

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté de Médecine



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de : **Docteur en Médecine.**

Par :

-KHOUANI Manel

-KHELIFA Khadidja

-SHTAYA Ahmed

Encadré par : Pr. DIB S.A

Sujet :

Purpura thrombopénique idiopathique

Expérience du service de pédiatrie « A » EHS mère-enfant

Tlemcen 2017 - 2020.

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS

Louange est à ALLAH, Donateur Suprême et Bienfaiteur Glorifié, qui nous a aidés à accomplir cet humble travail

Et à le mener à bon terme. Ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port sans son agrément et sa miséricorde.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre gratitude.

*Dans un premier temps On remercie, notre encadreur de mémoire **Pr.DIB S.A**, Chef de service de pédiatrie « A » EHS mère-enfant de Tlemcen, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions et ont été d'un grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire.*

On adresse nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé notre travail.

Ainsi, on remercie nos amis et collègues qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre démarche.

*Enfin, on tient à exprimer notre gratitude à nos familles pour
leur confiance et leur soutien inestimable.*

DEDICACES

*On dédie ce modeste travail aux personnes qui nous sont les plus chers
au monde.*

A nos très chères mères

A nos très chers pères

A nos frères

A nos sœurs

A nos familles au sens large

*(Oncles, tantes, cousins,
cousines...)*

A nos très chers amis

A tous nos professeurs

A nos camarades de la promotion

LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

♣ FIGURES

Figure 1 : Processus de mégacaryopoïèse.....	17
Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques du PTI.....	18
Figure 3 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaires.....	20
Figure 4 : Orientation de la réponse immunitaire cellulaire.....	22
Figure 5 : Activation T-dépendante des B lymphocytes.....	22
Figure 6 : Rationnel PTI/TPO.....	24
Figure 7 : Sérum normal.....	33
Figure 8 :Electrophorèse des protéines sériques.....	33
Figure 9 : AHG : Anti-Human Globulin Principe du test de COOMBS direc.....	36
Figure 10 : -Technique MAIPA.....	38
Figure 11 :Répartition des différents groupes d'étiologies des thrombocytopénies au cours de la grossesse.....	40
Figure 12 :Principales étiologies de thrombocytopénies en cours de grossesse.....	41
Figure 13 : Conduite à tenir devant une thrombopénie.....	42
Figure 14 :Evolution du PTI.....	43
Figure 15 :Stratégie de traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) en fonction du score hémorragique.....	56

♣ TABLEAUX

Tableau 1 : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques.....	19
Tableau 2 :Affinité et de type de signal généré par les FcγR.....	25
Tableau 3 : Score hémorragique de KHELLAF.....	29
Tableau 4 :Score hémorragique de Buchanan.....	30
Tableau 5 : Les patients concernés de notre étude.....	63
Tableau 6 : Comparaison de la répartition en fonction de l'âge entre plusieurs études.....	71
Tableau 7 : Comparaison de la répartition en fonction du sexe entre plusieurs études.....	72

TABLES DE MATIERES

REMERCIEMENTS	02
DEDICACES	04
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	05
TABLE DES MATIERES	06
CHAPITRE I.....	10
I-INTRODUCTION.....	11
II-HISTORIQUE.....	11
III-DEFINITION.....	15
IV-PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
IV-1-Rappel physiologique sur la mégacaryopoïese.....	15
IV-2-Mécanismes physiopathologiques.....	17
IV-2-1-Destruction périphérique des plaquettes.....	18
IV-2-1-1-Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire.....	18
IV-2-1-2-Rôle des lymphocytes B.....	19
IV-2-1-3-Cellules dendritiques et macrophages.....	20
IV-2-1-4-Lymphocytes T.....	21
IV-2-1-5-Lymphocytes T régulateurs.....	22
IV-2-2-Défaut de production médullaire.....	23
IV-2-2-1-Une origine immunologique.....	23
IV-2-2-2-Une stimulation médullaire insuffisante.....	23
IV-2-3-Implication des facteurs génétiques et environnementaux.....	24
IV-2-3-1-Facteurs génétiques.....	24
IV-2-3-2-Facteurs environnementaux.....	25
V-DIAGNOSTIC.....	26
V-1-Circonstances de découverte.....	26
V-2-La clinique.....	26
V-2-1-Interrogatoire.....	26
V-2-2-Examen clinique.....	27

V-2-2-1-L'examen de la rate.....	28
V-2-2-2-L'examen du foie.....	28
V-2-2-3-La présence d'adénopathies superficielles et d'une éventuelle perte de poids.....	28
V-3-Les examens paracliniques.....	30
V-3-1-Examens systématiques à réaliser en urgence.....	30
V-3-1-1-hémogramme ou NFS+ plaquettes.....	30
V-3-1-1-1-Taux de plaquettes	31
V-3-1-1-2-Les autres lignées.....	31
V-3-1-2-Le frottis sanguin.....	31
V-3-1-3-Bilan d'hémostase.....	32
V-3-2-Examens systématiques à réaliser une fois les urgences éliminées.....	32
V-3-2-1-Electrophorèse des protéines sériques.....	32
V-3-2-2-Sérologies VIH, VHB, VHC.....	33
V-3-2-3-Bilan hépatique.....	33
V-3-2-4-Recherche d'anticorps antinucléaire.....	34
V-3-2-5-Bilan thyroïdien.....	34
V-3-2-6-Détermination de groupe sanguin.....	34
V-3-2-7-Autres examens.....	34
V-3-3-Examens à réaliser en fonction du contexte.....	34
V-3-3-1-Myélogramme.....	34
V-3-3-2-Recherche d'anticorps anti-phospholipides.....	35
V-3-3-3-Test de COOMBS.....	36
V-3-3-4-Recherche d'une infection à Hélicobacter Pylori.....	36
V-3-3-5-Echographie abdominale.....	37
V-3-3-6-Recherche d'anticorps antiplaquettaires.....	37
V-3-4-Examens inutiles.....	38
V-3-5-Examens à réaliser en fonction du contexte.....	39
V-3-5-1-Myélogramme.....	39
V-3-5-2-Imageries.....	39
V-3-6-Grossesse.....	39

VI-EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	42
VI-1-Evolution.....	42
VI-2-Pronostic.....	43
VII-Complications.....	44
VIII-TRAITEMENT.....	45
VIII-1-Moyens thérapeutiques.....	45
VIII-1-1-Corticoides.....	45
VIII-1-2-Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes Ig IV.....	46
VIII-1-3-Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus.....	47
VIII-1-4-La splénectomie.....	47
VIII-1-5-Danazol.....	50
VIII-1-6-Dapsone.....	50
VIII-1-7-Les immunosuppresseurs.....	51
VIII-1-8-Les transfusions plaquettaires.....	51
VIII-1-9-Les nouvelles thérapeutiques promoteuses.....	51
VIII-1-9-1-Anticorps anti-CD20.....	52
VIII-1-9-2-Les agonistes de la TPO.....	53
VIII-2-Stratégies, indications et protocoles thérapeutiques.....	55
VIII-2-1-Abstention thérapeutique.....	55
VIII-2-2-Indications de traitement de la PTI.....	55
VIII-2-3-Traitement de première ligne en cas d'urgence.....	56
VIII-2-4-Traitement de seconde ligne ou de fond.....	57
VIII-2-5-Echec des traitements de seconde ligne et place des nouvelles thérapies.....	57
VIII-3-Suivi.....	58
CHAPITRE II.....	59
I-Type d'étude.....	60
II-Critères d'inclusion.....	60
III-Critères d'exclusion.....	60
IV-Recueil de données.....	60
IV-1--Nombre de cas en fonction de l'année et du sexe.....	64

IV-2--Incidence de cas en fonction de l'année :.....	64
IV-3--Nombre de cas en fonction de l'âge:.....	65
IV-4- Répartition de l'âge en fonction du sexe	66
IV-5-Répartition en fonction de motif de consultation.....	66
IV-6- Répartition en fonction des facteurs déclenchants.....	67
IV-7--Répartition en fonction de saison de survenue.....	67
IV-8-Répartition en fonction du type de syndrome hémorragique.....	68
IV-9-Répartition en fonction du taux de plaquette	68
CHPITRE III.....	70
I-Aspect épidémiologique.....	71
I-1-Age.....	71
I-2-Sexe.....	71
I-3_Variation saisonnière.....	72
II-Aspect clinique.....	72
I-1-Diagnostic positif.....	72
II-1-1-Diagnostic clinique	72
II-1-1-1-Etude anamnestique	72
II-1-1-2-Antécédents infectieux.....	72
II-1-1-3-Antécédents de vaccination	73
II-1-1-4-Signe clinique.....	74
II-1-2- diagnostic biologique	75
II-1-2-1-FNS.....	75
II-1-2-1-1-Les plaquettes.....	75
II-1-2-1-2-Le taux d'hémoglobine :.....	75
II-1-2-1-3-Leucocytes.....	75
III-La mortalité du PTI.....	76
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	78

CHAPITRE I :

Partie Théorique

I-Introduction

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) ou Purpura Thrombopénique Auto-Immun (PTAI), anciennement dénommé Purpura Thrombopénique Idiopathique, est une des hémopathies bénignes acquises les plus diagnostiquées. Il s'agit de la pathologie la plus fréquente dans la catégorie des cytopénies auto-immunes.

Sa définition réside même dans son nom. En effet, cette pathologie se caractérise par une thrombopénie isolée de profondeur variable avec la présence le plus souvent de manifestations cliniques pouvant aller du simple purpura aux hémorragies graves menaçant le pronostic vital (hémorragie méningée, hémorragie digestive).

Cette thrombopénie est due à la fixation d'auto-anticorps au niveau de glycoprotéines à la surface des plaquettes, puis la destruction périphérique de ces dernières par le système des phagocytes mononucléés au niveau splénique principalement, mais aussi au niveau du foie parfois voire de façon plus diffuse dans le corps.

Le PTI peut apparaître chez une personne de façon complètement isolée, d'où l'utilisation du terme idiopathique, tout comme il peut être associé à d'autres maladies de système ou encore à un déficit immunitaire qu'il soit d'origine constitutionnelle (par exemple le Syndrome de Wiskott-Aldrich) ou acquise (SIDA, Immunosuppression post-allogreffe,...). Bien que l'origine de l'apparition du PTI ne soit pas bien encore élucidée, certains facteurs ont été incriminés d'après de nombreuses études, dont on peut citer certains polymorphismes génétiques codant pour la réponse immunitaire ou encore certaines vaccinations ou infections virales qui présenteraient certaines similitudes antigéniques avec les plaquettes.

Le PTI peut apparaître à n'importe quel âge selon les circonstances, mais l'on arrive quand même à distinguer un pic de fréquence d'apparition entre l'âge de 2 et 5 ans. D'où l'importance de la question spécialement en hématologie pédiatrique.[1]

II-Historique

L'origine du terme Purpura utilisé au jour d'aujourd'hui en médecine dérive du grec *porphyra*, désignant un mollusque marin à partir duquel l'on extrait un pigment rouge, d'où l'analogie entre les deux termes. L'observation de tâches rouges au niveau de la peau chez des malades fébriles avec infection a été décrite pour la première fois en 1555 par l'italien Girolamo Fracastorius qui les baptisa déjà du terme *puncticulae* ou *peticulae*, ancêtre du mot Pétéchie.[1] Deux ans plus tard, en 1557, le médecin portugais Amatus Lusitanus, de son vrai nom John Rod de Castelbranco, ajoute que ces lésions peuvent apparaître en dehors du cadre fébrile, qu'il appela

alors *Morbus Pulicaris absque Febre*, le terme *Morbus Pulicaris* étant utilisé à cause de la ressemblance entre les tâches purpuriques et des morsures de puces. [1, 2, 3] Ce n'est qu'en 1658 qu'Ewgalemus effectue une description clinique détaillée du purpura en utilisant au passage le terme *scurvey*, en relation avec le scorbut. Durant cette même année, Lazare de la Rivière, alors médecin du Roi de France, formule l'hypothèse selon laquelle la « *Macula Puerperas* », autrement dit le purpura, est due à un épaissement du sang veineux sortant des vaisseaux capillaires de la peau. [1, 3]

Environ un siècle plus tard, en 1734, Alf Hornung propose la première subdivision du purpura qu'il classe en trois groupes différents : le purpura simple, le purpura fébrile et le purpura scorbutique. [1, 3]

L'année suivante, en 1735, l'allemand Paul Werlhof, poète, compositeur, linguiste et physicien, décrit la pathologie sous le nom de «*Morbus Maculosus Haemorrhagicus* », autrement dit le Purpura Hémorragique. Dans son livre « *De Variolis et Anthracibus* », il évoque le cas d'une fille de 16 ans présentant des hémorragies cutané-muqueuses au décours d'une infection. A cette époque là, la notion même d'hémostase primaire et secondaire n'était pas encore élucidée et leur physiologie pas encore explorée.[1, 3, 4] Dans la dissertation de Willian en 1801, le terme de « *Morbus Maculosus Werlhofii* » est utilisé en référence justement à Paul Werlhof, et jusqu'au jour d'aujourd'hui, le terme *Morbus Werlhof* est utilisé afin de désigner le Purpura Thrombopénique Immunologique, notamment en Allemagne où l'on parle de *Werlhof-Krankheit*, littéralement maladie de Werlhof.[3, 5]

Durant le 19^{ème} siècle, les publications se sont multipliées concernant la description du purpura et ses variétés, sans apporter de grandes nouveautés toutefois. Puis, en 1883, et 1887, Krauss et Denys ont respectivement observé et décrit la diminution du taux de plaquettes chez les malades atteints du Purpura Hémorragique puis leur augmentation avec l'arrêt de l'hémorragie. Hayem confirma cela en 1895 grâce à une détermination plus précise du taux de plaquettes. [3] En 1899, un professeur de pédiatrie à Berlin nommé Hénoc'h énonça la différence entre le purpura simplex avec saignement cutané seulement, aujourd'hui appelé purpura sec ou *drypurpura* en anglais, et le purpura hémorragique avec saignement muqueux, dit aussi *wetpurpura*, littéralement purpura humide.[3, 4]

Ce n'est que vers le début du 20^{ème} siècle que la médecine a commencé à réellement s'intéresser au PTI et à essayer de mieux comprendre sa physiopathologie. C'est là alors que l'on découvrit que l'apparition de purpura pouvait résulter d'une réduction de plaquettes mais aussi de

lésions pariétales vasculaires. Toutefois, le rôle de la rate dans cette pathologie demeurait encore flou à cette époque, et ce malgré la première splénectomie effectuée en 1916.[3, 6]

Troland et Lee décrivent ensuite en 1938 une substance extraite de la rate qu'ils dénommèrent « *Thrombocytopen* ». Cette dernière, une fois injectée chez le lapin, provoquait alors une thrombopénie transitoire. [3]

En 1951, Harrington décrit l'existence d'un facteur humoral dirigé contre les plaquettes lorsqu'il observa l'apparition d'un purpura spontanément résolutif après trois semaines d'évolution chez un nouveau-né d'une mère atteinte de purpura thrombopénique. Ce facteur antiplaquettaire aurait été transmis de mère en fils. [3]

Harrington pensa alors à une expérience afin de prouver son hypothèse. Plus tard, il s'injecta en compagnie de 9 volontaires le sérum d'un patient atteint de PTI. Une thrombopénie apparût alors immédiatement chez 8 de ces personnes dont certaines développèrent même un purpura clinique. Une de ces personnes chez qui ont été observées ces manifestations était splénectomisé bien avant l'expérience. Harrington arriva donc à deux conclusions : la présence d'un facteur plasmatique à l'origine de cette pathologie et le rôle secondaire de la rate dans le PTI vu que même son absence n'empêchait pas le purpura de se manifester au cours de l'expérience.

En 1965, Shulman et al. montrèrent l'association entre le facteur causal et la fraction 7S d'une Immunoglobuline de type IgG, ainsi que la fixation du facteur sur les plaquettes.

Ce n'est qu'en 1982 que Van Leuwen et al. avancèrent les premières preuves d'existence d'auto-anticorps dans les formes chroniques de PTI, avant de montrer quelque temps plus tard que la principale cible de ces anticorps n'était autre que les glycoprotéines GP IIb et IIIa.

Cette dernière affirmation a pu être démontrée grâce à une expérience durant laquelle les anticorps anti-plaquettes n'arrivaient pas à se lier à des thrombocytes chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann, pathologie due justement à un déficit en GP IIb et IIIa.[3]

En 1987, deux études faites simultanément par Mc Millan et Kiefel, respectivement aux Etats-Unis et en Allemagne, sont arrivées à détecter la présence d'anticorps liés aux plaquettes et d'anticorps plasmatiques libres. [3]

Au cours des dernières décennies, et plus précisément durant les années 90, la recherche dans la physiopathologie du PTI a montré l'existence de troubles de régulation de la réponse immunitaire avec un changement qualitatif des populations de cellules T activées ainsi que des cellules NK, tout comme pour les différents types de cytokines, comme l'ont démontré les recherches de Semple et al. en 1996.[3]

A ce jour, les avancées scientifiques et les fruits de la recherche dans la physiopathologie du PTI sont devenus un modèle pour les autres pathologies auto-immunes similaires.

Concernant l'histoire du traitement du PTI et son évolution à travers les années et les découvertes physiopathologiques, la thérapeutique de cette maladie a connu des avancées considérables depuis le 18ème siècle. En effet, Robert Willan, dans son livre " Cutaneous Diseases " de 1808, préconise du repos avec activité modérée en plein air ainsi qu'une alimentation importante.[3]

Mais c'est 1916 que la thérapeutique du PTI vécut une véritable révolution. Durant cette année, un étudiant en médecine à Prague du nom de Kaznelson formula l'hypothèse selon laquelle, et en analogie avec l'anémie hémolytique, la destruction excessive de plaquettes au niveau splénique serait à l'origine du purpura. Il persuada alors un de ses professeurs, le Pr. Schloffer, de splénectomiser une femme atteinte d'un PTI chronique. Les résultats furent très prometteurs, et à ce jour-là la splénectomie est considérée majoritairement comme étant le traitement Gold Standart.[3]

C'est à partir de 1951 où l'augmentation du taux de plaquettes a été décrite suite à une prise de corticoïdes, d'ACTH ou encore d'autres agents immunosuppresseurs. Cependant, les nombreux effets secondaires ainsi que l'évolution irrégulière avec des résultats lents à obtenir empêchèrent ces médicaments de devenir le traitement de choix. Une étude randomisée en double-aveugle a par ailleurs prouvé que la différence d'évolution du taux de plaquettes entre un groupe chez qui l'on a administré du placebo par rapport à un autre qui prenait de la prednisolone n'était pas significative au long cours.

En 1980 a eu lieu l'introduction des Immunoglobulines Intraveineuses dans la stratégie thérapeutique du PTI. Leur efficacité a par la suite été démontrée par de nombreuses études.[3]

En 1984, Salama et Al montrèrent l'efficacité des anti-D chez les patients ABO Rh+, mais son application a été délaissée au vue des effets secondaires non négligeables, comme par exemple l'apparition d'une hémolyse intra-vasculaire.[3]

Au jour d'aujourd'hui, le PTI reste une pathologie laissant de nombreuses lacunes tant dans sa compréhension parfaite que dans sa prise en charge. Elle demeure donc un véritable sujet de recherche dont les avancées pourraient non seulement révolutionner le traitement des patients atteints de PTI et d'améliorer leur qualité de vie, mais aussi améliorer notre compréhension des maladies auto-immunes qui demeurent à nos jours un véritable casse-tête médical, autant physiopathologique que thérapeutique.

III-Définition:

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant. Il se caractérise par une thrombopénie isolée, en rapport avec la présence d'anticorps dirigés contre les plaquettes entraînant leur destruction prématurée, ainsi qu'un défaut de leur production dans la moelle hématopoïétique ;le seuil diagnostique correspondait à un taux de plaquettes $< 150 \times 10^9/L$ [7] . Cette thrombopénie peut être à l'origine de symptômes hémorragiques cutanés, muqueux ou viscéraux, de gravité variable.

On distingue dans la définition de la maladie les notions de PTI primaire et secondaire, dont l'histoire naturelle et les traitements diffèrent. Le PTI secondaire se définit par une thrombopénie auto-immune associée à une autre pathologie, qu'elle soit néoplasique (hémopathies malignes, notamment lymphoïdes), virale (virus de l'immunodéficience humaine - VIH, virus des hépatites B - VHB et C -VHC, cytomégalovirus - CMV, Epstein-Barr virus - EBV), auto-immune systémique (particulièrement le lupus érythémateux disséminé - LED), ou en rapport avec un déficit immunitaire primitif. En l'absence de ces pathologies, le PTI est dit primaire.

On distingue trois phases évolutives de la maladie : le PTI « nouvellement diagnostiqué », évoluant depuis moins de 3 mois, le PTI « persistant » entre 3 et 12 mois d'évolution sans rémission spontanée, et le PTI « chronique » au-delà de 12 mois d'évolution. Par ailleurs, la maladie est dite réfractaire en cas de persistance d'une thrombopénie malgré plusieurs lignes de traitements, incluant la splénectomie.

IV-Physiopathologie

Le purpura thrombopénique idiopathique est une pathologie auto-immune caractérisée par des mécanismes physiopathologiques multiples et complexes faisant intervenir le système immunitaire. Parmi ces mécanismes, on peut citer:

- une destruction périphérique des plaquettes,
- un défaut de production médullaire de plaquettes
- l'influence de facteurs génétiques et environnementaux.

