12-2, GPV : 3q29 et GPIX : 3q21) et assemblées au stade de MK mature (19). Il existe environ 25000 structures GPIb-IX-V par plaquette. Le complexe GPIb-IX-V comprend deux molécules Ib α et deux molécules Ib β reliées entre elles par des ponts disulfure, deux molécules IX et une molécule V, chacune caractérisée par des séquences répétées riche en leucine (20) (*figure 7*). La GPIb (CD 42b), glycoprotéine majeure de ce complexe, possède les sites de fixation du vWf et de la thrombine. La principale fonction de ce complexe se situe dans la phase d'adhésion plaquettaire à l'endothélium lésé. Le vWf, présent dans le sang sous forme de complexes multimériques, se fixe au sous-endothélium et dévoile un site cryptique de fixation à la sous-unité GPIb α au niveau de son domaine A1. Les forces de cisaillement intenses présentes au niveau de l'endothélium sont également responsables d'un changement conformationnel du complexe glycoprotéique plaquettaire et du vWf facilitant leur liaison (20). GPIX (CD 42a) associée à la sous-unité GPIb β intervient surtout dans l'ancrage du complexe à la membrane plaquettaire. GPV forme des liaisons covalentes avec les GPIb et GPIX et est secondairement clivé par la thrombine après activation plaquettaire. Son rôle serait mineur au sein du complexe.

La structure GPIb-IX-V possède des sites de liaison au cytosquelette, en particulier à l'actin binding-protein (ABP) via ses domaines cytoplasmiques, permettant la transmission du signal d'activation plaquettaire (20). Le complexe est le support de l'antigène plaquettaire HPA-2 (human platelet antigen-2).

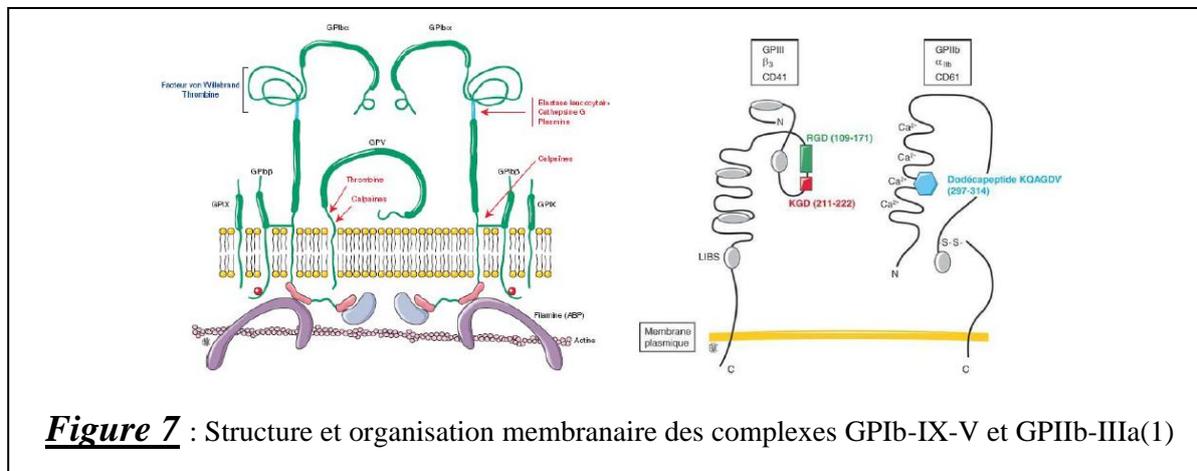


Figure 7 : Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa(1)

- **Le complexe glycoprotéique GPIIb-IIIa (21) :**

Présents à hauteur de 60000 à la surface plaquettaire et dans les granules α , GPIIb (CD 41) et GPIIIa (CD 61) forment le complexe glycoprotéique majeur de la membrane plaquettaire (Figure 7). Ce complexe (α Ib β 3) appartient à la famille des intégrines, hétérodimères calciumdépendant comportant une sous-unité α et une sous-unité β . GPIIb est constituée de deux chaînes, la chaîne lourde extracellulaire et la chaîne légère transmembranaire, reliées par un pont disulfure. La GPIIIa constitue une chaîne polypeptidique unique. Les gènes codant pour ces protéines sont situés sur le chromosome 17q21-23 (*ITGA2B* et *ITGB3*). GPIIbIIIa, dont le ligand principal est le fibrinogène, détient un rôle capital durant la phase d'agrégation plaquettaire car il permet l'établissement de ponts inter-plaquettaires. La liaison du complexe au fibrinogène s'effectue par reconnaissance d'un tripeptide, Arg-Gly-Asp (séquence RGD).

D'autres protéines adhésives comme le vWF, la fibronectine et la vitronectine contiennent des séquences RGD et peuvent également s'y lier. L'expression du complexe GPIIbIIIa et la liaison à ces ligands nécessitent un changement conformationnel de la plaquette et la distribution du pool interne situé dans les granules α consécutivement à la phase d'activation plaquettaire. GPIIbIIIa est également le support des antigènes plaquettaires HPA-1, HPA-4 et HPA-3.

- **La glycoprotéine GPVI :**

La GPVI appartient à la superfamille des immuno-récepteurs. Environ 4000 complexes formés par cette glycoprotéine et la chaîne gamma des récepteurs des immunoglobulines sont exprimés par plaquettes. Elle est le récepteur principal du colla gène de type I et III présent dans le sous-endothélium (22).

- **Autres glycoprotéines et récepteurs membranaires :**

Il existe de nombreuses autres protéines qui constituent des récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition plaquettaire. Les glycoprotéines GPIa et GPIIa sont formées d'une chaîne polypeptidique unique. La GPIa (CD 49b), qui porte l'alloantigène HPA-5, intervient à la phase initiale de l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium en jouant le rôle de récepteur pour le collagène. La GPIIa (CD 29) forme avec la GPIc (CD 49e) le récepteur de la fibronectine et avec la GPId (CD 49f) le récepteur de la laminine (1,17). La GPIV (CD 36), récepteur de la TSP et du

collagène, intervient pour renforcer l'agrégation plaquettaire. Tout comme le complexe GPIIb/IIIa, cette glycoprotéine est présente à la surface des plaquettes mais aussi de la membrane des granules α .

La membrane plasmique plaquettaire présente également le récepteur de haute affinité à la TPO, c-MPL, des récepteurs des Ig, des récepteurs aux agonistes plaquettaires solubles (thromboxane A₂ TxA₂, ADP, ATP, thrombine) dont la plupart sont couplés à la protéine G (TP α , P2Y₁, P2X₁, PAR) ainsi que d'autres allo-antigènes que ceux cités précédemment (HLA-1...) appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité.

La membrane plaquettaire constitue la surface d'échange avec l'environnement. Le système canaliculaire, correspondant à des invaginations profondes de la membrane externe, établit ce lien entre l'intérieur de la plaquette et l'extérieur. Il permet d'augmenter la surface de contact des plaquettes en rendant accessible un plus grand nombre de récepteurs glycoprotéiques. En fusionnant avec la membrane des granules, il permet également la sécrétion du contenu granulaire. Ce réseau complexe correspondrait aux vestiges du système membranaire de démarcation permettant de définir les futures plaquettes dans le cytoplasme des MK (18).

c .Le cytoplasme plaquettaire :

Le cytoplasme se constitue d'un cytosquelette de protéines contractiles comprenant des microfilaments d'actine auquel se lient de nombreuses autres protéines telles que la myosine, la vinculine, la gelsoline et l'ABP. La configuration de ce cytosquelette est essentielle à la plaquette pour assurer sa fonction dans l'hémostase primaire. L'entrecroisement des filaments d'actine permet le changement conformationnel de la plaquette activée et la rétraction du thrombus une fois constitué. Le cytosquelette intervient également dans l'activité contractile nécessaire à la sécrétion des granules. Le maintien de la forme discoïde au repos est assuré par un anneau de tubuline présent en périphérie de la plaquette. Un système de membranes non connecté à la surface, le système tubulaire dense, correspond à du réticulum endoplasmique lisse résiduel du MK. Il contient les enzymes du métabolisme lipidique, des ions calciques et les enzymes régulant le transport cellulaire (22). Il constitue le siège de la formation de TxA₂.

Trois types de granules constituent le granulomère plaquettaire : les granules α , les granules denses et les lysosomes (23,24).

- **Granules α :**

Les granules α constituent les organites de stockage majoritaires. Prédominants par leur nombre (8 à 10 par plaquette) et leur taille (0,3 à 0,5 μ m), ils sont aisément repérables en microscopie électronique par leur aspect ovalaire, grisé, avec quelques structures tubulaires et une région plus dense aux électrons car plus riche en protéoglycanes, le nucléoïde (24). Ils contiennent un grand nombre de protéines spécifiques des plaquettes synthétisées au niveau du MK (β -thromboglobuline, PF4 et vWF) ou d'origine plasmique (fibrinogène, TSP, IgG) et des facteurs de croissance (PDGF, Platelet-derived growth factor et TGF- β , Transforming growth factor). La membrane des granules α contient diverses molécules parmi lesquelles le complexe GPIIb-IIIa et la P-sélectine (CD 62P).

- **Granules denses :**

La plaquette contient 4 à 5 granules denses de 0,2 à 0,3 μ m de diamètre. De morphologie ovale ou arrondie, ils sont denses aux électrons en microscopie électronique (27). Ces granules sont le lieu de stockage de la sérotonine, puissant vasoconstricteur, du calcium responsable de la densité en microscopie électronique, d'ATP et d'ADP responsable de l'agrégation plaquettaire AD dépendante.

- **Lysosomes :**

Ces organites intracellulaires ubiquitaires de 0,2 µm contiennent des hydrolases acides comme la phosphatase-acide et la β-glucuronidase ainsi que la collagénase et la proélastase.

4-Fonction des plaquettes : [I]

Longtemps considérées comme de simples transporteurs des facteurs de la coagulation (25), le rôle des plaquettes est désormais bien établi dans la physiologie de l'hémostase. De nombreuses fonctions leurs sont également attribuées dans la thrombose, l'inflammation ou la dissémination métastatique de certains cancers (1).

a. Plaquettes et hémostase primaire :

En situation de rupture de l'intégrité de l'endothélium vasculaire, l'hémostase correspond à une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. Trois étapes se succèdent :

- L'hémostase primaire correspond au colmatage de la brèche vasculaire par un agrégat plaquettaire.

- L'hémostase secondaire permet de consolider le thrombus plaquettaire par un réseau de fibrine issu de la cascade de coagulation plasmatique.

- la fibrinolyse assure la dégradation de la masse de fibrine et permet de retrouver une perméabilité vasculaire (26).

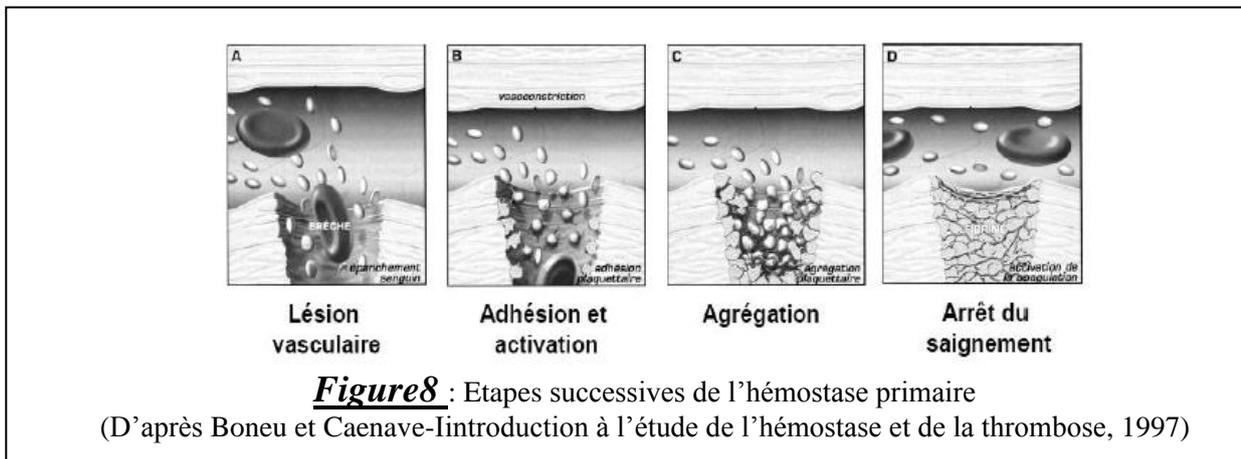
Seule l'hémostase primaire sera développée ici en raison de l'intervention majeure des plaquettes dans cette étape.

➤ Rôle de l'endothélium vasculaire :

L'hémostase primaire fait intervenir deux acteurs principaux : l'endothélium vasculaire et les plaquettes sanguines. L'endothélium correspond à la monocouche de cellules endothéliales cohésives au contact de la circulation sanguine. Sans cesse soumis à divers stimuli physiques (forces de cisaillement) et humoraux (cytokines diverses), il joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie sanguine. Cet état d'équilibre repose sur ses capacités de synthèse de multiples médiateurs (1) : Le vWF, le facteur tissulaire, la thrombomoduline active la protéine C, facteur inhibiteur de la coagulation, en présence de thrombine.

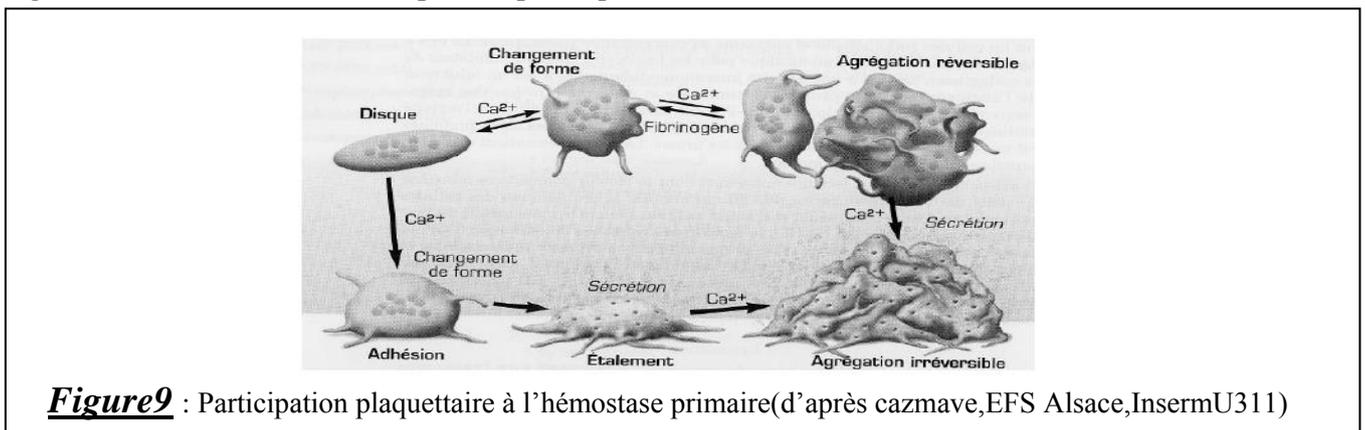
L'endothélium produit également des protéines vasoactives telle que le monoxyde d'azote et la prostacycline (PGI₂), vasodilatatrices, ou l'endothéline et TxA₂, vasoconstrictrices, qui modulent également l'activité plaquettaire (26).

L'endothélium est l'acteur essentiel de la première étape de l'hémostase primaire. Décrite sous le nom de « temps vasculaire », elle correspond à une vasoconstriction réflexe et transitoire du vaisseau lésé. En ralentissant le débit sanguin, elle permet une stase circulatoire favorisant la mise en œuvre des étapes suivantes de l'hémostase.



➤ **Etapes de l'hémostase primaire (figures 8 et 9) :**

La lésion endothéliale entraîne la mise à nu de surfaces très thrombogènes comme les fibres de collagène qui représentent le déclencheur physiologique essentiel de l'hémostase primaire. Les plaquettes adhèrent au collagène grâce aux ponts formés par le vWF contenu dans le plasma et au sein des corps de Weibel-Palade endothéliaux et le complexe d'adhésion plaquettaire GPIb-IX-V. Des liaisons directes entre les plaquettes et le collagène sont également formées via des récepteurs spécifiques, GPVI et GPIa (1).



La phase d'activation plaquettaire consécutive à leur adhésion se caractérise par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique. Ces processus actifs nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP. Les plaquettes deviennent sphériques, émettent des pseudopodes. Ce changement de forme est assuré par le cytosquelette (système contractile actine-myosine) lié aux récepteurs membranaires via la protéine ABP. La polymérisation des filaments d'actine qui nécessite des ions calciques présents dans le cytoplasme permet un plus grand contact intercellulaire et une rétraction du caillot. Cette modification conformationnelle s'accompagne d'un relargage du contenu des granules par fusion de leur membrane avec le système canaliculaire ouvert.

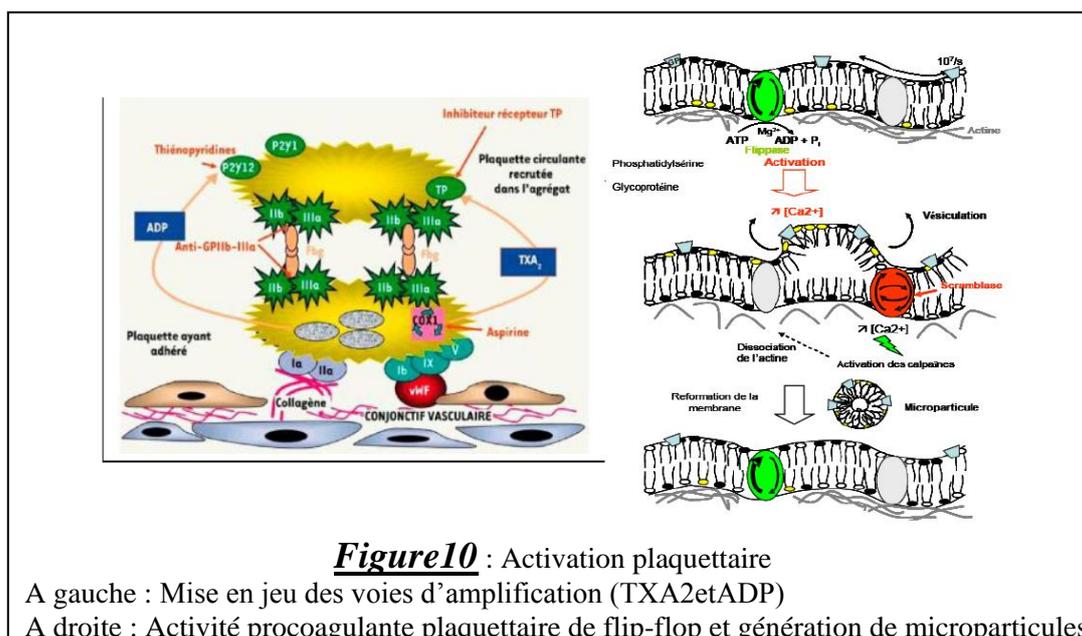
Différents médiateurs solubles se fixent à leur récepteur spécifique et amplifient les phases d'adhésion et d'activation plaquettaire initiales en recrutant des plaquettes supplémentaires.

La thrombine, produit de la cascade de coagulation, est un puissant agoniste plaquettaire qui se fixe sur ses récepteurs spécifiques PAR (Protease-Activated Receptor) -1 et -4 et le complexe GPIb-IX-V (26). L'ADP, via ses récepteurs P2Y₁₂ et P2Y₁, l'épinéphrine, le facteur d'activation plaquettaire (PAF), la sérotonine, la vasopressine et les immunoglobulines G

libérés des granules constituent tous des facteurs potentialisant la phase d'activation plaquettaire (27). Le TxA2 plaquettaire est généré par les actions séquentielles de la phospholipase A2, qui libère l'acide arachidonique de la membrane plaquettaire, et de la COX-1 (cyclooxygénase-1) qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H. La thromboxane synthétase catalyse l'étape finale de la synthèse du TxA2 (28). Ce puissant agent pro-agrégant plaquettaire favorise le recrutement de plaquettes en circulation et potentialise également la vasoconstriction réflexe initiale.

Deux autres phénomènes caractérisent cette étape d'activation plaquettaire. Le complexe GPIIb/IIIa, initialement lié aux protéines du cytosquelette, est exposé à la surface plaquettaire (phénomène in-out) après modification conformationnelle. Il permet ensuite l'établissement de ponts inter-plaquettaires via le fibrinogène et la formation d'agrégats plaquettaires amplifiée par l'ADP et les premières traces de thrombine synthétisée par la cascade de la coagulation (20) (*figure10*). La TSP, libérée des granules α plaquettaires et du sous-endothélium, vient consolider l'agrégat inter-plaquettaire via la glycoprotéine GPIV. L'autre phénomène essentiel correspond au « flip-flop » des phospholipides membranaires (*figure 10*). Ce phénomène fait intervenir une aminophospholipide translocase ou flippase qui permet le transport des aminophospholipides vers le feuillet interne, une floppase qui permet leur externalisation et enfin la scramblase responsable d'un transport aspécifique bidirectionnel. Les structures internes de la membrane plaquettaire (phosphatidylsérine chargée négativement) s'extériorisent alors en regard du plasma et deviennent des supports pour la fixation des facteurs de la coagulation.

L'activité procoagulante des plaquettes s'exprime également par la formation de microparticules riches en phospholipides anioniques et capable de fixer les facteurs V (accélélerine) et X (facteur de Stuart) de la coagulation activée par la thrombine (29).



La cascade de la coagulation aboutit à la transformation du fibrinogène circulant en fibrine insoluble par la thrombine générée. Cette enzyme clé de la coagulation assure également une rétroactivation et l'amplification des différentes étapes de la coagulation et de l'hémostase primaire en se fixant sur ses récepteurs PAR1 et PAR2 et une sous-unité du complexe GPIb-IX-V. La formation de ce réseau protéique est focalisée sur l'agrégat plaquettaire riches en phospholipides (facteur 3 plaquettaire ou phosphatidylsérine) (26). Le clou plaquettaire, fragile et temporaire, est alors consolidé.

➤ Plaquettes et thrombose – implications thérapeutiques

L'hémostase est un processus hautement régulé assurant un contrôle local de la constitution du caillot et évitant l'activation de la coagulation à distance de la brèche vasculaire. Lorsque cet équilibre est rompu et notamment que les plaquettes sont activées de manière inappropriée, elles fournissent une surface propice aux réactions de coagulation et constitue un risque de thrombose bien connu dans les pathologies artérielles. Les molécules thérapeutiques développées dans la prévention de ces manifestations thrombotiques ciblent différentes molécules clés de l'activation plaquettaire (*figure 11*). Les antagonistes de l'intégrine GPIIb/IIIa (Réopro®) agissent sur la phase d'agrégation plaquettaire (30).

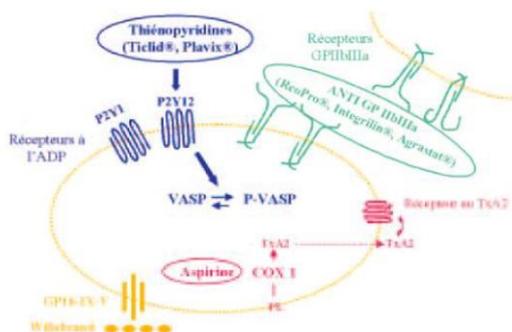


Figure 11 : Les différents antiagrégants plaquettaires et leurs cibles (d'après Hézard et coll.2007-la CMF dans un laboratoire d'hémostase)

b. Plaquettes et inflammation :

Les premières études qui ont suggéré l'importance fonctionnelle des plaquettes dans l'inflammation concernait l'athérosclérose. Brièvement, la formation de la plaque d'athérosclérose résulte de la diffusion de lipoprotéines LDL (low density lipoprotein) via les jonctions inter-cellules endothéliales, de leur accumulation et de leur oxydation dans le sous endothélium et de l'activation secondaire de l'endothélium à l'origine d'un processus inflammatoire et du recrutement de leucocytes (29). Longtemps considérées comme de simples figurants incorporés au thrombus associé à la plaque d'athérosclérose mature, les plaquettes ont, en réalité, un rôle bien défini dans la constitution de cette plaque. Il s'explique par leur capacité à stocker et libérer plus de 300 protéines différentes ainsi que des radicaux libres.

La contribution des plaquettes dans le processus inflammatoire associé à d'autres pathologies est moins bien étudiée. Mais leur implication a été décrite dans l'étiologie des maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou encore les migraines (29,31).

c. Plaquettes et cancer :

Les plaquettes interviennent dans plusieurs étapes de la tumorigénèse. Grâce à leur capacité à stocker des agents mitogènes comme l'acide lysophosphatidique, les plaquettes jouent un rôle stimulateur de la prolifération des cellules tumorales (32). Les plaquettes sont également une source importante de molécules proangiogènes comme le VEGF (Vascular endothelial growth factor) et le PDGF mais aussi, de façon paradoxale, de molécules antiangiogènes comme la TSP ou le PF4. Certaines études suggèrent que ces médiateurs pro- et antiangiogéniques seraient stockés dans des granules différents et que seules les molécules proangiogéniques seraient libérées dans un contexte tumoral (28). Ces interactions plaquettes-cellules tumorales

sont bidirectionnelles puisque ces cellules expriment également des protéines (cathepsin B, matrix-metalloproteinase-2) qui activent les plaquettes et favorisent la libération de ces molécules proangiogéniques. L'état d'hypercoagulabilité inhérent au cancer (syndrome de Trousseau (33)) et la thrombine générée sont également responsables de l'activation des plaquettes et de l'émission de microparticules vectrices d'une activité procoagulante et de facteurs de croissance angiogènes (32).

