République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜⴰⵏ ⵏⵜⵣⵣⵓⵔⵉ ⵏⵜⵣⵣⵓⵔⵉ ⵏ ⵍⵇⴰⵢⵉⴷ ⴱⵓ ⴱⴽⵔ

UNIVERSITE ABOU BEKR

Faculté de médecine

جامعة ابو بكر بلقايد

كلية الطب

Dr B.Benzerdjeb – TLEMCEN

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème :

Purpura thrombopénique immunologique chez l'enfant

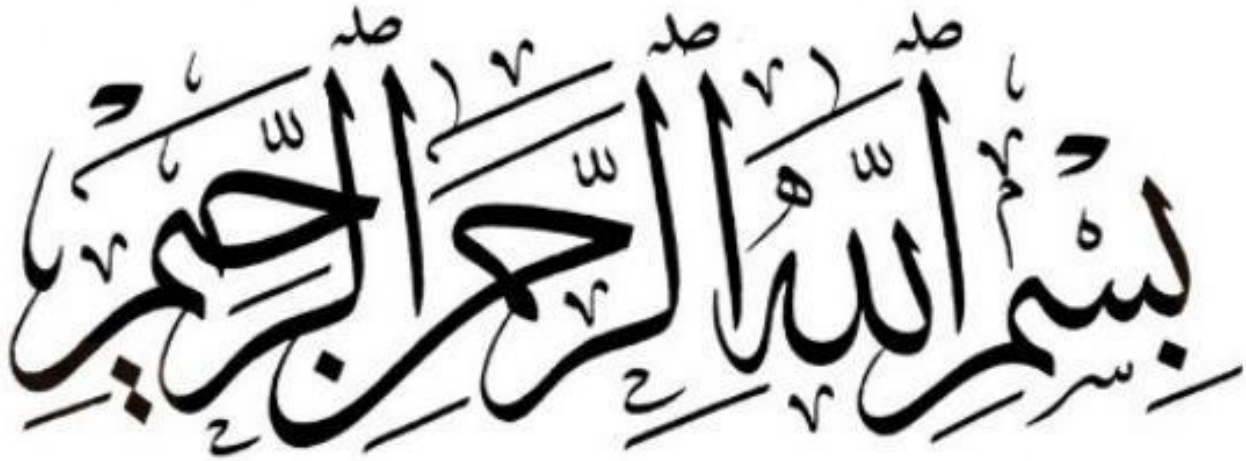
Présenté par :

- AYAD ZINEB
- BOULENOUAR FATIMA ZAHRA
- OULD AISSA NOR EL IMANE

Encadrant :

KENDOUCI TANI NADERA.F Médecin Assistant en Pédiatrie.

Année universitaire : 2023 – 2024


بسم الله الرحمن الرحيم

REMERCIEMENTS

On remercie ALLAH le tout puissant et miséricordieux en premier lieu, qu'il soit loué pour nous avoir donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

A notre directrice de thèse,

Madame Dr KENDOUCI TANI FATIMA NADERA

Vous trouverez ici nos plus sincères remerciements pour nous avoir proposé ce sujet, avoir accepté de diriger ce travail et consacrer votre temps à nous guider.

Nous ne trouvons pas les mots pour vous remercier pour votre générosité et extrême gentillesse

A nos chers parents:

J'exprime ma gratitude à mes parents, qui ont été toujours à mes côtés, et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'étude promouvant mon projet et encourageant mon développement. Je voudrais vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

On veut adresser également nos sincères remerciements à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Ainsi nous remercions tout le personnel du service De pédiatrie CHU Tlemcen pour leur accueil chaleureux, leurs orientations pour le tri des dossiers qui nous a permis de gagner un temps précieux et tous qui nous ont aidé de près ou de loin à élaborer cet ouvrage

Dédicace :

Nous dédions ce mémoire à nos familles :

AYAD

BOULNOUAR

OULD AISSA

Ainsi à nos chères amies et collègues : rania , hafsa, nihel , chahinez, randa et kawther Merci d'avoir été et d'être toujours là à nos côté .