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

IV-1-Rappel physiologique sur la mégacaryopoïèse[8]

La mégacaryopoïèse (ou thrombopoïèse) est le processus par lequel des plaquettes (ou thrombocytes) sont produites et mises en circulation dans le sang. Elle débute dans la moelle

osseuse avec une cellule souche pluripotente qui se spécialise en progéniteur mégacaryocytaire à partir duquel trois étapes majeures se succèdent : prolifération, endomitoses et différenciation par maturation cytoplasmique. Au terme de cette maturation, le cytoplasme des mégacaryocytes matures se fragmente pour donner entre 2.10^3 à 3.10^3 plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocytes

La mégacaryopoïèse est régulée :

- Positivement, grâce à des facteurs de croissance tels que le GM-CSF, l'EPO et la TPO mais aussi grâce aux interleukines IL-3, IL-6 et IL-11 ;
- Négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles mêmes, à savoir le PDGF, le TGF β 1 et le PF4.

La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du *pool* circulant de plaquettes :

- **En cas de thrombocytose** (masse plaquettaire circulante importante): Une grande partie de la TPO produite se fixe sur le récepteur des plaquettes puis est internalisée et dégradée par les plaquettes elles mêmes, ce qui diminue significativement la fraction libre de TPO disponible pour stimuler la production médullaire.

- **En cas de thrombopénie** (masse plaquettaire circulante insuffisante): peu de TPO se fixe sur les plaquettes. La fraction libre de TPO disponible est alors plus importante et la production médullaire augmentée.

□□ Caractéristiques des plaquettes (ou thrombocytes)

Les plaquettes sont de petits éléments discoïdes de 2-3 μ m de diamètre. Leur cytoplasme contient :

- un système canaliculaire qui forme des invaginations profondes constituant une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et facilitant ainsi l'étalement des plaquettes ;
- un cytosquelette important qui comporte un faisceau sous-membranaire de microtubules maintenant la structure discoïde des plaquettes ;
- différents types de granulations : lysosomes, grains de glycogène, mitochondries, et granules de sécrétion. Parmi ces granulations, on distingue : les granules denses qui contiennent principalement de l'ATP, ADP et sérotonine ; les granules α qui contiennent un grand nombre de protéines spécifiques de plaquettes (β -thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, VWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, thrombospondine, IgG etc...) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF β) ; les lysosomes qui contiennent des enzymes (hydrolase, phosphatase, protéase).

La membrane plaquettaire est riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes. Le rôle majeur des plaquettes est d'assurer l'hémostase. Les plaquettes sont les premiers éléments à intervenir pour stopper un saignement (dû à une lésion vasculaire), limiter les pertes sanguines et permettre la cicatrisation.

La durée de vie des plaquettes est de 7 à 12 jours. 30% des plaquettes produites sont séquestrées par la rate de façon réversible. L'élimination des plaquettes vieilles est sous la responsabilité du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie). La numération plaquettaire normale est de $150.10^9/L$ à $450.10^9/L$, et, est constante toute la vie.

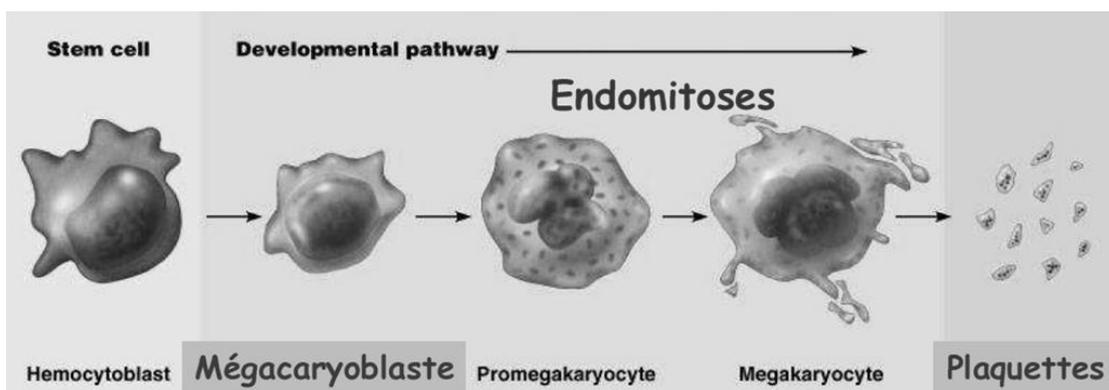


Figure 1 : Processus de mégacaryopoïèse[9]

IV-2-Mécanismes physiopathologiques

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le PTI est représenté dans la figure 15. Nous allons détailler ces différents mécanismes.

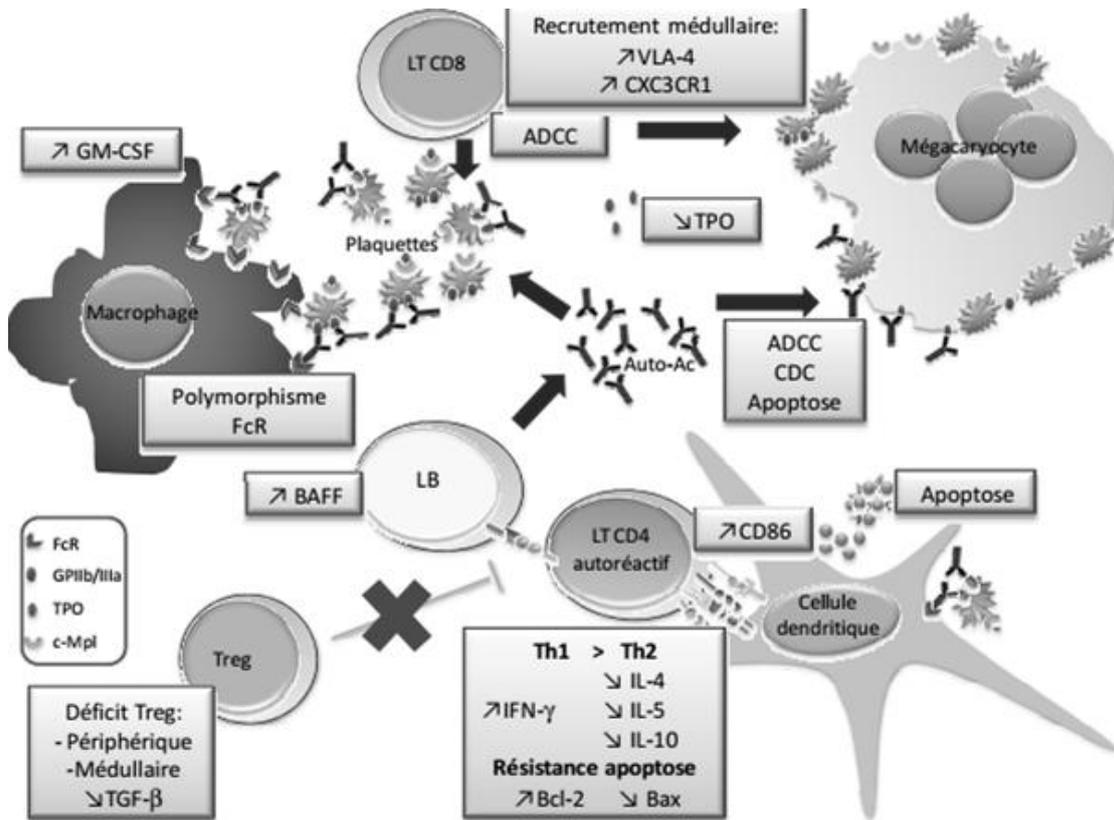


Figure 2 :Mécanismes physiopathologiques du PTI.[10]

IV-2-1-Destruction périphérique des plaquettes

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

IV-2-1-1-Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire

Les principales cibles antigéniques reconnues par le système immunitaire du patient sont les épitopes des complexes glycoprotéiques GP IIb-IIIa, plus rarement GP Ib-IX et GP Ia-IIa, qui sont exprimés par les plaquettes.[11]

Le tableau suivant détaille la nature des épitopes des différents complexes GP impliqués et leur rôle dans la cascade de coagulation.

COMPLEXES GLYCOPROTEIQUES	EPITOPE
GP IIb-IIIa	CD41/CD61 ou intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ⇒ Récepteur du fibrinogène ⇒ Rôle dans l'agrégation des plaquettes
GP Ib-IX	CD42b ⇒ Récepteur du facteur von Willebrand ⇒ Rôle dans l'adhésion de la plaquette au sousendothélium
GP Ia-Iia	CD49b/CD29 ou intégrine $\alpha\text{2}\beta\text{1}$ ⇒ Récepteur du collagène et de la laminine ⇒ Rôle dans l'adhésion de la plaquette à l'endothélium

Tableau 1 : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques.

IV-2-1-2- Rôle des lymphocytes B

Au cours d'un PTI, lorsque certains clones de lymphocytes B rencontrent les complexes GP présents à la surface des plaquettes, ils sont activés et sécrètent des auto-anticorps anti-plaquettes (de type IgG) ayant une forte affinité pour ces antigènes plaquettaires. La fixation des auto-anticorps aux antigènes n'altère que rarement les fonctions plaquettaires c'est pourquoi un faible risque hémorragique est observé au cours du PTI. Toutefois cette fixation est responsable de la destruction des plaquettes par différents mécanismes qui sont : une phagocytose (par les macrophages), une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC). [12] [13].

La maturation et la stimulation des lymphocytes B auto-réactifs sont en parties médiées par la cytokine BAFF (B-Cell Activating Factor of the TNF family) exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les neutrophiles. BAFF se lie à plusieurs récepteurs (BAFF-R, BCMA et TACI) exprimés principalement à la surface des lymphocytes B. La stimulation du récepteur BAFF-R joue un rôle dans le développement et la survie des lymphocytes B. [14]

IV-2-1-3- Cellules dendritiques et macrophages [12] [15]

Les cellules dendritiques et les macrophages (d'origine spléniques essentiellement) sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui subissent une hyper-activation tout au long du PTI. Cette hyper-activation est mise en évidence par des taux sériques élevés de GM-CSF et une surexpression de la molécule de co-stimulation CD86 (marqueurs de maturation des cellules dendritiques).

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

Au cours du PTI, les macrophages spléniques ont un rôle important dans le maintien de la réponse auto-immune puisqu'ils induisent aussi la prolifération de lymphocytes T spécifiques du complexe GP IIb/IIIa.

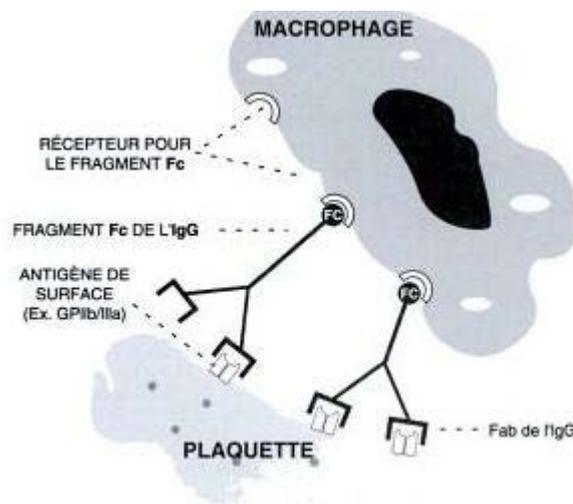


Figure 3 :Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaires [16]

Par ailleurs, les plaquettes présentent une apoptose accrue, celle-ci étant déterminée par l'expression d'annexine V présente à leur surface. Les corps apoptotiques plaquettaires qui en résultent sont phagocytés par les cellules dendritiques. Cet excès d'apoptose plaquettaire et l'état de « suractivation » des cellules dendritiques entretiennent l'auto-réactivité des lymphocytes T CD4+ dont la coopération avec les lymphocytes B entraîne la production d'auto-anticorps.[17]

IV-2-1-4- Lymphocytes T

Les lymphocytes T (CD4+ et CD8+) sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire. Cette réponse à médiation Th1, c'est-à-dire pro-inflammatoire comme en témoigne l'augmentation de la production d'IL-2 et d'IFN γ (figure 17), permet l'activation de lymphocytes T cytotoxiques. Leur recrutement médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 (*Very Late Antigen-4*) et du récepteur de chimiokine CX3CR1.

Après étude de la région hypervariable (CDR3) de la chaîne β du récepteur TCR (*T cell receptor*) des lymphocytes T d'un patient atteint de PTI, le profil du répertoire T a été identifié comme étant oligoclonal, ce qui suggère une réponse cellulaire T spécifique de certains antigènes.[17] [18].

Par ailleurs, on a retrouvé chez des patients atteints de PTI des taux de lymphocytes T CD4+ Th2 et CD8+ Tc2 (exprimant IL4) inférieurs à ceux retrouvés chez des patients sains . Cette découverte suggère une cytotoxicité cellulaire T CD8+ accrue médiée par des gènes du système perforine / granzyme (protéines impliquées dans la lyse cellulaire).[19].

Les lymphocytes T participent aussi à l'activation et la maturation d'affinité des lymphocytes B par l'intermédiaire d'une molécule de co-stimulation CD154 (ou CD40-ligand) présent à leur surface reconnaissant CD40 à la surface des lymphocytes B (figure 18) [10] [26]. Les lymphocytes T auto-réactifs s'engagent également dans une voie anti-apoptotique caractérisée par une augmentation intracellulaire de Bcl-2 (molécule anti-apoptotique) et une diminution de Bax (molécule pro-apoptotique).[18].

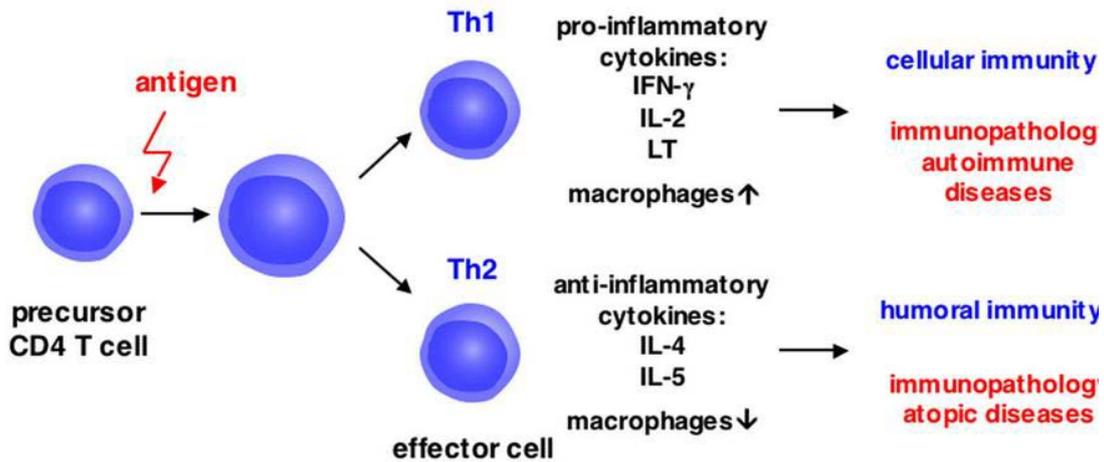


Figure 4 : Orientation de la réponse immunitaire cellulaire.[20].

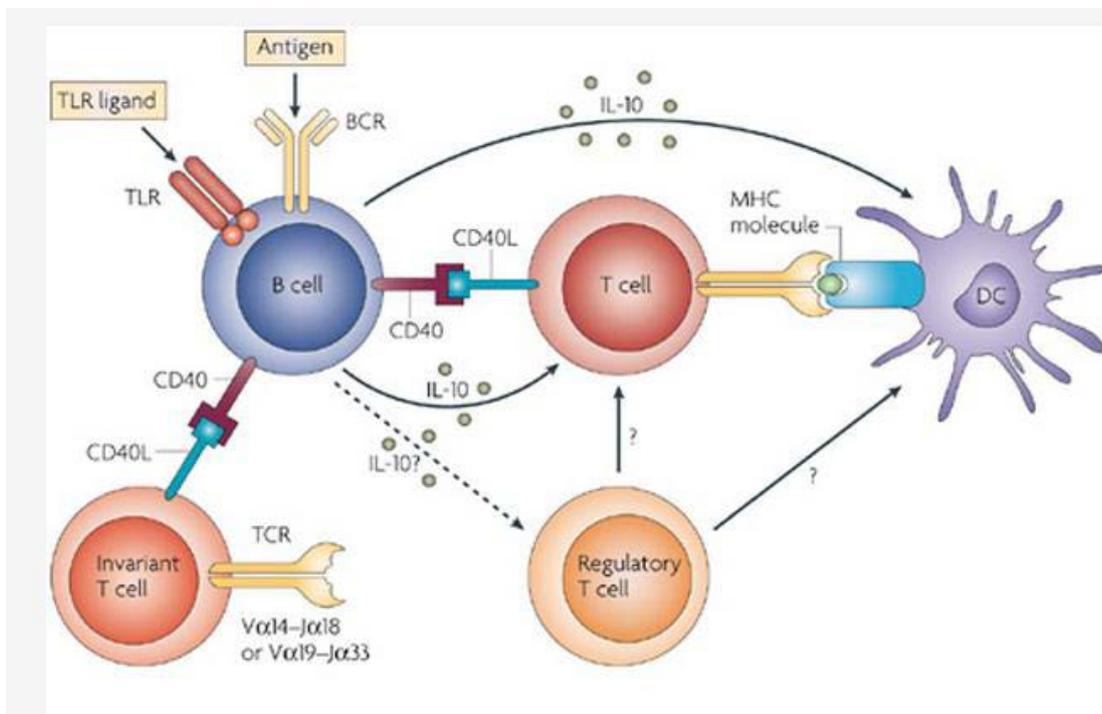


Figure 5 : Activation T-dépendante des B lymphocytes.[22].

IV-2-1-5- Lymphocytes T régulateurs [12] [15] [18]

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

Treg ont la particularité d'être CD4+ (d'origine thymique), CD25+ (exprimant la chaîne α du récepteur de l'IL-2) et Foxp3+ (jouant un rôle dans la genèse et dans le maintien de la fonction immunosuppressive). Ils ont aussi une action sur les lymphocytes T et B, les cellules NK, les cellules dendritiques et sur les polynucléaires neutrophiles en inhibant leur activation, leur prolifération et leurs fonctions. Ils participent ainsi à une réponse immunitaire innée et adaptative.

IV-2-2- Défaut de production médullaire [23]

IV-2-2-1- Une origine immunologique [12]

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes, exprimant à leur surface les complexes GP IIb/IIIa et GP Ib/IX, entraîne une diminution de la maturation et de la production des plaquettes via des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), d'une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et par induction d'apoptose.

La présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TPO a aussi été mise en cause. Ces auto-anticorps présents chez moins de 10% des patients atteints de PTI (mais jamais chez des sujets sains) ont été tenus pour responsables d'un tableau biologique particulier associant une hypoplasie mégacaryocytaire à un taux élevé de TPO.

IV-2-2-2 - Une stimulation médullaire insuffisante [15] [24]

Au cours du PTI et comparativement à des patients atteints de thrombopénie d'origine centrale (aplasie médullaire), la concentration sérique TPO est anormalement faible au regard de la thrombopénie (figure). Cette production de TPO non adaptée à la profondeur de la thrombopénie s'explique par le fait que la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique est proche de celle des sujets sains. La fraction libre de TPO est basse n'entraînant pas de réponse médullaire accrue.

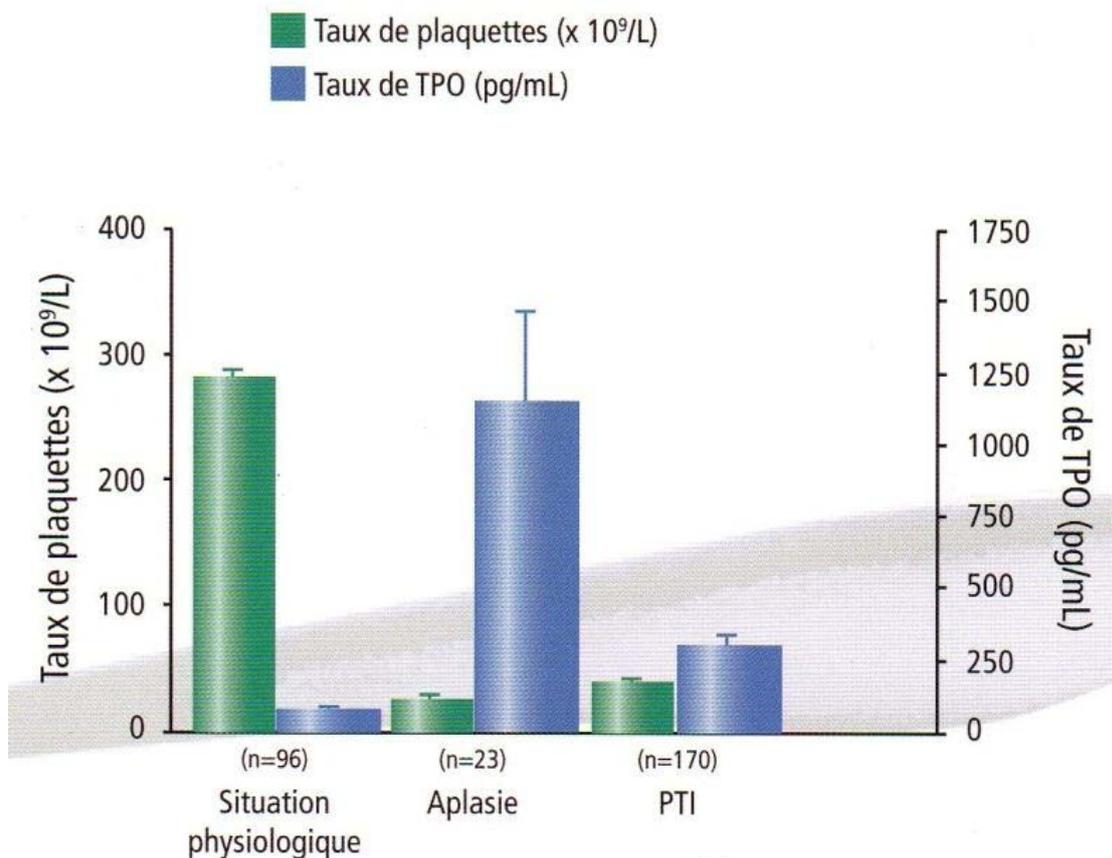


Figure 6 : Rationnel PTI/TPO.[25]

IV-2.3 Implication des facteurs génétiques et environnementaux

IV-2-3-1-Facteurs génétiques [12][15][26]

Même si l'on pense qu'il existe une prédisposition génétique à développer certaines maladies auto-immunes, le PTI n'est pas une maladie héréditaire. Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, peu d'arguments sont en faveur d'une susceptibilité génétique liée au système HLA au cours du PTI bien qu'une association faible avec le HLA DR4 ait été observée au sein d'une population japonaise.