Le rôle des plaquettes dans le développement des métastases a été suggéré par Gasic et son équipe (1968) qui ont démontré que des souris thrombopéniques ne développaient pas de métastases après injection de cellules tumorales (34). Les plaquettes forment des complexes avec les cellules tumorales et les leucocytes via les sélectines membranaires (P- et Lsélectines) et les intégrines ($\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$) qui leur permettent d'échapper au système immunitaire.

Ces complexes favorisent également leur immobilisation sur l'endothélium et la pénétration des cellules tumorales dans les tissus. Il a d'ailleurs été montré une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des plaquettes chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé (35).

II/EXPLORATION PLAQUETTAIRE :

1-NUMERATION PLAQUETTAIRE : [III]

La numération plaquettaire fait partie intégrante de l'hémogramme ou NFS ,elle est déterminée d'une façon automatisée en utilisant des compteurs de cellules sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) -il n'est pas indispensable que le patient soit à jeun. On peut pratiquer un prélèvement par micro méthode au talon chez le nouveau-né ou au bout du doigt chez les patients dont il convient de protéger le capital veineux (chimiothérapie, insuffisance rénale, etc...)

Quels que soient l'âge et le sexe, les valeurs sont les suivantes:

Valeurs normales : 150-400 giga/I;

Thrombopénie: < 150 giga/I;

Thrombocytose (hyperplaquettose): >400 giga/ I.

Toute thrombopénie sans manifestation clinique doit faire rechercher systématiquement une fausse thrombopénie par agrégation des plaquettes à l'EDTA. L'anticoagulant EDTA provoque chez un patient sur 5 000 une agrégation des plaquettes entre elles dans le tube de prélèvement (c'est-à-dire *in vitro*) : les agrégats ne sont pas repérés par les compteurs de cellules et l'automate ne compte que les plaquettes libres, d'où une «fausse thrombopénie». Malgré l'attention apportée par les biologistes sur ce fait, il faut l'avoir à l'esprit quand on découvre une thrombopénie. Cette fausse thrombopénie ne s'accompagne pas de signes hémorragiques. Un prélèvement de sang sur citrate permet de faire un décompte plaquettaire réel.

2-LES PARAMETRES MORPHOMETRIQUES PLAQUETTAIRES :

Les paramètres morphométriques sont l'ensemble des caractéristiques de taille, de forme et d'aspect que peuvent présenter les plaquettes. Ce sont des paramètres directement disponibles lors de la réalisation d'un hémogramme, ou lors de la demande d'étude isolée des plaquettes.

Afin d'aider à l'approche et à la compréhension des paramètres plaquettaires, le schéma ci-dessous représente la courbe de distribution plaquettaire normale obtenue par technologie impédance.

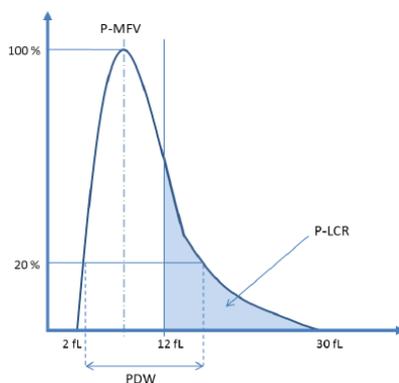


Figure 12: Courbe de distribution plaquettaire obtenue par technologie impédance.

Le PDW représentant la largeur de la courbe de distribution à 20 % de sa hauteur. P-LCR étant le pourcentage de plaquettes ayant une taille supérieure à 12 fL et P-MFV étant le volume plaquettaire le plus fréquent, correspondant au pic de la distribution.

Nous présentons ici, à titre indicatif, des valeurs de référence issues de la littérature, mais celles-ci doivent être nécessairement réévaluées au sein de chaque laboratoire.

Tableau n°1 : Valeurs de référence des principaux indices plaquettaires

| Paramètre | VPM (fL) | PDW (fL) | P-LCR (%) | PCT (%) | P-MFV (fL) | IPF (%) | IPF# (G/L) |
|----------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| Valeurs de référence | 7,5-11,5 (36) | 11,1- 14,4 (36) | 21,5-37 (36) | 0,2-0,31 (36) | 7,5-10 (37) | 1,6-6,6 (38) | 1,1-6,6 2-17 (38) |
| | 9,3-12,1 | | 18,5- | 0,17- | | 0,8-6,3 | 2,3-12,7 |
| | 9,1-11,9 (39) | 10,1- 16,1 (39) | 42,3 17,5- 42,3 (39) | 0,32 0,18- 0,39 (39) | | 0,8-6,2 (39) | (39) |
| | | 9,9-15,4 (39) | | | | 1,1-6,1 (41) | 2,49- 15,64 (42) |
| | | 10,0- 17,9 (40) | | | | 1,0-7,3 (42) | |

Ce tableau rapporte différentes valeurs de référence pour des indices plaquettaires, basés sur des mesures d'automates SYSMEX®. Le cas échéant, deux intervalles sont disponibles avec celui des hommes en premier et celui des femmes en dessous.

a. Volume plaquettaire moyen :

Le VPM est le paramètre permettant d'apprécier la taille des plaquettes. Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de la taille plaquettaire. Elle est déterminée par la mégacaryopoïèse et la thrombopoïèse et ne serait pas corrélée à l'âge des plaquettes (44). Des études ont montré une relation positive directe entre le VPM et le taux de TPO et d'IL-6, cytokines régulant la ploïdie des MK et le nombre de plaquettes synthétisées. Cet équivalent du volume globulaire moyen (VGM) chez les globules rouges tend à se faire une place dans l'hémogramme.

Depuis plusieurs années, nombreuses études tentent d'évaluer son intérêt clinique dans des domaines variés.

Dans un contexte de thrombopénie qui peut nécessiter une prise en charge rapide du fait du risque hémorragique, la connaissance de son mécanisme est essentielle. En particulier, il est important de savoir si la thrombopénie résulte d'une diminution de la production ou d'une hyper-destruction plaquettaire. Dans ce sens, le VPM constitue un point-clé du diagnostic étiologique d'une thrombopénie. Plusieurs études ont souligné l'avantage de l'utilisation du VPM pour déterminer la nature régénérative d'une thrombopénie :

- Un VPM augmenté reflèterait la capacité de régénération de la moelle osseuse et l'augmentation du nombre de MK. Plusieurs auteurs ont d'ailleurs proposé des valeurs seuils permettant de différencier une thrombopénie centrale d'une origine acquise : Bowles et coll. (2005) conclut qu'un VPM supérieur à **9,8 fL** (mesuré sur Gen-S® Beckman Coulter) exclurait l'origine médullaire de la thrombopénie tandis qu'un VPM inférieur à **8,1 fL** serait en faveur d'une cause centrale (45) ; Kaito et coll. (2005) propose un seuil de VPM à **11 fL** (mesuré sur Sysmex XE-2100®) au-delà duquel le diagnostic retenu est un PTI avec une spécificité de 87,2 % et une sensibilité de 80 % (46). Selon Ntaios et coll. (2008), un VPM supérieur à **9,0 fL** (Sysmex XE-2100®) permettrait de différencier une thrombopénie périphérique d'une origine centrale postchimiothérapie avec une sensibilité et une spécificité de 100 % (47). Enfin Numbenjapon et coll. (2008) propose une valeur seuil à **7,9 fL** (STKS® Beckman Coulter) (48). Il souligne cependant les limites de l'utilisation du VPM pour des thrombopénies inférieures à **20 fL** (Cette variabilité dans les valeurs seuils de VPM proposées pourrait s'expliquer par les différents automates utilisés).

Tous ces auteurs insistent particulièrement sur la simplicité d'obtention du VPM par rapport au myélogramme ou la recherche d'anticorps antiplaquettaires qui est peu fiable. Son intérêt concerne surtout le PTI qui est un diagnostic d'exclusion pour lequel il n'y a pas de tests spécifiques (46-48).

- Le VPM a également été évalué pour différencier une thrombopénie périphérique d'une macrothrombopénie constitutionnelle (49). Noris et coll. (2009) a démontré que le VPM était augmenté par rapport à une population témoin dans le PTI et de façon encore plus importante dans deux thrombopénies constitutionnelles à plaquettes géantes (la maladie de Bernard Soulier et le syndrome MYH9). Il conclut qu'une valeur seuil de VPM établie à **12,4 fL** (Sysmex XE-2100®) permettrait de différencier une thrombopénie constitutionnelle d'un

PTI avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 89 % (49). Dans ce contexte, le VPM est déjà utilisé comme critère de classification des thrombopénies constitutionnelles (50,51).

- Enfin, l'intérêt du VPM a également été souligné par l'équipe de Gerday (2009) pour gérer les transfusions plaquettaires dans le cadre des thrombopénies néonatales (52).

Bien que l'intérêt du VPM ait été démontré dans le bilan étiologique d'une thrombopénie, son utilisation reste limitée dans des contextes complexes associant une diminution de la thrombopoïèse et une hyperdestruction périphérique ou lors d'un hypersplénisme (47,48).

b. Coefficient de variation du volume plaquettaire, PDW(IDP) :

Le PDW est un indice d'anisocytose plaquettaire qui reflète la variation de volume plaquettaire.

Il a été étudié dans une population souffrant de manifestations thrombotiques (thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde) qui présente une activation des plaquettes. Il a été démontré une augmentation du PDW par rapport à une population témoin. Elle s'explique par le changement de forme des plaquettes activées et l'émission de pseudopodes (53).

Comme pour le VPM, Ntaios et coll. (2008) démontre une augmentation significative du PDW dans le PTI par rapport à une thrombopénie d'origine centrale et propose un cut-off à **15 fL** (Sysmex XE-2100®) pour le PDW (43). D'autres auteurs concluent au même résultat (46).

L'intérêt du PDW a surtout été étudié dans le diagnostic différentiel entre la thrombocytose réactionnelle et la thrombocytose associée à un syndrome myéloprolifératif. Une augmentation plus importante du PDW a été observée dans les syndromes myéloprolifératifs par rapport aux thrombocytoses réactionnelles (54,55).

De plus, ce paramètre d'anisocytose a également été décrit dans certaines pathologies thrombopéniques. Il a été montré que son association avec le VPM permet, en cas d'élévation simultanée, de s'orienter vers une origine périphérique de destruction plaquettaire plutôt qu'une hypoproduction médullaire (56, 57,58). En effet, lors de PTI, où la destruction est d'origine immune et périphérique, il est observé une importante augmentation du VPM et du PDW, permettant aisément la distinction avec d'autres causes de thrombopénies (infections, séquestration splénique...) où ces paramètres montrent des variations plus réduites et associées à d'autres données clinico-biologiques (57). Certains auteurs ont cependant démontré que la distinction entre le PTI – destruction périphérique – et certaines pathologies liées à une hypoproduction médullaire reste très délicate sur la base de ces seuls paramètres. C'est le cas pour des syndromes myélodysplasiques avec une unique composante thrombopénique et certaines macrothrombopénies constitutionnelles. Dans ces trois cas, des valeurs fortement perturbées dans les indices plaquettaires sont retrouvés et le diagnostic différentiel est quasi impossible sur leur seule base (57).

Le PDW, qu'il soit ou non associé au VPM, permet de faire la distinction entre une thrombopénie d'origine centrale et périphérique, mais avec une faible sensibilité et spécificité. Cette approche non-invasive (en comparaison avec le myélogramme) et à faible coût (car paramètre obtenu en routine) permettrait, en combinaison avec d'autres paramètres morphométriques, d'aboutir à davantage de spécificité.

c. Plaquetto-crite (PCT :) :

Dans le cadre du PTI, il a été montré utile de suivre l'évolution de ce paramètre. En effet il a été observé un retour à la normale plus rapide pour le PCT que pour la numération plaquettaire (59).

Certains auteurs se sont intéressés depuis quelques années à l'intérêt de l'étude de cette masse plaquettaire afin de modifier les recommandations de transfusion chez les nouveau-nés de soins intensifs. Les données disponibles sur le sujet ne sont pas toutes cohérentes et une dernière publication a montré que les schémas se basant sur le PCT plutôt que sur la numération plaquettaire,

ne réduisent pas le nombre de transfusions. D'autre part il n'est observé aucune différence significative, que ce soit au niveau de la mortalité, des saignements ou du nombre de poches transfusées (60,61).

La masse plaquettaire a également été évaluée dans d'autres domaines. Même si l'association VPM et numération plaquettaire ne sont pas de très bon marqueurs concernant les pathologies coronaires, le PCT semble plus pertinent dans le cadre de l'évaluation des risques de syndromes coronariens aigus.

Dans le même domaine, il est montré que le PCT peut apporter des informations essentielles dans le cadre de la pathologie de non fermeture du canal artériel chez les nouveau-nés. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le PDW et la numération, dans le cadre de cette pathologie, alors que le PCT et le VPM pourraient avoir un rôle. D'un point de vue physiopathologique, l'ensemble du mécanisme de fermeture du canal artériel n'est pas complètement connu. Une agrégation plaquettaire à ce niveau pourrait contribuer au rétrécissement de la lumière vasculaire. De plus dans les cas pathologiques, les patients présentent habituellement des défauts d'agrégation ou d'adhésion ou encore de synthèse au niveau plaquettaire. Ainsi le PCT abaissé est associé avec un risque majoré de pathologie de non fermeture du canal artériel (62).

Une dernière étude rapporte l'utilisation de ce paramètre dans le cadre de la gestion des patients souffrant de maladie de Crohn. Chez ces patients, les indices P-LCR et PDW semblent diminués alors que le PCT et la numération semblent significativement augmentés en comparaison à des témoins et/ou à des patients en rémission de cette pathologie. Il apparaît que le PCT est un marqueur sensible et spécifique afin de déterminer l'activité de la pathologie, et ce surtout dans les cas où la protéine C réactive (marqueur d'inflammation habituellement utilisé) n'est pas interprétable, du fait d'une valeur restant normale (62).

Néanmoins il est important de nuancer l'impact de ce paramètre dans ces divers contextes, du fait justement de l'implication de nombreux facteurs dans ses variations. Des conditions environnementales, d'hygiène de vie ainsi que diverses pathologies peuvent influencer ces indices plaquettaires (tabac, pathologies hépatiques, alcool, ...) (62).

d. Pourcentage de plaquettes larges (P-LCR ou PRGC :)

Le P-LCR correspond au pourcentage de plaquettes ayant une taille supérieure à 12 fL.

Néanmoins ce paramètre est, comme ceux précédemment décrits, facile d'accès et directement disponible. Il est rarement utilisé et son intérêt clinique n'est pas clairement identifié. Il a cependant été étudié selon deux axes différents :

1. Dans le contexte de thrombose, en tant que témoin d'activation plaquettaire.
2. Dans le contexte de thrombopénies afin de tenter de distinguer le PTI d'une autre cause de thrombopénie.

Le P-LCR évolue ainsi de manière inversement proportionnelle à la numération plaquettaire mais directement proportionnelle au PDW et VPM .

e. Volume plaquettaire le plus fréquent (P-MFV)

Cet indice plaquettaire est obtenu grâce au canal impédance et traduit le volume plaquettaire le plus fréquent.

Aucune publication ne rapporte l'utilisation de ce paramètre en clinique. Il n'est pas non plus rapporté de corrélation entre la taille des plaquettes sur le frottis sanguin et les valeurs de cet indice. De même qu'aucune corrélation entre VPM et P-MFV n'est démontrée, en cas de validation du canal impédance.

f. Plaquettes immatures fluorescentes (IPF) :

L'IPF est un indice plaquettaire représentant la fraction des plaquettes les plus jeunes. Celles-ci également appelées plaquettes réticulées (RP) ont été décrites la première fois en 1969 (63). Elles sont généralement comparées aux réticulocytes de la lignée érythrocytaire.

Leur durée de vie est différente de celle des plaquettes matures, passant de 7-10 jours à 24 heures ou moins. Le taux de ce type plaquettaire a été montré comme le reflet de l'activité des mégacaryocytes médullaire et du turn-over des plaquettes (64).

C'est ainsi que depuis de nombreuses années, un grand nombre d'auteurs se sont intéressés à l'impact clinique de ce paramètre, ayant l'intérêt certain d'être non invasif en comparaison à la ponction médullaire. Il a été étudié dans diverses pathologies comme les thrombopénies, les thrombocytoses ou encore les TC, mais aussi dans des pathologies rénales, cardiovasculaires et également et surtout dans le suivi des patients ayant bénéficiés de transplantations d'organes et de greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Néanmoins l'inconvénient majeur de cet indice plaquettaire est l'absence de standardisation. Ce n'est que depuis 1995 que la mesure de l'IPF est automatisée.

En termes d'études cliniques, il est possible de les distinguer en deux groupes : (63)

- Les études s'attachant à séparer les thrombopénies d'origine centrale de celles d'origine périphérique. Du fait que ces premières sont caractérisées par un défaut de production plaquettaire, il est normal de retrouver ainsi un indice IPF diminué. En comparaison aux causes d'origine périphérique, liées à une destruction où il est attendu de retrouver un IPF augmenté, du fait de l'augmentation de la mégacaryopoïèse qui compense cette destruction plaquettaire(56).
- Le second groupe d'études analyse l'intérêt de cet indicateur d'immaturité dans les suivis de numérations plaquettaire chez les patients ayant bénéficiés d'une chimiothérapie ou d'une transplantation (d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques). Le but principal de ces suivis est d'anticiper la restauration de la numération plaquettaire permettant ainsi de limiter les transfusions prophylactiques (56).

g. Fraction la plus fluorescente des plaquettes immatures (H-IPF)

Aucune publication utilisant cet indice n'est actuellement disponible

i. Indices plaquettaires de cytométrie (PLT-F-X, PLT-F-Y et PLT-F-Z)

En l'absence de publications à propos de ces indices, l'interprétation clinico-biologique n'est pas encore possible.

III. THROMBOPENIE CHEZ L'ENFANT:

1-Définition : [V]

Une thrombopénie est définie chez l'enfant par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/l, les valeurs normales avant l'âge de 15 ans se situent pour 95 % des enfants entre 165 et 473 G/l avec une valeur médiane à 299 G/l(65).

le risque hémorragique est sans doute faible si le chiffre des plaquettes est supérieur à 20 G/l, le chiffre seuil d'une transfusion plaquettaire étant plutôt porté à 50 G/l chez le nouveau-né en raison de la menace d'une hémorragie méningée ou cérébrale.

Il faut toujours éliminer une fausse thrombopénie sur NFS:

- Les plaquettes s'agglutinent au contact de l'EDTA présent dans le tube de NFS. Seules les plaquettes non agglutinées sont comptées par l'automate : on parle donc de « fausse thrombopénie sur EDTA ». Dans cette situation, pour connaître le taux de plaquettes circulantes, on le mesure sur un autre prélèvement, citraté .
- Cela peut être dû à une agglutination des plaquettes entre elles ou à une agglutination des plaquettes autour des PNN (on parle alors de satellitisme plaquettaire péri-nucléaire). On peut facilement identifier cet artefact grâce à un frottis sanguin en observant des amas de plaquettes. On peut facilement identifier cet artefact grâce à un frottis sanguin en observant des amas de plaquettes.

2-Etiologies de thrombopénie chez l'enfant :

A. Thrombopénie d'origine périphérique :

A.1. Thrombopénie par excès de destruction : [V]

C'est le groupe majoritaire des thrombopénies où il faut distinguer les formes immunes de celles à mécanisme non immunologique.

A.1.a. Purpura thrombopénique auto-immun : PTI

Le PTI est une affection habituellement bénigne de la petite enfance survenant au décours d'une maladie éruptive ou dans un contexte d'infection virale bénigne (66). Les complications hémorragiques sont très rares et l'évolution habituellement spontanément favorable dans les semaines ou mois qui suivent l'épisode. L'incidence annuelle rapportée chez l'enfant est d'un à quatre cas pour 100 000.

- **Formes cliniques :** Le PTI se présente sous deux formes distinctes chez l'enfant ; la très grande majorité des cas est aiguë, PTI nouvellement diagnostiqué depuis moins de 3 mois, ou persistant recouvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie, de résolution généralement spontanée. Mais une fois sur cinq, le PTI évolue sur un mode chronique, défini par une thrombopénie persistant au-delà de 12 mois après le diagnostic, surtout chez les adolescents, et cette forme est proche des formes adultes de PTI chronique. Les facteurs associés à un risque d'évolution chronique sont l'âge supérieur à 10 ans, le sexe féminin, et l'installation insidieuse de la thrombopénie.

- Mécanisme** : La thrombopénie résulte de la destruction des plaquettes recouvertes d'anticorps, habituellement d'isotype IgG, dirigés contre les glycoprotéines membranaires IIb/IIIa et Ib/IX/V par les cellules phagocytaires, en particulier dans la rate. Les mécanismes immunologiques qui conduisent à la rupture de la tolérance vis-à-vis de ces antigènes publics plaquettaires ne sont pas clairs. Une théorie infectieuse suggère que les virions s'adsorbent sur la surface plaquettaire sous forme de complexes immuns et initient la réponse(68).

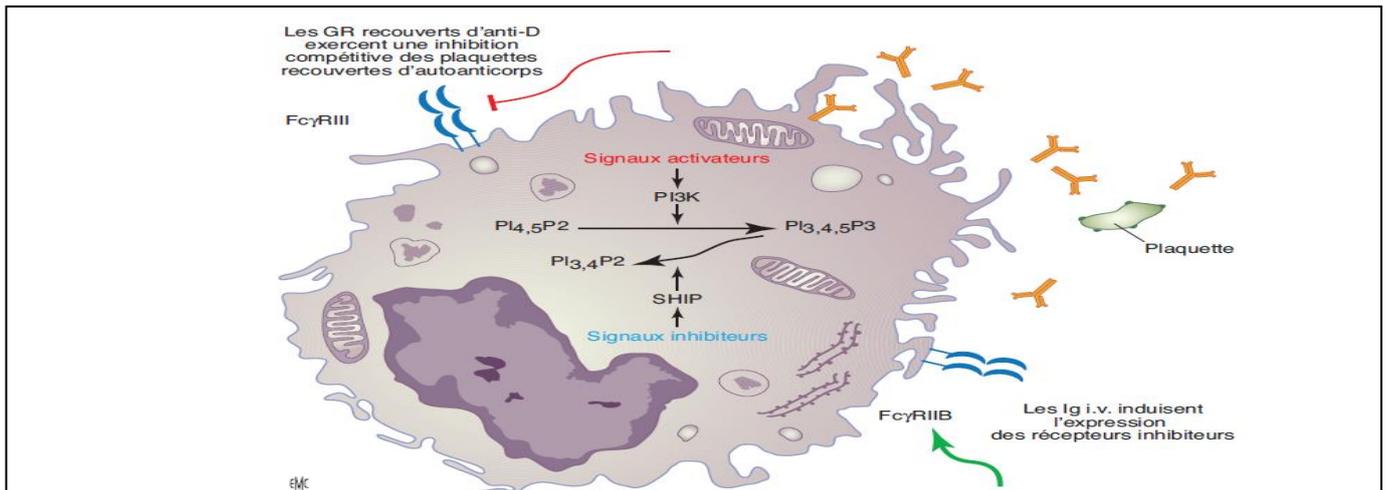


Figure 13. D'après [10] Lin SY, Kinet JP. Immunologie: Science 2001.. Mécanisme d'action des immunoglobulines polyvalentes (IgG intraveineuses) dans le purpura thrombopénique auto-immun.

La liaison des plaquettes sensibilisées par les auto anticorps aux récepteurs Fc_ activateurs(Fc_RIII) du macrophage induit la production du phosphatidylinositol 3, 4,5-triphosphate (PI_{3, 4,5}P₃) via l'action de l'enzyme phosphatidylinositol-3- kinase (PI3K). Ces macrophages activés phagocytent les complexes plaquettes-anticorps. Les immunoglobulines induisent l'expression des récepteurs Fc inactivateurs (Fc_RIIB) sur les macrophages. La stimulation de ces récepteurs inhibiteurs entraîne le recrutement de la SH2 containing 5_ inositol phosphatase (SHIP) qui dégrade le PI_{3,4,5}P₃ en phosphatidylinositol 3,4-biphosphate (PI_{3,4}P₂). IV : par voie intraveineuse.

- Le diagnostic** : est évoqué sur le parfait état général de l'enfant et sur les données de la numération-formule sanguine (NFS) avec réticulocytes, seul examen réellement, indispensable : la thrombopénie est isolée sans atteinte des autres lignées. L'analyse du frottis sanguin par un cytologiste expérimenté permet de vérifier l'absence de blastes circulants et les plaquettes sont souvent de grande taille. Parfois, surtout dans un contexte viral, on peut observer au contraire une leuconéutropénie et une anémie modérée et discrètement microcytaire, inflammatoire.