Plus récemment, des scientifiques ont mis en évidence un polymorphisme de MICA (gène A associé au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) chez 51 patients atteints de PTI comparés à 145 sujets sains [21]. Ce polymorphisme jouerait un rôle dans les mécanismes d'auto-immunité. En effet, MICA est le ligand de NKG2D, récepteur situé à la surface des cellules NK (*natural killer*).

Le polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des IgG (Fc γ R) a aussi été incriminé. Ces récepteurs sont définis selon leur affinité pour l'IgG et le type de signal intracellulaire généré par la liaison à cet IgG (tableau). Certains allèles des récepteurs de faible affinité (Fc γ RIIIa et Fc γ RIIb) présents à la surface des monocytes et des cellules NK, prédisposent à la chronicisation du PTI chez l'enfant. On suspecte une augmentation de l'affinité des Fc γ R pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi la phagocytose et une diversification de la réponse auto-immune.

RECEPTEUR	AFFINITE	TYPE DE SIGNAL
Fc γ RI	Forte	Activateur
Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa, Fc γ RIIb	Faible	Activateur <i>sauf pour FcγRIIb qui entraîne une inhibition cellulaire</i>

Tableau 2 : Affinité et de type de signal généré par les Fc γ R.

Les allo-antigènes plaquettaires humains (HPA) forment un système diallélique situé sur les glycoprotéines plaquettaires et plus particulièrement sur les glycoprotéines I, II, et III. Ces antigènes, principalement impliqués au cours des phénomènes d'auto-immunisation, ont été étudiés au cours du PTI : HPA-5b, porté par la GPIa, est présent de façon plus importante chez les patients atteints de PTI aigu [16]. HPA-2a, porté par la GPIb, est plus fréquent quant à lui chez les patients atteints de PTI chronique réfractaire. [27].

Enfin, un polymorphisme du promoteur de BAFF a été mis en évidence au cours d'un PTI. Cette mutation, qui à l'état homozygote entraîne des taux élevés de BAFF, s'observe chez 28% des patients atteints de PTI contre 10% des sujets sains.

IV-2-3-2-Facteurs environnementaux [15].

Certaines viroses (VIH, hépatite C, EBV et CMV) peuvent participer au déclenchement d'un PTI. Parmi les mécanismes impliqués, on évoque:

- une dysrégulation cellulaire T (VIH) avec un effet cytopathogène direct dirigé contre les mégacaryocytes qui expriment le CD4
- une stimulation polyclonale des lymphocytes B (EBV) ;
- et une stimulation du système phagocytaire mononucléé splénique.

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont aussi été évoqués dans le cas de :

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

V-Diagnostic

V-1-Circonstances de découverte

La découverte de la thrombopénie peut être fortuite à l'occasion d'un hémogramme réalisé de manière systématique, le patient étant alors asymptomatique. Elle peut aussi être révélée par une hémorragie, le plus souvent cutanéomuqueuse. La démarche diagnostique initiale vise à affirmer cette thrombopénie puis à rechercher les causes non immunologiques. Leur exclusion permettra de porter le diagnostic positif de PTI. Puis, il faudra rechercher les causes secondaires de PTI. Leur exclusion permettra de poser le diagnostic de PTI primaire. Ce diagnostic est un diagnostic d'exclusion.

La prise en charge initiale vise également à évaluer le risque hémorragique afin de guider la stratégie thérapeutique. Elle est aujourd'hui bien établie.[28][29][30].

V-2-La clinique

V-2-1-Interrogatoire

L'interrogatoire représente un temps capital du diagnostic positif du PTI. Le médecin recherchera auprès des parents tout symptôme antérieur pouvant indiquer l'existence de la pathologie depuis longtemps. En effet, la plupart de ces symptômes sont « banalisés » par les parents : épistaxis, ecchymoses, pétéchies, hémorragie exagérée lors de soins dentaires, ce qui explique le fait que l'enfant n'a jamais consulté. Ainsi, l'interrogatoire essaiera de déterminer le caractère chronique ou aigu du purpura.

En revanche, l'absence totale d'indices d'ancienneté du PTI peut orienter vers un début récent de la maladie. Dans ce cas là, l'intérêt de l'interrogatoire est de rechercher tout événement pouvant déclencher un purpura : prise médicamenteuse, vaccination récente, syndrome grippal, virose récente, pathologie auto-immune, etc. Il est à noter que dans ce cas, le PTI est considéré

comme aigu et donc potentiellement curable, le caractère chronique de ce dernier n'étant affirmé qu'après 6 mois d'évolution documentée

Concernant les infections ayant eu lieu dans les semaines précédant le potentiel déclenchement du PTI, plusieurs séries ont montré une présence accrue d'infections virales non spécifiques avant la découverte de la maladie. Il peut s'agir par exemple de la rougeole, la rubéole, la varicelle ou encore une hépatite.

- Dans la série de Berward, 57,7% des patients avaient présenté une infection virale dans les 4 semaines précédant le diagnostic du PTI.

- Parmi les 43,3% restants, un nombre non précisé avaient connu une infection bactérienne avant le début du PTI (otite, sinusite,...). Pour ce qui est des statistiques marocaines, les séries trouvent des fréquences d'antécédents variables mais significatifs. [33] [34]

Il est aussi intéressant de chercher toute prise médicamenteuse, même unique, pouvant éventuellement expliquer l'origine de la pathologie. Nous pouvons dresser la liste suivante des principaux médicaments pouvant être responsables d'une thrombopénie.

V-2-2-Examen clinique

Bien que l'examen clinique soit remarquablement pauvre parfois, il n'en demeure pas moins extrêmement important, et ce pour plusieurs raisons. Premièrement il peut retrouver les signes majeurs du PTI, à savoir surtout le syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

Deuxièmement, il permet d'estimer la gravité de la maladie en recherchant les hémorragies graves ou en établissant le score de **Buchanan** que l'on verra plus tard. Enfin, rechercher des signes cliniques pouvant orienter vers une cause probable ou au contraire vers un diagnostic différentiel.

Le purpura cutané pétéchial ou ecchymotique est caractérisé par des atteintes planes, ne s'effaçant pas à la vitro-pression, prédominant aux membres inférieurs et parfois associés à des hématomes survenus lors de traumatismes banals passés inaperçus. Les formes de purpura sont les pétéchies, des tâches ponctuelles, des ecchymoses, larges tâches hémorragiques cutanées, et les vibices, des lignes hémorragiques fines. La couleur du purpura correspond à l'évolution de la biligénie : **noir** _ **violet** _ **bleu** _ **vert** _ **jaune**. La présence d'hématomes spontanés extensifs relève de la gravité. Au niveau muqueux, il faut rechercher des bulles hémorragiques dans la bouche, des épistaxis, gingivorragies ou encore ménométrorragies.

La gravité ultime du PTI réside dans les hémorragies viscérales graves, la plupart du temps annoncées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué. Il faut donc rechercher une hématurie, une hémorragie digestive mais par-dessus tout les hémorragies cérébro-méningées.

Le pronostic vital grave de ces hémorragies (plus de 50% de décès) fait que toute anomalie de l'examen neurologique doit les faire évoquer. L'hémorragie rétinienne est parfois annonciatrice d'une hémorragie cérébro-méningée, d'où l'intérêt particulier d'un fond d'œil. [35]

Le clinicien effectue un examen clinique complet de celui-ci en portant tout particulièrement son attention sur :

V-2-2-1- L'examen de la rate.

Cet examen est le plus important puisqu'il permet au clinicien de noter la présence ou non d'une splénomégalie. En présence de splénomégalie, le diagnostic de PTI est remis en cause et d'autres étiologies tels un lupus ou une hémopathie lymphoïde (par exemple) sont à rechercher.

V-2-2-2- L'examen du foie.

Cet examen permet de rechercher une hépatopathie chronique comme une cirrhose ou une hypertension portale.

V-2-2-3- La présence d'adénopathies superficielles et d'une éventuelle perte de poids.

La présence de tels symptômes permet d'orienter le diagnostic vers une hémopathie ou une pathologie auto-immune comme un lupus.

Par ailleurs, le clinicien pourrait quantifier le syndrome hémorragique du patient en s'appuyant sur un score décrit par KHELLAF. Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie et permet au clinicien d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient.

Âge		Saignement gastro-intestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétychial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétychial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétychial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

* IgIV proposées pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en première intention en cas de score hémorragique \leq 8.

Tableau 3:Score hémorragique de KHELLAF. [36]

Le score hémorragique de Buchanan permet de déterminer la sévérité du syndrome hémorragique d'où la prise en charge immédiate du patient

Syndrome hémorragique	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)
Cutané	-	Pétéchies ou ecchymoses rares	Pétéchies ou ecchymoses Présentes	Nombreux pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives
Epistaxis	-	Sang dans une seule narine	Durée inférieure ou égale à 15 min	Durée supérieure ou égale à 15 min	Répétées
Buccal	-	Pétéchies Palatines	Bulles sans saignement actif	Saignement actif Intermittent	Saignement actif et continu
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées mais pas muqueuses	Lésions cutanées modérées à sévères mais pas muqueuses	Saignement muqueux ne nécessitant pas d'intervention	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention

Tableau 4 :Score hémorragique de Buchanan.. [37]

V-3-Les examens paracliniques

V-3-1-Examens systématiques à réaliser en urgence

Devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique, il est indispensable et urgent d'éliminer des pathologies comme une leucémie aigue (LA), une micro-angiopathie thrombotique (MAT) ou encore une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) car elles mettent rapidement en jeu le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge immédiate de celui-ci. Pour cela, trois examens sont à réaliser en urgence : hémogramme, frottis sanguin et bilan d'hémostase [38].

V-3-1-1- Hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS) + plaquettes

L'hémogramme (ou NFS) + plaquettes est un examen biologique fondamental. Il permet de quantifier et de qualifier les différentes lignées sanguines (érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire), et, de mettre en évidence le caractère isolé de la thrombopénie attendue dans un PTI. Cet examen est réalisé sur sang total capillaire (chez le petit enfant) ou sur sang veineux (chez

l'adulte) prélevé sur tube citraté dans le but d'éliminer une « fausse thrombopénie » par agglutination des plaquettes à l'EDTA.

V-3-1-1-1-Taux de plaquettes

C'est le paramètre clé du PTI. La numération plaquettaire est forcément inférieure à la limite physiologique inférieure : 150.000 plaquettes par mm³ ou 150 Giga par litre de sang. Bien que la thrombopénie soit toujours présente dans le cas du PTI et que la profondeur de celle-ci ne soit pas toujours corrélée au tableau clinique, il est important d'apprécier cette dernière. Ainsi, un taux inférieur à 30.000 par mm³ est considéré comme alarmant et facteur de gravité nécessitant une intervention thérapeutique.

La numération plaquettaire peut cependant se révéler inexacte et sous-estimer ou surestimer le taux de plaquettes, spécialement dans le cas où le compte est effectué par un automate.

Une fausse thrombopénie doit aussi être éliminée, survenant parfois lors d'une coagulation dans le tube, un satellitisme leucoplaquettaire causée par l'EDTA ou encore une agglutination à cause des agglutinines d'où l'intérêt de revérifier le taux de plaquettes sur tube citraté et de contrôler manuellement (comptage par le biologiste) la numération plaquettaire afin d'éviter toute erreur de diagnostic.

V-3-1-1-2- Les autres lignées

Dans la plupart des cas et en dehors de tout tableau clinique évident (hémorragie par exemple), les autres lignées ne présentent pas d'anomalies. Mais une anémie par carence martiale peut-être observée chez des patients saignant beaucoup sur de longues durées, ou encore une anémie profonde d'aspect aigue chez un patient souffrant d'une hémorragie profonde, menaçant par la même occasion le pronostic vital.

Concernant les globules blancs, une hyperleucocytose peut être retrouvée dans le cadre d'une infection, qu'elle soit en rapport ou pas avec la thrombopénie.

V-3-1-2- Le frottis sanguin[39] [40]

L'hémogramme est couplé avec un examen du frottis sanguin. Ce frottis sanguin est réalisé par étalement d'une goutte de sang sur lame de verre colorée par le May-Grünwald Giemsa et lue au microscope optique. Son analyse qui doit être minutieuse est réalisée par des hémato-biologistes (plutôt que par automate). Elle a pour but de vérifier:

- l'aspect des globules rouges et de globules blancs,
- l'aspect des plaquettes,
- l'absence d'agrégats plaquettaires,
- l'absence de cellules blastiques pour éliminer une LA,
- et l'absence de schizocytes pour éliminer une MAT.

V-3-1-3- Bilan d'hémostase[39] [41]

On réalise une étude du bilan d'hémostase par une mesure des taux de prothrombine (TP), de thrombine (TT), de fibrinogène mais aussi du Temps de Céphaline Activé (TCA) et d'un dosage des D-Dimères. Le bilan d'hémostase est réalisé dans le but d'exclure une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) caractérisée par une baisse du taux de prothrombine, du fibrinogène et par une élévation importante des D-Dimères. Dans le cas d'un PTI, le bilan d'hémostase n'est pas perturbé.

V-3-2-Examens systématiques à réaliser une fois les urgences éliminées

V-3-2-1-Electrophorèse des protéines sériques (EPS) [42] [43]

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une technique d'analyse et de séparation des différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, gammaglobuline). Ces derniers soumis à l'action d'un champ électrique sont séparés en fonction de leur charge électrique et de leur taille.

Dans une suspicion de PTI, l'EPS est réalisée afin de rechercher une hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire un taux de gammaglobulines G et M inférieur à 7g/L) qui orienterait le diagnostic vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Cette pathologie associe dès l'enfance des infections respiratoires répétées à des cytopénies auto-immunes(essentiellement une thrombopénie auto-immune). Dans le cas d'un PTI, l'EPS ne présente pas d'anomalie (aucune hypogammaglobulinémie n'est retrouvée).

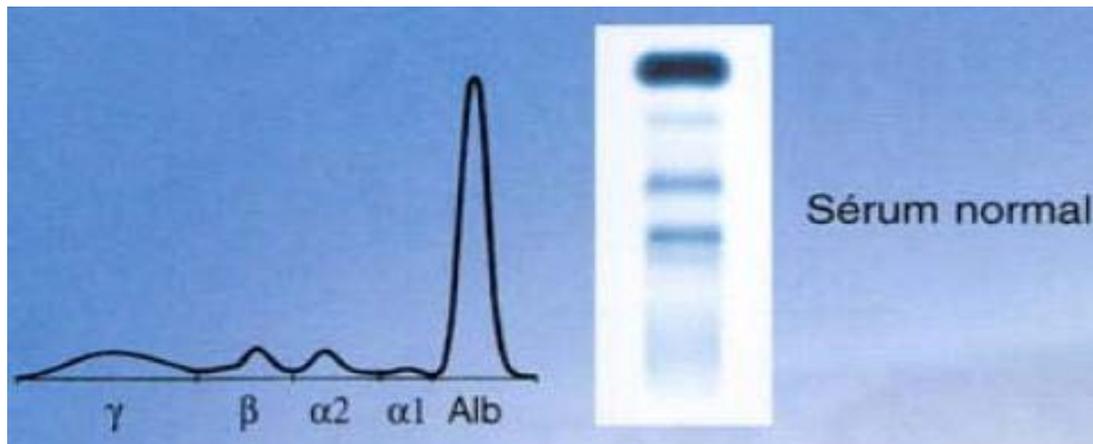


Figure 7 : Sérum normal.

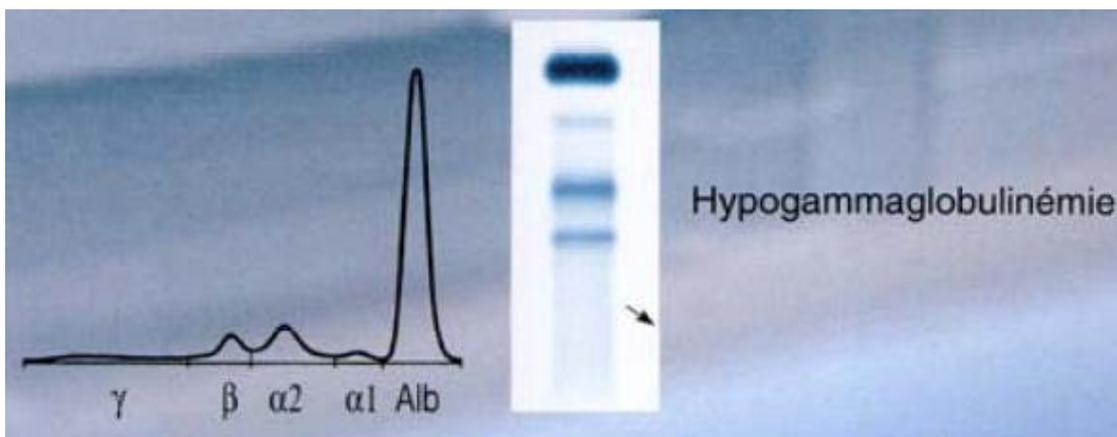


Figure 8 :Electrophorèse des protéines sériques.[43]

V-3-2-2 : Sérologies VIH, VHB et VHC : [40]

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

V-3-2-3-Bilan hépatique [40]

Afin de vérifier l'absence de maladie hépatique et d'étayer ainsi le diagnostic de PTI, un bilan hépatique complet doit être réalisé. Ce bilan est basé sur un dosage des transaminases (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines (PAL), des γ -GT et de la bilirubine.

V-3-2-4-Recherche d'anticorps antinucléaires[44] [45] [42] [46]

Le dépistage d'anticorps antinucléaires (ANA) fait appel à une technique d'immunofluorescence indirecte. Lorsque cette recherche est positive, on réalise ensuite un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) qui permettra d'identifier les ANA détectés et de mettre en évidence des maladies auto-immunes comme un lupus érythémateux systémique ou un syndrome de Gougerot-Sjögren.

V-3-2-5-Bilan thyroïdien[42][40]

Un bilan thyroïdien basé sur un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et des anticorps anti-thyroïde (anticorps anti-péroxydase, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-récepteurs de la TSH) peut être demandé par le clinicien en cas de situation clinique évoquant une dysthyroïdie et plus particulièrement une thyroïdite auto-immune (goitre, prise ou perte de poids, etc...).

V-3-2-6-Détermination du groupe sanguin

La détermination du groupe sanguin du patient ainsi qu'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doivent être réalisées notamment si ce patient présente un syndrome hémorragique prononcé nécessitant une transfusion sanguine.

V-3-2-7-Autres examens

Afin de vérifier la fonction rénale du patient, le clinicien demande aussi un dosage de la créatinine.

V-3-3-Examens à réaliser en fonction de contexte [42] [39] [40] [38]

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

V-3-3-1- Myélogramme[40] [38] :

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

myélogramme, qui ne doit pas être réalisé de façon systématique, reste néanmoins indispensable dans les cas suivants :

- Age supérieur à 60 ans
- Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin,
- Organomégalie,
- Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes ou aux immunoglobulines

IV)

- Avant splénectomie
- Avant traitement par rituximab si ce dernier est administré avant la splénectomie (pas de consensus).

Dans le cas d'un PTI, le myélogramme montre une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation, et, des lignées leucocytaire et érythrocytaire normales.

V-3-3-2- Recherche d'anticorps anti-phospholipides [42] [47] [48]

Les anticorps anti-phospholipides (aPL) représentent avec les anticoagulants circulants de type lupique (LA) et les anticorps anti-cardiolipides (aCL) une famille hétérogène d'autoanticorps dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane des cellules de l'organisme. Ils peuvent être responsables d'un risque thromboembolique important ainsi que d'un risque de fausse couche pendant la grossesse.

La recherche d'aPL est un examen qui permet de vérifier l'absence d'un lupus érythémateux systématique mais aussi d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) chez un patient au contexte clinique évocateur (antécédents de thromboses veineuse ou artérielle ou de fausses couches). Dans le cas d'un PTI, des aPL ont été retrouvés chez 31% à 73% des patients contre 100% chez ceux atteints de SAPL . [49].

La présence d'aPL chez des patients atteints de PTI est un facteur de risque pour une évolution vers un SAPL (45%) [49]. et notamment pour le développement des complications thromboemboliques. C'est pourquoi, il est pertinent de rechercher ces aPL au moment du diagnostic de PTI.

V-3-3-3- Test de COOMBS direct [50]

Le test de COOMBS direct, aussi appelé test direct à l'antiglobuline (TDA), permet grâce à un sérum d'antiglobuline humaine (anti-IgG ou anti-complément) de révéler la présence d'anticorps spécifique fixé sur l'antigène correspondant à la surface de l'hématie in vivo. Il est réalisé dans le but d'éliminer un syndrome d'Evans associant un PTI à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

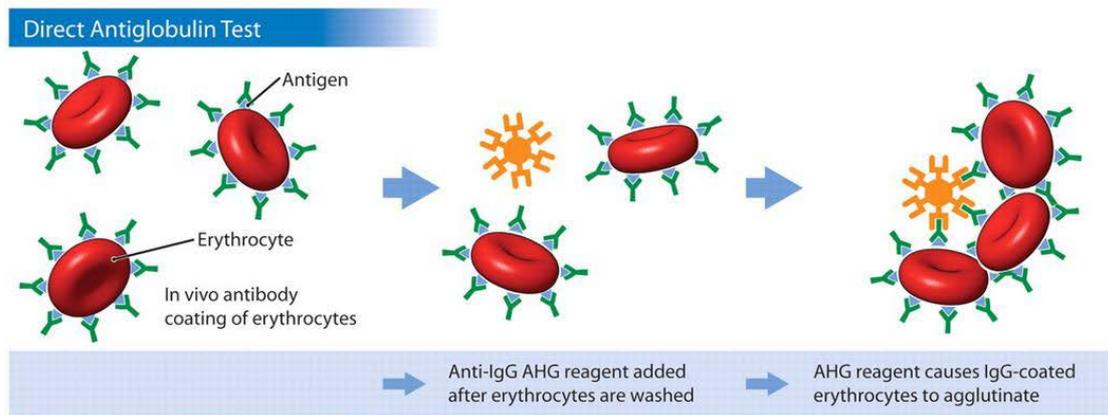


Figure 9: AHG : Anti-Human Globulin
Principe du test de COOMBS direct. [50]

V-3-3-4- Recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* [40] [51]

Depuis quelques années la bactérie *Helicobacter Pylori* (HP) est soupçonnée d'être potentiellement déclencheuse de maladies auto-immunes comme le PTI. Des études récemment menées au Japon et en Italie ont rapporté des remissions partielles voire complètes de PTI après éradication de la bactérie chez des patients atteints de PTI d'intensité essentiellement modérée. En France, une étude monocentrique a été menée. Elle avait pour objectifs : d'apprécier la prévalence de l'infection à HP au sein d'un groupe d'adultes atteints de PTI, et, d'étudier l'effet de l'éradication de cette infection sur le nombre de plaquettes chez ces patients infectés. Afin de dépister une infection à HP, les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (Breath-test à l'uréase) ou d'une recherche de l'antigène bactérien dans les selles. Au terme de ce dépistage, un taux de 30 à 36% d'infection à HP au sein de la population « PTI » étudiée a été retrouvé. Cependant l'unique étude prospective menée rapporte des données insatisfaisantes. En effet, dans cette étude 19 patients des 49 inclus s'avéraient être HP positif. L'éradication d'HP menée sur 17 d'entre eux n'a hélas montré aucune efficacité sur la numération

plaquettaire et par conséquent sur le cours évolutif du PTI. Ce résultat est conforme à ceux retrouvés aux Etats-Unis, en Espagne et au Royaume-Uni. L'efficacité du traitement éradicateur constatée au Japon et en Italie semblerait être liée à une forte 43 prévalence du portage HP mais aussi à des caractéristiques génétiques des souches d'HP présentes dans ces deux pays.

Bien que des résultats controversés ressortent de ces différentes études, le dépistage d'HP reste pertinent au cours d'un bilan de PTI surtout si l'on sélectionne les patients à risque (âge > 50 ans, originaire du Maghreb/du sud de l'Europe/ d'Asie, patients présentant des symptômes digestifs gastriques). L'éradication d'HP, quant à elle, peut être tentée afin d'améliorer le tableau clinique du patient.

V-3-3-5- Echographie abdominale [42] [40]

Une échographie abdominale (couplée d'un doppler de la veine porte) et une fibroscopie gastrique peuvent être réalisées lorsque le clinicien juge l'examen clinique du patient difficile. Ces imageries qui permettent de vérifier l'absence d'un hypersplénisme ou d'un signe d'hypertension portale (voire des varices oesophagiennes) doivent être réalisées de façon systématique si une splénectomie est suspectée.

V-3-3-6-Recherche d'anticorps antiplaquettaires[52] [53]

Les anticorps antiplaquettaires sont des anticorps spécifiques des glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont détectés grâce au test MAIPA direct (Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens) qui repose sur un principe d'immunocapture , Ce test présente une spécificité de l'ordre de 85 à 90% mais une sensibilité médiocre (inférieure à 50%) c'est pourquoi il n'est réalisé qu'en cas de difficulté pour établir le diagnostic de PTI.

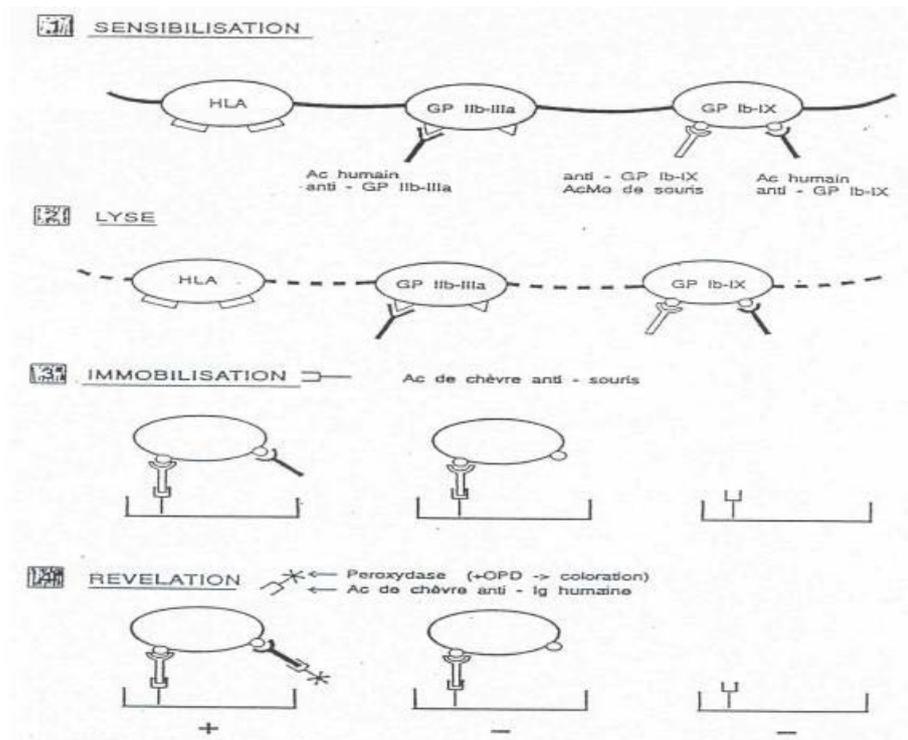


Figure 10 :-Technique MAIPA- [54]

V-3-4-Examens inutiles [42] [40]

Parmi l'ensemble des examens réalisables au cours d'une démarche diagnostique de PTI, certains, dont l'intérêt n'ayant pas été suffisamment évalué, ont été jugés inutiles. .

Il s'agit de :

- Temps de saignement (sauf si le clinicien suspecte une maladie de Willebrand de type 2B chez un patient ayant une numération plaquettaire supérieure à $50.10^9/L$)
- Dosage du complément
- Dosage de la thrombopoïétine (TPO)
- Recherche de plaquettes réticulées (forme « jeune » des plaquettes). L'absence de standardisation de cette recherche ne permet pas sa réalisation dans la pratique courante.
- Scintigraphie aux plaquettes marquées à l'indium 111. Cet examen permet de mesurer la durée de vie des plaquettes (durée de vie nettement diminuée à moins de 2 jours dans le cas d'un PTI contre 7 jours en temps normal) et de déterminer le siège de destruction des ces dites plaquettes.

V-3-5-Examens à réaliser en fonction du contexte[40] :

V-3-5-1-Myélogramme :

Le myélogramme permet de confirmer le diagnostic de PTI en excluant toute aplasie ou envahissement médullaire par une hémopathie maligne telle qu'une leucémie aigue lymphoblastique. Suivant les recommandations de l'HAS publiées en 2009, le myélogramme n'est réalisé qu'en fonction du contexte clinique, c'est-à-dire lorsqu'il y a :

- Anomalie des autres lignées (érythrocytaire et leucocytaire), anomalie sur le frottis sanguin évoquant une atteinte centrale,
- Organomégalie évoquant une atteinte rénale, douleurs osseuses, altération de l'état général.
- Absence de réponse à un traitement de première ligne (corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses),
- Avant corticothérapie,
- Avant splénectomie.

Dans le cas d'un PTI, le résultat attendu à ce myélogramme est une moelle riche en mégacaryocytes non dysmorphiques et présents à tous les stades de maturation.

V-3-5-2- Imageries

Un scanner cérébral ou une IRM peuvent être réalisés en urgence en cas de céphalées ou d'une anomalie de l'examen neurologique.

Une échographie abdominale est justifiée en cas de douleur abdominale, d'anomalie de la palpation abdominale ou d'hématurie.

Un fond d'œil doit être réalisé en cas de manifestations cliniques ou de syndrome hémorragique sévère.

V-3-6-La grossesse[8] [11] [80] [104]

Près de 10% des femmes enceintes présente une thrombopénie (plaquettes < 150.10⁹/L) du fait de l'action combinée de l'hémodilution et de l'augmentation du volume plaquettaire moyen au cours de la grossesse .

Parmi ces femmes thrombopéniques, 70% d'entre elles présentent une thrombopénie dite « gestationnelle » ou « physiologique » (figure 11) [39]. La thrombopénie gestationnelle (TG) survient généralement à la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse et se caractérise par une thrombopénie isolée et modérée (plaquettes entre 110.10⁹/L et 150.10⁹/L) [42].. Son diagnostic repose sur

plusieurs critères qui sont : l'absence d'anomalies clinique et biologique (en dehors de la baisse de la numération plaquettaire), le déroulement simple de la grossesse et la normalisation de la numération plaquettaire dans une période de 2 à 8 semaines en post-partum [59].. Les principaux mécanismes physiopathologiques responsables d'une TG sont : une hémodilution gravidique et une accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire. De plus, au cours d'une TG il n'existe aucun risque d'hémorragie maternelle ou de thrombopénie foetale ou néonatale.

Le PTI, quant à lui, concerne 1 à 5 grossesses pour 10 000 [58].. Il représente aussi moins de 5% des cas de thrombopénies observés au cours de la grossesse .

Le PTI apparaît à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. Contrairement à une TG, il occasionne une thrombopénie plus profonde qui peut être à l'origine d'un risque de thrombopénie foetale et néonatale et par conséquent d'un risque hémorragique associé]. Le risque de thrombopénie néonatale, causé par un passage passif d'auto-anticorps anti-plaquettes de la mère à l'enfant via le placenta au cours de la grossesse, est évalué à 10%. Même si ce risque est modéré et transitoire et que le risque de retentissement clinique chez le nouveau-né est quasi-nul (moins d'1% de complications hémorragiques significatives),[60]. les pédiatres recherchent systématiquement (par précautions) une thrombopénie chez l'enfant.

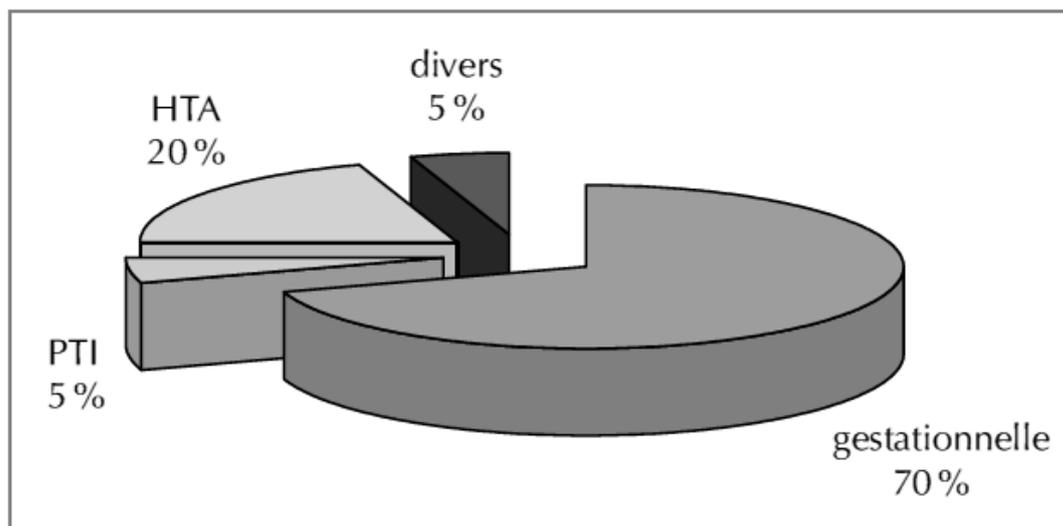


Figure 11 :Répartition des différents groupes d'étiologies des thrombocytopénies au cours de la grossesse.[60].

Liées à la grossesse

Thrombocytopénie gestationnelle

Prééclampsie

HELLP syndrome

Stéatose aiguë gravidique

Non liées à la grossesse

Purpura thrombocytopénique idiopathique

Microangiopathies thrombotiques :

- Purpura thrombotique thrombocytopénique

- Syndrome urémique et hémolytique

Infections virales : HIV, CMV, EBV, parvovirus B19

Lupus érythémateux aigu disséminé

Syndrome des antiphospholipides

Coagulation intravasculaire disséminée

Dysfonction médullaire

Déficits nutritionnels : carences en folate et vitamine B12

Thrombocytopénies médicamenteuses et toxiques (alcool)

Maladie de Willebrand de type 1b

Hypersplénisme

Figure 12 :Principales étiologies de thrombocytopénies en cours de grossesse.[59].

Devant une thrombopénie chez une femme enceinte, le clinicien doit :

- apprécier le degré de sévérité et le risque hémorragique de cette thrombopénie *d'une part*,
- et en rechercher la cause *d'autre part*.

Suivant le degré de sévérité de la thrombopénie et le moment auquel elle a été découverte, la démarche diagnostique du clinicien diffère. L'organigramme proposé par le réseau ELENA (Réseau de Santé en Périnatalité Loire Nord-Ardèche) (figure 13) schématise la conduite à tenir devant la découverte d'une numération plaquettaire inférieure à $150.10^9/L$ chez une femme enceinte :

- **devant une numération plaquettaire $< 150.10^9/L$ au 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de grossesse ou $< 80.10^9/L$ au 3^{ème} trimestre**, le clinicien réalise un bilan complet de la patiente;
- **devant une numération plaquettaire comprise entre $80.10^9/L$ et $115.10^9/L$ au 3^{ème} trimestre**, le clinicien réalise : une anamnèse, un examen clinique, un frottis sanguin ainsi qu'un bilan hépatique. Puis il met en place une surveillance rapprochée de la patiente ;

- devant une numération plaquettaire $> 115.10^9/L$ au 3^{ème} trimestre, aucune investigation ne sera menée par le clinicien.

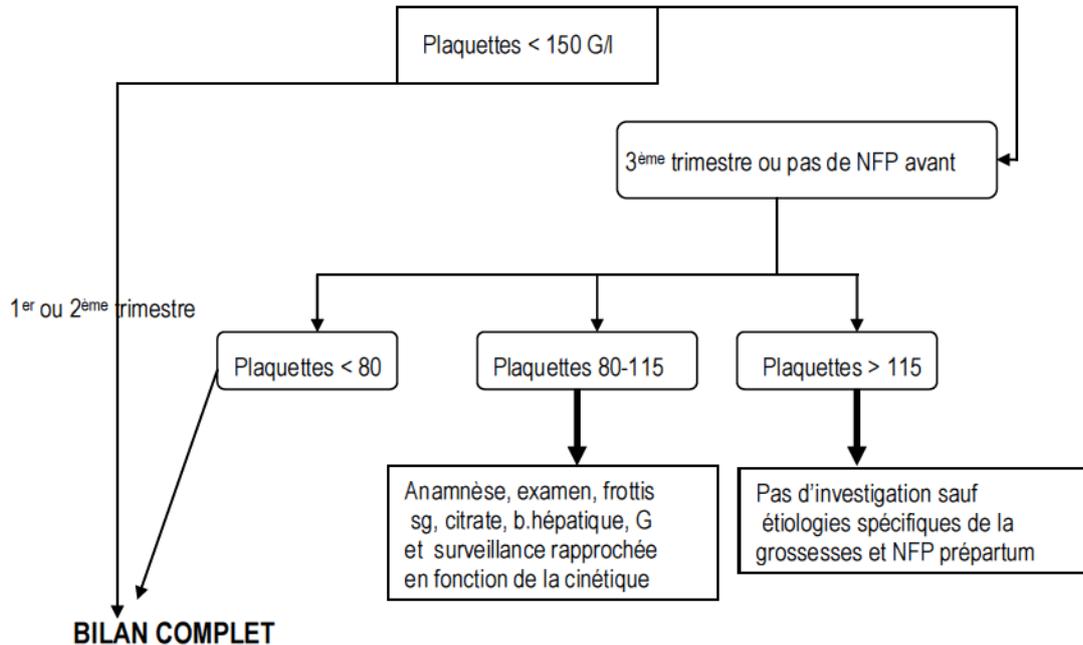


Figure 13 : Conduite à tenir devant une thrombopénie.[58].

Le **bilan complet**, que le clinicien réalise chez une femme enceinte après avoir découvert une thrombopénie chez celle-ci, repose sur un interrogatoire minutieux de la patiente, un examen clinique complet ainsi que sur un ensemble d’examens biologiques.

VI-Evolution et pronostic [38]

VI-1-Evolution

Dans l’histoire naturelle d’un purpura thrombopénique idiopathique, on distingue trois périodes d’évolution. Le passage d’une période à l’autre diffère selon les sujets et est imprévisible au moment du diagnostic du PTI. On parle ainsi de :

- « **PTI nouvellement diagnostiqué** » pour une évolution inférieure à 3 mois : est presque toujours précédé par un évènement la plupart du temps passé inaperçu ou considéré banal mais que doit rechercher l’anamnèse mais que doit rechercher l’anamnèse : vaccination, infection virale, grippale, ... Dans ce cas là, une évolution favorable spontanée avec disparition de la thrombopénie peut s’observer après 2 à 6 semaines, voire quelques mois. Cependant, la forme

aigüe guérissable ne doit pas être confondue avec un PTI nouvellement diagnostiqué et dont on ne connaît pas encore l'évolution à long terme.

- « **PTI persistant** » pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic. Lors de cette période, une rémission spontanée est possible. Cependant il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme du PTI.

- « **PTI chronique** » pour une durée d'évolution dépassant 12 mois en dehors de tout traitement. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%) .[40]

- On parle aussi de « **PTI chronique réfractaire** » si le PTI est résistant à tout type de traitement, et en particulier la splénectomie.

Chez l'enfant, le PTI se déclare le plus souvent en quelques jours voire en quelques semaines après une infection virale et il guérit dans 70 à 80% des cas en quelques semaines (ou mois). [39]

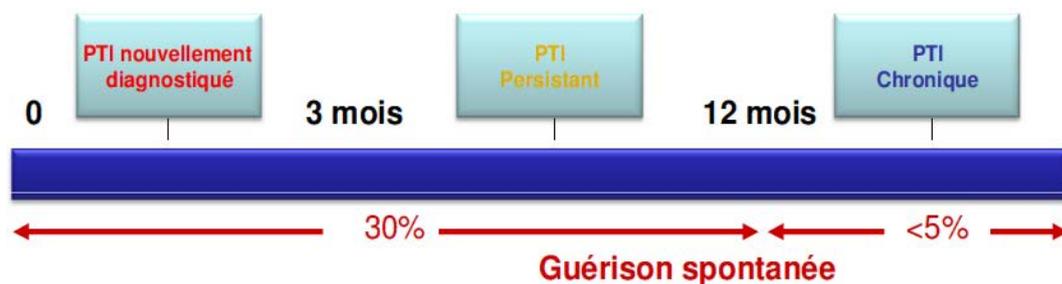


Figure 14 :Evolution du PTI.[61]

VI-2-Pronostic

Il est difficile d'établir un pronostic précis pour le PTI dans la mesure où plusieurs facteurs interviennent dans ce dernier. En effet, la numération plaquettaire ne peut-être directement corrélée à la sévérité du pronostic. Plusieurs éléments se rajoutent à cette dernière pour essayer d'évaluer la gravité du PTI.

Ainsi, la durée de la thrombopénie, l'efficacité et la réponse thérapeutiques du patient et sa tolérance vis-à-vis de la thrombopénie (absence d'anémie par ailleurs) sont tous des facteurs influençant le pronostic.[62]

Cependant, le PTI est globalement considéré comme une affection bénigne vu que les complications mettant en danger le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie cérébro-méningée, digestive, ...) sont relativement rares par rapport aux thrombopénies d'origine centrale par exemple. De plus, elles sont presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutané-

muqueux plus marqué et habituellement annonciateur qui permet de donner un laps de temps pour une prise en charge précoce, améliorant ainsi le pronostic.