Le myélogramme : Les populations médullaires sont normalement représentées et les mégacaryocytes sont présents en grand nombre, immatures, confirmant la nature périphérique du purpura thrombopénique. Cet examen reste une indication classique pour certains chaque fois qu'une corticothérapie est envisagée. Il est obligatoire si l'évolution n'est pas favorable en deux ou trois semaines ou en cas de doute diagnostique bien sûr ou si l'enfant présente au diagnostic une hépato splénomégalie ou une adénopathie de volume inhabituel. Le myélogramme peut ne pas être réalisé si cette décision est argumentée dans le dossier clinique.

La recherche d'anticorps antiplaquettes n'est pas indispensable, mais s'avère intéressante lorsque le tableau clinique et biologique standard n'est pas typique, ce qui est rare chez l'enfant.

- **L'évolution** : est habituellement extrêmement favorable, soit spontanément, soit accélérée par le traitement. La surveillance ultérieure justifie la pratique d'une numération plaquettaire régulière, le risque évolutif étant la récurrence de la thrombopénie après arrêt du traitement. La majorité des PTI guérit en quatre à six semaines.

A.1.b. Thrombopénies d'origine infectieuses :

Elles peuvent être d'origine virales (Epstein-Barr virus, cytomégalovirus, Parvovirus, virus de la varicelle, virus des hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine) ; bactériennes (septicémie) ; parasitaires (paludisme, toxoplasmose, leishmaniose).

➤ **Thrombopénies associées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :**

Elles sont observées surtout dans les deux premières années d'évolution de l'infection(69) mais elles sont rarement symptomatiques, sauf éventuellement chez un patient hémophile. Elles se corrigent au fil du temps avec la mise en place d'un traitement antirétroviral efficace et la négativation de la charge virale. Les cibles antigéniques sont les mêmes que dans le purpura idiopathique, mais la thrombopénie immune de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'accompagne de plus d'une diminution de production des plaquettes, liée à l'infection par le mégacaryocyte ou les cellules stromales de la moelle osseuse.

A.1.c. Thrombopénies immunes pouvant compliquer d'autres maladies auto-immunes :

Ces maladies sont la dermatomyosite, les arthrites idiopathiques juvéniles, la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie de Basedow, la myasthénie, les maladies inflammatoires du tube digestif et la sarcoïdose. Elles peuvent aussi inaugurer ou compliquer la présentation des néoplasies lymphoïdes en particulier la maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens .

A.1.d. Syndrome d'Evans :

L'existence d'une anémie hémolytique associée, avec positivité du test de Coombs érythrocytaire, identifie les syndromes d'Evans (définis par l'association d'une thrombopénie auto-immune et d'une anémie hémolytique auto-immune, voire d'une neutropénie auto-immune) : le risque hémorragique est bien plus important qu'un purpura thrombopénique postinfectieux. Il s'agit d'une véritable maladie auto-immune d'évolution chronique et sévère avec une mortalité non négligeable(70). L'utilisation de thérapeutiques ciblées telles que le rituximab après échec des corticoïdes, des Ig de la splénectomie, joue un rôle essentiel dans la prise en charge de ces situations difficiles (71).

A.1.e.Maladies systémiques :

Chez une adolescente, une thrombopénie d'apparition brutale peut être le signe inaugural et longtemps isolé d'une maladie de système (notamment un lupus systémique) : il faut alors compléter le bilan par une recherche des anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN), des facteurs antinucléaires, des anticorps antiphospholipides, un Coombs érythrocytaire, un dosage des fractions du complément et une hémostase (recherche d'anticoagulant circulant) ainsi que la recherche d'une atteinte rénale (créatinine sérique ? protéinurie, hématurie ?). Dans un contexte de maladie auto-immune comme le lupus, la thrombopénie peut faire partie du tableau du syndrome des antiphospholipides qui confère un risque de thrombose (73).

A.1.f.Syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns : « autoimmune lymphoproliferative syndrome » (ALPS) :

Ils sont caractérisés par une augmentation du volume des adénopathies et/ou une splénomégalie massive dans les cinq premières années de la vie (74). Le syndrome lymphoprolifératif peut être massif avec des masses lymphoïdes intra-abdominales et thoraciques très importantes ; il régresse au moment de l'adolescence.

Les manifestations auto-immunes ne surviennent que dans trois quarts des cas. Il s'agit essentiellement de cytopénies auto-immunes telles qu'une anémie hémolytique, une thrombopénie (éventuellement associées = syndrome d'Evans) ou encore une neutropénie auto-immune aggravée par l'hypersplénisme. Les défauts moléculaires sous-jacents montrent qu'il s'agit d'un défaut de l'apoptose lymphocytaire, avec la prolifération de lymphocytes immortalisés.

A.1.g.Thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse :

Les thrombopénies aiguës associées à une prise médicamenteuse (**paracétamol, acide salicylique, carbamazépine, ceftriaxone, phénytoïne, quinine, sulfasalazine, triméthoprime**) sont bien décrites dans la littérature et sans doute sous-diagnostiquées. Lorsque l'imputabilité du médicament n'est pas reconnue, les patients peuvent développer plusieurs épisodes de thrombopénie sévère avec les expositions répétées et reçoivent des traitements inappropriés et parfois sont splénectomisés pour un diagnostic supposé de PTI chronique. Ces thrombopénies de mécanisme immunologique peuvent être déclenchées par des substances que contiennent des produits tels que les vaccins (rougeole-oreillons-rubéole, hépatite B), les médecines alternatives, les tisanes, des suppléments nutritionnels, certains aliments et même des boissons énergisantes et les sodas carbonatés, contenant quinine et citron. Le caractère immunologique de la thrombopénie peut être démontré en cytométrie de flux par la présence d'anticorps réactifs contre les plaquettes, en présence du médicament. Habituellement, la thrombopénie survient brutalement dans les heures après exposition lorsque le produit est pris de façon occasionnelle ou une semaine après le début d'une médication quotidienne. L'installation de la thrombopénie peut être alors accompagnée par des symptômes systémiques : nausées, vomissements et fièvre. Lorsque l'exposition est supprimée, le compte de plaquettes s'améliore dans les quelques jours, avec l'élimination de la drogue du sérum et il y a récupération complète en une semaine. Les anticorps dépendants des médicaments peuvent persister pendant plusieurs années mais la thrombopénie cesse jusqu'à ce que le produit soit réintroduit.

Les thrombopénies induites par l'**héparine** constituent une réaction inappropriée à l'utilisation de l'héparine au cours de laquelle des anticorps sont générés contre des néoépitopes exprimés lorsque l'héparine se lie au facteur 4 plaquettaire, un constituant des alpha granules. Ces anticorps possèdent la capacité à activer l'endothélium vasculaire et les plaquettes. Ils constituent ainsi un risque de

thrombopénie mais surtout entraînent un état procoagulant paradoxal. C'est une véritable urgence thérapeutique. Les observations pédiatriques sont très peu nombreuses. Une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature internationale. Après traitement par héparine, le facteur 4 plaquettaire est relargué dans la circulation et forme avec l'héparine un antigène réactif sur la surface plaquettaire. Le complexe est immunogène chez certains patients et les IgG dirigées contre ce complexe déclenchent une activation plaquettaire en se liant aux récepteurs FcRIIA sur la surface. Les plaquettes activées relarguent des substances qui stimulent d'autres plaquettes et promeuvent la génération de thrombine. Le facteur 4 plaquettaire se lie aux glycosaminoglycanes sur la surface des cellules endothéliales et contribue à des dommages tissulaires, médiés par les anticorps, et favorise la thrombose. Le diagnostic est basé sur les circonstances diagnostiques et la confirmation au laboratoire avec un test fonctionnel (agrégation plaquettaire ou libération de sérotonine radiomarquée) et/ou un test Elisa recherchant des anticorps facteur 4 plaquettaire -dépendants (75).

A.1.h. Thrombopénies allo-immunes du nouveau-né :

La thrombopénie néonatale par allo-immunisation fœtomaternelle est la cause la plus grave de thrombopénie chez le fœtus et le nouveau-né. Elle peut se manifester dès 20 semaines au cours de la grossesse. La moitié des hémorragies cérébrales se manifeste in utero. À la naissance, le purpura et les pétéchies sont les manifestations cliniques les plus fréquentes. Les saignements viscéraux sont rares. La thrombopénie doit faire discuter les autres causes de thrombopénie néonatale, en particulier la souffrance fœtale ou l'infection bactérienne.

A.2. Thrombopénie par hyperconsommation plaquettaire :[V]

A.2.a. Syndrome de Kasabach et Merritt :

Le syndrome de Kasabach et Merritt (Fig. 14) est caractérisé par une thrombopénie sévère par activation/consommation locale, une anémie hémolytique microangiopathique non immune, et une coagulopathie de consommation locale ou disséminée, liée à un volumineux hémangioendothéliome kaposiforme, une histologie bien différente de celle de l'hémangiome immature du nourrisson (76). Le pronostic est sombre avec une mortalité autour de 30 %. L'enfant présente de façon caractéristique une masse vasculaire et un syndrome hémorragique. Parfois la masse est rétropéritonéale ou médiastinale et mise en évidence par l'imagerie (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique). Le principe d'une chirurgie d'exérèse doit être discuté mais rarement possible dans les formes étendues ; une embolisation est parfois possible. Les corticoïdes sont très souvent débutés mais ils sont peu efficaces quelle que soit la modalité d'administration et les doses. L'interféron alpha-2a est aussi proposé avec de nombreux échecs et une tolérance médiocre. La vincristine, pour son effet antiangiogénique, est utilisée très souvent dans le phénomène de Kasabach et Merritt, associée à des produits antiagrégants plaquettaires tels que l'acide epsilon aminocaproïque, l'aspirine, le dipyridamol, ou la ticlopidine .



Figure14 : Volumineux hémangiome chez un nourrisson responsable d'un phénomène de Kasabach et Merritt. Stephan JL, Sevrez C, Thouvenin-Doulet S. Thrombopénies de l'enfant. EMC – Pédiatrie 2015;10(2):1-15.

A.2.b. Microangiopathies thrombotiques (MAT) :

➤ **Syndrome urémique et hémolytique :**

Il est secondaire à une infection digestive par une entérobactérie, le plus souvent *Escherichia coli* (*E. coli*) mais parfois également *Shigella*, sécrétrice d'une exotoxine ayant un pouvoir cytopathogène sur l'endothélium vasculaire (shiga toxin producing *E. coli* [STEC]) ou SHU « diarrhée + ». Le sérotype le plus fréquent est *E. coli* O 157 : H.7. Les vecteurs de ce colibacille sont les troupeaux d'animaux domestiques. Le plus souvent, le mode de contamination rapporté est l'ingestion de viande de bœuf hachée insuffisamment cuite, fromages frais, crème glacée. La toxine se lie à un récepteur, autorise une internalisation de cette protéine et son métabolisme qui conduit à la conversion de l'une des sous-unités en une enzyme qui conduit à la mort cellulaire, ainsi qu'à la sécrétion par l'épithélium intestinal de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, la stimulation et le recrutement de cellules inflammatoires telles que les monocytes qui sécrètent du tumor necrosis factor (TNF), toxique pour l'endothélium, et enfin au niveau des cellules endothéliales du glomérule, l'expression de facteur de von Willebrand (vWf) de haut poids moléculaire. Tous ces éléments conduisent à une agrégation plaquettaire et des lésions vasculaires de microangiopathie thrombotique (Fig. 15).

Il existe également le SHU « atypiques » dans d'autres contextes (greffe, inhibiteurs de calcineurine et déficits constitutionnels de facteurs de régulation de la voie alterne du complément).

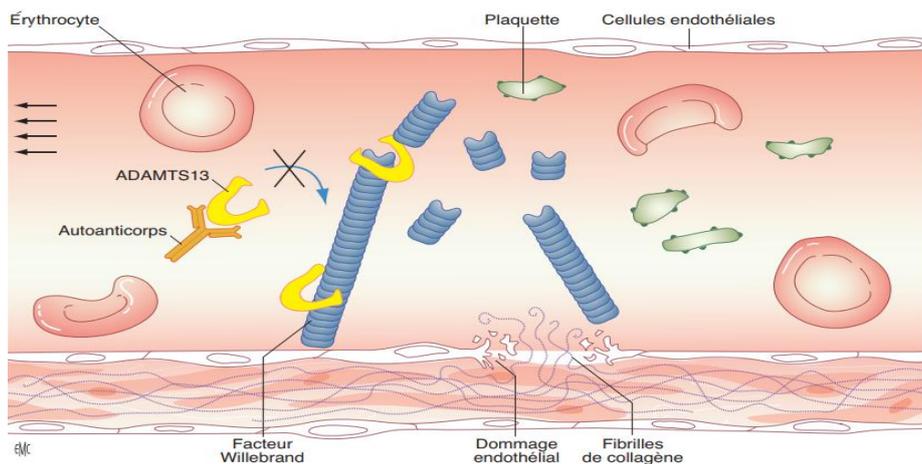


Figure 15 : ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) diminue l'activité du facteur de von Willebrand (vWf) en clivant les multimères ultralarges de vWf. . Stephan JL, Sevrez C, Thouvenin-Doulet S. Thrombopénies de l'enfant. EMC – Pédiatrie 2015;10(2):1-15.

➤ ***Purpura thrombocytopénique thrombocytopathique : syndrome d'Upshaw-Schulman et formes acquises***

Le purpura thrombocytopénique thrombocytopathique (PTT) une affection très rare de l'enfant définie par un défaut d'ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) avec des formes congénitales et des formes acquises par auto anticorps dirigés contre cette métalloprotéine impliquée dans la fonction du vWf. Le vWf est une glycoprotéine multimérique qui joue un rôle clé dans les fonctions d'adhésion et d'agrégation plaquettaire. ADAMTS-13 diminue l'activité du vWf en clivant les multimères ultralarges de vWf. Ainsi un déficit de son activité induit la constitution de microthromboses dans la microcirculation et l'accumulation de ces molécules de hauts poids moléculaires initie le processus de microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie par « consommation » et ischémie multiviscérale (77).

Le défaut d'ADAMTS-13 résulte de deux situations différentes : une mutation hétézygote bilatérale ou homozygote (formes congénitales) baptisée syndrome d'Upshaw-Schulman (USS) et une forme secondaire auto-immune acquise, bien plus exceptionnelle chez l'enfant, compliquant parfois une maladie auto-immune telle que le lupus. Les enfants sont habituellement plus âgés que dans les formes génétiques.

Le diagnostic est parfois longtemps méconnu et les patients étiquetés « thrombopénie auto-immune chronique » ou « syndrome d'Evans » et le risque évolutif vers l'insuffisance rénale terminale ou un accident vasculaire cérébral en l'absence de plasmathérapie est alors très important.

A.2.c. La coagulation intravasculaire disséminée CIVD :

La CIVD est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation rencontré dans de nombreuses situations cliniques surtout en réanimation. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation [VI].

En pédiatrie, les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) se rencontrent à tous les âges, mais plus de la moitié surviennent durant la période néonatale. La liste des étiologies des CIVD de l'enfant est longue. Elle comporte des causes retrouvées chez l'adulte et d'autres plus spécifiques, notamment chez le nouveau né :

- Septicémie : bactéries (gram positif et négatif), virus, champignon.
- Affections malignes : LLA, tumeurs solides.
- Hémolyse intravasculaire : Réaction transfusionnelle, Hémoglobinurie nocturne paroxystique, drépanocytose.
- Malformation vasculaire : Hémangiome géant.
- Envenimation.,
- Purpura fulminants : Déficit congénital ou acquis en PC et PS.
- Traumatisme : brûlure, crush syndrome, traumatisme craniocérébrale, chirurgie intracrânienne.
- Hypoxie : Choc, Arrêt cardiaque, cardiopathie congénitale cyanogène.
- Insuffisance hépatique aiguë.
- Vascularite : Périarthrite noueuse, Lupus, Purpura rhumatoïde.

A.3. Thrombopénie par séquestration :

C'est le mécanisme à évoquer lorsque l'examen clinique met en évidence une splénomégalie d'apparence isolée. La rate renferme un tiers des plaquettes de l'organisme sous la forme d'un « pool échangeable » (77). La fraction des plaquettes « séquestrées » dans la rate augmente en proportion de la taille de l'organe. Une thrombopénie peut ainsi résulter d'une augmentation du pool dans une rate augmentée de volume, par **hypersplénisme**. La rentabilité transfusionnelle plaquettaire est alors médiocre aux alentours de 10 à 30 % mais la thrombopénie est souvent assez modérée (50–150 G/l).

L'hypersplénisme est fonction de la taille de l'organe et de la cause de la splénomégalie (exemple de **la fibrose hépatique avec hypertension portale, anémie hémolytique** [hémoglobinoses S/C] ou encore maladie de surcharge [**maladie de Gaucher**]).

C. Thrombopénie d'origine centrale :

B.1. Envahissement médullaire :

B.1.a. Leucémie aiguës :

➤ Leucémie lymphoïde aiguë :

La leucémie lymphoblastique aiguë est le cancer le plus fréquent chez l'enfant et représente environ 75% des leucémies de l'enfant de < 15 ans et constitue la deuxième cause de décès chez les enfants de < 15 ans (60 % de tous les cas de leucémie lymphoblastique aiguë surviennent chez des enfants, avec une incidence maximale entre 2 et 5 ans). La transformation maligne et la prolifération

incontrôlée d'une cellule progénitrice hématopoïétique peuvent conduire à une infiltration massive de la moelle osseuse par des cellules malignes, à l'apparition d'un nombre élevé de blastes circulants, et à la possibilité d'une infiltration leucémique du système nerveux central et des testicules. Les symptômes comprennent asthénie, pâleur, infections, douleurs osseuses, symptômes du système nerveux central (p. ex., céphalées), ecchymoses et hémorragies. L'examen du frottis sanguin et de la moelle osseuse est habituellement suffisant pour le diagnostic

Elle est causée par une série d'aberrations génétiques acquises. La transformation maligne se produit habituellement au niveau d'une cellule-souche pluripotente ou d'un progéniteur qui a des capacités d'auto renouvellement plus limitées. Une prolifération anormale, une expansion clonale et une diminution de l'apoptose (mort cellulaire programmée) conduisent à une diminution des éléments sanguins normaux et/ou au passage éventuel des cellules malignes dans le sang.

Dans la leucémie lymphoblastique aiguë, les néoplasies lymphoïdes précurseurs sont globalement classées en fonction de leur lignée en : Leucémie/lymphome B-lymphoblastique (B-ALL/LBL) ; Leucémie/lymphome T-lymphoblastique (T-ALL/LBL).

La maladie peut se manifester par une leucémie lorsque les cellules néoplasiques (lymphoblastes) envahissent le sang et la moelle osseuse (définie comme > 20% de blastes dans la moelle osseuse) ou par un lymphome lorsque les blastes infiltrent principalement les tissus extramédullaires.

➤ **Leucémie myéloïde aiguë :**

La leucémie myéloïde aiguë représente environ 25% des leucémies infantiles, et se développe souvent en bas âge. Cependant, l'incidence de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) augmente avec l'âge. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) peut aussi être secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie pour un autre type de cancer. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire est difficile à traiter par la chimiothérapie seule.

Elle comprend un certain nombre de sous-types et de néoplasies précurseurs qui se distinguent les uns des autres par leur morphologie, leur immunophénotype, leur cytochimie et leurs anomalies génétiques.

B.1.b.Métastases de néoplasie solides :

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans représentent moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes, la moelle osseuse est l'un des organes impliqués dans les tumeurs solides malignes métastatiques de l'enfant, elle conditionne le pronostic ainsi que le traitement. L'examen de la moelle osseuse est donc un outil important ayant une bonne sensibilité pour la détection des métastases médullaires, à noter que, parfois, ces métastases peuvent passer inaperçues lors de l'imagerie osseuse. Les cellules provenant des tumeurs solides malignes disséminent par voie hématogène essentiellement, cette voie est considérée comme la principale cause de formation des métastases et de rechute de la maladie cancéreuse. L'établissement de métastases au niveau de la moelle osseuse est le résultat d'une interaction étroite entre les cellules tumorales métastatiques et l'environnement médullaire. Afin de former une métastase, les cellules tumorales doivent laisser leur environnement primaire et s'établir dans la moelle osseuse. Ce processus à étapes multiples implique l'invasion du

tissu environnant, la pénétration des vaisseaux sanguins (intravasation) et l'arrêt dans la cavité de la moelle osseuse.

Parmi les tumeurs solides à pouvoir invasif médullaire, on cite :

- **Le neuroblastome**: représente 8 à 10 % des tumeurs pédiatriques, c'est la tumeur la plus commune dans le monde chez les nourrissons de moins de 1 an. C'est une tumeur maligne dérivée de la crête neurale, d'étiologie mal connue.
- **Le sarcome d'Ewing** : c'est une tumeur osseuse ou extra-osseuse maligne primitive, il survient essentiellement chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Siège préférentiellement au niveau des os plats en particulier le bassin mais peut aussi intéresser les os longs comme le fémur, le péroné ou le tibia. Sa localisation au niveau des os de la face, notamment des os maxillaire et mandibulaire, reste extrêmement rare Cette tumeur maligne présente un fort pouvoir invasif, en effet la découverte de métastases pulmonaires ou ostéo-médullaires au moment du diagnostic est fréquente et assombrit le pronostic.
- **Le rétinoblastome** : c'est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale survenant chez le nourrisson et le jeune enfant. Malgré sa rareté, c'est la tumeur oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant.

B.2.Aplasia médullaire :

B.2.a.Aplasies médullaires acquises :

➤ . Toxiques :

Les toxiques (médicamenteux ou chimiques), sont très probablement responsables de grand nombre d'AM de l'enfant. Toutefois la fréquence exacte est difficile à apprécier. En effet il est impossible de préciser qu'une drogue n'est pas myélotoxique. Le diagnostic repose essentiellement sur une enquête qui doit être menée de façon policière. Parmi les toxiques médicamenteux, éliminons d'emblée les immunosuppresseurs et antinéoplasiques qui entraînent inévitablement une atteinte médullaires dont la gravité est en fonction de la dose reçue. De ces médicaments il faut rapprocher les radiations ionisantes (irradiations accidentelles ou thérapeutiques). Le diagnostic en est habituellement aisé. Soit parce que l'enfant présente lui-même une maladie nécessitant de telles thérapeutiques. De nombreux médicaments d'utilisation courante et sans action myélotoxique aux doses habituelles n'entraînent d'aplasie médullaire que chez un petit nombre de sujets.

L'évolution ultérieure des aplasies médullaires post-toxique peut se faire sur trois modes:

-La régression complète et définitive.

-L'amélioration lente plus ou moins favorisée par les androgènes.

-L'évolution fatale qu'il reste une éventualité fréquente.

Tableau n°II : Liste des drogues myélotoxiques

| | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Drogues sûrement myélotoxiques : | | |
| ▶ chloramphénicol | ▶Dérivés pyrazolés | ▶Hydantoïnes et dérivés |
| ▶Sulfamides | ▶Antithyroïdien de synthèse | ▶Sels d'or |
| ▶Dérivés arsenicaux | ▶Perchlorates de potassium | ▶Quinacrine |
| ▶Colchicin | | |
| Drogues potentiellement myélotoxiques : | | |
| ▶Allopurinol | ▶Sels de bismuth | ▶Ampicilline |
| ▶Streptomycine | ▶Certains antihistaminiques | ▶Thio cyanate |
| ▶Certains anti-inflammatoires (butazone) Indométacine, diclofénac) | | ▶Méticilline |
| ▶Quinidine | ▶ Interferon | ▶Thiamphénicol |
| ▶Métiamide | ▶ phénothiazines | ▶ Valproate de sodium |
| Hydrocarbures aromatiques: | | |
| ▶Benzène | ▶Toluène | ▶Solvants volatiles industriel |
| ▶ Colle | ▶Teinture capillaire | |
| Insecticides: | | |
| ▶Gama benzène | ▶Chlorphénotaux | |
| ▶Chlordane | ▶Désherbants | |
| Agents physiques: | | |
| ▶Radiations ionisantes: Rayon X, isotopes | | |

➤ **Agents infectieux**

Aplasia médullaire des hépatites virales est rare mais d'installation souvent brutale et gravissime. Les autres infections virales (CMV, EBV, herpes, HIV) sont plus hypoplasiantes. L'infection à parvovirus B19 provoque une érythroblastopénie aiguë transitoire (3 semaines) mais peut parfois provoquer une aplasia vraie.

➤ **Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne dans sa forme aplasique :**

Maladie rare qui associe anémie hémolytique chronique épisodes d'hémoglobinurie surtout nocturnes, pouvant évoluer avec complications thrombotiques veineuses et artérielles sévères. La

mise en évidence de l'absence de certaines protéines de la membrane des leucocytes ou des GR par CMF permet le diagnostic.