Globalement, on peut donc dire que le pronostic du PTAI est relativement bon par rapport aux autres causes de thrombopénies par exemple, au vu de sa tolérance particulière à des chiffres très bas (parfois même inférieur à 10.000). Mais il reste néanmoins difficile de prédire l'évolution et la survenue de complications graves devant la multitude de facteurs influençant le pronostic.

VII-Complications

Dans le cas du PTAI, la notion de complications paraît quelque peu absurde car la maladie réside justement dans la présence d'une thrombopénie isolée. Il est donc évident que « la » principale et seule complication qui peut résulter directement du PTAI est la présence d'une hémorragie grave menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.[63]

L'importance et le siège de l'hémorragie sont donc directement liés à la gravité de la situation. Il convient ainsi de rechercher les :

- _ Hémorragie extériorisée, hématurie macroscopique, méno-métrorragies ;
- _ Hémorragie muqueuses, en particulier les bulles hémorragiques intra-buccales, souvent un mauvais signe annonciateur d'un saignement grave... ;
- _ Hémorragie rétinienne ;
- _ Hémorragie digestive extériorisée ou non, hémorragie intra-abdominale (rupture splénique, rupture hépatique, ... ;
- _ Collapsus, état de choc, syndrome anémique lié à une hémorragie aiguë fulgurante.
- _ Hémorragie intracrânienne et méningée.

Dans ce dernier cas de l'hémorragie cérébro-méningée, considérée comme la complication la plus redoutée, le risque d'HTIC présente un pronostic très sombre. Ce siège de saignement représente même une des causes les plus fréquentes de décès chez les patients atteints de PTI selon quelques séries. Toutefois, la cause de cette complication ne diffère pas de l'individu normal, et la survenue d'hémorragies intracrâniennes spontanées est quasi-inexistante. Un bon interrogatoire rétrograde et des investigations para-cliniques pourront mettre en évidence par la suite un traumatisme crânien, une malformation vasculaire ou encore un trouble de l'hémostase associé. En tout cas, la prise en charge rapide et adéquate doit être présente impérativement (corticoïdes, évacuation de l'hématome, hospitalisation en Unité de Soins Intensifs,...). [63]

Il existe bien sûr des complications indirectes liées notamment au traitement et que l'on va voir plus tard dans la partie réservée à l'attitude thérapeutique. Diagnostic différentiel.

VIII-Traitement

VIII-1- Moyens thérapeutiques

VIII-1-1- Corticoïdes

Il s'agit du traitement de première ligne car peu onéreux, disponible et de prise facile, ne demandant pas une préparation ou des précautions particulières. Son principe repose sur l'administration de dérivés synthétiques de la cortisone : prednisone, dexaméthasone ou méthylprednisolone.

Leur mode d'action concernant le PTI n'est pas tout à fait élucidé, ce qui paraît d'ailleurs à travers les résultats très variables obtenus. Ils agiraient en diminuant la phagocytose des plaquettes opsonisées, en augmentant la production médullaire de la lignée thrombocytaire et en diminuant le taux d'auto-anticorps anti-plaquettes. Parfois ils parviennent à diminuer la symptomatologie hémorragique même sans entraîner une augmentation significative du taux de plaquettes, grâce à notamment leur action sur la résistance capillaire.

Concernant le protocole, le traitement est habituellement administré à pleine dose (équivalent à 1mg/kg/j de prédnisone) pendant 3 semaines puis de commencer la dégression progressive jusqu'à arrêt. Les résultats sont généralement obtenus rapidement, 60% des patients montrant une augmentation significative du taux des plaquettes entre 7 et 20 jours après le début du traitement. Une réponse tardive est beaucoup plus rare. Cependant, maintenir une corticothérapie au long court, spécialement chez l'enfant, présente plus d'inconvénients et de danger que de bénéfices : une rechute est généralement observée dès l'arrêt du traitement (effet rebond) alors que le risque de diabète cortico-induit ou de retard de croissance est certain.. [64].

Ainsi, une corticothérapie à plus forte dose (4mg/kg/j) pendant une durée plus courte serait plus efficace et mieux tolérée. Bien évidemment, la présence de contre-indications prohibe l'usage de ces molécules (infection active, vaccination, hypersensibilité...) et le traitement adjuvant de la corticothérapie ainsi que les mesures hygiéno-diététiques doivent être toujours respectés, d'autant plus que la durée du traitement et la dose sont importantes. . [65]

Il est intéressant aussi de citer les recommandations de la Société d'Hémo-Immunologie Pédiatrique (SHIP) :

- Prédnisone à la dose de 4 mg/kg/jour pendant 4 jours ou 2mg/kg/jour pendant 7 jours ;
- Déxaméthasone à la dose de 10 mg/m²/jour en 2 prises pendant 4 jours consécutifs ;
- Méthylprédnisolone à la dose de 30 mg/kg/jour (maximum 1g/jour) pendant 2 à 3 jours administré par voie IV sur 30 à 60 minutes, sous surveillance de la tension artérielle.

VIII-1-2-Immunoglobulines Intraveineuses polyvalentes (Ig IV)

Il s'agit de l'injection intraveineuse d'Immunoglobulines polyvalentes Humaines (IgIV), comme la TEGELINE par exemple qui est le plus souvent utilisé au Maroc. Ce traitement onéreux est utilisé dans les situations d'urgences car il parvient à obtenir des résultats rapides.

Son mode d'action n'est pas encore clairement élucidé, mais il a été démontré que la rapidité de son effet est due à la diminution de la phagocytose des plaquettes par saturation ou modulation de la fonction des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines des macrophages spléniques. [66]

Le schéma habituel de son utilisation repose sur une posologie de 0,4g/kg/j pendant 5 jours mais un dosage plus lourd et plus bref peut se révéler plus rapidement efficace. En effet, pour une dose d'1 g/kg/j pendant 48 heures, 70 % des patients, selon une étude, ont pu augmenter leur chiffre de plaquettes au-dessus de 50.000/mm³ 1 à 2 jours après le début du traitement.

Cependant, les études ont montré que ce traitement n'assure en aucun cas une guérison complète, une rechute survenant en moyenne entre 2 et 4 semaines une fois la perfusion arrêtée, ce qui correspond à peu près au même effet rebond après corticothérapie. La différence donc entre les IgIV et un traitement basé sur les corticoïdes (bolus de méthylprednisolone puis relai par corticothérapie orale) réside principalement dans le taux de réponse et sa rapidité plus élevés pour les IgIV, mais la corticothérapie reste tout aussi protectrice des complications hémorragiques graves.

Malgré les essais thérapeutiques à visée curative (injections Ig Iv toutes les 3 à 4 semaines pendant 6 mois), une rémission complète par Ig Iv est statistiquement exceptionnelle et le coût de ce schéma thérapeutique reste particulièrement onéreux. Ce moyen de traitement est donc en règle réservé aux formes les plus sévères (PTI symptomatique résistant ou réfractaire) ou aux situations

d'urgence car cher et à effet transitoire, d'où l'intérêt d'utiliser un score hémorragique afin d'adapter au mieux l'approche thérapeutique des patients.. [67]

Pour ce qui est des effets indésirables et la tolérance clinique immédiate de la perfusion, une vitesse de perfusion pas trop rapide est en règle suffisante pour les éviter. Les rares effets indésirables notables pouvant apparaître sont une méningite aseptique ou encore une néphrotoxicité rénale réversible. Mais leur fréquence est étroitement lié au terrain (insuffisance rénale ou cardiaque, diabète, ...), ce qui les rend plus visible chez les adultes que les enfants en règle générale. Dans le cas où la tolérance n'est pas optimale, il convient de diminuer la posologie quotidienne et d'espacer les injections. Le risque de transmission d'agents infectieux est quant à lui quasi-nul.. [68]

VIII-1-3-Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus (anti-D)

Plus connu pour être le traitement préventif de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus foeto-maternelle, les Anti-D peuvent être utilisés dans le cadre du PTI chez les enfants Rh-Positif (Rh+) pour créer une diversion immunologique phagocytaire en déclenchant une hémolyse modérée pouvant déclencher une destruction préférentielle des hématies Rh+ par les macrophages splénique au lieu de celle des plaquettes opsonisées.[69,70]

L'intérêt de cette alternative réside dans son faible coût (presque 10 fois moins chère que les Ig IV) et ses résultats globalement satisfaisants : 50 % des patients ayant pris une dose de 25 à 50 μ g/kg ont vu leur taux de plaquettes augmenter, mais toutefois moins rapidement qu'avec les IgIV. Une posologie plus élevée pourrait se révéler aussi efficace et rapide que les IgIV. [69,71]

Cependant, ce traitement n'est pas à l'abri de complications graves et des accidents mortels d'hémolyse intra-vasculaire, aussi rares soient-ils, ont été décrits. Et même s'il s'agissait principalement de sujets âgés, il n'en demeure pas moins une menace rendant cette approche thérapeutique dangereuse et pas toujours privilégiée.

VIII-1-4-La splénectomie

Il s'agit du traitement considéré par la plupart des hématologues comme le « Gold Standart » et le seul traitement à but purement curatif visant guérison complète et définitive. Ceci s'explique par le rôle central de la rate dans la physiopathologie du PTI puisqu'il s'agit tout simplement non seulement d'un site important de production des auto-anticorps anti-plaquettes mais aussi du lieu principal de destruction des thrombocytes opsonisés. Cela explique la réussite

du traitement par splénectomie qui avoisine les 70% selon des études. La réponse peut être observée durant les heures suivant l'opération mais est habituellement obtenue dans les 2 semaines en postopératoire. [72,73]

Etant un traitement radical à point de non-retour et non dépourvu de complication, il serait bien sur souhaitable de pouvoir prédire son efficacité. La scintigraphie aux plaquettes autologues marquées à l'indium 111 permet plus ou moins d'effectuer cette tâche en analysant les lieux de destruction plaquettaire : une destruction exclusivement splénique induirait une efficacité plus importante de la splénectomie. Cependant, un effet favorable non négligeable a pu être observé chez 30 % à 40 % des malades chez qui la destruction des plaquettes est entièrement ou partiellement extra-splénique et certains auteurs ont même rapportés des résultats contradictoires par rapport à la scintigraphie, remettant en cause le pouvoir prédictif de cette dernière et son intérêt. Enfin, même en cas d'échec ou de rémission partielle, il a été prouvé que le patient pouvait s'avérer sensible aux traitements auxquels il était résistant auparavant (corticothérapie par exemple), diminuant encore plus donc l'intérêt de la scintigraphie à but prédictif. [74]

La splénectomie présente trois principales complications : hémorragique en per-opératoire, infectieuse et thrombotique en postopératoire.

La première est exceptionnelle, et même en la présence d'un taux très faible de plaquettes, la normalisation de ce dernier avant l'opération n'est pas indiquée, la mortalité liée directement à la splénectomie étant inférieure à 1% d'après certaines séries intéressant la laparotomie et la laparoscopie. Cette dernière quant à elle serait encore meilleure, avec un taux de complications plus faible, et permettant une hospitalisation plus brève. Cependant, il est préférable d'administrer durant les jours précédents la splénectomie un traitement par corticothérapie ou Ig IV chez les patients ayant montré auparavant une bonne réponse à ces thérapeutiques, dans le but d'optimiser les taux de plaquettes pour diminuer la probabilité d'hémorragie. Actuellement, certaines équipes vont même jusqu'à emboliser l'artère splénique ou à irradier la rate en pré-opératoire chez des patients à haut risque hémorragique.

Des études supplémentaires doivent prouver l'intérêt de cette pratique. Concernant le risque infectieux, considéré comme la principale crainte de la splénectomie vu le rôle immunologique important de la rate, de nombreuses mesures doivent être prises avant et après l'opération. La splénectomie est même déconseillée avant l'âge de cinq ans pour respecter le calendrier de vaccination le plus possible. En tout cas, en pédiatrie, la vaccination contre l'*Haemophilus Influenzae*, le méningocoque (*streptococcus pneumoniae*) et le pneumocoque

(*Streptococcus pneumoniae*) est obligatoire et systématique pendant les 2 semaines précédant la splénectomie. En postopératoire, un traitement par pénicilline V (Oracilline®) doit être suivi pendant au moins cinq ans chez l'enfant. La durée de l'antibio-prophylaxie n'est pas clairement déterminée, et certains vont jusqu'à la maintenir à vie. A cette antibio-prophylaxie doit s'ajouter la vaccination avec des rappels à vie afin de diminuer efficacement les infections à germes encapsulés. Les vaccins contre la fièvre typhoïde ou la grippe saisonnière peuvent être prescrits aussi mais ne sont pas systématiques.

Concernant les résultats, environ 70% des patients obtiennent une rémission complète dans les jours voire semaines suivant la splénectomie. Parmi ceux-là, certains (15% selon certaines études) vont faire l'objet d'une rechute quelques mois voire années plus tard. Ceci peut s'expliquer par la présence d'une ou de plusieurs rates surnuméraires passées inaperçues durant l'intervention, et qui se sont hyperplasiées avec le temps. La confirmation de cette possibilité est facile : une scintigraphie ou une tomographie axiale assistée par ordinateur mettent en évidence la rate, tandis que l'observation de corps de Jolly sur frottis sanguin fait suspecter son existence. [74]

Enfin, la dernière complication à redouter est le risque thrombotique, dont le mécanisme présumé peut-être en rapport soit avec une thrombocytose réactionnelle post-splénectomie transitoire (quelques semaines à quelques mois), soit par la présence accrue de microparticules pro-thrombotiques en l'absence du filtre du sang qu'est la rate. Cependant, vu que les accidents thrombotiques sont la plupart du temps multifactoriels et que leurs étiologies peuvent varier, il est difficile d'incriminer directement la splénectomie.

En résumé, la splénectomie reste le traitement le plus efficace et radical du PTI, compte tenu des résultats satisfaisants obtenus dans l'ensemble. Cependant, la probabilité de survenue de complications et la possibilité non négligeable d'observer une rechute font qu'une bonne réflexion et étude du rapport avantages/inconvénients et de la prédiction de réussite sont nécessaires, surtout quand le patient est asymptomatique sous abstention thérapeutique ou sous corticothérapie et qu'il mène une vie normale. Il convient donc de bien discuter avec l'enfant et ses parents de la splénectomie et de ses implications, d'essayer de réserver ce traitement aux patients symptomatiques réfractaires ou résistants et de bien éduquer le patient ou ses parents quant aux mesures préventives des complications infectieuses ultérieures.

VIII-1-5- Danazol

C'est un stéroïde synthétique à faible pouvoir androgénique. Il est principalement utilisé en traitement de seconde ligne pour les patients ayant un PTI chronique réfractaire. Il a permis de montrer des résultats assez satisfaisants chez les adultes, cependant il ne semble pas présenter de réels avantages par rapport aux autres thérapeutiques chez l'enfant en temps que traitement de première intention. De plus, le Danazol n'est pas dépourvu d'effets secondaires : virilisation, risque de thrombose et toxicité hépatique en sont les principaux. Ceci remet en cause encore plus sa place dans la stratégie thérapeutique du PTI chez l'enfant, des études plus approfondies devant montrer un peu plus l'intérêt de son utilisation en première ligne. Mais il n'en demeure pas moins une solution temporaire chez les patients réfractaires aux traitements de première ligne en attendant la splénectomie, ce qui justifie son choix en deuxième ligne. En revanche, certaines études ont montré son efficacité limitée après patient réfractaire à la splénectomie.[75]

VIII-1-6-Dapsone

Ce sulfamide anti lépreux agirait au cours du PTI de la même manière que les Anti-D : en créant une hémolyse modérée en guise de diversion phagocytaire occupant les macrophages spléniques au lieu de détruire les plaquettes opsonisées. Le délai d'action est habituellement de 2 à 3 semaines, ce qui l'empêche d'être lui aussi un traitement d'urgence. Mais tout comme le Danazol, elle peut s'avérer être une solution temporaire après échec du traitement de première ligne dans l'attente d'une éventuelle splénectomie. Si cette dernière n'aboutit pas à de bons résultats, la Dapsone s'avère être peu efficace après, tout comme la Danazol. Et tout comme ce dernier, la Dapsone ou DISULONE® présente beaucoup de contre indications et d'effets secondaires non négligeables. Il est formellement contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD et d'intolérance connue aux sulfones. Le patient doit être avisé du risque d'allergie à cette famille médicamenteuse, chose pouvant survenir en début de traitement. Sa prise doit être immédiatement arrêtée en d'apparition de fièvre, prurit, rash cutané ou sensation de malaise anormal.

Une surveillance biologique doit être maintenue en parallèle avec le traitement pour détecter toute apparition d'hémolyse ou de cytolyse hépatique importantes (transaminases). La Dapsone contenant du fer, le contrôle de la ferritinémie doit lui aussi être envisagé régulièrement. [75]

En général, la Dapsone constitue une option thérapeutique de deuxième ligne intéressante et peu coûteuse, mais son efficacité limitée, son effet retardé et le taux important de rechute à l'arrêt du traitement l'empêche d'être envisagée dans les situations urgentes ou en première intention.[75,76]

VIII-1-7-Les immunosuppresseurs

Leur mode d'action est simple : provoque une immunodépression délibérée et diminue la production d'anticorps circulants, et ce de façon non sélective. Le traitement par immunosuppresseurs s'avère efficace chez près de 50 % des malades selon une étude, mais n'assure qu'une rémission temporaire pendant la prise du traitement, une rechute étant presque certaine à l'arrêt de ce dernier. La principale molécule ayant montré des résultats prometteurs est l'azathioprine (Imurel®). Elle montre une réponse positive dans plus de 50 % des cas mais seulement après plusieurs mois de traitement. Une rémission persistante peut être espérée mais seulement après plusieurs mois de traitement continu (plus de 12 mois). Les autres molécules pouvant être utilisées sont principalement le cyclophosphamide et la ciclosporine.[77,78]

Cependant, les immunosuppresseurs présentent aussi des effets indésirables très dangereux : oncogénicité, risque infectieux important, toxicités rénale, vésicales... De plus, leur prix, leur délai d'efficacité et la fréquence de rechute à l'arrêt du traitement les empêchent de prendre une place importante dans la stratégie thérapeutique du PTI, en particulier chez l'enfant.

VIII-1-8-Les transfusions plaquettaires

D'aucun intérêt curatif, leur emploi n'est justifié qu'en cas de mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Dans ce cas, les transfusions doivent être associées à une corticothérapie IV et à une perfusion d'IgIV pour arrêter l'hémorragie. En dehors du cadre d'urgence la destruction périphérique des plaquettes transfusées est rapide et inévitable.

VIII-1-9-Les nouvelles thérapeutiques prometteuses

Devant l'énigme thérapeutique présentée par le PTI et l'absence de traitement curatif efficace à 100 %, de nombreuses recherches et études visent de nos jours à remédier à ce problème.

Ainsi, deux nouvelles perspectives de traitement paraissent très prometteuses : **les anticorps anti-CD20** et **les agonistes de la Thrombopoïétine (TPO)**.

VIII-1-9-1-Anticorps Anti-CD20

De son nom commercial Mabthera®, le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. La CD20 est une molécule de surface exprimée sur les lymphocytes B mature uniquement, et absente de la surface des lymphocytes B mémoires. C'est pour cela que le rituximab n'entraîne pas de risque infectieux grave, vu qu'il épargne le pool des Ly B mémoires. Il provoque par contre une importante diminution des Ly B matures circulants.

Le rituximab a fait l'objet de plusieurs études, aussi bien chez des patients réfractaires à la splénectomie que chez des personnes candidates à cette dernière. Une étude française sur 60 malades chez qui la splénectomie est envisagée mais pas encore effectuée a montré un chiffre prometteur de 40 % de réponses positives prolongées sans qu'aucun effet indésirable grave ne se développe. Une autre étude en Italie portée sur plus de 100 patients a montré un taux élevés de rémission après 24 mois de traitement.

C'est donc devant ces résultats satisfaisants et la bonne tolérance du rituximab que ce dernier prend une place de plus en plus importante dans le traitement du PTI, que ce soit en première ligne ou après échec ou contre-indication à la splénectomie.

Le schéma thérapeutique posologique habituellement utilisé au cours des des essais conduits jusqu'ici reposait sur une dose de 375 mg/m² à raison de quatre injections. Cette dose n'a pas de base rationnelle ou clinique et il n'est pas à exclure que des posologies plus faibles puissent être efficace pour le PTI. Certaines études ont confirmé cela grâce à l'obtention de résultats positifs avec des doses six fois plus faibles.

Pour ce qui est des effets indésirables, cet aspect représente un des points fort du rituximab.[79,80]

En effet, contrairement aux immunosuppresseurs, le risque infectieux est relativement faible, la fonction des lymphocytes T étant entre autres préservées. Des effets secondaires légers à type de fièvre, urticaire et frissons se voient chez 50% des patients après la première injection mais s'estompent à la poursuite du traitement sur le long terme. D'autres complications graves ont été décrites dans les autres indications du rituximab (perforation intestinale en cas de lymphome digestif par exemple), mais jamais au cours du traitement du PTI. Mais des études ultérieures prospectives n'en demeurent pas moins nécessaires afin de bien étudier la sécurité du rituximab.

En tout cas, les anticorps anti-CD20 fait partie thérapies pouvant donner réellement l'espoir d'une rémission complète du PTI sans occasionner de graves effets indésirables. D'où l'intérêt de notre étude afin d'évaluer leur place dans le traitement du PTI chez l'enfant au sein du CHOP.

VIII-1-9-2-Les agonistes de la TPO

Nous avons vu un peu plus haut lors de l'étude de la physiopathologie du PTI qu'il existait une production médullaire inadaptée en plus de la destruction périphérique des plaquettes. Ceci a donc conduit les laboratoires à bien explorer cette voie de la production médullaire dans le cadre du PTI. Nous avons aussi vu que cette production dépend de la thrombopoïétine, un facteur de croissance produit principalement au niveau du foie, qui se fixe sur le récepteur MPL à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes.

Dans les premiers essais pharmaceutiques, les laboratoires ont fait face à un échec important : l'utilisation de molécules recombinantes mimant l'action de la TPO ont provoqué chez des sujets sains des thrombopénies sévères causées par l'apparition d'anticorps anti-TPO résultants d'une immunisation croisée entre les molécules recombinantes et la TPO endogène. Le développement de « petites molécules » non peptidiques sans homologie de séquence avec la TPO endogène naturelle et agissant comme des agonistes du récepteur de cette dernière a permis de résoudre ce problème.

Deux molécules ont vu ainsi le jour : le romiplostim (Nplate® Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA) et l'eltrombopag (Revolade®, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA). Les deux sont commercialisées et ont obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe.

Le romiplostim est une molécule liant quatre copies identiques d'un même peptide à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine (IgG1). Il agit en se liant à la portion extramembranaire du récepteur MPL, entraînant une prolifération, une différenciation et donc une survie de la lignée mégacaryocytaire grâce à une cascade de phosphorylation empruntant la voie Jak/Stat.[81]

D'après de nombreuses études chez l'adulte, il a été convenu de l'administrer par injection hebdomadaire sous-cutanée avec une dose initiale de 1 µg/kg puis en augmentant cette posologie progressivement à raison de 1 µg/kg par semaine jusqu'à obtenir une numération plaquettaire minimale de 50.000/mm³ sans toutefois dépasser la dose maximale de 10 µg/kg chez l'adulte.

Le contrôle de la numération est hebdomadaire jusqu'à stabilisation pendant 4 semaines, puis un relai mensuel sera entretenu.

L'eltrombopag est quant à lui une molécule à principe similaire mais à mécanisme légèrement différent. Il s'agit d'une petite molécule non peptidique agissant au niveau de la portion transmembranaire du récepteur MPL et non pas dans sa partie extra-membranaire comme le romiplastim.

L'eltrombopag est pris par voie orale à distance des repas. Des études ont révélé qu'une dose entre 50 et 75 mg par jour est suffisante à donner des résultats positifs chez des sujets dont l'objectif était d'atteindre un chiffre plaquettaire supérieur à 50.000/mm³.

Concernant leur efficacité, des études ont pu montrer une efficacité globale à court terme située entre 70 et 80 % et de 50 % de réponses positives durables, et ce en se basant sur des critères assez stricts. Une étude sur la tolérance et l'efficacité du romiplostim chez des patients avec moins de 50.000 plaquettes/mm³ a trouvé une réponse positive chez 85% des patients, avec un taux normal (plus de 150.000/mm³) chez 79% des patients. La moitié des patients sous corticoïdes ont pu stopper ce traitement et 25% ont pu diminuer la posologie de corticothérapie de 50%.

Pour la tolérance, une étude concernant l'eltrombopag a montré que la fréquence des effets indésirables n'est pas importante par rapport au placebo. Une autre étude sur la tolérance du romiplostim trouve que moins 10% des patients ont montré des effets indésirables légers, mais qu'aucune présence d'anticorps anti-TPO ou anti-romiplostim n'a été mise en évidence chez un patient.

Pour les deux médicaments, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des céphalées, arthralgies, douleur au point d'injection, rhinite et asthénie.

Cependant, malgré leur potentiel thérapeutique, les agonistes de la TPO présentent de nombreux inconvénients et zones d'ombre : risque de myélofibrose, éventuel effet oncogène (leucémie), leur prix exorbitant ou encore la rechute du taux de plaquettes très fréquente seulement 10 jours après l'arrêt du traitement. Tous ces éléments font que son utilisation doit être, pour l'instant en tout cas en attendant plus de résultats et d'études, très prudente : respecter une posologie minimale efficace, respecter les indications surtout chez l'enfant et limiter son

utilisation en cas d'un PTI réfractaire à la splénectomie ou de contre-indications à celle-ci pour obtenir un taux de plaquettes suffisant mettant à l'abri des hémorragies graves du patient.

Toutefois, les agonistes de la TPO ont pu dans de rares cas produire une rémission durable du PTI grâce à l'augmentation de la population des Lymphocytes T régulateurs, ce qui laisse beaucoup d'espoir en ce traitement si cette voie est explorée un peu plus.

VIII-2-Stratégies, indications et protocoles thérapeutiques

La stratégie thérapeutique du PTI est assez complexe et varie beaucoup selon le tableau clinique, la volonté du patient et la réponse aux différents traitements. En effet, il s'agit d'une hémopathie bénigne qui peut être asymptomatique même à de faible taux de plaquettes, ce qui laisse des doutes quant à la nécessité d'un traitement dans toutes les situations. Cependant, certaines recommandations pour les indications thérapeutiques fixent certaines bases.

VIII-2-1-L'abstention thérapeutique

En général, à l'apparition d'un PTI considéré dès lors comme aigu, un taux de plaquettes supérieur à 30.000/mm³ et asymptomatique pourrait indiquer une **simple abstention thérapeutique**, une guérison spontanée pouvant survenir dans les semaines suivantes. Ce seuil peut être revu à la hausse en cas de comorbidités, de nécessité d'acte chirurgical ou de prise médicamenteuse agissant sur l'hémostase.

L'abstention thérapeutique peut être aussi indiquée dans le cas des PTI chroniques asymptomatiques avec faible risque hémorragique si la volonté du patient en est ainsi, parfois même avec des taux de plaquettes très faibles allant jusqu'à moins de 10.000/mm³ du moment que le patient est asymptomatique.

VIII-2-2-Indications de traitement d'un PTI

Tout PTI chez l'enfant avec une des conditions suivantes doit imposer un traitement :

- _ Taux de plaquettes inférieur à 30.000/mm³ avec risque hémorragique ;
- _ Risque hémorragique évident ou situation d'urgence (bulles hémorragiques, hémorragie viscérale, ...)
- _ Avant un acte chirurgical ou soins dentaires ;
- _ Patient symptomatique avec saignement non grave mais continu.

VIII-2-3-Traitement de première ligne et en cas d'urgence

Il s'agit principalement de la corticothérapie en premier lieu et les IgIV en cas de gravité. Une combinaison entre les deux est possible en cas de besoin.

Chez l'enfant, le schéma habituel de traitement se fera entre trois options :

- Prédnisone à la dose de 1 mg voire 1,5mg/kg par jour pendant trois semaines à deuxmois maximum ;
- Bolus de méthylprednisolone 15 mg/kg par jour (j1 ± j2 et j3) puis prednisone 1 mg/kgpar jour pendant trois semaines lorsque les saignements sont plus importants ;
- Immunoglobulines polyvalentes par voie veineuse (IgIV) à la dose de 1 g/kg par jour (j1 ± j3) (en se basant sur les symptômes hémorragiques) avec ensuite un relais par la prédnisone 1 mg/kg par jour pendant trois semaines.

La dexaméthasone peut elle aussi être utilisée mais n'a pas prouvé son efficacité par rapport à la prédnisone. Il convient bien sûr de ne pas utiliser la corticothérapie chez un patient connu cortico-résistant. L'anti-D peut être lui aussi utilisé mais non dénué de risques. Le choix de entre ces trois stratégies se fera sur la base de gravité du tableau clinique hémorragique, le terrain et l'évaluation du clinicien de l'évolution après trois jours de traitement.

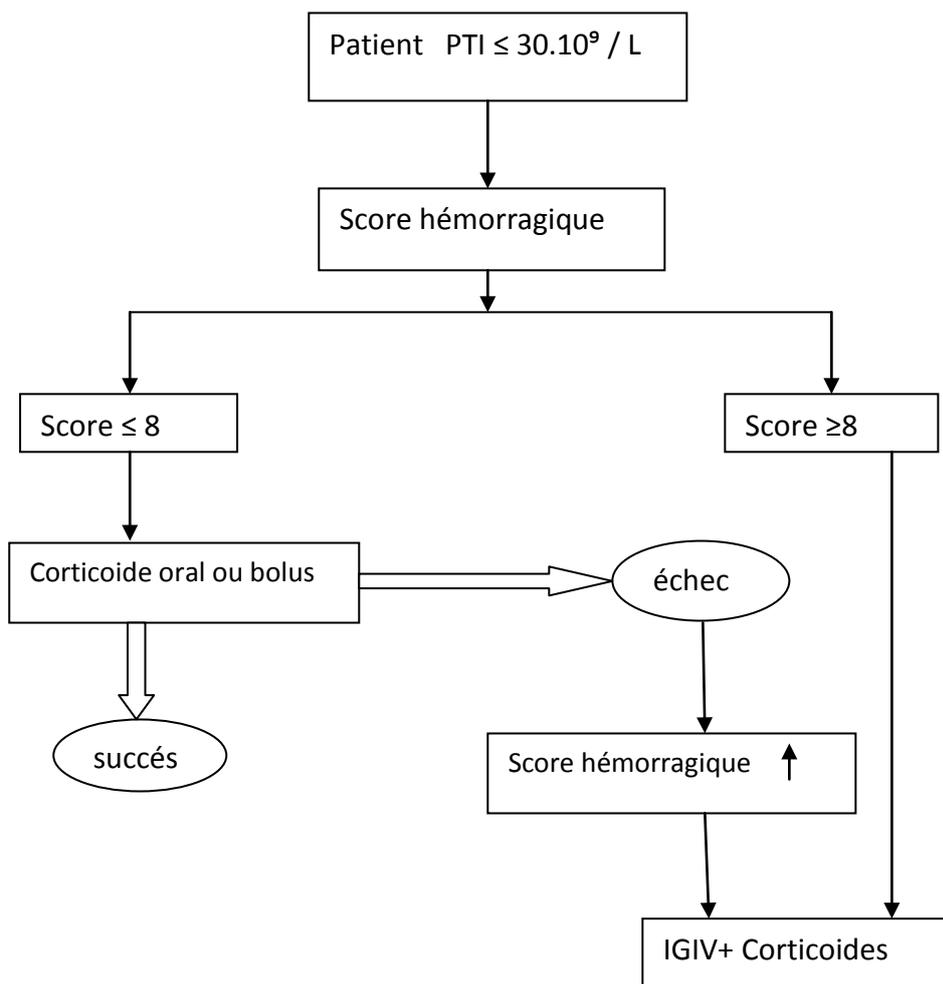


Figure 15 :Stratégie de traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) en fonction du score hémorragique

* **Echec** : absence d'amélioration ou aggravation du score hémorragique.

VIII-2-4-Traitement de seconde ligne ou de fond

Le but du traitement de seconde ligne est d'assurer un taux de plaquettes mettant le patient à l'abri des accidents hémorragiques graves en dehors des situations d'urgence : taux supérieur à 30.000/mm³. La corticothérapie en cas de sensibilité à cette dernière est un bon moyen thérapeutique de fond mais son utilisation à long terme n'est pas conseillée à cause de ses nombreux effets secondaires, encore plus chez l'enfant (retard de croissance notamment).[82]

Le principal traitement qui peut être envisagé est la splénectomie, seul thérapie à but curatif objectivement établi. Cependant, elle ne doit être envisagée qu'après au moins 12 mois d'évolution car une guérison spontanée peut être espérée. Il convient aussi d'attendre l'âge de 5 ans avant de l'effectuer afin de minorer le risque infectieux. En attente d'une splénectomie ou en cas de contre-indications à celle-ci, un traitement à base de Danazol ou Dapsone peut être suivi.

VIII-2-5.Echec des traitements de seconde ligne et place des nouvelles thérapies

En cas de PTI chronique réfractaire à la splénectomie particulièrement, il n'est pas sans intérêt de retenter les thérapies qui ont échoué auparavant, pouvant devenir efficace après splénectomie. Il s'agit des corticoïdes principalement et du Danazol. Cependant, il ne faut pas ré-administrer la Disulone vu que son action repose sur la rate. C'est à ce stade aussi que les immunosuppresseurs peuvent être prescrits, mais comme nous l'avons vu un peu plus haut, leur coût et inconvénients non négligeables restent particulièrement contraignants.

A ce niveau, les nouvelles thérapies à base d'agonistes de la TPO et d'anti-CD20 selon les posologies recommandées (voire « Les nouvelles thérapeutiques prometteuses » prennent tout leur intérêt compte tenu de l'efficacité dont ils ont fait preuve. L'existence de ces derniers a remis en cause l'indication des immunosuppresseurs et même celle de la splénectomie parfois. Il n'est pas surprenant de voir de nos jours de plus en plus de praticiens en France les proposer parfois en première ligne durant les 12 premiers mois d'évolution du PTI.[82]

VIII-3-Suivi

Le suivi de l'efficacité et la tolérance du traitement se fera bien sûr sur la base de l'évolution biologique et clinique du patient. Une numération plaquettaire doit être effectuée quotidiennement voir plusieurs fois par jour en cas d'urgence, et de façon plus espacée en cas de traitement de fond : hebdomadaire voire mensuelle.

La tolérance doit être elle aussi étroitement surveillée, à base de paramètres biologiques et cliniques selon le moyen thérapeutique utilisé.

Maintenant que nous avons fait une revue bibliographique de la plaquette et du PTI, nous pouvons utiliser les données et résultats pour mener notre étude concernant les patients atteints du PTI au sein du CHOP.

CHAPITRE II :

Etude pratique *Patients et méthodes*

I-typed'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui concerne une série de 36 patients admis pour PTI, hospitalisés au service de pédiatrie A de l'hôpital Mère-Enfant du centre hospitalier universitaire, et ceci depuis le 1er janvier 2017 jusqu'au 31 décembre 2020.

II-Critères d'inclusion

Notre population est constituée de tous les patients hospitalisés au service de pédiatrie A pour purpuras thrombotiques idiopathiques, Retenu sur:

- Syndrome hémorragique : échy-moses, taches purpuriques, pétéchies, gingivorragies, épistaxis.
- Thrombopénies

III-Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude les patients âgés plus de 15 ans.

IV- Recueil de données

Nous avons adopté pour l'ensemble de nos patients une fiche d'exploitation standardisée " Fiche de recueil des données ", qui a permis l'étude des paramètres suivants : épidémiologique, clinique, para-clinique.

-Recueil des données

Identité des malades	Antécédants	Symptomatologie de découverte de la maladie
----------------------	-------------	---

N°	SEX E	AGE	PERSONNELS	FAMILIAUX	DATE	SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE	DUREE DES SYMPTOMES	TAUX DE PLAQUETTE
1	Xx	9mois	Infection Or	RAS	19/01/2017	Pas de syndrome hémorragique, SPLG+HPMG	2 Mois	12000 VPM :
2	Xx	2ans	RAS	RAS	06/02/2017	Syndrome Hémorragique :Pétéchie+ gingivorragie	Une semaine	22000 VPM :
3	Xy	5ans	RAS	RAS	15/03/2017	Syndrome Hémorragique : taches purpuriques	Un an (rechute)	18000 VPM :
4	Xx	10ans	RAS	RAS	21/05/2017	Syndrome Hémorragique : échymose+ pétéchie	2 semaines	50000 VPM :
5	Xy	2ans	Anémie hémolytique auto-immune sous corticothérapie	RAS	08/06/2017	Syndrome Hémorragique : échymose	Un mois	37000 VPM :
6	Xx	5ans	RAS	RAS	07/02/2018	Syndrome Hémorragique : épistaxis		100000 VPM :
7	Xx	5ans	RAS	RAS	19/02/2018	Syndrome Hémorragique: échymose	Un an	13000 VPM :
8	Xx	3ans	RAS	Père : diabétique	11/04/2018	Syndrome Hémorragique: pétéchie	Quelques jours	19000 VPM :
9	Xx	1an et demi	RAS	RAS	18/04/2018	Syndrome Hémorragique : taches purpuriques+ échymose	9mois	1000 VPM :
10	Xy	4ans	Sous corticothérapie	RAS	18/06/2018	Syndrome Hémorragique : pétéchie+ échymose	Une semaine	22000 VPM

11	Xy	1an	Méningite	Père : IRC	29/07/2018	Syndrome Hémorragique : écchymose	Le meme jour	7000 VPM :
12	Xx	4ans	RAS	RAS	21/01/2019	Syndrome Hémorragique : pétéchie	1 mois	127000 VPM :
13	Xx	6ans	RAS	RAS	27/01/2019 10/02/2019	Syndrome Hémorragique : écchymose+ épistaxis	2semaines	5000 VPM :
14	Xy	8ans	RAS	RAS	24/04/2019	Syndrome Hémorragique : écchymose	6jours	10000 VPM
15	Xx	12ans	RAS	RAS	14/05/2019	Syndrome Hémorragique : pétéchie	3jours	2000 VPM :
16	Xx	1an et demi	RAS	RAS	02/06/2019	Syndrome Hémorragique : taches purpuriques	1 semaine	12000 VPM :
17	Xx	4ans	Sous précortyl 5mg/4 cp/j	RAS	08/07/2019	Syndrome Hémorragique : gingivorragie	Qelques jours	25000 VPM :
18	Xy	2ans	RAS	RAS	14/07/2019	Syndrome Hémorragique : pétéchie	4 jours	18000 VPM
19	Xx	1an	RAS	RAS	27/07/2019	Syndrome Hémorragique : écchymose+ épistaxis	Quelques jours	20000 VPM :
20	Xy	8ans	RAS	RAS	13/08/2019	Syndrome Hémorragique : pétéchie+ gingivorragie	2semaines	21000 VPM :
21	Xx	7ans	RAS	RAS	27/08/2019	Syndrome Hémorragique : écchymose	Quelques jours	18000 VPM
22	Xx	4ans	RAS	RAS	16/12/2019	Syndrome Hémorragique : épistaxis+pétéchie	Une semaine	11000 VPM :
23	Xx	5ans	RAS	RAS	20/01/2020	Syndrome Hémorragique : pétéchie+ écchymose	Une semaine	32000 VPM:13.6
24	Xx	5ans	RAS	RAS	21/01/2020	Syndrome Hémorragique : pétéchie +écchymose+ épistaxis	Une semaine	1000 VPM:12.1

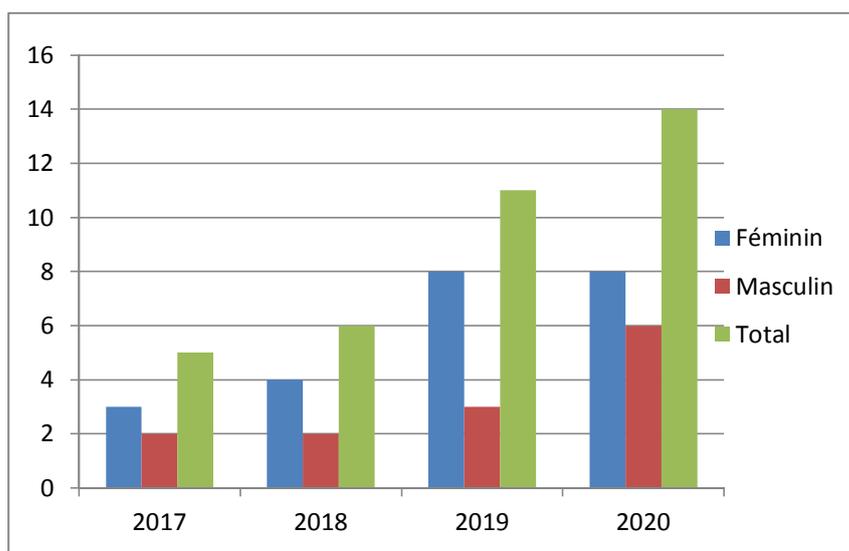
25	Xy	8ans	Traumatisme	RAS	28/01/2020	Syndrome Hémorragique : écchymose	Quelques jours	19000 VPM:12.9
26	Xy	2ans et demi	RAS	RAS	05/02/2020	Syndrome Hémorragique : écchymose	8 jours	42000 VPM :
27	Xx	3ans et demi	RAS	RAS	17/02/2020	Syndrome Hémorragique : taches purpuriques+ écchymose+ pétéchie+bulles hémorragiques bucales	Quelques jours	13000 VPM
28	Xy	2ans	RAS	RAS	05/03/2020	Syndrome Hémorragique : bulles hémorragiques+ écchymose+ hémorragie conjonctivale	3jours	20000 VPM :
29	Xx	3ans	RAS	RAS	09/03/2020	Syndrome Hémorragique : pétéchie	Quelques jours	12000 VPM :
30	Xy	6ans et demi	RAS	Consanguinité	13/03/2020	Syndrome Hémorragique : écchymose	Une semaine	6000 VPM :
31	Xx	9ans	Angine à répétition	RAS	31/05/2020	Syndrome Hémorragique : gingivorragie+ écchymose	Quelques jours	8000 VPM :
32	Xx	2ans et demi	Infection ORL	RAS	24/06/2020	Syndrome Hémorragique: pétéchie	10 jours	21000 VPM :
33	Xx	7ans	RAS	Mère : diabétique	14/09/2020	Syndrome Hémorragique : écchymose	Quelques jours	10000 VPM :
34	Xy	4ans et demi	Infection urinaire à répétition	RAS	04/10/2020	Syndrome Hémorragique : pétéchie	Quelques jours	12000 VPM :
35	Xx	6ans	RAS	RAS	12/11/2020	Syndrome Hémorragique : ecchymose	Une semaine	4500 VPM :
36	Xy	12ans	RAS	Consanguinité	25/12/2020	Syndrome Hémorragique : taches purpuriques+ écchymose	Quelques jours	7000 VPM :

Tableau 5 :Les patients concernés de notre étude.