➤ **les aplasies médullaires idiopathiques:**

Sont les plus fréquentes (50 à 60%), le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'AM. Elles sont vraisemblablement de nature auto-immune. Ces aplasies chroniques peuvent évoluer secondairement vers une myélodysplasie et une leucémie aigue myéloïdes

B.2.a.Aplasies médullaires constitutionnelles :

➤ **Maladie de Fanconi :**

C'est la plus fréquente des aplasies médullaire constitutionnelles. Elle est de transmission autosomique récessive. Il n'y'a pas de différence d'incidence selon le sexe et tous les groupes ethniques sont concernés.

L'expression clinique de la maladie de Fanconi est hétérogène et reflète l'hétérogénéité génétique de la maladie. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale, des anomalies cutanées et des pouces, et une pancytopenie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge, les malformations associées sont inconstantes et très variable. Le pronostic est dominé par l'atteinte hématologique, avec évolution vers un tableau de l'insuffisance médullaire sévère et le risque de néoplasie (leucémie et cancer).

➤ **DYSKERATOSE CONGENITALE:**

La dyskératose congénitale, ou syndrome de Znisser-Cole-Engman, Il s'agit d'une affection rare qui se manifeste par une triade diagnostique classique associe une pigmentation réticulée de la peau, des leucoplasies muqueuses et une dystrophie unguéale. Il s'agit en fait d'une affection multi systémique associée au développement d'une insuffisance médullaire, d'un déficit immunitaire et d'un risque augmenté de néoplasie. L'évolution vers l'insuffisance médullaire concernerait près de 90% des patients.

B.3.Constitutionnelles :[V]

Le diagnostic en est souvent très retardé, celui de purpura thrombopénique d'évolution chronique a été porté à tort et la plupart du temps, l'enfant a été traité inutilement par corticothérapie au long cours, voire a subi une splénectomie, évidemment sans succès. La découverte de la thrombopénie peut être aussi faite de façon fortuite, sur un bilan demandé pour un geste chirurgical programmé. L'absence de thrombopénie dans la famille ne s'inscrit pas contre le diagnostic de thrombopénie d'origine génétique car beaucoup de ces mutations peuvent survenir de novo. La moitié approximativement des thrombopénies héréditaires sont des maladies syndromiques qui s'associent à d'autres anomalies morphologiques. L'histoire de ces patients et l'examen clinique sont alors essentiels pour identifier ces maladies. L'histoire familiale doit être bien annotée pour

identifier non seulement les autres personnes de la famille qui présentent des anomalies similaires mais aussi pour rechercher des symptômes qui pourraient suggérer des anomalies spécifiques. L'étude du frottis périphérique est très utile, et apprécie la taille des plaquettes.

En fonction de la taille des plaquettes :

B.3.a.Macroplaquettes :

➤ **Thrombopénie et MYH9 :**

Maladie à transmission autosomique dominante ; MYH9 (22q12–13) .C'est la plus fréquente des thrombopénies constitutionnelles. Recouvre différents syndromes de dénomination ancienne : anomalie de May-Hegglin, Fetchner, Sebastian, Epstein Défaut d'une myosine non musculaire (myosine 9) impliquée dans les fonctions contractiles et sécrétoires de la plaquette, plaquettes géantes (volume supérieur à celui d'un globule rouge), inclusions leucocytaires dites « de Döhle », cataracte, néphropathie, surdité, élévation des enzymes hépatiques. Diagnostic en immunofluorescence de la myosine dans les polynucléaires.

➤ **Thrombopénie Paris-Trousseau :Jacobsen syndrome :**

Maladie à transmission autosomique dominante (Délétions larges de la bande 11q23).Se manifeste par un retard psychomoteur, syndrome dysmorphique, retard de croissance, anomalies cardiaques, thrombopénie néonatale Plaquettes de grande taille avec une inclusion géante (fusion de granules alpha) .

➤ **Formes bialléliques et monoalléliques du syndrome de Bernard-Soulier :**

Maladie à transmission autosomique récessive.

Dans les formes bialléliques : syndrome hémorragique + plaquettes de grande taille – chiffre de plaquettes variable dans le temps, diagnostic en cytométrie de flux (expression faible ou absente de GP1b/IX/V) diagnostic génotypique : recherche de mutations sur les gènes GP1BA, GP1BB et GP9 Dans les formes monoalléliques : compte de plaquettes un peu diminué ou Normal.

➤ **Anomalie de Di George :**

Maladie à transmission autosomique dominante (Del 22q11).Se manifeste par une dysmorphie, aplasie thymique, hypocalcémie Thrombopénie modérée auto-immune ou par défaut de GP1BB « emporté » dans la microdélétion interstitielle.

➤ **Le syndrome des plaquettes grises :**

Maladie à transmission autosomique dominante. C'est une anomalie de la biogenèse des alphagranules plaquettaires : Plaquettes géantes, grises et pâles ; anisocytose plaquettaire. L'évolution se fait vers la myélofibrose, splénomégalie, élévation des taux sériques de vitamine B12.

Diagnostic e : défaut d'activation avec absence des protéines granulaires CD62 et CD63.

➤ **Pseudo-Willebrand plaquettaire :**

Maladie à transmission autosomique dominante .Il s'agit d'une mutations du gène codant la sous-unité alpha du complexe GP1B : augmentation de l'affinité pour le vWf, Macrothrombopénie, phénotype modéré Aggravation en situation de « stress » qui stimule la production du vWf.

➤ **Thrombopénies et mutations de la filamine :**

Plaquettes de morphologie variable associées à une hétérotopie nodulaire périventriculaire.

➤ **Thrombopénies avec sitostérolémie :**

Maladie à transmission autosomique récessive. C'est une Perte de fonction Transporteur apical entérocytaire et hépatocytaire qui rejette les stérols végétaux dans l'intestin ou la bile Anémie avec stomatocytose Xanthomes tendineux, athérosclérose, infarctus du myocarde du sujet jeune Élévation des phytostérols et du cholestérol sérique avec macroplaquette.

➤ **Macrothrombocytopénie et mutation de l'actinine 1 :**

Maladie à transmission autosomique dominante ,se manifeste par des plaquettes de grande taille avec anisocytose sur le frottis avec réduction du compte de plaquettes Tendence hémorragique modérée.

B.3.b.Plaquettes de volume normal :

➤ **Thrombopénie avec aplasie radiale ou syndrome « TAR » :**

Maladie à transmission autosomique récessive (Hétérozygotie composite avec une délétion 1q21.1 sur un allèle, et un variant hypomorphe de la région régulatrice sur l'autre). Se manifeste par un syndrome hémorragique néonatal avec amélioration avec l'âge ; allergie aux protéines du lait de vache ; mégacaryocytes diminués sur le frottis de la moelle osseuse Aplasie radiale isolée ou associée à d'autres malformations (cœur, rein, hémangiomes) Présence des pouces. Évolution possible vers une LAL ou une LAM.

➤ **Thrombopénie congénitale mégacaryocytaire :**

Maladie à transmission autosomique récessive. Se manifeste par une thrombopénie sévère et syndrome hémorragique précoce, mégacaryocytes diminués. Évolution vers aplasie médullaire. Seul traitement curable : greffe de moelle osseuse.

➤ **Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies aiguës myéloïdes :**

Maladie à transmission autosomique dominante .Se manifeste par une thrombopénie modérée ; survenue d'une leucémie ou d'un syndrome myélodysplasique à la 3e décennie ; syndrome dysmorphique dans les formes délétionnelles. Défaut d'agrégation plaquettaire en présence d'acide arachidonique, de collagène, d'épinéphrine.

➤ **Thrombopénie/ankyrine :**

Maladie à transmission autosomique dominante .Se manifeste par une thrombopénie peu symptomatique. Plaquettes pâles en May-Grünwald-Giemsa Dymégakaryopoïèse avec notion de normalisation des plaquettes en situation infectieuse.

➤ **Thrombopénie congénitale avec synostose radio-ulnaire :**

Se manifeste par une synostose radiocubitale, syndactylie, Mégacaryocytes diminué.
Évolution possible vers une aplasie médullaire.et surdité.

➤ **Syndrome oculo-oto-radial :**

Hypoplasie de l'avant-bras, des pouces, du premier métacarpien, surdité, atteinte des muscles oculomoteurs externes et thrombopénie modérée.

B.3.c. Volume plaquettaire diminué :

➤ **Syndrome de Wiskott-Aldrich :**

Déficit immunitaire combiné – eczéma – susceptibilité à l'EBV Le syndrome hémorragique est parfois néonatal (hémorragies digestives).

➤ **Thrombocytopenie liée à l'X :**

Variant atténué du WAS. Pas de déficit immunitaire associé.

"PARTIE PRATIQUE"

I. Matériels et Méthodes :

1. Type et durée d'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective, portant sur tous les patients ayant présenté une thrombopénie au service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant Tlemcen, sur une période de 22 mois, allant du 1er janvier 2019 au 31 octobre 2020.

2. Objectifs :

- Répertorier les cas de thrombopénie hospitalisés dans le service de pédiatrie.
- Déduire la prévalence de la thrombopénie chez la population pédiatrique à l'EHS de Tlemcen.
- Définir le profil épidémiologique de la thrombopénie chez l'enfant : répartition selon l'âge, le sexe, les antécédents.
- Etudier les aspects cliniques (Mode de découverte) et paraclinique (Taux de plaquette).
- Définir le profil étiologique de la thrombopénie chez l'enfant :
- Déterminer l'intérêt du myélogramme dans le diagnostic étiologique de la thrombopénie chez l'enfant.

3. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients présentant une thrombopénie définie par un taux de plaquettes inférieur à $150.000/mm^3$, pris en charge au service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant Tlemcen, après avoir éliminé une fausse thrombopénie.

1. Critères d'exclusion :

Etaient exclus tous les patients dont les dossiers médicaux n'étaient pas exploitables. .

2. Recueil des données:

Pour chaque enfant présentant une thrombopénie, une fiche d'exploitation a été établie, remplie à partir des dossiers médicaux et précisant :

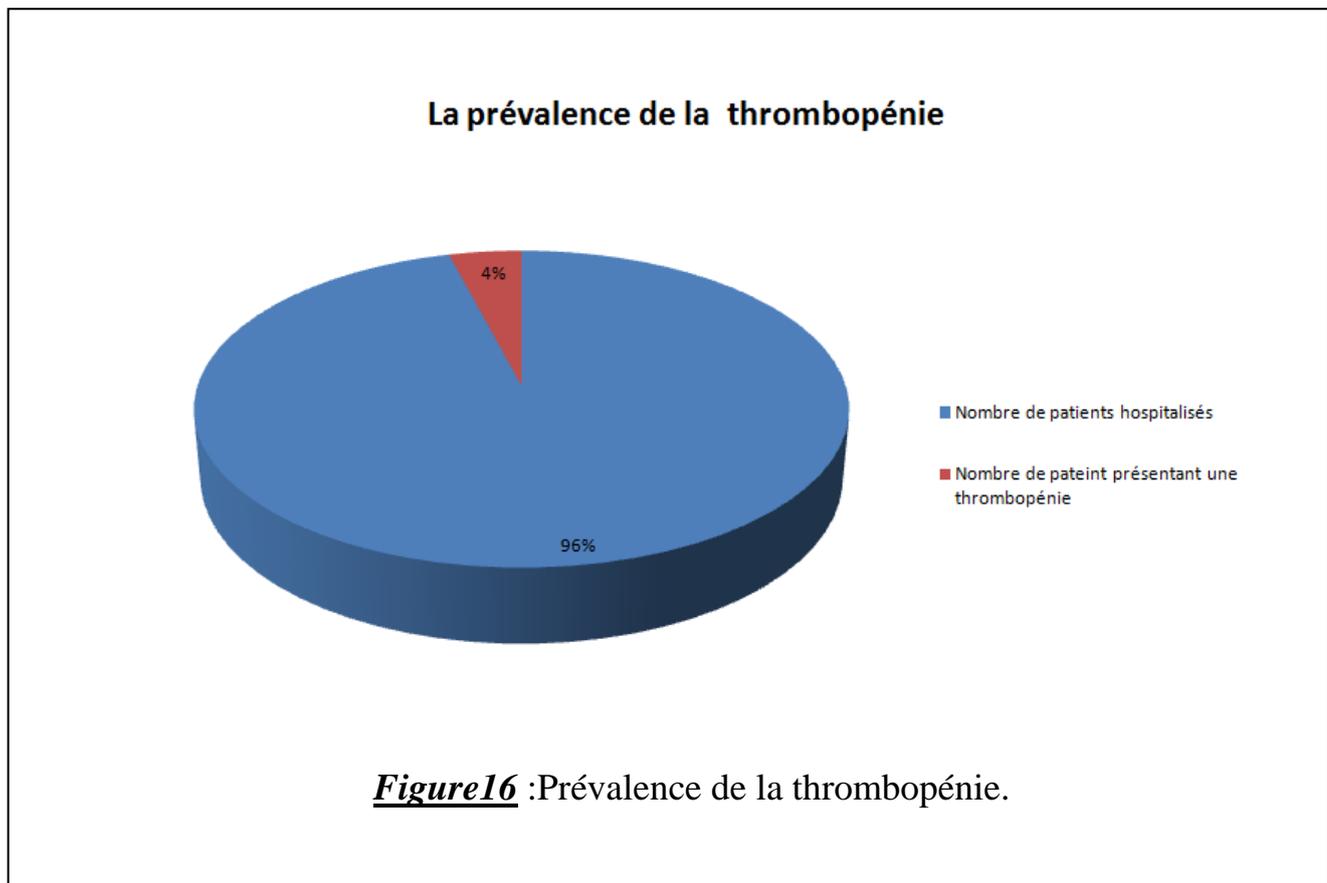
- Les données épidémiologiques :
 - Age
 - Sexe
- Les données cliniques :
 - Motif d'hospitalisation.
 - Signes cliniques présentés.
 - Les antécédents.

- Diagnostic étiologique.
- Les examens paracliniques :
 - Hémogramme :-Taux des plaquettes (Sur EDTA et confirmé sur citraté).
 - Taux d'hémoglobine.
 - Taux de globule blanc.
 - FSP.
 - Myélogramme : IL permet de mettre en évidence le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Au cours des thrombopénies périphériques, la moelle est très riche en megacaryocytes. Au cours des thrombopénies centrales, la moelle est pauvre en mégacaryocytes et permet en même temps de mettre en évidence la cause de cette pauvreté. Il s'agira par exemple : de prolifération monomorphe de cellule blastiques au cour des leucémies aiguës; de moelle pauvre avec difficulté à la ponction de l'os au cours des aplasies médullaires; de cellules non hématopoïétiques envahissant la moelle au cours de métastase médullaires de cancer.

I. Résultats : Etude descriptive rétrospective

1.La prévalence hospitalière :

Au cours de cette période de 22 mois, **1605** patients (enfants et nourrissons) ont été hospitalisés au niveau du service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant Tlemcen, dont **69** présentent une thrombopénie et qui répondent aux critères d'inclusion. Soit une prévalence de **4,29%**.



2 Répartition selon l'âge des patients :

La répartition des patients selon l'âge est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°III : Age des patients

| Tranches d'âge | Effectifs | Fréquence | Fréquence | Fréquence cumulée |
|----------------|-----------|------------|------------|-------------------|
| [0-2] | 19 | 27,5 | 27,5 | 27,5 |
| [2-5] | 15 | 21,7 | 21,7 | 49,3 |
| [6-10] | 29 | 42,0 | 42,0 | 91,3 |
| [11-16] | 6 | 8,7 | 8,7 | 100,0 |
| Total | 69 | 100 | 100 | |

Age moyen : 2,2 ans

Age médian : 8ans

Minimum : 6mois ; Maximum :14 ans

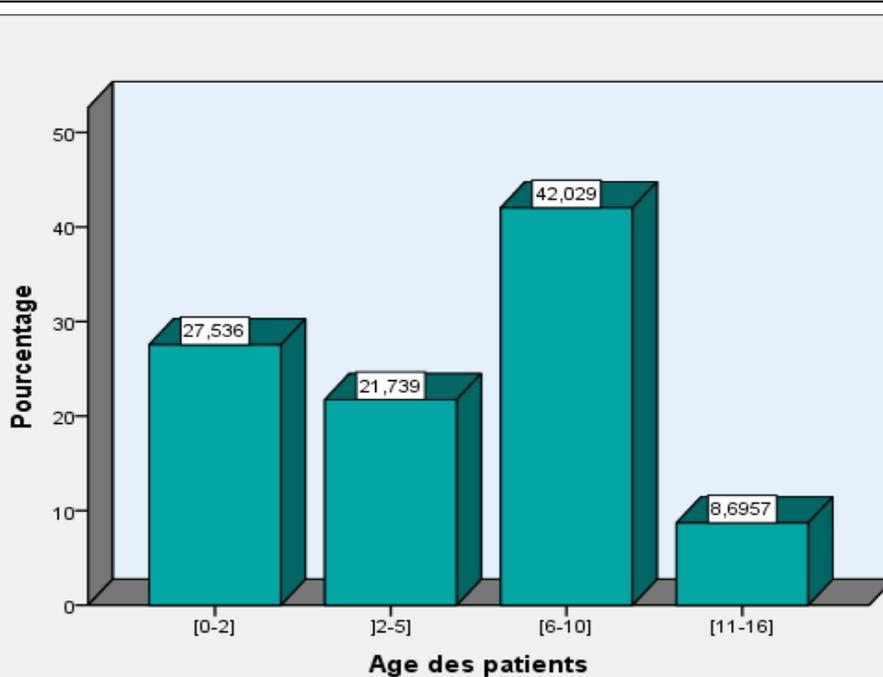


Figure17:Répartition des patients selon les tranches d'âge

La majorité des patients à un âge compris entre 0 et 10 ans ,on note par ailleurs un pic de fréquence entre 6 ans et 10 ans.

3. Répartition des patients selon le sexe :

La répartition des patients selon le sexe est répartie dans le tableau suivant :

Tableau n°IV : Sexe des patients

| Sexe | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|--------|-----------|-----------|-------------------|
| Garçon | 38 | 55,1 | 55,1 |
| Fille | 31 | 44,9 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |

Sexe ratio : **1,23**

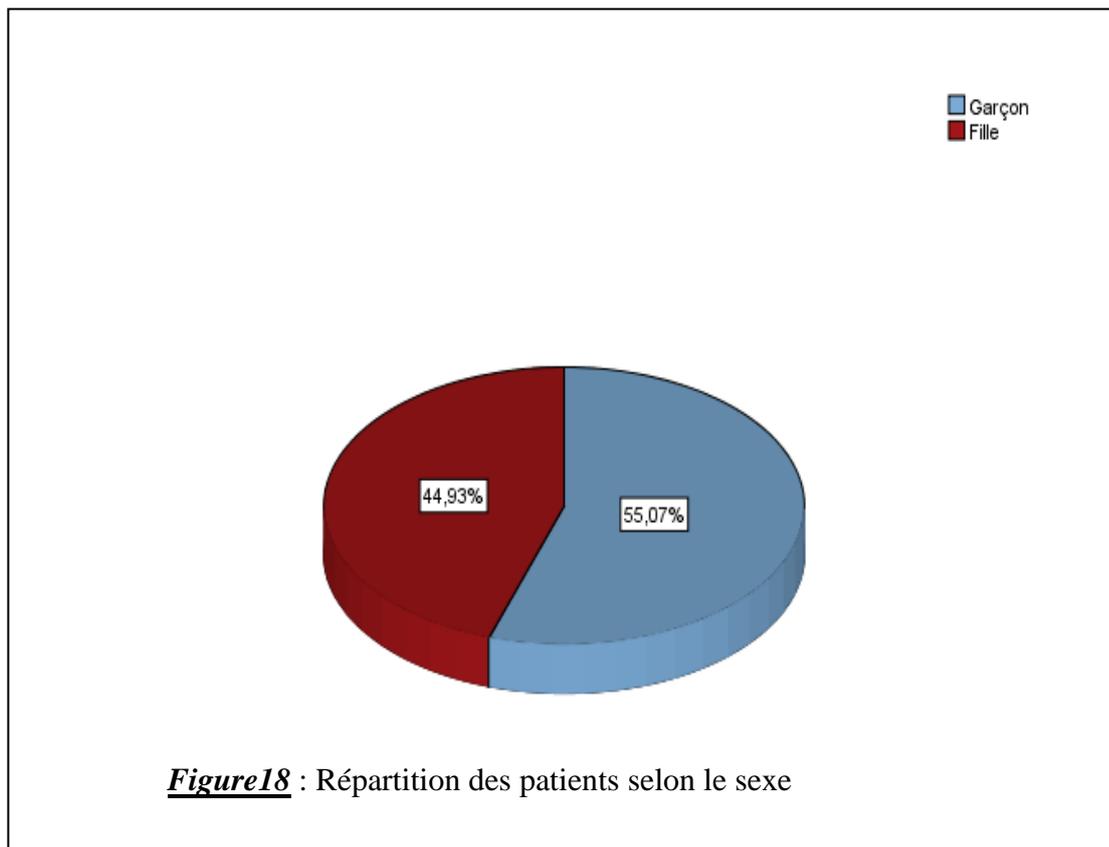


Figure18 : Répartition des patients selon le sexe

On distingue une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 55,1%.

4. Les antécédents :

La répartition des patients selon l'existence ou non d'antécédents médicaux est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°V : Répartition des patients selon l'existence ou non d'antécédents médicaux :

| | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|------------------------|-----------|-----------|-------------------|
| Sans antécédant | 45 | 65,2 | 65,2 |
| Avec antécédant | 24 | 34,8 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |

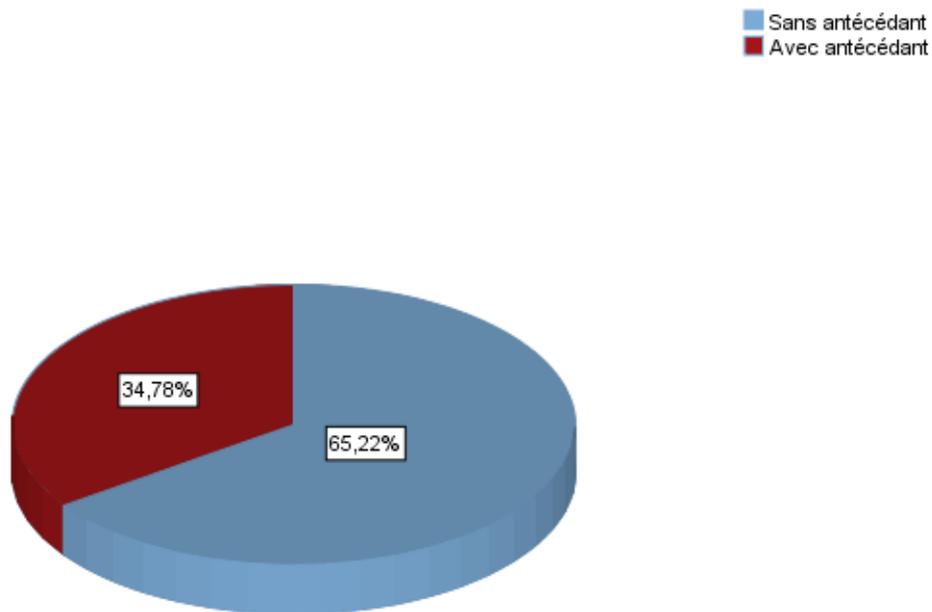


Figure19: Répartition des patients selon l'existence d'antécédents médicaux.