-Résultats

1-Nombre de cas en fonction de l'année et du sexe:

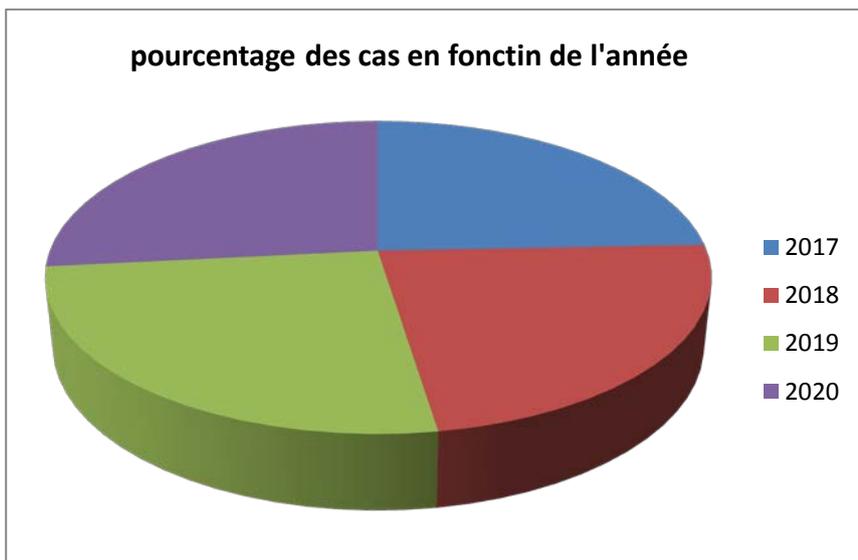
année \ sexe	2017	2018	2019	2020	Total
Féminin	3	4	8	8	23
Masculin	2	2	3	6	13
Total	5	6	11	14	36



Dans notre série, on note une augmentation des en fonction des années

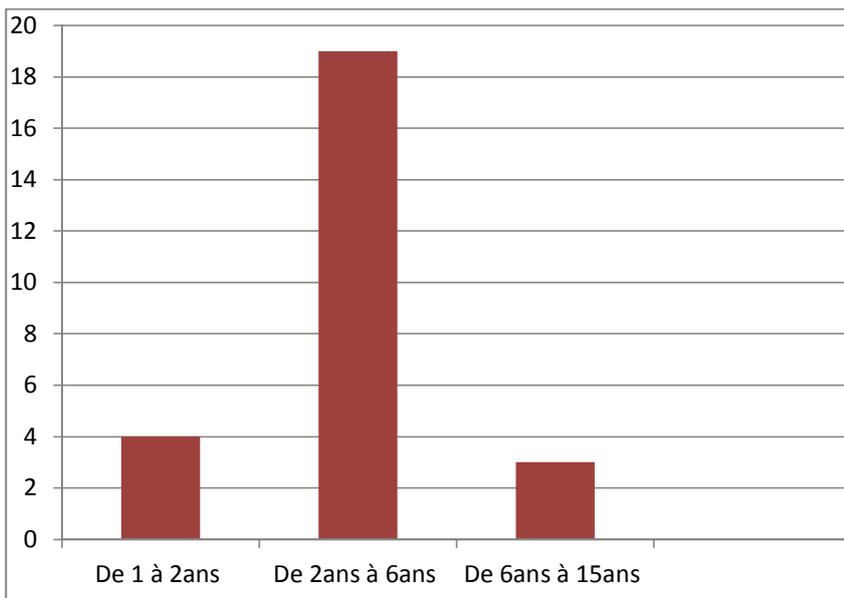
2-Incidence de cas en fonction de l'année :

	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Nombre de cas	5	6	11	14	36
Nombre d'hospitalisation	160	152	170	175	657
Pourcentage	24,35%	23,14%	25,8%	26,6%	100



3-Nombre de cas en fonction de l'âge:

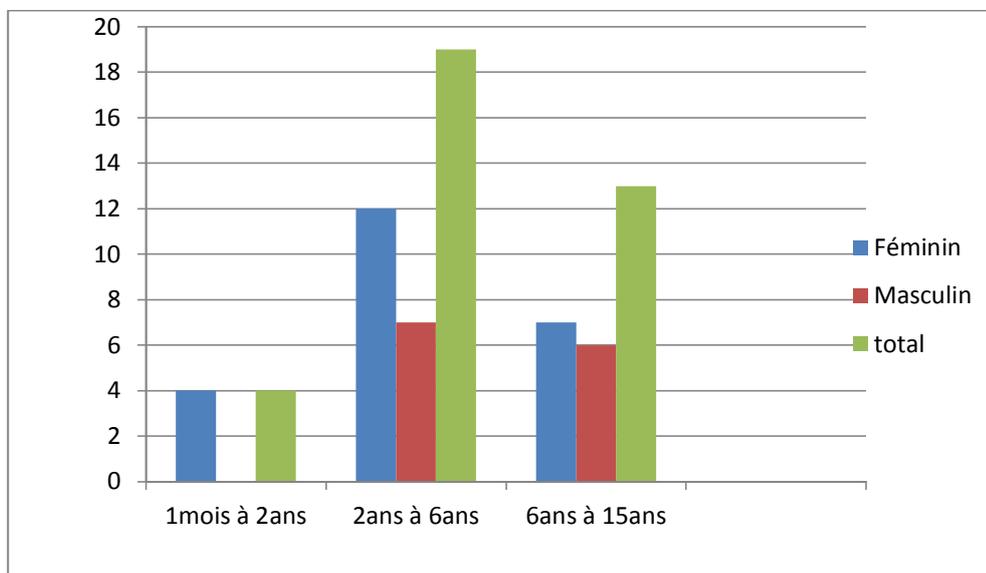
Age	1mois à 2 ans	2ans à 6 ans	6 ans à 15ans
Nombre	4	19	13



Dans notre série, on note une prédominance d'âge entre 2 ans et 6ans

4-Répartition de l'âge en fonction du sexe :

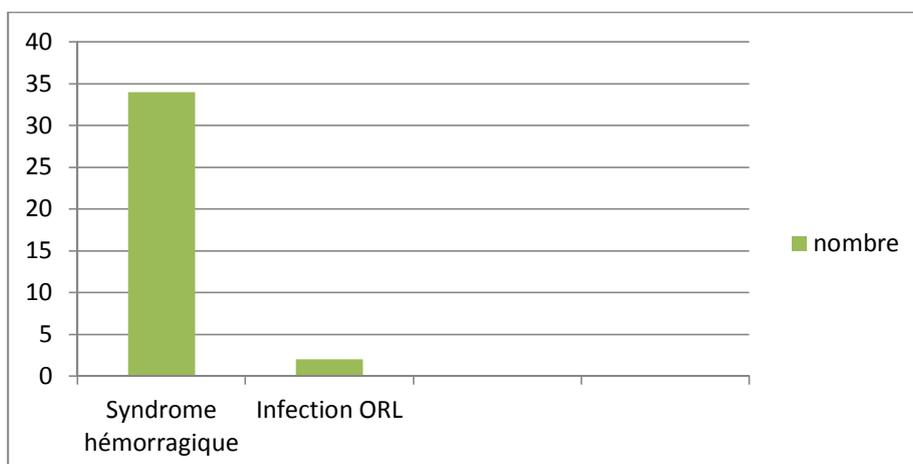
Age	1 mois à 2 ans	2ans à 6 ans	6 ans à 15ans
Féminin	4	12	7
Masculin	0	7	6
Total	4	19	13



Dans notre série, on note 0 garçons et 4 filles dans la tranche des nourrissons ; 19 filles et 13 garçons dans la tranche des enfants.

5-Répartition en fonction de motif de consultation

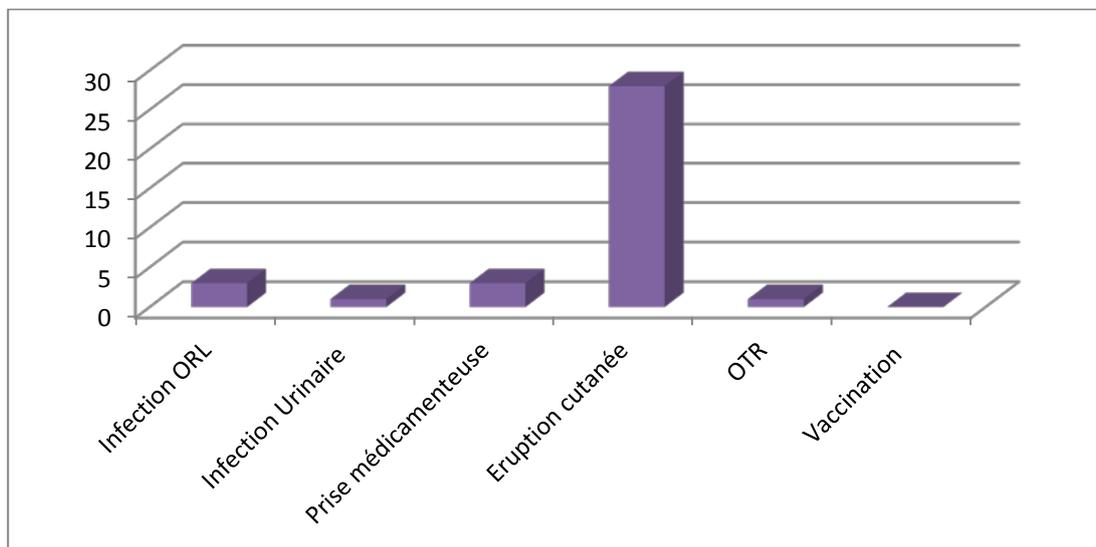
Motif	Syndrome hémorragique	Infection ORL
Nombre	34	2



Le motif de consultation le plus fréquent est le syndrome hémorragique en particulier l'hémorragie cutanée.

6-Répartition en fonction des facteurs déclenchants

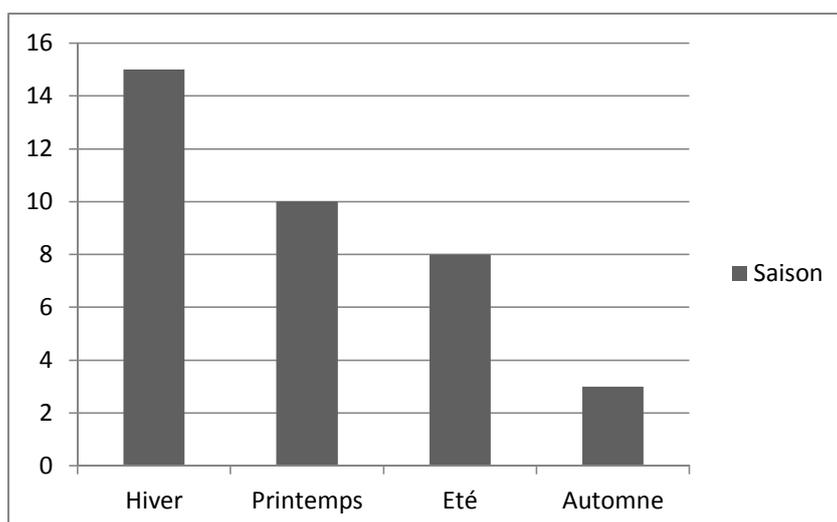
Facteur	Infection ORL	Prise médicamenteuse	Infection urinaire	Eruption cutanée	OTR	Vaccination
Nombre	3	3	1	28	1	0



Cinq types de facteurs déclenchant ont été distingués au cours de notre étude et dont l'éruption cutanée reste la première à énumérer .

7-Répartition en fonction de saison de survenue

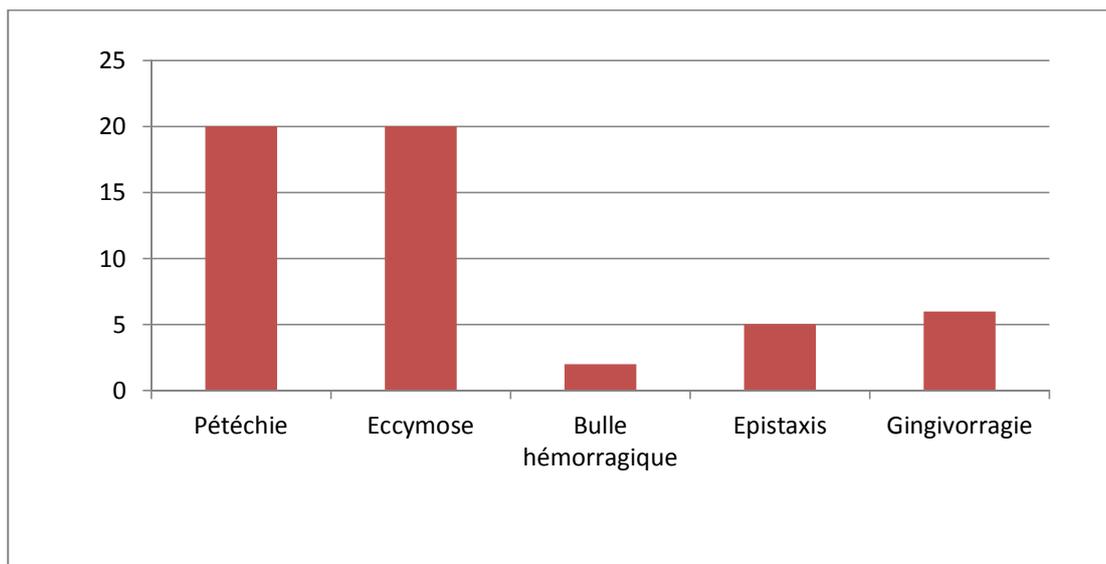
Saison	Hiver	Printemps	Eté	Automne
Nombre	15	10	8	3



L'étude de la répartition selon les saisons nous a permis de remarquer une prédominance en hiver et en printemps.

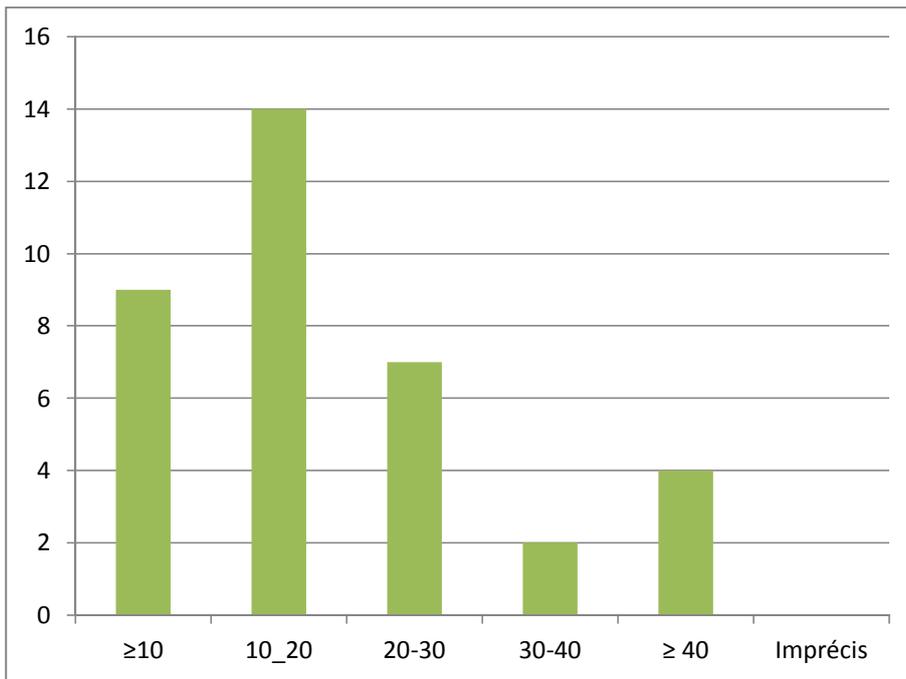
8-Répartition en fonction du type de syndrome hémorragique

Type	Pétéchie	écchymose	épistaxis	Bulle hémorragique	gingivorragie
Nombre	20	20	5	2	6



9-Répartition en fonction du taux de plaquette

Plaquettes (mille)	≤10	10-20	20-30	30-40	≥40	Imprécis
Nombre	9	14	7	2	4	0



CHAPITRE III :

Discussion

I- Aspects épidémiologiques

Le purpura thrombopénique idiopathique encore appelé purpura thrombopénique auto immun, est une maladie caractérisée par une destruction plaquettaire excessive d'origine immunologique, guérissant le plus souvent spontanément, et il reste la cause la plus fréquente des thrombopénies acquises chez l'enfant [1 ,2].

Dans notre série le PIT a représenté 4,86% d'hospitalisation Dans la série de BIAZ [3]

Dans la série de BELBACHIR [4], Le P.T.I a représenté 8,10 % des affections hématologiques et 0.33 % de toutes tes admissions en pédiatrie.

1-Age :

Dans notre série l'âge de prédilection a été de 2ans à 6 ans.

Dans une étude faite dans les pays nordiques [5], l'âge médian des patients est de 4 ans, avec environ 80 % des cas qui ont été moins de 8 ans. Une autre étude a été réalisée à CHANDIGARH [6], à montré que les patients ont un âge compris entre 2 ans et 13 ans avec un âge médian de 7 ans.

Dans la littérature, l'âge des enfants atteints de PTI est souvent compris entre 2 ans et 10 ans [7]. Dans d'autres séries marocaines les résultats sont proches des nôtres (voir tableau).

	Notre série	Belkheiri (8) 67cas	Biaz (3) 18cas	Lahlou(9) 15cas	Boutayeb(10) 32cas	Belbachir(4) 100cas	Walfi(11) 37cas	Fatouh(12) 99ca
Age de prédilection	2ans – 8ans	2ans – 8ans	13mois- 13ans	Non précisé	3ans – 5ans	2ans – 8ans	3ans – 8ans	2ans – 4ans

Tableau6 : Comparaison de la répartition en fonction de l'âge entre plusieurs études

2-Sexe

Une étude faite en DENMARK[5], a montré un sex-ratio de 1.73 , qui n'est pas similaire à celui de notre étude qui est de 0.56

Dans les séries marocaines, la répartition du PTI dans les deux sexes est variable selon les auteurs (voir tab).

	Belkheiri(8) 67cas	Biaz(3) 18cas	Lahlou(9) 15cas	Boutayeb(10) 32cas	Belbachir(4) 100cas	Walfi(11) 37cas	Fatouh(12) 99cas	Notre série40cas
Garçons	53%	33%	53%	44%	49%	54%	58%	57,5%
Filles	47%	67%	47%	36%	51%	46%	42%	42,5%

Tableau 7: Comparaison de la répartition en fonction du sexe entre plusieurs études.

3-Variation saisonnière

Dans notre série 30,55 % des cas ont été notés durant la deuxième moitié de l'année avec 27,77 % au cours du printemps.

Dans la littérature aucune influence saisonnière sur le nombre de cas de PTI n'a été noté [13], la même remarque a été rapportée par une étude sur PTI qui a été réalisée en 'USA[14] même chose dans la série de BELBACHIR[4]. BOUTAYEB[10] et celle de FATOUH[12].

Dans La série de BIAZ [3], les signes hémorragiques sont apparus en début d'hivers pour 1/3 des cas et pour les 2/3 restants durant la période allant de mai à octobre.

II- Aspect clinique

II-1-Diagnostic positif

II-1-1- Diagnostic clinique

II-1-1-1-Etude anamnestique

PTI se manifeste par un syndrome hémorragique qui apparaît brutalement chez un enfant en bon état général. Un épisode infectieux ou une vaccination sont retrouvés dans un bon nombre de cas dans les semaines précédant l'apparition des signes cliniques.

II-1-1-2-Antécédents infectieux

Les viroses qui peuvent être compliquées de PTI peuvent être non spécifiques telles que les infections des voies aériennes supérieures ou des infections virales caractérisées comme la rubéole, la rougeole, la varicelle, les oreillons, l'herpes et les hépatites [16, 17, 18,19].

Dans notre série 04 patients (11,11%) ont présentés des épisodes infectieux avant l'apparition des premiers signes du PTI ; dont 03 patients ont présentés une infection ORL (8,33%) et un patient a présenté une infection urinaire(2,77%) .

Dans la série IDIL et SEGI [20], 13.3 % des patients ont présenté un PTI associé à d'autres infections virales types: EBV, CMV ou la rubéole.

Dans la série de BERNWARD [5], 57,7% des patients ont eu une infection virale pendant Les 4 semaines précédant Le diagnostic, d'autres et dont le nombre est imprécis, ont eu par contre une infection bactérienne type: sinusite, otite ou autre, avant l'apparition du PTI.

Dans une autre étude du PTI réalisée dans la ville D'ANTANANARIVO [21], la notion du syndrome infectieux récent a été retrouvée dans la moitié des cas.

Dans les séries marocaines, la fréquence des antécédents infectieux varie d'une étude à l'autre.[28] .

Dans la série de LAHLOU [9] ,7 % des enfants ont présenté des oreillons 15 jours avant le début du PTI. Dans la série de BUTAYEB [10], 75% des cas ont présenté des antécédents infectieux.

Dans la série de BELBACHIR [4], 79 % des enfants ont présenté des épisodes infectieux dans leurs antécédents. Pour la série BELKHEIRI [8] 22% des cas ont présenté des antécédents infectieux.

Dans la série de WAFI[11] c'est 35 %, et dans la série de FATOUH [12]c'est 59 % des cas.

Les antécédents infectieux sont fréquents dans la plupart des séries, contrairement a notre série dont les antécédents infectieux représentent seulement 18% des cas étudiés.

Il est fort probable comme le soulignent PAUL et BIERLING [8] que malgré une enquête anamnestique rigoureuses la fréquence de ces épisodes infectieux est sous estimée du fait que plusieurs d'entre eux passent inaperçus.

II-1-1-3-Antécédents de vaccination

La survenue de PTI dans les suites d'une injection vaccinale a été décrite dans la plupart des séries. Différents vaccins sont incriminés (grippe, oreillons, rougeole, vaccins combinés..),

sans que l'on sache si l'injection joue le rôle de facteur déclenchant, ou qu'il s'agit d'une coïncidence [22].

Dans notre série, aucune vaccination n'a été notée dans les antécédents de nos patients ainsi que dans la plupart des séries marocaines. Cependant BOUTAYEB [10] a rapporté la notion de vaccination récente précédant l'apparition du PTI dans sa série.

Dans la série de BERNWRD [5] 6,9 % des cas ont été vaccinés dans les semaines précédant l'apparition du syndrome hémorragique. Selon Miller et AL [23], il semble exister une relation entre le vaccin ROR et la survenue d'un purpura thrombopénique idiopathique, comme l'ont montré des études de liaison entre l'admission à l'hôpital et la vaccination. Le risque absolu au cours des 6 semaines suivant la vaccination est de 1/122.300 doses dont 2/3 des cas survenant dans les semaines suivant la vaccination.

En revanche, les enfants qui ont présenté un purpura thrombopénique idiopathique avant la vaccination n'ont pas rechuté au décours de celle-ci.

II-1-1-4-Signe clinique

Le PTI est le plus souvent révélé par un syndrome hémorragique dont les caractéristiques sont communes à toutes les pathologies entraînant une anomalie de l'hémostase primaire : Ce dernier peut être limité à un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique plan, ne s'effaçant pas à la vitre pression, prédominant aux membres inférieurs, ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés aux membres et aux zones de pressions (ceinture par exemple).

Il peut aussi être plus sévère et alors caractérisé par des hématomes spontanés extensifs disséminés sur tout le corps, de bulles hémorragiques dans la bouche, des saignements muqueux à type d'épistaxis (particulièrement évocatrice lorsqu'elles sont bilatérales) des méno-métrorragies. Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. L'existence de telles hémorragies doit du fait de leur caractère inhabituel toujours faire rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu en favoriser la survenue, d'autant plus qu'elles sont isolées ou surviennent chez un malade dont la thrombopénie n'est pas extrême [26].

Dans notre série, on note une prédominance des hémorragies cutanées (94,44%) ainsi que dans d'autres études :

Dans la série de B ERWARD [5], 59,1 % des patients ont présenté une hémorragie cutanée isolée et 40,9% ont la présentée associée à une hémorragie muqueuse. Dans la série de CHOULOT[25] 95% Des cas ont présenté des hémorragies cutanées.

II-1-2- diagnostic biologique

Peu d'explorations sont nécessaires pour les enfants ayant une histoire clinique, un examen physique et une numération et formule sanguine, compatibles avec le PTI aigu [26]

II-1-2-1-FNS

II-1-2-1-1-Les plaquettes

La numération montre une thrombopénie d'importance très variable, souvent franche, moins de 30. 000 plaquettes /mm³. Habituellement, le taux des plaquettes est en rapport étroit avec le risque hémorragique [15], en l'absence de signes hémorragiques, ou lorsque ceux-ci sont discrets alors que la thrombopénie est sévère, il faut d'abord confirmer la réalité de la thrombopénie en vérifiant l'absence d'agglutination des plaquettes in vitro entraînant une erreur de compte par l'appareil automatique, secondaire à la présence d'EDTA(anticoagulant utilisé dans les tubes de prélèvement).

Dans notre série 88,89 % des malades ont un taux initial des plaquettes moins de 40.000 /mm³, dans la série de LEVERGER [27] 46% des enfants ont un taux initial des plaquettes moins de 40.000 /mm³.

Dans les autres séries plus de 50% des malades ont un taux initial des plaquettes moins de 40.000/mm³.

II-1-2-1-2-Le taux d'hémoglobine :

S'il existe une anémie, elle est en rapport avec un saignement. Elle est normocytaire si le saignement est récent, hypochrome microcytaire s'il est chronique [15].

Une anémie microcytaire peut traduire simplement une carence martiale touchant les deux tiers de la population au Maroc (statistique du ministère de la santé).

Dans notre série, l'anémie a été retrouvée dans 42% des cas .Dans la série de CHOULOT[25] on ne note pas d'anémie, dans les autres séries marocaines fréquence de l'anémie a varié entre 22 % et 81 %.

II-1-2-1-3-Leucocytes :

Les leucocytes sont généralement normaux mais une hyperleucocytose peut se voir en rapport probablement avec une régénération médullaire et une hyperactivité hématopoïétique, intéressant non seulement la lignée mégacaryocytaire mais également la lignée granuleuse [15].

Dans notre série, 10 cas ont présenté une hyperleucocytose, dont 2 avaient des signes cliniques évocateurs d'une infection (toux, rhinite-). Dans les autres séries marocaines le taux des hyperleucocytoses a été variable entre 19% et 37 %.

III-La mortalité du PTI

Le taux de mortalité du PTI chez l'enfant est de l'ordre de 1 à 2 %. Les causes de décès sont de deux groupes:

- > **Les hémorragies graves** surtout cérébro-meningées qui peuvent survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie et lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20.000/mm³.
- > **Les infections mortelles post splénectomie.**

Notre série a comporté 3 décès; Dans la série de CHOULOT [25] un enfant précédemment décrit d'une probable hémorragie cérébrale initiale est décédé. Dans la série de BIAZ [3], il y a eu 1 décès survenu après 2 ans d'évolution de la maladie.

La série de BOUTAYEB[10] a comporté 8 décès. 5 par hémorragie cérébro-méningée après 5 jours à 5 ans d'évolution, et 1 cas par syndrome hémorragique diffus. Chez deux enfants la cause n'a pas été précisée.

Alors que dans la série de BELBACHIRI aucun décès n'a été rapporté [8].

CONCLUSION

Le purpura Thrombopénique Idiopathique est l'affection non maligne la plus fréquente responsable d'une thrombopénie chez l'enfant. Elle intéresse tout pédiatre et tout médecin qu'elle que soit son secteur d'activité.

Le PTI est dans la majorité des cas lié à un désordre immunologique. La liaison anticorps anti-plaquette ou complexe immunitaire provoque la destruction prématurée des plaquettes par le système macrophagique. Cette affection ne pose pas de vrai problème diagnostique chez l'enfant.

Elle se définit comme un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux secondaire à une thrombopénie acquise ($< 150.000/mm^3$) sans atteinte des autres lignées avec un nombre de mégacaryocytes médullaires normal ou augmenté et ceci en absence de maladie sous-jacente.

Le PTI est un diagnostic d'élimination. Ses risques évolutifs qui inquiètent la famille et le médecin sont le passage à la chronicité, et l'hémorragie intracrânienne quoique très rare ($< 2\%$).

L'attitude thérapeutique est en fonction du mode évolutif et de l'appréciation du risque hémorragique.

Notre travail concerne 36 observations du PTI qui ont été colligées en 4 ans. Un sex-ratio de 0.56

Le recrutement des patients a été élevé au cours de la deuxième moitié de l'année.

Bibliographie :

I-Théorie :

- [1]- Frascatorius H.: De Morbiscontagiosis. Lib.II, Opera Omnia, Venezia 1555.
- [2]-Ecole de médecine de Paris ; Histoire de la Société royale de médecine de 1776 à 1785: avec les Mémoires de médecine et de physique médicale... tirés des registres de cette société.
- [3]-Lmbach.P, Kuhne.T, Signer.E.Historical aspects and present Knowledge of ITP.British Journal of Hematology 2002, 119: 894-900.
- [4]- Thomas Kühne, Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: faits et questions, Paediatrica, Vol. 19 No. 1 2008.
- [5] - Lehndorff Heinrich, Blutungskrankheiten, Volume 42, Springer-Verlag, 2013.
- [6]-Bierling Ph. le PTAI chronique de l'adulte physiopathologie, pronostic et traitement. Ann. Med. Intern 1989; 133, N° 6: 425-436.
- [7] Haute Autorité de Santé (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009, 1-45. n.d.
- [8] JANDROT-PERRUS M, NURDEN P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. Revue de médecine interne. 2010, 31S, S319-S323.
- [9] <http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/bouamoud/Chap2.pdf> [Consulté en 2012-2013]
- [10] BONNOTTE B. Physiopathologie du purpura thrombopénique idiopathique. Revue de médecine interne. 2009, 30, 9s1, 2-5.
- [11] HE R, REID D. & JONES C. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 1994, 83, 1024-1032.
- [12] AUDIA S, LORCERIE B, GODEAU B, BONNOTTE B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. Revue de médecine interne. 2011, 32, 6, 350-357.

- [13] McMILLAN R, WANG L. & TOMER A. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004, 103, 1364-1369.
- [14] MACKAY F. & SCHNEIDER P. Cracking the BAFF code. *Nature Immunology*. 2009, 9, 491-502.
- [15] BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003, 120, 4, 574-596.
- [16] JOBIN F. L'hémostase. Les Presses de l'Université Laval. 1995, 237-247.
- [17] BONNOTTE B. Physiopathologie du purpura thrombopénique idiopathique. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 2-5.
- [18] STASI R, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2007, 110, 2924-2930.
- [19] OLSSON B, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003, 9, 1123-1124.
- [20] <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar1703.pdf> [Consulté en 2012-2013]
- [21] MAIA MH, PEIXOTO RDE L, DE LIMA CP, MAGALHAES M, SENA L, COSTA PDO S, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol*. 2009, 70, 179-183.
- [22] FILLATREAU S, GRAY D. & ANDERTON S. Not always the bad guys: B cells as regulators of autoimmune pathology. *Nature Reviews Immunology*. 2008, 8, 391-397.
- [23] OLSSON B, RIDELL B, CARLSON L, et al. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibility due to deviated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood*. 2008, 112, 1078-1084
- [24] GODEAU B. & VARET B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext. 2010.

- [25] KHELLAF M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*. 2010, 31, 329–332.
- [26] KHELLAF M, MICHEL M, BIERLING P. & GODEAU B. Le Purpura Thrombopénique Immunologique. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. 2010.
- [27] THUDE H, GATZKA E, ANDERS O, BARZ D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3 and 5 systems in patients with chronic refractory auto-immune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang*. 1999, 77, 149-153.
- [28] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.
- [29] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.
- [30] Haute Autorité de Santé - ALD n° 2 - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_896095/fr/ald-n-2-purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte
- [31] Fiore M, Pillois X, Lorrain S, Bernard M-A, Moore N, Sié P, et al. A diagnostic approach that may help to discriminate inherited thrombocytopenia from chronic immune thrombocytopenia in adult patients. *Platelets*. 2016 Sep;27(6):555–62.
- [32] Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596–606.
- [33]-Wright J., Blanchette V., Wang H., Arya N., Petric M., Semple J. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996 Oct; 95(1): 145-52.
- [34]-Geddis A., Balduini C. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 520-5.

- [35] Godeau B., Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-020-C-10, 2008.
- [36] KHELLAF M. et al. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005, 90, 6, 829-832.
- [37] BUCHANAN G. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003, 25s1, 42-46.
- [38] KHELLAF M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*. 2010, 31, 329-332.
- [39] GROUPE D'ÉTUDE DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES (GECAI). Le purpura thrombopénique immunologique. 2007, 1-8.
- [40] HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009, 1-45.
- [41] SEBAHOUN G. Purpura thrombopénique auto-immun. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette. 1998, 2^{ème} édition, 185-191.
- [42] GODEAU B. & VARET B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. John Libbey Eurotext. 2010.
- [43] www.sebia.com [Consulté en 2012-2013]
- [44] ALTINTAS A, OZEL A & OKUR N. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007, 24, 2, 163-168.
- [45] AMOURA Z, DIEMERT MC, MUSSET L, PIETTE JC. Conduite à tenir devant une recherche d'anticorps antinucléaires positive. *Médecine thérapeutique, Démarches diagnostiques*. 1998, 4, 10, 801-805.
- [46] PETITPIERRE S. et al. Utilité de la recherche d'auto-anticorps dans la pratique quotidienne. *Revue de médecine suisse*. 2009, 5, 823-831.
- [47] ORPHANET. Le syndrome des anti-phospholipides. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008, 1-11.

- [48]PIERROT-DESEILLIGNY DESPUJOL C, MICHEL M, KHELLAF M. et al. Anti-phospholipid anti-bodies in adults with immune thrombocytopenia purpura. Br J Haematol. 2008, 142, 638-643.
- [49]BOEHLLEN F, KUHNE T, DE MOERLOOSE P. Purpura thrombopénique auto-immun et syndrome des anticorps antiphospholipides - différences et similitudes. Hématologie Mini revue. 2003, 9, 2, 117-124.
- [50] ZARANDONA J. & YAZER M. The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. CMAJ. 2006, 31, 74, 305-307.
- [51]KHELLAF M, MAHEVAS M, LANGUILLE L, et al. Helicobacter pylori et purpura thrombopénique immunologique (PTI): résultats d'une enquête prospective monocentrique sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. 60ème congrès de médecine interne de Toulouse. 2009, C010.
- [52] AUDIA S, LORCERIE B, GODEAU B, BONNOTTE B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. Revue de médecine interne. 2011, 32, 6, 350-357.
- [53]PICARD C. La recherche d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires. EFS, 2010, 1-27.
- [54] KIEFEL V, SANTOSO S, WEISHEIT M. & MUELLER-C E. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. Blood. 1987, 70, 6, 1722-1726.
- [55]AZERAD M. et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy: Diagnosis and treatment. Références en gynécologie obstétrique. 1993, 1, 7, 624-632.
- [56]BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003, 120, 4, 574-596.
- [57]MOUTET A, FROMONT P. & FARCET J. Pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med. 1990, 150, 10, 2141-2145.
- [58]RESEAU ELENA. Thrombopénie et grossesse. 2011, 1-8.

- [59]MALOISEL F. et al. Purpura thrombopénique idiopathique et grossesse : expérience personnelle et revue de la littérature. *Médecine thérapeutique*. 2006, 12, 5, 348-353.
- [60] GILL KK, KELTON JG. Management of idiopathic thrombocytopenicpurpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000, 37 , 275-289.
- [61]RODEGHIERO F, STASI R. & GERNSHEIMER T. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009, 113, 2386-2393.
- [62] Alexandre M., Van Den B., Fondu P. Le pronostic et le traitement du purpura thrombocytopénique de l'enfant. *Arch. F. Péd.*, 1976; 33 : 329-45.
- [63] Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *CurrOpinHematol* 2007;14:511-4.
- [64] Khellaf M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne*. 2010, 31, 329-332.
- [65] Godeau B, ChevretS,Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359:23-9.
- [66] Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of atherapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenicpurpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*2005;90:829-32.
- [67] Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated Purpura thrombopénique immunologique patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109: 1401-7.
- [68] Samuelsson A, Towers TL, Ravetch J. Anti-inflammatory activity of IVIGmediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291: 484-6.
- [69] Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89: 2689-700.

- [70] Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:1532-7.
- [71] Godeau B, Oksenhendler E, Brossard Y, Bartholeyns J, Leaute JB, Duedari N, et al. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with a monoclonal anti-Rh (D) antibody. *Transfusion* 1996;36: 328-30.
- [72] Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Longterm follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003;120:1079-88.
- [73] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess longterm platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.
- [74] Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005;80:95-100.
- [75] Emmanuel Andrès¹, Jacques Zimmer, Stéphane Affenberger¹, Doïna Grosu¹, Frédéric Maloïsel ,Traitement du purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte : expérience personnelle et revue de la littérature, Volume 11, numéro 3, mai-juin 2005.
- [76] Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997 ; 97 : 336-9.
- [77] Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
- [78] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Sailer L. Exposure to noncorticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase in the era of thrombopoietin receptor agonists in France. A nationwide population-based study. *Autoimmun Rev* 2015;14:168-73.
- [79] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review : efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 25-33.

[80] Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura : results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008 ; 112 : 999-1004.

[81] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of longterm treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009;113:2161-71

[82] Khellaf M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. Revue de médecine interne. 2010, 31, 329–332.

II-Partie pratique :

[1]ALEXANDER M., VAN DEN BOGAERT, P. FONDU- Le pronostic et le traitement du purpura thrombocytopénique de l'enfant. - Arch. Franc. Péd, 19 3763, , 329-345.

[2] AZROUAL ABA SIDI- Place de la splénectomie dans le P.T.I
Thèse n°276, Rabat, 1985
3-BIAZNadia-Les purpuras thrombopéniques de l'enfant
- - Thèse n° 100, Rabat, 1980

[2]BIAZNadia-Les purpuras thrombopéniques de l'enfant
- - Thèse n° 100, Rabat, 1980

[4]BELBACHIR Mohamed- Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant
- Thèse n° 309, Rabat, 1984

[5]BERNARD A, JUKKA R, IRIS. H, ULP.T Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: Epidemiology and predictors of chronic disease
Acta Paediatrica, 2005: 178-184

[6]Dash S, Marwaha RK, Mohanty S- Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura
- **volume 71 Issue 6 , 2004,page 505-507.**

-[7]Blton Maggs PHB Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Arch Dis Child. 2000 ;83 ;220-222

- [8]BELKHEIRI Siham- Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant.

- Thèse numéro286, Rabat 2002

[9]LAHLOU Nadia – Purpura thrombotique idiopathie à propos de 48 cas

- thèse n° 37 , Casablanca, 1983

[10] BOUTAYEB SAMIRA

- Mise au point sur le traitement du PTI de l'enfant

Thèse n° 469, Rabat, 1984

[11] 11WALFI A

P.T.I(à propos de 37 cas) - Thèse n° 109, 1994 , Casablanca

[12] FATOUH Khalid

- Le purpura thrombopénique idiopathique

- Thèse n°209, Rabat ,1994

[13] -NugentDJ- Chidhood immune thrombocytopenic pupura

- Blood Rerv 2002 Mars, 16 (1) : 27-9

[14] - Watts RG- Idiopathic thrombocytopenic purpura :: a 10 year natural
history study at the chiidrens hospital of Alabama

- Clin Pediatr (Phila) , 2004 oct : 43 (8) : 691 702

[15] -MOTGERMONT P. ET DAO O -P.T.I.

- Encycl. Med. Chir.(Paris) C.P. Hematologie -infections,
2395, 4-5-12

[16] - Hsiao C-C. Epstein -Barr- Virus immune thrombocytopenic purpura in childhood: a
retrospective study- Child Health. 2000.36.445-448

[17] - Wright JF, Blanchette VS Wang H, Arya N, Petric M,

Semple JW Characterization of platelet -reactive antibodies in chiidren with varicella
associated -acute immune thrombocytopenic purpura (ITP)- BrJ Haematal .1996-95:145-152

[18] - Lanzkowsky P.Manual of Pediatric Hematology and Oncology ,ed 3. London:

Academic Press :2000:233-285

[19] - Montgomery RR, Scout JP

- Idiopathic thrombocytopenic purpura Ed. Nelson Textbook of Pediatrics, ed 17. Philadelphia : WB Saunders; 2004:1670-1671

[20] - Idil Yenicesu.MD, Sevgi Yetgin.M,

- Virus Associated immune thrombocytopenic Purpura in childhood- Pediatric hematology and oncology, 100;433-437 2002

[21] - RASAMOELISA JM, TOVONE XG , ANDRIMADY

ECL -Etude du purpura thrombopénique

idiopathique dans deux services pédiatriques de la ville d'Antananarivo- Arch . Inst. Pasteur Madagaskar 1999 : 65-(2) :110-112

[22] - PLADYS P, BERGERON C, BETREM IUX P,

GOASGUEN J,FREMOND B, LE CALL E.

- Le P.T.I.A de l'enfant-(à propos de 100 observation) Pédiaterie 1993,48,pp.1 81-188

[23] - MILLER et ALL- Idiopathic thrombopenic purpura and MMR vaccine - Arch.

Dis. Child; 2001 ,vol 84, pp.227-229 24- Bernard Godeau,Philippe. B

- Purpura thrombopénique autoimm. -Encycl Med Chir,(Paris),Hematologie 13-020-c-1 0,1 997.

[25] - JJ Choulot. A Dos Santos . J Prevost J Saint Martin

- Purpura thrombopénique idiopathique chez 87 enfants :évolution à long terme- Arch. Pédiatr 1998 : 5 : 19-23

[26] - VICTOR BLANCHETTE and MANUEL CARCAO- Approach to the investigation and management of immuneThrombocytopenic pupura children-Seminars in hematology ,vol 37 (july) , 2000, 299-314

[27] - LEVERGER G., MONCEAU F.,LANDMAN-PARKER J.

et TABONE M.D- Traitement du purpura thrombopénique idiopathie chronique

de l'enfant-- Journées parisiennes de pédiatrie 1 9 9p7p, 21 3-21 9- Flammarion médecin –sciences

[28] - De Alarcon PA- Immune or idiopathie thrombocytopenic purpura (I.T.P) in childhood: what are he and who should treated?J

- **J Pediatr 2003-: 143: 287-8**