IL existe une nette prédominance des patients sans antécédents (65,22%)

La répartition des patients ayant déclarés des antécédents médicaux est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n° VI : Antécédents des patients

| Type d'antécédents apporté | Effectifs | Fréquence par rapport à l'ensemble des patients (N=69) | Fréquence Par rapport à l'ensemble des patients ayant déclarés des antécédents (N=26) |
|----------------------------|-----------|--|---|
| Thrombopénie | 1 | 1,4 | 3,8 |
| PTI | 5 | 7,2 | 19,2 |
| RSP | 2 | 2,9 | 7,7 |
| LMNH | 1 | 1,4 | 3,8 |
| LLA | 4 | 5,8 | 15,4 |
| Sarcome | 3 | 4,3 | 11,5 |
| Neuroblastome | 2 | 2,9 | 7,7 |
| Néphoblastome | 1 | 1,4 | 3,8 |
| Autre | 7 | 10,1 | 26,9 |
| Total | 26 | 37,7 | 100,0 |

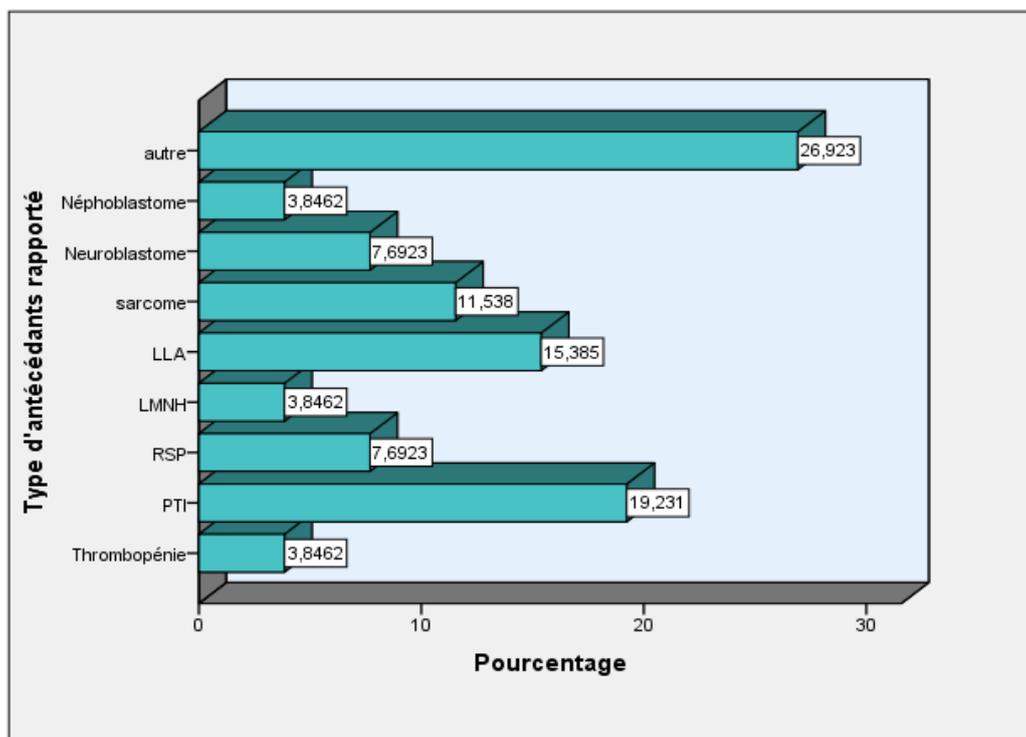


Figure 20: Répartition des patients selon les types d'antécédents

Les antécédents médicaux sont variés mais dominés par le PTI (19,23 %) et la pathologie tumorale (42,28 %) surtout LAL(15,38%).

5. Le mode de découverte de la thrombopénie :

La répartition des patients selon le mode de découverte de la thrombopénie chez les patients est rapportée dans le tableau suivant :

| <i>Tableau n°VII</i> : Mode de découverte de la thrombopénie | | | |
|---|------------------|------------------|--------------------------|
| Mode de découverte | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
| Fortuite | 30 | 43,5 | 43,5 |
| Syndrome hémorragique | 39 | 56,5 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |

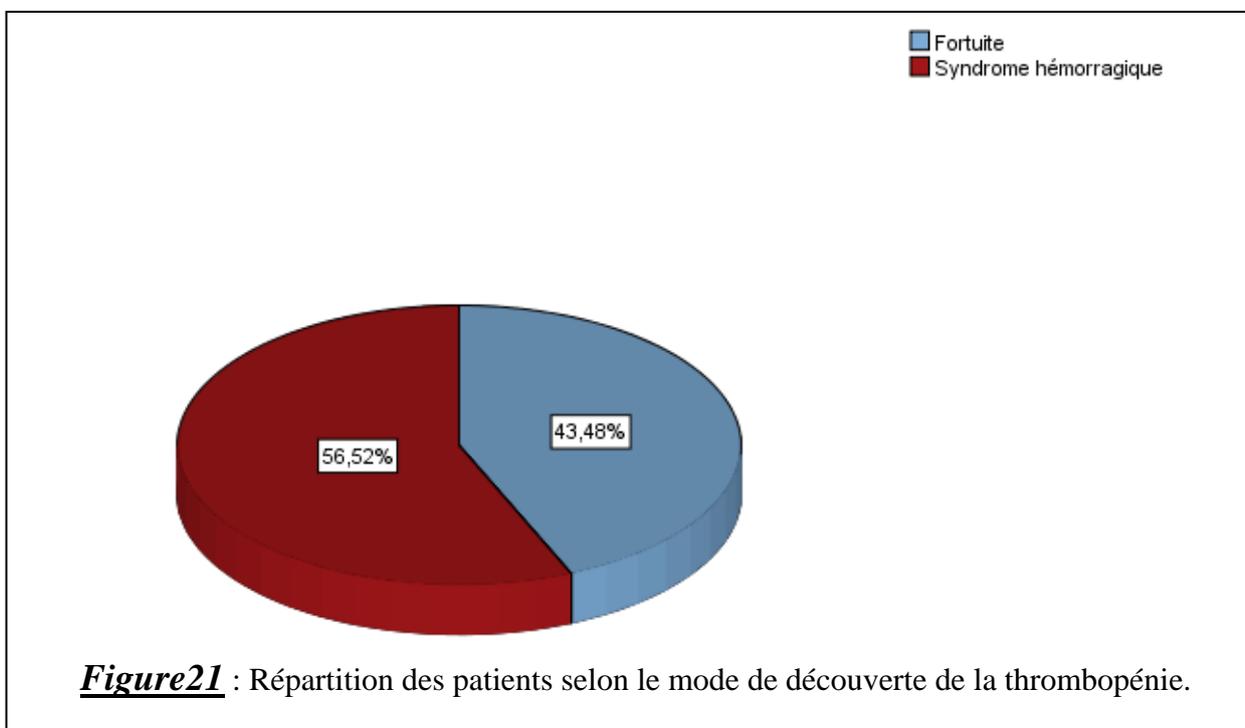


Figure21 : Répartition des patients selon le mode de découverte de la thrombopénie.

La découverte de la thrombopénie se fait le plus souvent au cours de l'exploration d'un syndrome hémorragique (56,62%) et dans 43,48% des cas elle est fortuite.

6. Le taux des plaquettes :

La répartition des patients selon le taux des plaquettes est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°VIII : Répartition des cas de thrombopénie selon le taux des plaquettes

| Taux de plaquette | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|-------------------|-----------|--------------|-------------------|
|]80000-150000[| 7 | 10,1 | 10,1 |
|]50000-80000[| 8 | 11,6 | 21,7 |
|]20000-50000[| 15 | 21,7 | 43,5 |
| [0-20000] | 39 | 56,5 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |

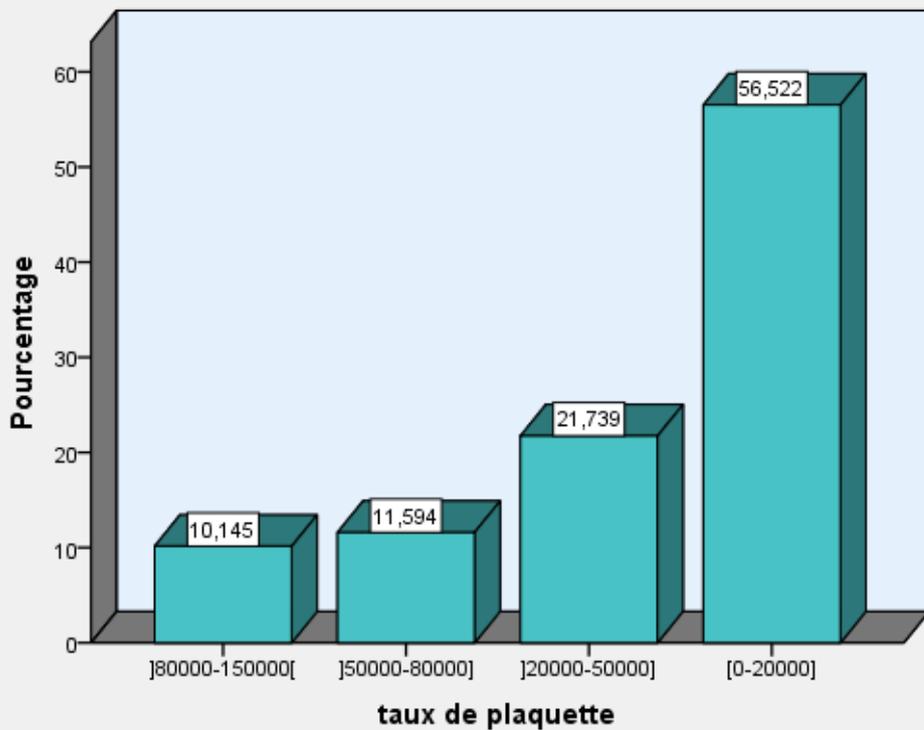


Figure22 : Répartition des cas de thrombopénie selon le taux des plaquettes

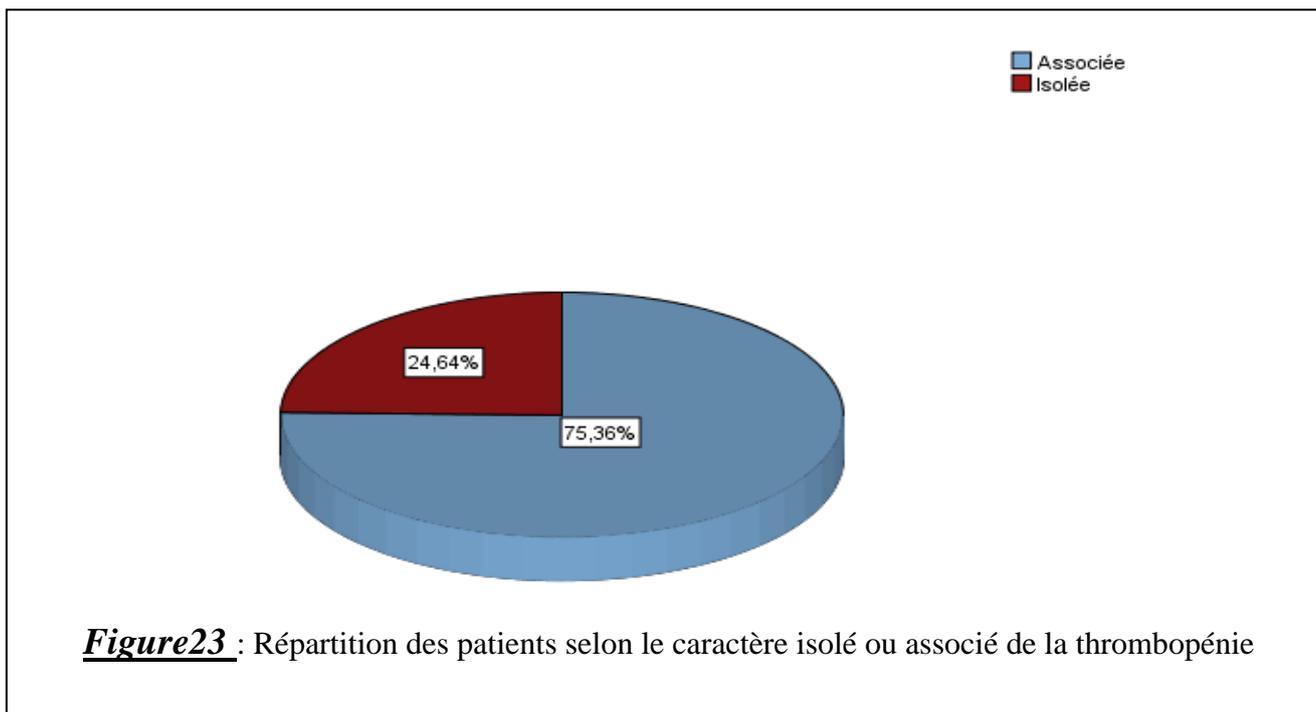
On note que plus de 50% de cas de thrombopénie (56,52%) ont un taux de plaquette inférieur à 20.000plq/mm³

7. Le type de la thrombopénie :

La répartition des patients selon le caractère isolé ou associé de la thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°IX : Répartition des patients selon le caractère isolé ou associé de la thrombopénie

| Type de thrombopénie | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|----------------------|-----------|-----------|-------------------|
| Associée | 52 | 75,4 | 75,4 |
| Isolée | 17 | 24,6 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |



La thrombopénie isolée ne représente que 24,64% des cas alors que dans 75,36% des cas elle est associée à d'autres anomalies hématologiques.

La répartition des patients selon le type d'anomalies hématologiques associées à la thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n° X : La répartition des patients selon le type d'anomalies hématologiques associées à la thrombopénie

| Les anomalies | Effectifs | Fréquence par rapport à l'ensemble de cas de thrombopénie (N=69) | Fréquence par rapport à l'ensemble de cas de thrombopénie associée aux autres anomalies hématologiques (N=52) |
|-------------------------|-----------|--|---|
| Anémie | 24 | 34,8 | 46,2 |
| Leucopénie | 1 | 1,4 | 1,9 |
| Pancytopénie | 19 | 27,5 | 36,5 |
| Hyperleucocytose | 3 | 4,3 | 5,8 |
| Anémie+Hyperleucocytose | 5 | 7,2 | 9,6 |
| Total | 52 | 75,4 | 100,0 |

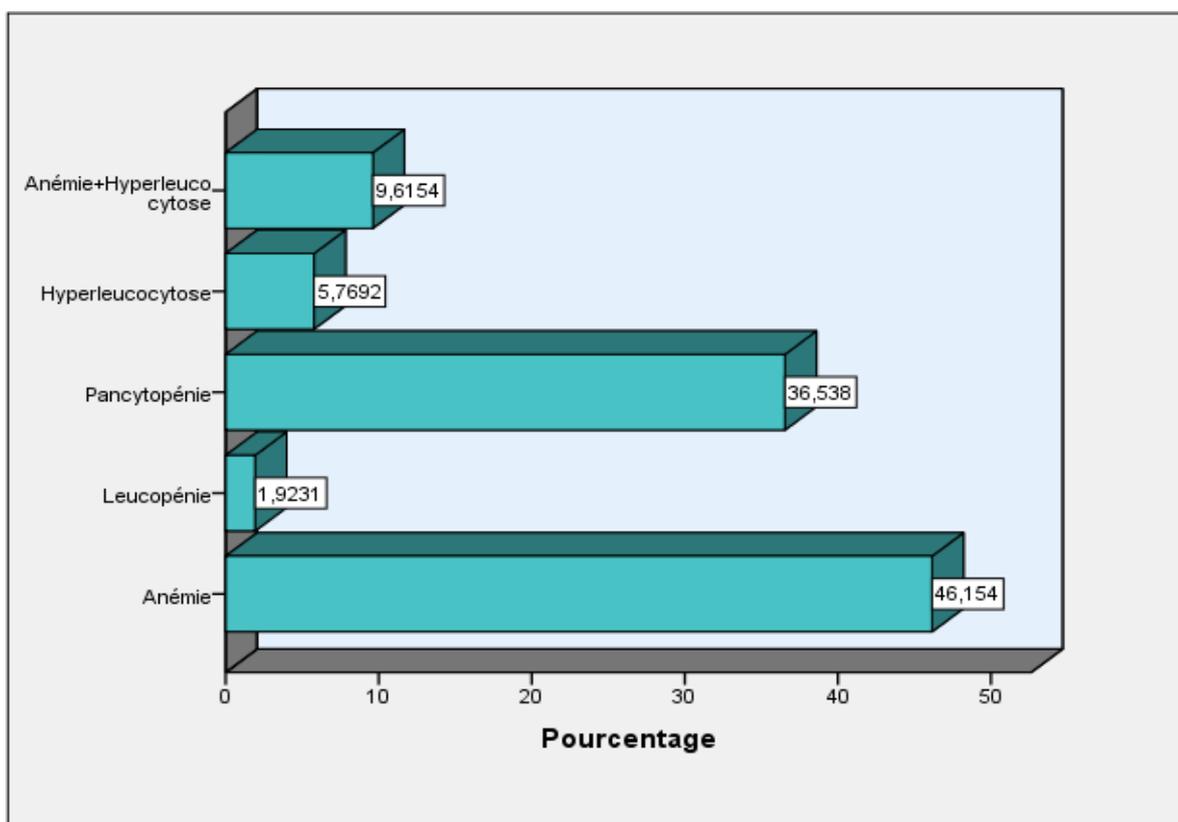


Figure 24 : Répartition des patients selon le type d'anomalies hématologiques associées à la thrombopénie

Les anomalies hématologiques associées à la thrombopénie sont nombreuses mais sont dominées surtout par l'anémie (46,15 %).

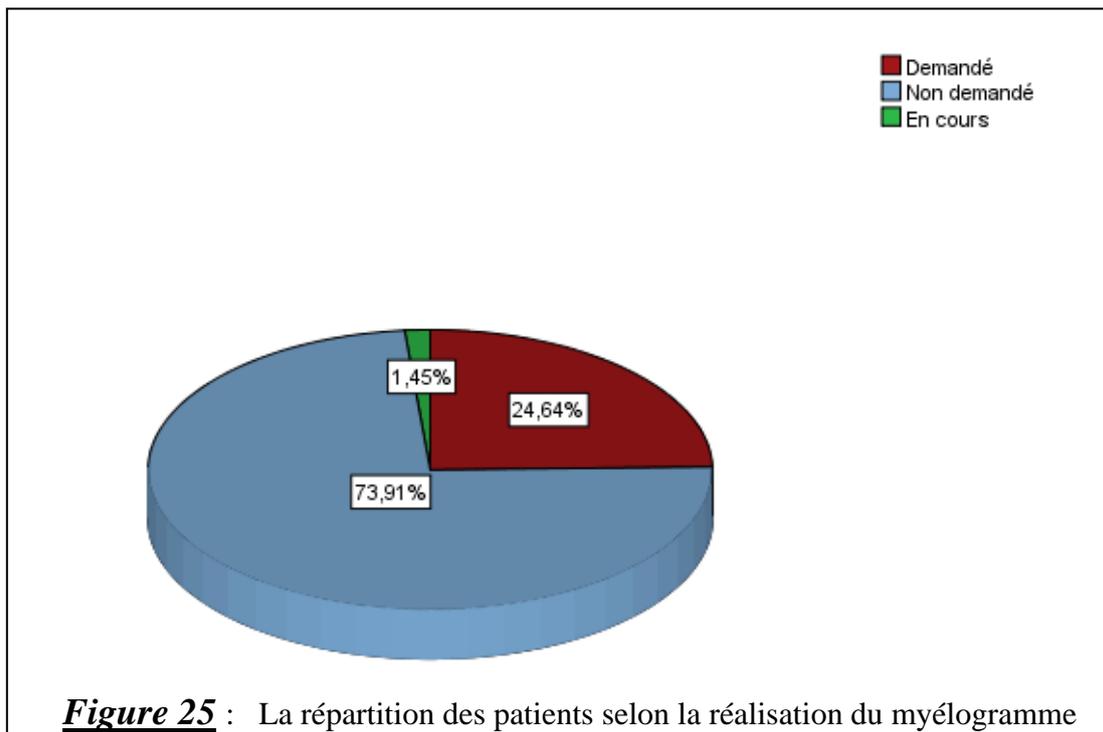
8. Aspects étiologiques :

a) Le myélogramme :

La répartition des cas de thrombopénie selon la réalisation du myélogramme est présentée dans le tableau suivant :

Tableau n° XI : Myélogramme

| | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|--------------------|-----------|-----------|-------------------|
| Demandé | 17 | 24,6 | 24,6 |
| Non demandé | 51 | 73,9 | 98,6 |
| En cours | 1 | 1,4 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |



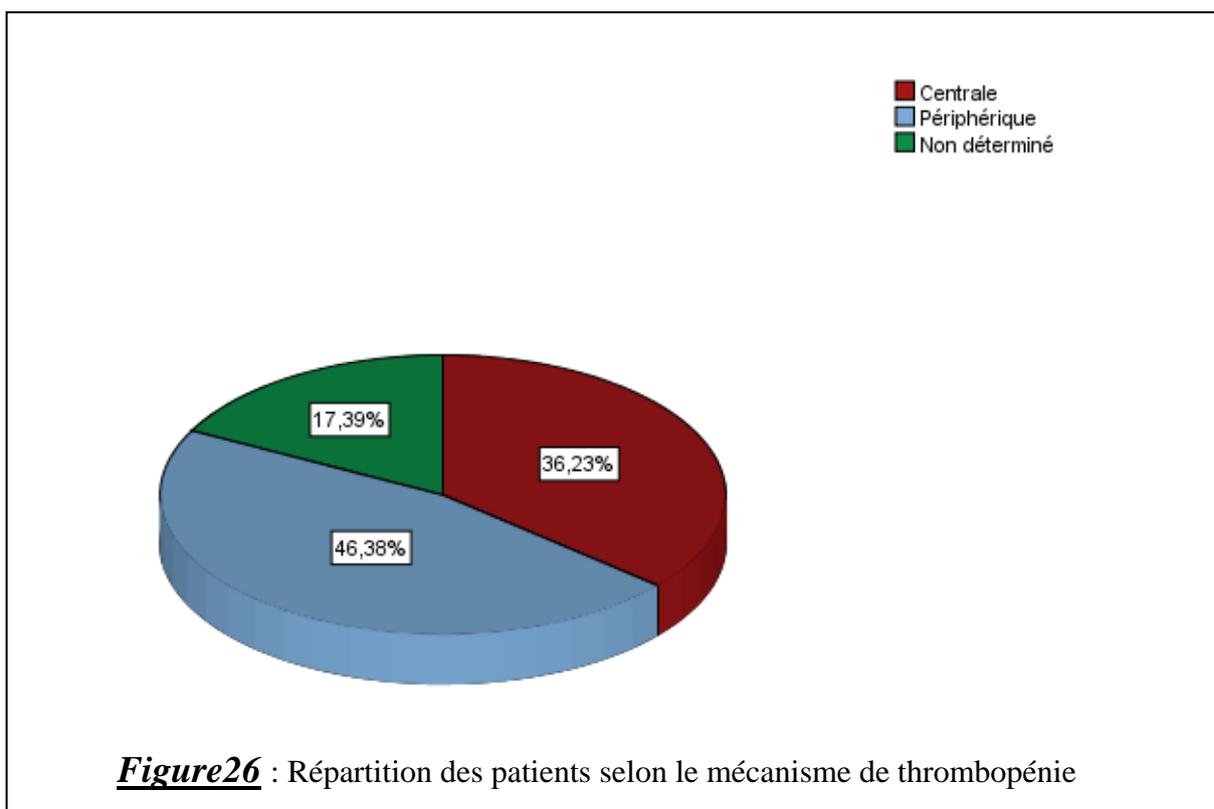
Le myélogramme n'est demandé que dans 26,09% des cas dont 24,64% avec résultat obtenu.

b) Le mécanisme étiologique :

La répartition des patients selon le mécanisme est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°XII : Mécanisme de thrombopénie

| Mécanisme | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|---------------|-----------|-----------|-------------------|
| Centrale | 25 | 36,2 | 36,2 |
| Périphérique | 32 | 46,4 | 82,6 |
| Non déterminé | 12 | 17,4 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |



On note une légère prédominance de thrombopénie d'origine périphérique (46,38 %) sachant que dans 17,39% des cas le mécanisme étiologique n'est pas déterminé.

➤ **Le mécanisme de thrombopénie en fonction de l'âge :**

La répartition du mécanisme de thrombopénie en fonction de l'âge est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°XIII : Répartition du mécanisme de thrombopénie en fonction de tranches d'âge des patients.

| Age des patients | Mécanisme de thrombopénie | | | | Total |
|------------------|---------------------------|-------------|---------------------|-------------|-------|
| | Centrale | | Périphérique | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| [0-2] | 8 | 57,14 | 6 | 42,86 | 14 |
| [2-5] | 3 | 30 | 7 | 70 | 10 |
| [6-10] | 12 | 42,86 | 16 | 57,14 | 28 |
| [11-16] | 2 | 40 | 3 | 60 | 5 |
| Total | 25 | 43,86 | 32 | 56,14 | 57 |
| | Moyenne =5,66 | | Moyenne=6,22 | | |

P=0,094 différence non statistiquement significative

L'âge n'a pas d'influence sur le mécanisme de la thrombopénie.

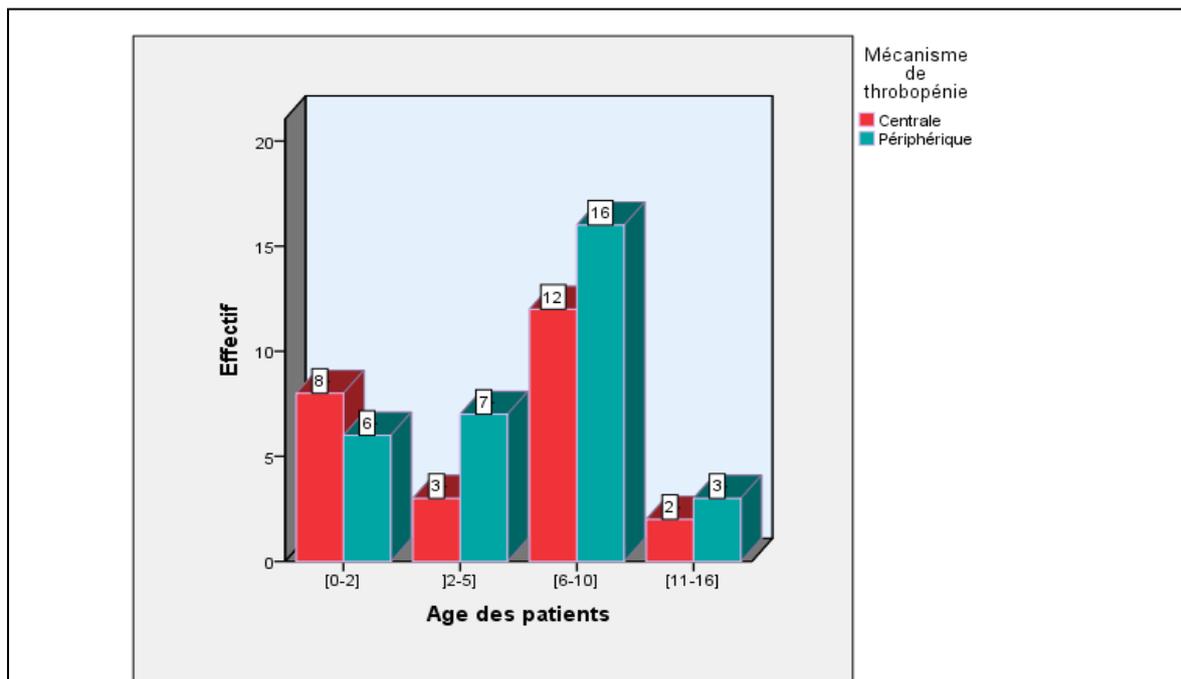


Figure 27 : Répartition du mécanisme de thrombopénie en fonction de tranches d'âge.

➤ **Les mécanismes étiologiques en fonction du sexe des patients :**

La répartition des patients en fonction du mécanisme étiologique et du sexe est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°XIV : La répartition des patients en fonction du mécanisme étiologique et du sexe.

| Sexe des patients | Mécanisme de thrombopénie | | | | Total |
|-------------------|---------------------------|-------------|--------------|-------------|-------|
| | Centrale | | Périphérique | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| Garçon | 12 | 40 | 18 | 60 | 30 |
| Fille | 13 | 48,15 | 14 | 51,85 | 27 |
| Total | 25 | 43,86 | 32 | 56,14 | 57 |

P=0,13
Différence non statistiquement significative

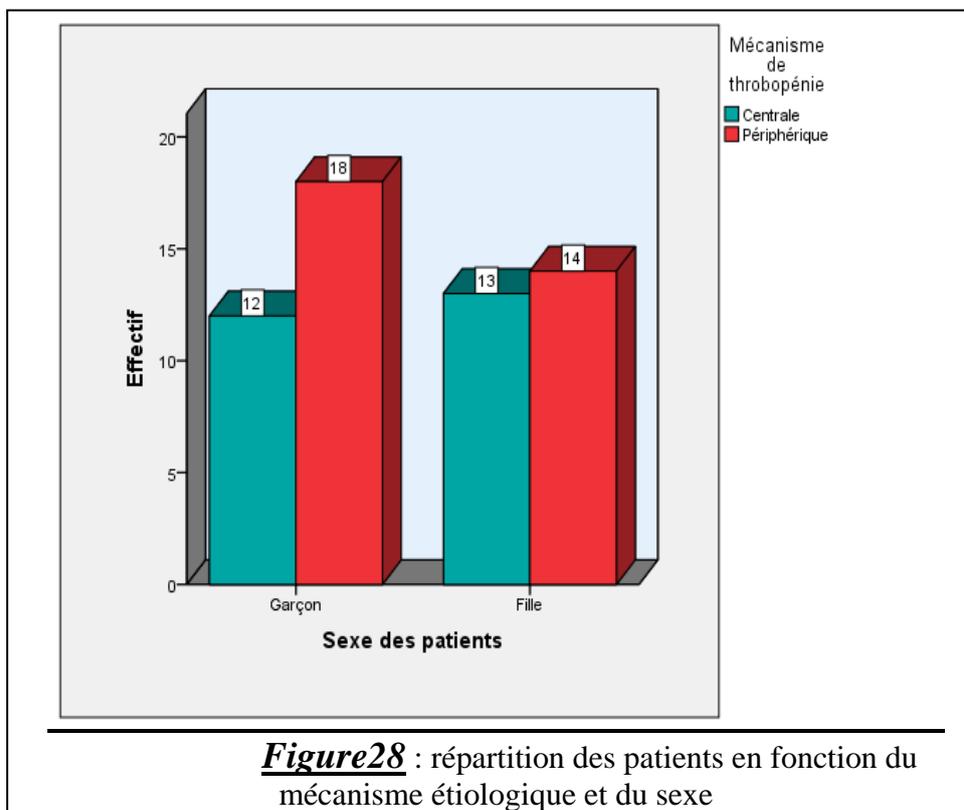


Figure 28 : répartition des patients en fonction du mécanisme étiologique et du sexe

Le sexe n'a pas d'influence sur le mécanisme de la thrombopénie.

c) Etiologies :

La répartition des patients selon les différents types d'étiologies de thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau n°XV : Etiologie de thrombopénie

| Etiologies | Effectifs | Fréquence | Fréquence cumulée |
|----------------------------|-----------|--------------|-------------------|
| PTAI | 24 | 34,8 | 34,8 |
| PTI persistante | 2 | 2,9 | 37,7 |
| PTIC | 2 | 2,9 | 40,6 |
| Infections | 1 | 1,4 | 42 |
| Aplasia post chimio | 13 | 18,8 | 60,8 |
| LLA1 | 4 | 5,8 | 66,6 |
| LLA2 | 2 | 2,9 | 69,5 |
| Maladie de Fanconie | 2 | 2,9 | 72,4 |
| syndrome de bernard solier | 1 | 1,4 | 73,8 |
| Etiologie non déterminée | 18 | 26,1 | 100,0 |
| Total | 69 | 100,0 | |

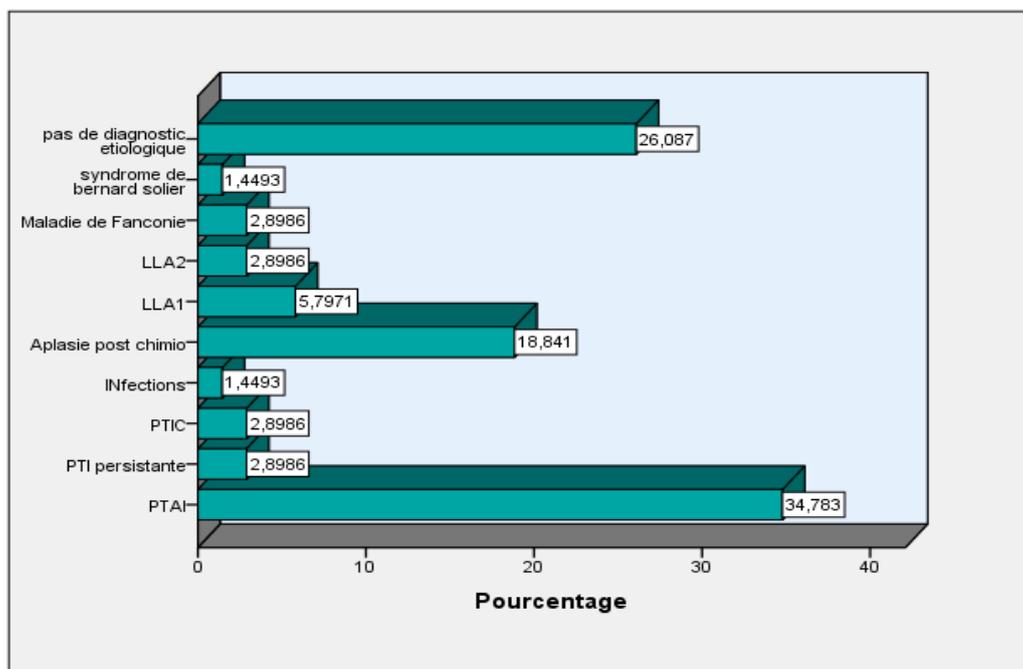


Figure 30 : Répartition des patients selon les étiologies

Le PTAI représente l'étiologie la plus fréquente (36,23%) par rapport aux différents types d'étiologies.

➤ **Thrombopénie d'origine périphérique :**

- La répartition des patients présentant une thrombopénie d'origine périphérique est présentée dans le tableau suivant :

Tableau n°XVI : Etiologies de thrombopénie d'origine périphérique

| Etiologies | Effectifs | Fréquence par rapport à l'ensemble de cas de thrombopénie (N=69) | Fréquence par rapport aux cas De thrombopénie d'origine périphérique (N=32) |
|---------------------------------|-----------|--|---|
| PTAI | 25 | 36,2 | 78,1 |
| PTI persistante | 2 | 2,9 | 6,3 |
| PTIC | 2 | 2,9 | 6,3 |
| Infections | 1 | 1,4 | 3,1 |
| Etiologie non déterminée | 2 | 2,9 | 6,3 |
| Total | 32 | 46,4 | 100,0 |

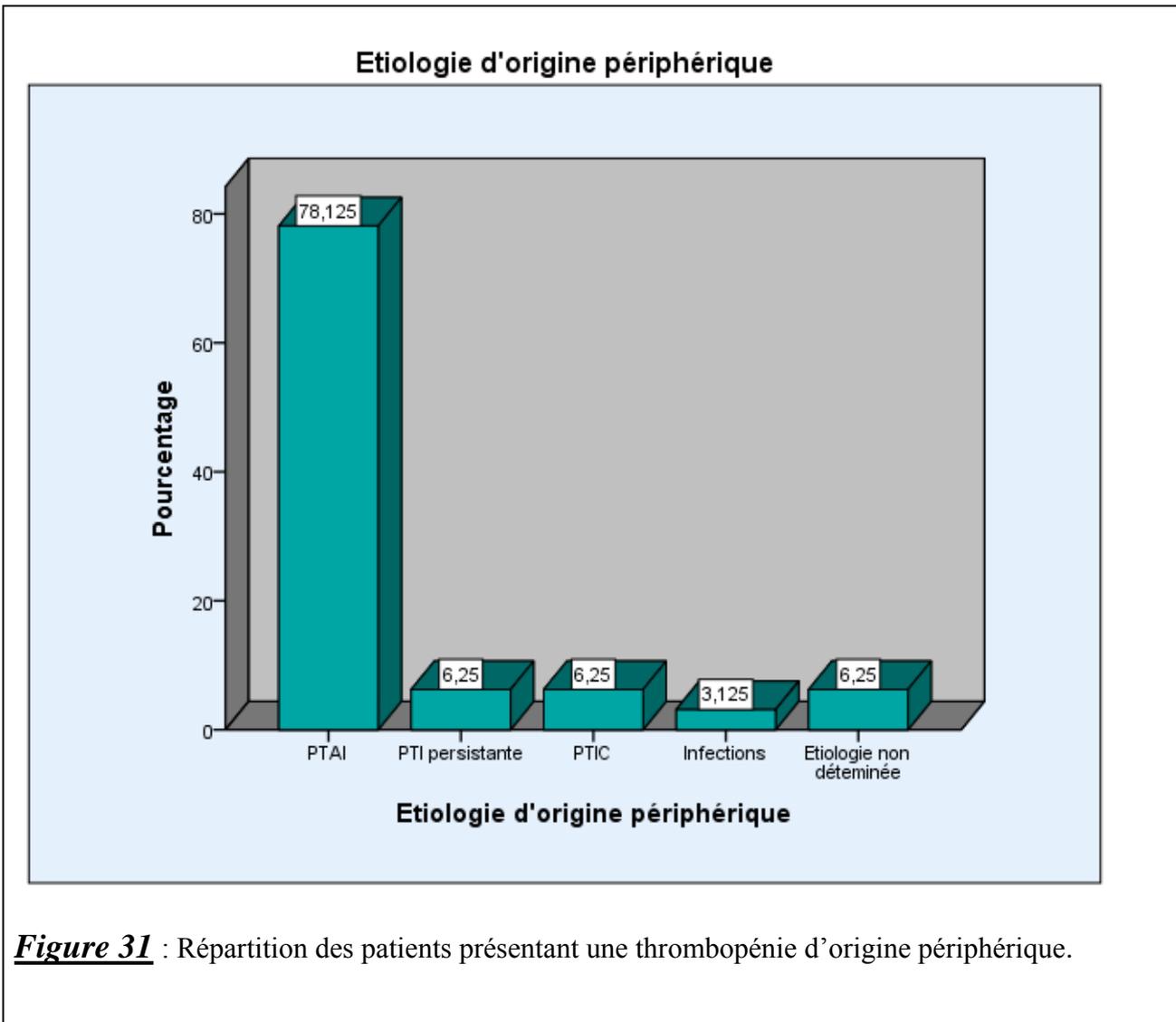


Figure 31 : Répartition des patients présentant une thrombopénie d'origine périphérique.

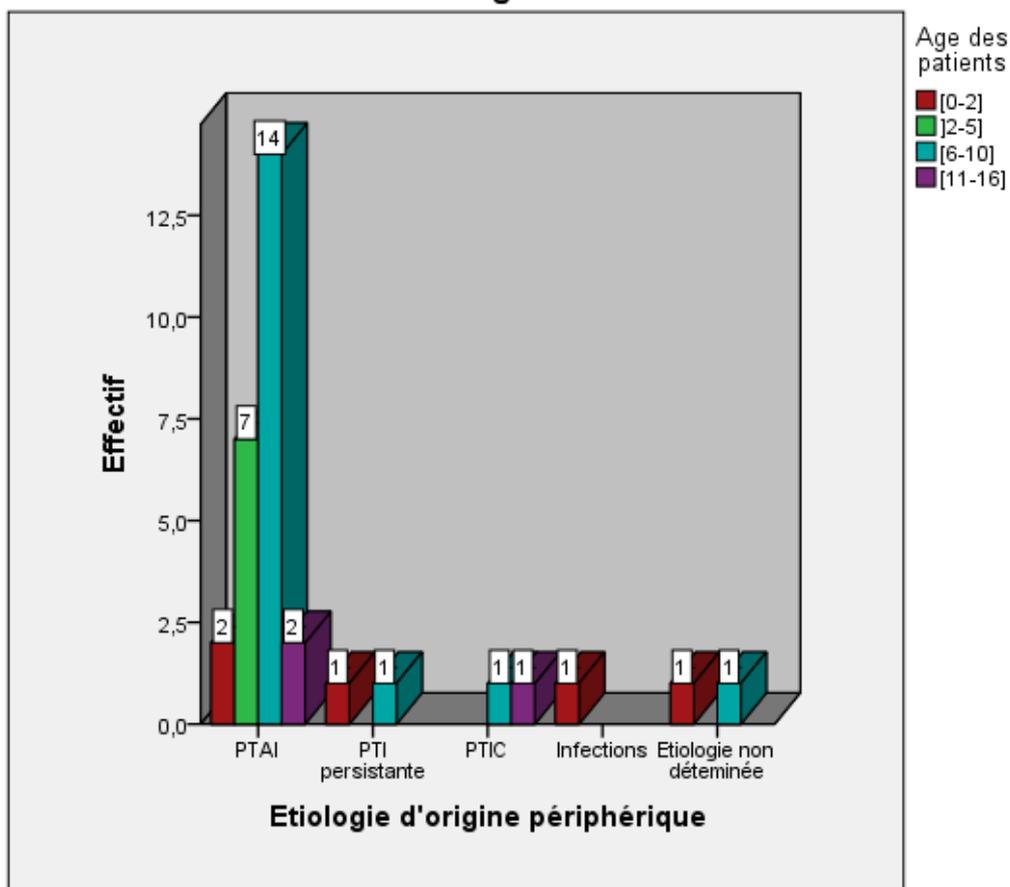
On note une nette prédominance du PTAI (78,13%) par rapport aux autres étiologies d'origine périphérique.

- La répartition des étiologies périphériques en fonction de tranche d'âge est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XVII : Répartition des étiologies périphériques en fonction de tranche d'âge

| Etiologie d'origine périphérique | Age des patients | | | | | | | | Total |
|-------------------------------------|------------------|--------------|----------|--------------|-----------|--------------|----------|-------------|-----------|
| | [0-2] | | [2-5] | | [6-10] | | [11-16] | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| | | | | | | | | | |
| PTAI | 2 | 8 | 7 | 28 | 14 | 56 | 2 | 8 | 25 |
| PTI persistante | 1 | 50 | 0 | 0 | 1 | 50 | 0 | 0 | 2 |
| PTIC | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| Infections | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 1 | 50 | 0 | 0 | 1 | 50 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 5 | 15,63 | 7 | 21,88 | 17 | 53,13 | 3 | 9,38 | 32 |

Diagramme en barres


Figure32: Etiologies périphériques en fonction de tranche d'âge

On note que le PTAI présente un pic de fréquence à l'âge scolaire entre 6ans et 10ans (56%) tandis que le PTIC se voit surtout entre 6ans et 16 ans.

- La répartition des étiologies périphériques en fonction du sexe des patients est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XVIII : Répartition des étiologies périphériques en fonction du sexe

| Etiologie d'origine périphérique | Sexe des patients | | | | Total |
|----------------------------------|-------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | Garçon | | Fille | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| PTAI | 16 | 64 | 9 | 36 | 25 |
| PTI persistance | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| PTIC | 0 | 0 | 2 | 100 | 2 |
| Infections | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| Total | 18 | 56,25 | 14 | 43,75 | 32 |

Sexe ratio=1,28

Diagramme en barres

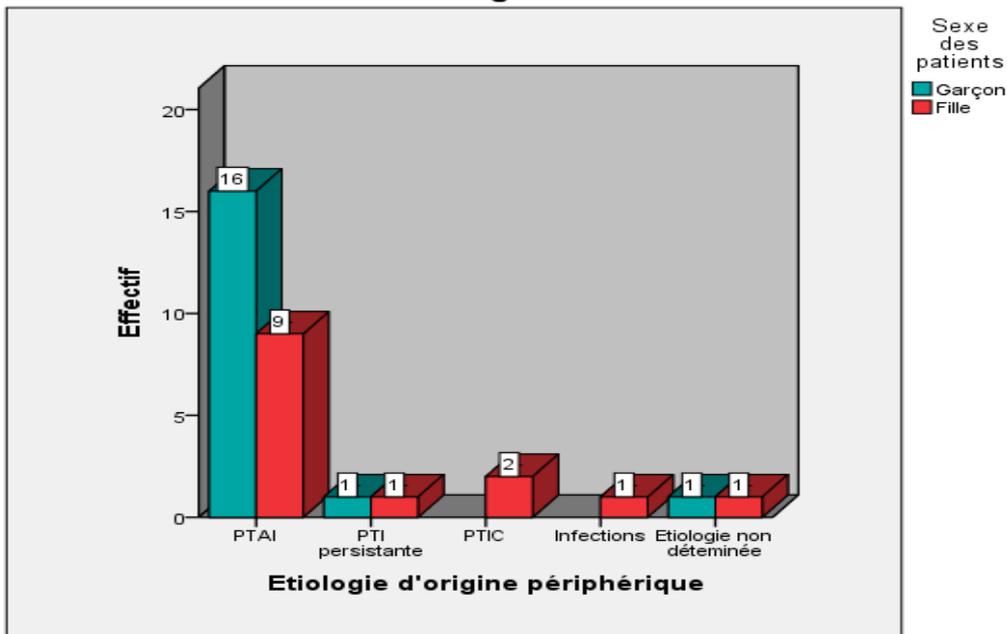


Figure33 : étiologies périphériques en fonction du sexe.

On note une prédominance masculine dans le PTAI (sexe ratio=1,78) tandis que dans le PTI persistante le sexe ratio=1.

- La répartition des étiologies périphériques en fonction du mode de découverte de la thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XIX : Répartition des étiologies périphériques en fonction du mode de découverte de la thrombopénie

| Etiologie d'origine périphérique | Mode de découverte | | | | Total |
|----------------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------|
| | Fortuite | | Syndrome hémorragique | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| PTAI | 3 | 12 | 22 | 88 | 25 |
| PTI persistante | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| PTIC | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| Infections | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| Total | 7 | 21,87 | 25 | 78,12 | 32 |

Diagramme en barres

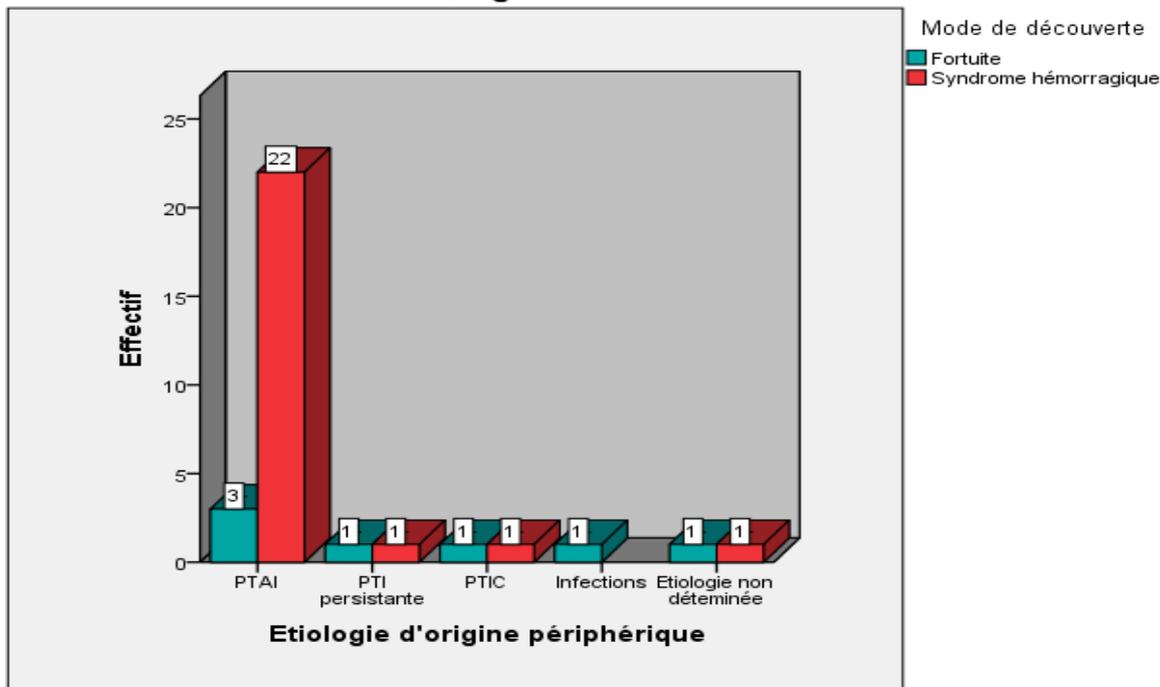


Figure 34 : Etiologies périphériques en fonction du mode de découverte de la thrombopénie

La thrombopénie au cours du PTAI est dans la majorité des cas découverte suite à un syndrome hémorragique (88%) tandis que le reste des étiologies peut être révélé selon les deux modes.

- La répartition des étiologies périphériques en fonction du type de thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XX : Etiologies périphériques en fonction du type de thrombopénie

| Etiologie d'origine périphérique | Type de thrombopénie | | | | Total |
|----------------------------------|----------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | Associée | | Isolée | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| PTAI | 12 | 48 | 13 | 52 | 25 |
| PTI persistante | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| PTIC | 0 | 0 | 2 | 100 | 2 |
| Infections | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 16 | 50 | 16 | 50 | 32 |

Diagramme en barres

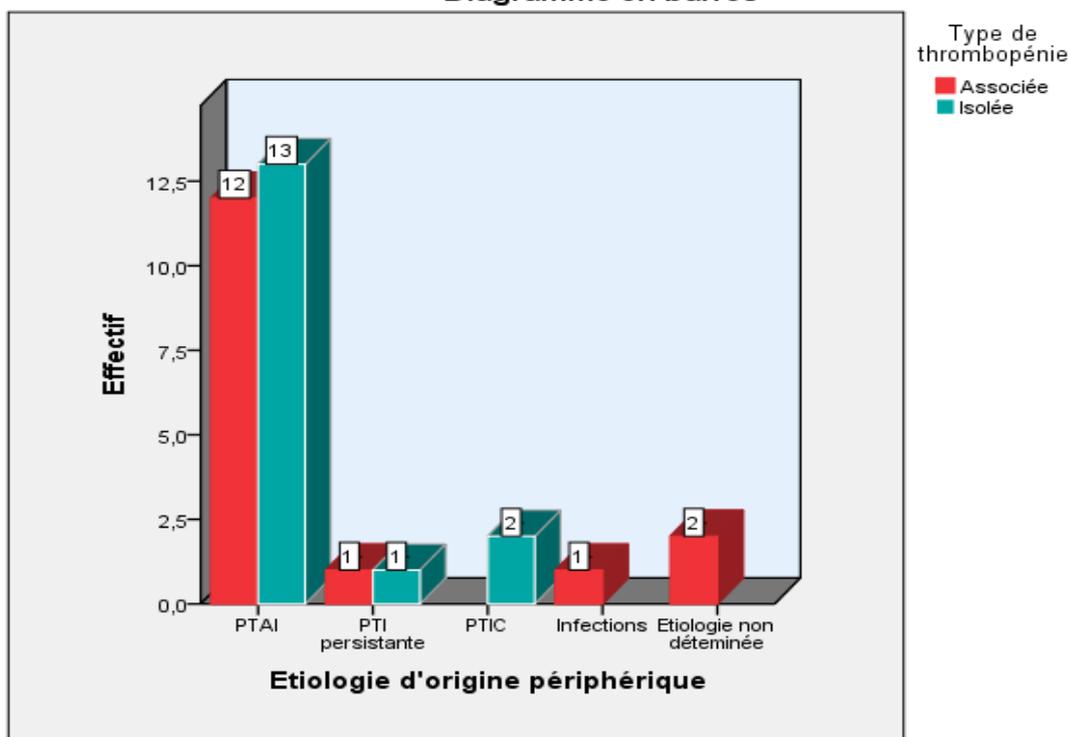


Figure35 : Etiologies périphériques en fonction du type de thrombopénie

AU cours du PTAI et du PTI persistante la thrombopénie peut être isolée ou associée à d'autre anomalie hématologique ; tandis que au cours du PTIC elle est toujours isolée et toujours associée au cours des infections.

➤ **Thrombopénie d'origine centrale :**

- La répartition des patients présentant une thrombopénie d'origine centrale est présentée dans le tableau suivant :

Tableau n°XXI : Etiologies d'origine centrale

| Etiologies | Effectifs | Fréquence par rapport à l'ensemble de cas de thrombopénie (N=69) | Fréquence par rapport aux cas De thrombopénie d'origine centrale (N=24) |
|-----------------------------|-----------|--|---|
| LLA1 | 4 | 5,8 | 16,7 |
| LLA2 | 2 | 2,9 | 8,3 |
| Aplasie post chimio | 12 | 17,4 | 50,0 |
| Maladie de Fonconi | 2 | 2,9 | 8,3 |
| Syndrome de bernard soulier | 1 | 1,4 | 4,2 |
| Etiologie non déterminée | 3 | 4,3 | 12,5 |
| Total | 24 | 34,8 | 100,0 |

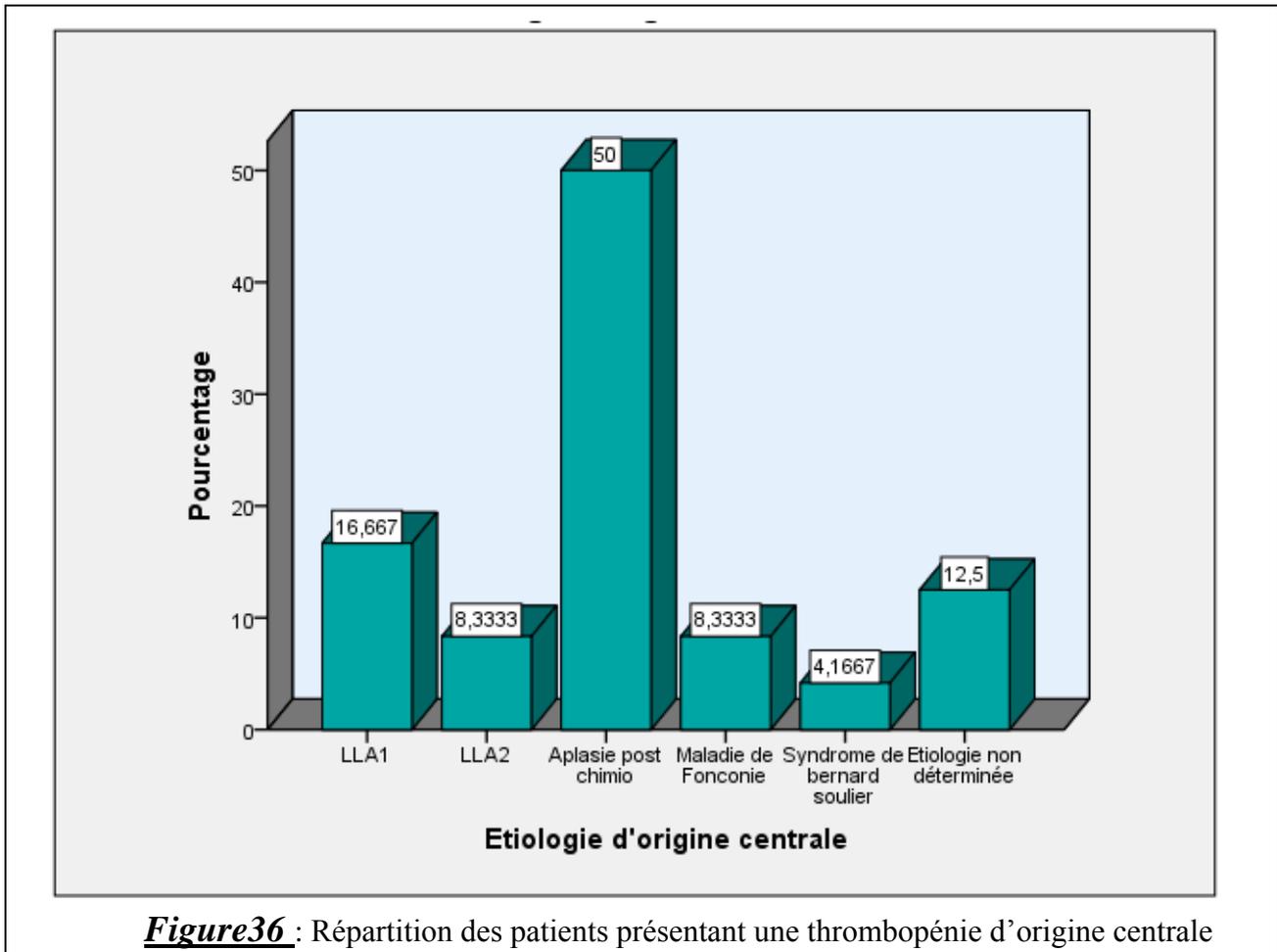


Figure36 : Répartition des patients présentant une thrombopénie d'origine centrale

L'aplasie post chimiothérapie est l'étiologie d'origine centrale la plus fréquente (50%) suivie par la LLA1 (16,66%).

- La répartition des étiologies centrales en fonction de tranche d'âge des patients est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XXII : Etiologies d'origine centrale en fonction de tranche d'âge des patients

| Etiologie d'origine centrale | Age des patients | | | | | | | | Total |
|------------------------------|------------------|--------------|----------|--------------|-----------|--------------|----------|-------------|-----------|
| | [0-2] | |]2-5] | | [6-10] | | [11-16] | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| LLA1 | 1 | 25 | 2 | 50 | 1 | 25 | 0 | 0 | 4 |
| LLA2 | 2 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Aplasia post chimio | 3 | 25 | 1 | 8,3 | 8 | 66,67 | 0 | 0 | 12 |
| Maladie de Fonconie | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 |
| Syndrome de bernard soulier | 1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 0 | 0 | 1 | 33,33 | 0 | 0 | 2 | 66,67 | 3 |
| Total | 7 | 29,17 | 4 | 16,67 | 11 | 45,83 | 2 | 8,34 | 24 |

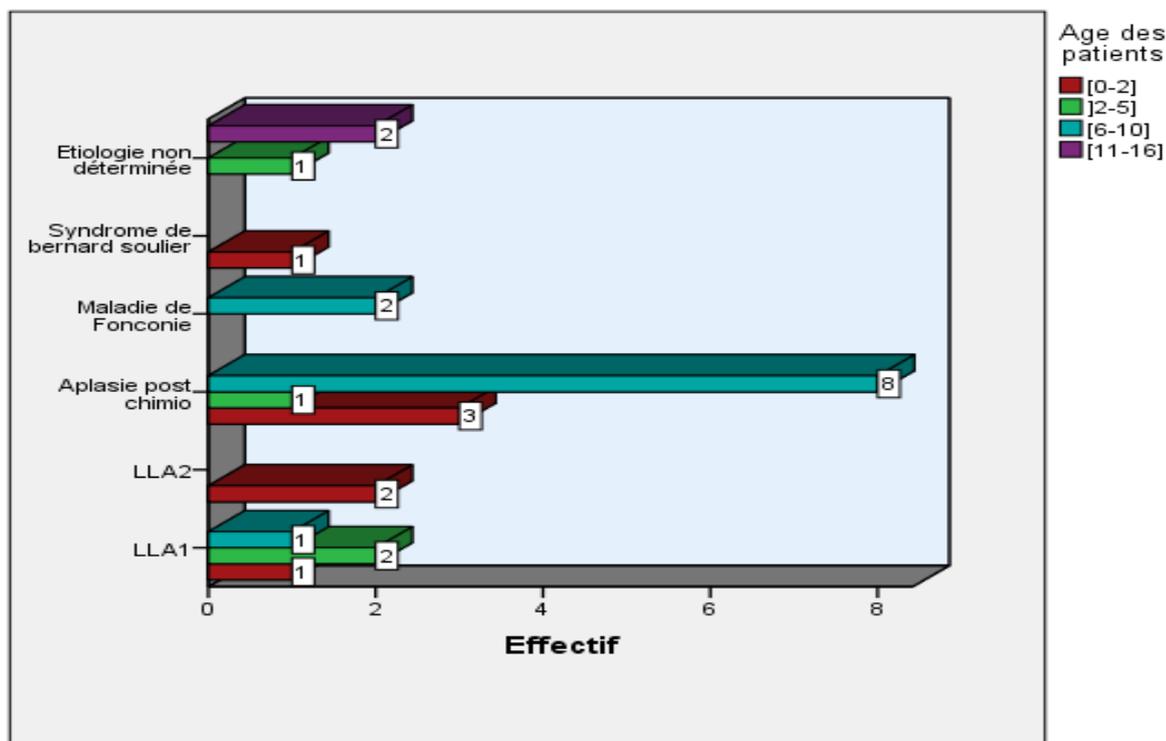


Figure37 : Etiologies centrales en fonction de tranche d'âge.

On observe que les étiologies d'origine centrale de la thrombopénie peuvent affecter les enfants à tout âge. Dont l'aplasie post chimiothérapie est présentée chez le nourrisson et l'enfant à l'âge scolaire et pré scolaire avec un pic de fréquence entre 6ans et 10 ans (88%).

- La répartition des étiologies centrales en fonction du sexe des patients est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XXIII : Répartition des étiologies centrales en fonction du sexe

| Etiologie d'origine centrale | Sexe des patients | | | | Total |
|------------------------------|-------------------|----------------|----------|----------------|-------|
| | Garçon | | Fille | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| LLA1 | 2 | 50 | 2 | 50 | 4 |
| LLA2 | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 |
| Aplasia post chimio | 5 | 41,67 | 7 | 58,33 | 12 |
| Maladie de Fonconie | 0 | 0 | 2 | 100 | 2 |
| Syndrome de bernard soulier | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 2 | 66,67 | 1 | 33,33 | 3 |
| Total | 12 | 50 | 12 | 50 | 24 |

Sexe ratio=1

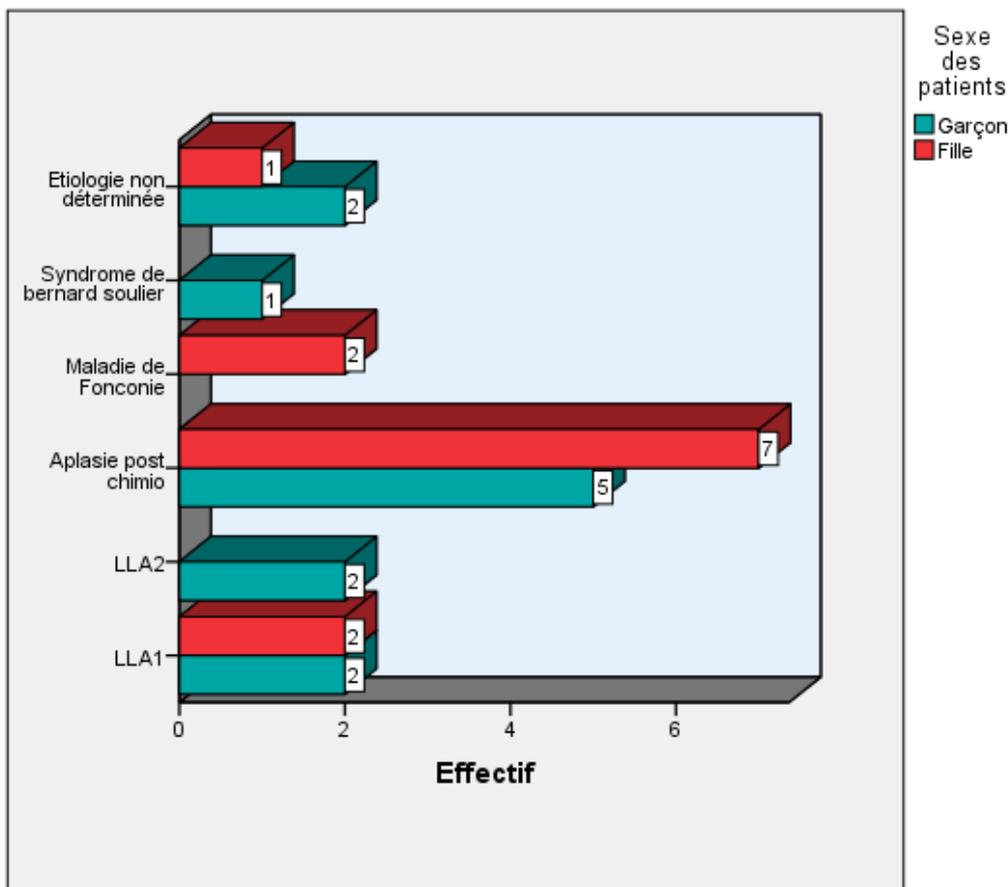


Figure 38 : étiologies centrales en fonction du sexe

Les étiologies d'origine centrale atteignent les garçons ainsi que les filles (sexe ratio=1), tandis que certaines étiologies atteignent plus les filles tel que l'aplasie post chimiothérapie (sexe ratio=0,71), et d'autres atteignent plus les garçons tel que le syndrome de Bernard Soulier et la LLA type 2 ou atteignent plus les filles tel que la maladie de Fanconi.

- La répartition des étiologies centrales en fonction du mode de découverte de la thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XXIV : Répartition des étiologies périphériques en fonction du mode de découverte de la thrombopénie

| Etiologie d'origine centrale | Mode de découverte | | | | Total |
|------------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------|
| | Fortuite | | Syndrome hémorragique | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| LLA1 | 3 | 75 | 1 | 25 | 4 |
| LLA2 | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 |
| Aplasie post chimio | 10 | 83,33 | 2 | 16,67 | 12 |
| Maladie de Fonconie | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 |
| Syndrome de bernard soulier | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 0 | 0 | 3 | 100 | 3 |
| Total | 16 | 66,67 | 8 | 33,33 | 24 |

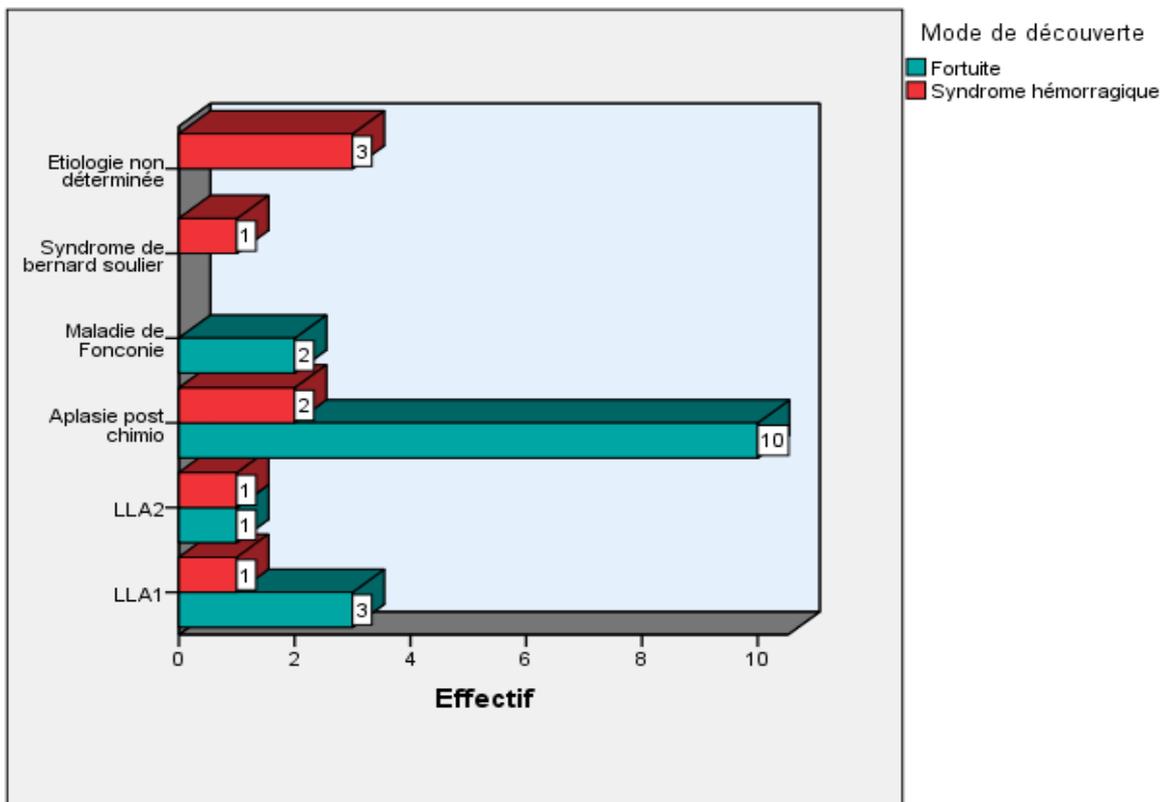


Figure 39 : Etiologies centrales en fonction du mode de découverte de la thrombopénie

La découverte des thrombopénies d'origine centrale est le plus souvent fortuite (66,67%), surtout dans l'aplasie post chimiothérapie (88,33%).

- La répartition des étiologies centrale en fonction du type de thrombopénie est rapportée dans le tableau suivant:

Tableau n°XXV : Etiologies centrale en fonction du type de thrombopénie

| Etiologie d'origine centrale | Type de thrombopénie | | | | Total |
|------------------------------|----------------------|-------------|----------|-------------|-----------|
| | Associée | | Isolée | | |
| | Effectif | Fréquence % | Effectif | Fréquence % | |
| LLA1 | 4 | 100 | 0 | 0 | 4 |
| LLA2 | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 |
| Aplasia post chimio | 12 | 100 | 0 | 0 | 12 |
| Maladie de Fonconie | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 |
| Syndrome de bernard soulier | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 |
| Etiologie non déterminée | 3 | 100 | 0 | 0 | 3 |
| Total | 24 | 100 | 0 | 0 | 24 |

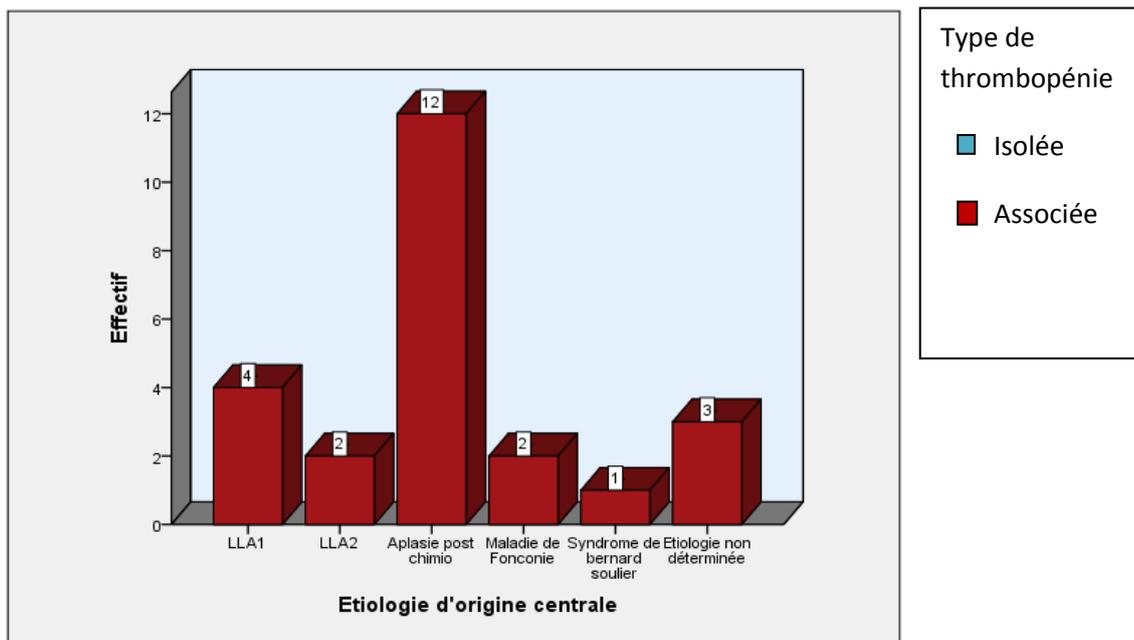


Figure40 : Etiologies périphériques en fonction du type de thrombopénie

Les thrombopénies d'origines centrales sont toujours associées à d'autres anomalies hématologiques.

II. Discussion :

L'étude réalisée est rétrospective portant sur les aspects épidémiologiques et étiologiques de la Thrombopénie chez l'enfant réalisée du 01 Janvier 2019 au 31 Octobre 2020 dans le service de pédiatrie de l'EHS mère et enfant Tlemcen à propos de 69 cas à permis de noter :

1) La prévalence hospitalière :

Avec 69 cas de thrombopénie hospitalisés du 01 Janvier 2019 au 31 Octobre 2020 dans le service soit une période de 22 mois, on note une prévalence de **4,29%**. Cette prévalence concerne toutes les thrombopénies dans son ensemble (isolées ou associées).

La thrombopénie est isolée dans **26,64%** des cas dans notre série et elle associée à d'autres anomalies hématologiques dans **7,36%** des cas.

Le thème de la thrombopénie chez l'enfant est un thème qui n'est pas abordée de manière générale. Les données de la littérature en notre possession se résume à une étude à Tlemcen portée sur la thrombopénie chez le nouveau né réalisée en 2008 qui a montré une incidence de 7% , alors que notre étude n'intéresse que le nourrissons et l'enfant(de 6mois à 14 ans).Ainsi que des études sur le PTI qui reste l'étiologie la plus fréquente de thrombopénie chez l'enfant. Donc, les travaux en notre possession ne permettent pas une comparaison avec nos résultats globaux concernant toutes les thrombopénies chez l'enfant.

2) L'âge :

L'âge des patients varie de 6 mois à 14 ans avec une moyenne de 2,2 ans. La majorité des patients de notre série à un âge compris entre 6 mois et 10 ans (89,3%) avec deux pics de fréquence le premier chez le nourrisson (27,53%) et un deuxième entre 6et 10 ans (42%).

La littérature en notre possession n'est pas fournie pas des données concernant les aspects épidémiologiques des Thrombopénies chez l'enfant.

3) Le sexe :

Dans 55,1% des cas, la thrombopénie a été observée chez le sujet de sexe masculin et dans 44,9% des cas chez les sujets de sexe féminin. La prédominance masculine est nette dans notre série avec un sexe ratio de 1,23.

4) Concernant les antécédents des patients :

L'étude des antécédents permet de noter que 24 patients concernés dans notre étude avaient déclaré des antécédents soit 34,78% cas. Ces antécédents se résument surtout en PTI dans 7,2% des cas et pathologie tumorale (LLA, LMNH, Neuroblastome, Néphroblastome et les sarcomes) dans 42,28%des cas.

5) Concernant le mode de découverte de la thrombopénie et le taux des plaquettes :

a. Mode de découverte de la thrombopénie :

La thrombopénie chez nos patients est le plus souvent découverte au cours de l'exploration d'un syndrome hémorragique 56,52% des cas et chez le reste des patients la thrombopénie est découverte fortuitement lors de la réalisation d'un bilan systématique.

b. Taux de plaquette :

L'étude des hémogrammes des patients réalisés sur tube EDTA après élimination des fausses thrombopénies a montré que 56,52% des patients présentent un taux de plaquette $< 20.000 \text{plq/mm}^3$ à l'admission ce qui explique la fréquence du syndrome hémorragique chez nos patients, sachant que le seuil hémorragique des plaquettes est fixé dans la littérature à $20.000 \text{plaquettes/mm}^3$.

6) Type de thrombopénie :

Dans notre étude la thrombopénie est dans la majorité des cas (75,36%) associée à d'autre anomalie hématologique dont :

- Anémie dans 46,15% des cas.
- Anémie + leucopénie (pancytopénie) dans 36,54% des cas.
- Anémie + Hyperleucocytose dans 9,62% des cas.
- Leucopénie dans 1,92% des cas.

La fréquence importante de l'anémie 92,31% est expliquée surtout par la fréquence du syndrome hémorragique.

7) Concernant les étiologies :

Sur les 69 patients de notre série, sauf 17 patients ont bénéficiés d'un myélogramme concluent soit 24,6% des cas. Alors que chez 57 patients le mécanisme étiologique de la thrombopénie est déterminé soit 82,6% des cas dont 36,2% sont des thrombopénies d'origine centrale et 46,4% sont des thrombopénies d'origine périphérique. Sur ces 57 patients chez 51 patients seulement l'étiologie de la thrombopénie est déterminée soit 89,47% (73,9% de l'ensemble des cas).

Ces résultats montrent que le myélogramme n'est pas toujours réalisé pour la détermination du mécanisme/l'étiologie de la thrombopénie cela peut être expliqué par le caractère invasif de l'examen surtout chez l'enfant, ce qui ramène les praticiens à se baser sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques pour le diagnostic étiologique.

Concernant le mécanisme étiologique notre étude a montré que ni le sexe ni l'âge des patients ont une influence.

Au cours de notre étude on a distingué que le PTI représente l'étiologie la plus fréquente de thrombopénie (40,58% des cas de thrombopénie) surtout dans sa forme aiguë (34,78 % des cas).

a. Concernant les thrombopénies périphériques :

La thrombopénie d'origine périphérique représente 46,38% des cas de thrombopénie dont l'étiologie la plus fréquente est e immune qui est le PTI dans ses 3 formes avec une fréquence de 90,7% des thrombopénies périphériques sachant que dans 6,25% des cas, l'étiologie n'est pas déterminée.

Dans notre série il existe qu'un seul mécanisme de thrombopénie d'origine périphérique qui est l'hyperdestruction plaquettaire avec deux étiologies différentes :

- Le purpura thrombopénique auto-immun : PTI
C'est l'étiologie la plus fréquente de thrombopénie de l'enfant de façon générale avec une fréquence de 40,6%.
Le PTI est présenté dans notre série sur ses trois formes cliniques :
-Aiguë (PTAI) : c'est la forme la plus fréquente, 85,71% cas de PTI ont une évolution qui ne dépasse pas les trois mois, elle touche les enfants à tout âge (même le nourrisson) avec un pic de fréquence chez l'enfant l'âge scolaire (6ans à 10ans) 56%. On note une prédominance masculine (sexe ratio=1,78). Dans la majorité des cas, elle est découverte lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique (88% des cas) et elle peut être soit isolée ou associée d'autres anomalies hématologiques.
-Persistante avec une évolution allant de 3 jusqu'à 12 mois, avec une fréquence de 6,25%, elle occupe le second rang après la forme aiguë. Elle touche le nourrisson et l'enfant à l'âge scolaire (de 6 à 10 ans) des deux sexes (sexe ratio=1). Son diagnostic peut être fortuit ou lors d'un syndrome hémorragique et la thrombopénie peut être isolée comme elle peut être associée à d'autres anomalies hématologiques.
- Chronique : 7,14% cas de PTI évoluent sur une période supérieure à 12 mois. Avec une fréquence de 6,25 %, elle occupe avec la forme persistante de PTI le second rang. Elle touche les garçons à l'âge scolaire et l'adolescent.
Donc de façon générale le PTI a une prédominance masculine et un pic de fréquence entre 6ans et 10 ans ce qui est compatible avec les données de la littérature. Par contre une étude française réalisée en 2014 a montré un pic de fréquence entre 1an et 5ans.
- Origine infectieuses :
Dans notre étude on a rapporté seulement un seul cas de thrombopénie d'origine infectieuse soit 3,12% de thrombopénie d'origine périphérique. Il s'agit d'une fille âgée de 12 mois qui présente une thrombopénie à découverte fortuite lors de l'exploration d'un syndrome infectieux due à une rougeole.

b. Concernant les thrombopénies centrales :

La thrombopénie d'origine centrale représente 36,23% des cas de thrombopénie dont l'étiologie la plus fréquente est l'aplasie post chimiothérapie avec une fréquence de 50% des thrombopénies centrales sachant que dans 12,5% des cas, l'étiologie n'est pas déterminée.

Dans notre série il existe trois mécanismes de thrombopénie d'origine centrale :

- Envahissement médullaire : une seule étiologie est présentée dans notre série qui est LLA avec une fréquence de 25%.
 Dans notre étude, deux types de LLA sont présents :
 -LLA type 1 :C'est le type le plus fréquent avec une fréquence de 66,67%, elle atteint le nourrisson et l'enfant de 2ans à 10ans avec un pic entre 2ans et 5ans (50%).Atteint les 2 sexes (sexe ratio=1).la thrombopénie est toujours associée à d'autres anomalies surtout la pancytopénie (envahissement médullaire) ce qui explique sa découverte fortuite dans la majorité des cas (75%).
 -LLA type2 : Dans notre série, elle est moins fréquente que le type1 (33,33%), elle n'atteint que les nourrissons de sexe masculin. La thrombopénie est toujours associée d'autres anomalies hématologique et sa découverte peut être fortuite ou lors d'un syndrome hémorragique.
- Aplasie médullaire : Deux étiologies sont présentes dans notre série :
 -Aplasia post chimio thérapie : c'est la première étiologie d'origine centrale (17,4%) et la deuxième cause de thrombopénie dans notre série (18,8%).Elle atteint le nourrisson et l'enfant<11ans avec un pic de fréquence entre 6ans et 10 ans (66,67%), elle est plus fréquente chez les filles sexe ratio=0,71.La thrombopénie est toujours associée et rarement révélée par un syndrome hémorragique, dans 83,33% des cas la découverte est fortuite.
 Cette fréquence importante de l'aplasie post chimio témoin de la fréquence de pathologie maligne chez l'enfant.
 -La maladie de Fanconi : représente 8,3% des thrombopénies d'origine centrale et 2,9% de l'ensemble des cas donc c'est une cause assai rare de thrombopénie. Elle atteint les enfants entre 6ans et 10 ans de sexe féminin. La thrombopénie dans le cadre de cette maladie est toujours associée à d'autres anomalies hématologiques et elle toujours de découverte fortuite.
- Thrombopénie d'origine constitutionnelle : dans notre étude, on a rencontré un seul cas de Syndrome de Bernard Soulier chez un nourrisson de 18 mois de sexe masculin chez qui la thrombopénie est révélée par l'apparition d'un syndrome hémorragique responsable d'une anémie.

Conclusion :

La thrombopénie chez l'enfant est un thème peu abordé dans son ensemble dans la littérature malgré que d'après notre étude dans le service de pédiatrie de l'EHS Tlemcen, il présente un motif d'hospitalisation assai fréquent avec une prévalence hospitalière de 4,29%. Elle concerne les enfants à toutes âges mais avec une prédominance chez l'enfant à l'âge scolaire entre 6ans et 10ans et atteigne les deux sexes avec une légère prévalence masculine. Cette thrombopénie est le plus souvent isolée mais peut être associée dans certains cas à d'autres anomalies hématologiques, cela dépend du mécanisme étiologique de la thrombopénie ainsi que le taux des plaquettes qui peut provoquer un syndrome hémorragique s'il est inférieur de 20.000 plaquettes/mm³.

Sachant qu'il existe deux grands mécanismes étiologiques de la thrombopénie, l'un centrale et l'autre périphérique, le PTI qui est une étiologie périphérique d'origine auto-immune reste l'étiologie la plus fréquente de thrombopénie chez l'enfant avec une fréquence de 40,58% dans notre étude suivie par l'aplasie médullaire post chimio thérapie avec une fréquence de 18,8% ce qui témoigne de la fréquence importante de la pathologie tumorale maligne chez l'enfant.

Selon la littérature, le myélogramme est le moyen de diagnostic le plus utilisé pour déterminer le mécanisme étiologique de thrombopénie. Par contre dans notre étude le myélogramme n'est réalisé que dans 24,6% des cas ce qui est en rapport avec le caractère invasif de cet examen surtout chez l'enfant.

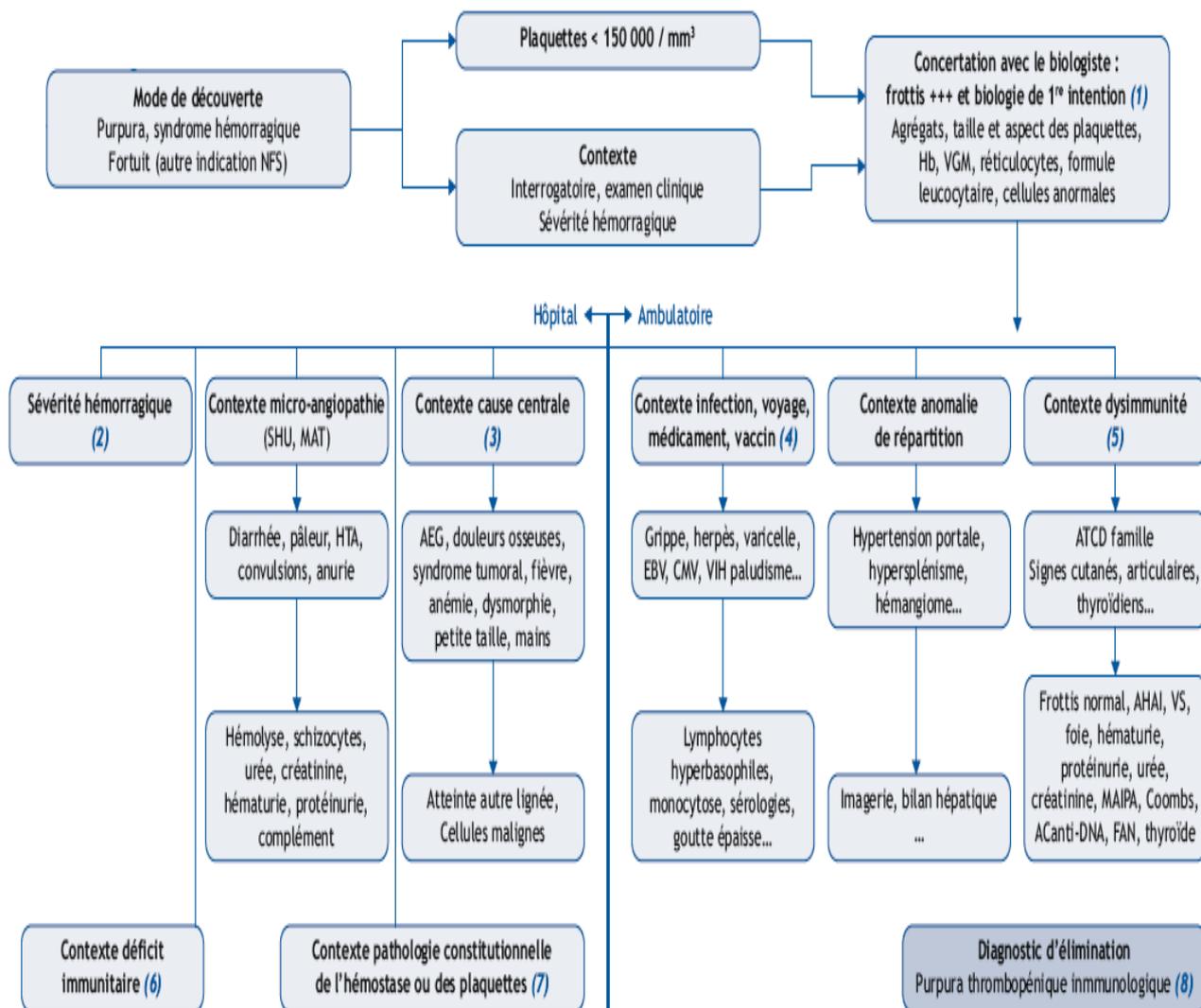


Figure 41 : Démarche diagnostic devant une thrombopénie chez l'enfant. Par N. Aladjidi. Thrombopénie de l'enfant. Arbres décisionnels de société française de pédiatrie

AEG : altération de l'état général

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

FAN : Facteurs anti nucléaires

MAIPA : recherche des anticorps anti-plaquettes

MAT : Micro-angiopathie thrombotique

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I. Poinard E. Utilisation des paramètres plaquettaires de l'ADVIA®2120 (Siemens) pour caractériser les thrombopénies constitutionnelles. Archives thèses université de lorraine. 2012.

1. ELALAMY I (2006) Thrombopathies acquises et congénitales. *Hématologie*, 1-19.
7. KAUSHANSKY K (2005) The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.*, 115(12):3339-3347.
8. KELEMEN E, CSERHATI I et TANOS B (1958) Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythemic sera. *Acta haematologica*, 20:350-355.
9. DEUTSCH VR et TOMER A (2006) Megakaryocyte development and platelet production. *British Journal of Haematology*, 134(5):453-466.
10. HAS Haute autorité de santé. Guide affection longue durée. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte - Protocole national de diagnostic et de soins. 2009.
11. MICHEL M (2006) Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine : actualités et perspectives. *Hématologie*, 12(5):305-314.
12. SHINJO K, TAKESHITA A, NAKAMURA S, NAITOH K, YANAGI M et TOBITA T (1998) Serum thrombopoietin levels in patients correlate inversely with platelet counts during chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Leukemia*, 12(3):295-300.
13. KASER A, BRANDACHER G, STEURER W, KASER S, OFFNER FA et ZOLLER H (2001) Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*, 98(9):2720-2725
14. SEBAHOUN G. *Hématologie clinique et biologique - Plaquettes*. Arnette. 2005.
15. LATGER-CANNARD V, SALIGNAC S, SALMON A, MANSUY L, de MAISTRE E et BOTTE C (2005) Validation et classification clinicobiologique d'une thrombopénie. *Annales de biologie clinique*, 63(6):599-610.
16. LATGER-CANNARD V, FENNETEAU O et LECOMPTE T et le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (2011) Morphologie plaquettaire et mégacaryocytaire : aide au diagnostic des thrombopénies constitutionnelles.
17. LATGER-CANNARD V, HOARAU M, SALIGNAC S, BAUMGART D, NURDEN P et LECOMPTE T (2012) Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. *Int. J. Lab. Hematol.*, 34(3):300-310.
18. GEORGE JN (2000) Platelets. *Lancet*, 355(9214):1531-1539.
19. NURDEN P et NURDEN AT (2008) congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb. Haemost.* 99(2):253-263.
20. LÓPEZ JA, ANDREWS RK, AFSHAR-KHARGHAN V et BERNDT MC (1998) Bernard-Soulier Syndrome. *Blood*, 91(12):4397-4418.
21. DU X et GINSBERG MH (1997) Integrin alpha IIb beta 3 and platelet function. *Thromb. Haemost.*, 78(1):96-100.
22. JANDROT-PERRUS M et NURDEN P (2010) Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*, 31:319-323.
23. CRAMER E (2000) Le syndrome des plaquettes grises : un modèle de pathologie agranulaire. *Hématologie*, 6(3): 210-218.

24. Université Angers. Hematocell.fr. Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration. hematocell.univ-angers.fr/.
25. ADELSON E, RHEINGOLG J et CROSBY W (1961) The platelet as a sponge: a review. *Blood*, 17:767-774
26. de REVEL T et DOGHMI K (2004) Physiologie de l'hémostase. EMC-Dentistry, 1:71-81.
27. JACKSON SP (2007) The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*, 109(12):5087-5095.
28. MCNICOL A et ISRAELS SJ (2008) Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*, 8(2):99-117.
29. LENTZ BR (2003) Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog. Lipid Res.*, 42(5):423-438.
30. LECOMPTE T. Médicaments antiplaquettaires (inhibiteurs des fonctions plaquettaires). Manuel d'hémostase. Editions scientifiques et médicales Elsevier. 1995.
31. COPPINGER JA, CAGNEY G, TOOMEY S, KISLINGER T, BELTON O et MCREDMOND JP (2004) Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*, 103(6):2096-2104.
32. SMYTH SS, MCEVER RP, WEYRICH AS, MORRELL CN, HOFFMAN MR et AREPALLY GM (2009) Platelet functions beyond hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 7(11):1759-1766.
33. SMADJA D, HELLEY D et GAUSSEM P (2010) Angiogenèse, traitement héparinique et pathologies cancéreuses. *Hématologie*, 16(2):129-142.
34. VARKI A (2007) Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*, 110(6):1723-1729.
35. GASIC GJ, GASIC TB et STEWART CC (1968) Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 61(1):6-52.
44. CHU SG, BECKER RC, BERGER PB, BHATT DL, EIKELBOOM JW et KONKLE B (2010) Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk : a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 8(1):148-156.
45. BOWLES KM, COOKE LJ, RICHARDS EM et BAGLIN TP (2005) Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin. Lab. Haematol.*, 27(6):370-373.
46. KAITO K, OTSUBO H, USUI N, YOSHIDA M, TANNO J et KURIHARA E (2005) Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.*, 128(5):698-702.
47. NTAIOS G, PAPADOPOULOS A, CHATZINIKOLAOU A, SAOULI Z, KARALAZOU P et KAIIFA G (2008) Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.*, 119(3):173-177.
48. NORIS P, KLERSY C, ZECCA M, ARCAINI L, PECCI A et MELAZZINI F (2009) Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.*, 7(12):2131-2136.
49. BALDUINI CL, CATTANEO M, FABRIS F, GRESELE P, IOLASCON A et PULCINELLI FM (2003) Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica*, 88(5):582- 592.
50. BALDUINI CL et SAVOIA A (2012) Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum. Genet.*
51. GERDAY E, BAER VL, LAMBERT DK, PAUL DA, SOLA-VISNER MC et PYSHER TJ2 (2009) Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion*, 49(10):2034-2039. ombocytopenia. *Int. J. Lab. Hematol.*, 30(5):408-414.

52. NUMBENJAPON T, MAHAPO N, PORNVIPAVEE R, SRISWASDI C, MONGKONSRITRAGOON W et LEELASIRI A (2008) A prospective evaluation of normal mean platelet volume in discriminating hyperdestructive thrombocytopenia from hypoproductive thrombocytopenia. *Int. J. Lab. Hematol.*, 30(5):408-414
53. VAGDATLI E, GOUNARI E, LAZARIDOU E, KATSIBOURLIA E, TSIKOPOULOU F et LABRIANOU I (2010) Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*, 14(1):28-32.
54. OSSELAER JC, JAMART J et SCHEIFF JM (1997) Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin. Chem.*, 43(6):1072-1076.
55. SONG YH, PARK SH, KIM JE, AHN JY, SEO YH et PARK PH (2009) Evaluation of platelet indices for differential diagnosis of thrombocytosis by ADVIA 120. *Korean J Lab Med.*, 29(6):505-509.
56. C. Briggs, "Quality counts: new parameters in blood cell counting," *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 31, no. 3, pp. 277–297, Jun. 2009.
57. G. Ntaios, A. Papadopoulos, A. Chatzinikolaou, Z. Saouli, P. Karalazou, G. Kaiafa, F. Girtovitis, Z. Kontoninas, C. Savopoulos, A. Hatzitolios, and S. Alexiou-Daniel, "Increased Values of Mean Platelet Volume and Platelet Size Deviation Width May Provide a Safe Positive Diagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura," *Acta Haematol.*, vol. 119, no. 3, pp. 173–177, 2008.
58. R.-L. Xu, "Platelet volume indices have low diagnostic efficiency for predicting bone marrow failure in thrombocytopenic patients," *Exp. Ther. Med.*, Nov. 2012.
59. D. Schwartz, L. Sharkey, P. J. Armstrong, C. Knudson, and J. Kelley, "Platelet Volume and Plateletcrit in Dogs with Presumed Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia," *J. Vet. Intern. Med.*, vol. 28, no. 5, pp. 1575–1579, Sep. 2014.
60. D. Yavuzcan Öztürk, S. Erçin, T. Gürsoy, G. Karatekin, and F. Ovalı, "Platelet mass index: is it a hope for reduction of platelet transfusion in NICU?" *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, pp. 1–4, Sep. 2015.
61. E. Gerday, V. L. Baer, D. K. Lambert, D. A. Paul, M. C. Sola-Visner, T. J. Pysker, and R. D. Christensen, "Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit," *Transfusion (Paris)*, vol. 49, no. 10, pp. 2034–2039, Oct. 2009.
62. M. Ergelen and H. Uyarel, "Plateletcrit: A novel prognostic marker for acute coronary syndrome," *Int. J. Cardiol.*, vol. 177, no. 1, p. 161, Nov. 2014.
63. J. J. M. L. Hoffmann, "Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility," *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 52, no. 8, Jan. 2014
64. P. Harrison and A. H. Goodall, "'Message in the Platelet' – more than just vestigial mRNA!," *Platelets*, vol. 19, no. 6, pp. 395–404, Jan. 2008.

II. Ribess M. CARACTÉRISATION DU RÔLE DES ISOFORMES D'AKT DANS L'ACTIVATION PLAQUETTAIRE ET LES THROMBOPATHIES. UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER FACULTÉS DE MEDECINE. 2018

1. M. Golebiewska et A. W. Poole, « Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond », *Blood Rev.*, vol. 29, no 3, p. 153-162, mai 2015.
2. S. L. Nutt, D. Metcalf, A. D'Amico, M. Polli, et L. Wu, « Dynamic regulation of PU.1 expression in multipotent hematopoietic progenitors », *J. Exp. Med.*, vol. 201, no 2, p. 221-231, janv. 2005.
3. Y. Arinobu et al., « Reciprocal activation of GATA-1 and PU.1 marks initial specification of hematopoietic stem cells into myeloid and myelolymphoid lineages », *Cell Stem Cell*, vol. 1, no 4, p. 416-427, oct. 2007.
4. « Presence of a defect in karyokinesis during megakaryocyte endomitosis. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159853>. [Consulté le: 12-mai-2018]. [5] L. Gilles et al., « P19INK4D links endomitotic arrest and megakaryocyte maturation and is regulated by AML-1 », *Blood*, vol. 111, no 8, p. 4081-4091, avr. 2008.

5. D. Stegner et al., « Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature », *Nat. Commun.*, vol. 8, no 1, p. 127, 25 2017.

III.Cahn.J-Ifrac.N. Hemogramme chez l'adulte et l'enfant .Les référentiels des collèges en hématologie (Société française d'hématologie).2014.2^{ème} édition.31-35.

VI. Doucet.F. Optimisation du diagnostic des thrombopénies constitutionnelles par l'utilisation des paramètres plaquettaires morphométriques. Archives thèses univesité de lorraine.2016.

36. N. Pujol-Moix, M. Vázquez-Santiago, A. Morera, A. Ziyatdinov, A. Remacha, J. F. Nomdedeu, J. Fontcuberta, J. M. Soria, and J. C. Souto, "Genetic determinants of Platelet Large-Cell Ratio, Immature Platelet Fraction, and other platelet-related phenotypes," *Thromb. Res.*, vol. 136, no. 2, pp. 361–366, Aug. 2015.

37.G. Strauß, C. Vollert, A. von Stackelberg, A. Weimann, G. Gaedicke, and H. Schulze, "Immature platelet count: A simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 57, no. 4, pp. 641–647, Oct. 2011.

38. G. Strauß, C. Vollert, A. von Stackelberg, A. Weimann, G. Gaedicke, and H. Schulze, "Immature platelet count: A simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 57, no. 4, pp. 641–647, Oct. 2011.

39. J. J. M. L. Hoffmann, "Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility," *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 52, no. 8, Jan. 2014.

40.J. M. Pekelharing, O. Hauss, R. De Jonge, J. Lokhoff, J. Sodikromo, M. Spaans, R. Brouwer, S. De Lathouder, and R. Hinzmann, "Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults," *Sysmex J. Int.*, vol. 20, no. 1, 2010.

41.M. G. Farias, E. G. Schunck, S. Dal Bó, and S. M. de Castro, "Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need," *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 48, no. 2, Jan. 2010.

42. C. Briggs, "Quality counts: new parameters in blood cell counting," *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 31, no. 3, pp. 277–297, Jun. 2009.

43. Y. J. Ko, M. Hur, H. Kim, S. G. Choi, H.-W. Moon, and Y.-M. Yun, "Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN hematology analyzer: a comparison study with Sysmex XE-2100," *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC*, vol. 53, no. 7, pp. 1091–1097, Jun. 2015.

V. Stephan JL, Sevrez C, Thouvenin-Doulet S. Thrombopénies de L'Enfant. EMC - Pédiatrie 2015; 10(2):1-15

65.Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M,et al. Age and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *Plos One* 2013;8:e5428.

66.Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–93.

67. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143:605–8.

68. Kazatchkine MD, Lambre CR, Kieffer N, Maillet F, Nurden AT. Membrane-bound hemagglutinin in mediates antibody and complement-dependent lysis of influenza virus-treated human platelets in autologous serum. *J Clin Invest* 1984;74:976–84.
69. Peltier JY, Lambin P, Doinel C. Frequency and prognostic importance of thrombocytopenia in symptom-free HIV-infected individuals: a 5-year prospective study. *AIDS* 1991; 5:381–4.
70. Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune Cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:1489–511.
71. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132:125–37.
72. Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH, Alcocer-Varela J. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:867–70.
73. Freeman H, Patel, Fernandez D, Sharples P, Ramadan AV. Fitting and flailing: recognition of paediatric antiphospholipid syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99:28–36.
74. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florquin B. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011;118:4798–807.
75. Avila ML, Shah V, Brandão LR. Systematic review on heparin-induced thrombocytopenia in children: a call to action. *J Thromb Haemost* 2013; 11:660–9.
76. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1085–9.
77. Tsai HM. Path physiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010;91:1–19.

VI. F. Leclerc, R. Cremer, O. Noizet, A. Sadik. Particularités pédiatriques des coagulations intravasculaires disséminées. Réanimation pédiatrique, 2002.