Plan

I. Généralité
II. Définition
III. Historique
IV. Epidémiologie
V. Physiologie
V.1. La production des plaquettes
V.1.1.Mégacaryopoièse
V. 1.2.Thrombopoièse
V.2. Morphologie et composition des plaquettes
VI. La physiopathologie
VI-1 Destruction périphérique des plaquettes
VI -2 Défaut de production médullaire
VI -3 Implications des facteurs génétiques et environnementaux
VII. Diagnostic du PTI
VII -1 Circonstances de découverte
VII -2 La clinique
VII -3 Les examens paracliniques
VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
IX. PTI secondaire
X. EVOLUTION
XI. Pronostic
XII. Prise en charge thérapeutique
XII.1 Différences approches sont possibles
XII.2 Le choix thérapeutique
XII.3 Education thérapeutique
XII.4 Vaccinations
XII.5 Suivi du purpura thrombopénique immunologique chronique
XIII. Conclusion
XIV. Notre Etude
XV. Bibliographie

Abréviations

CSH : cellules souches hématopoïétiques

TPO : thrombopoiétine

C-mpl : cellular-Myeloprolifération Leukemia

EPO : érythropoïétine

GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor

PL : phospholipides

GP : glycoprotéines

VWF : facteur de Von Willebrand

Auto-AC : auto-anticorps

Ag : antigènes

LB : lymphocytes B

BAFF : (B-cell Activator Factor of the TNF family)

LT : lymphocytes T

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

CD : cellules dendritiques

Bcl-2 : (B celle lymphoma 2)

Bax : (Bcl-2 associated x protéines)

HPA : allo-antigènes plaquettaires humains

TNF : tumor necrosing factor

ROR : rougeole – oreillons – Rubéole

ADCC: cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

CDC: cytotoxicité dépendante du complément

FcR: récepteur du fragment commun des immunoglobulines

LA : leucémie aiguë

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

MAT : micro angiopathie thrombotique

TP : taux de prothrombine

TCK : temps de céphaline activé

ACA : anticorps anti-cardiolipine

PTI: purpura thrombopénique idiopathique

MGG : May-Grünwald Giems

CIVD : coagulation intravasculaire déssiminée

VIH : virus immunodéficience humaine

VHC : virus hépatite c

EBV : virus est

VHB : virus hépatite B

ANA : anticorps antinucléaires

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

MAIPA direct : Monoclonal Antibody-Specific Immobilization of Platelet Antigens

LES : Lupus érythémateux systémique

ALPS : Auto-immune lymphoproliferative syndrome

VZV : virus varicelle zona

HBPM : Héparine à bas poids moléculaire

I. Généralité :

Le purpura est une manifestation cutanée caractérisée par des taches pourpres ou rouges sur la peau, qui sont en réalité des saignements sous-cutanés qui ne s'efface pas par la vitro pression Ces taches peuvent varier en taille, allant de petites pétéchies (taches minuscules) à de plus grandes ecchymoses. Cette lésion est liée à une anomalie de l'hémostase primaire, impliquant les vaisseaux ou les plaquettes.

Il existe différents types de purpura, voici quelques-uns avec des détails :

- Purpura fulminants: C'est une forme rare et grave de purpura caractérisée par de multiples lésions hémorragiques sur la peau, accompagnées d'une coagulation intravasculaire disséminée. Elle peut entraîner une insuffisance d'organes et une septicémie, C'est une urgence médicale et thérapeutique.
- Purpura allergique : Aussi connu sous le nom de purpura médicamenteux, il est causé par une réaction allergique à un médicament. Il se manifeste généralement par des ecchymoses, une éruption cutanée, des démangeaisons et parfois des douleurs articulaires.
- Purpura vasculaire inflammatoire : Également appelé purpura vascularite, il est caractérisé par une inflammation des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne des lésions cutanées purpuriques. Il peut être associé à d'autres symptômes tels que de la fièvre, des douleurs articulaires et des problèmes rénaux.
- Purpura infectieux : C'est une forme de purpura causée par une infection bactérienne ou virale. Les symptômes peuvent varier en fonction de l'infection sous-jacente, mais cela peut inclure des ecchymoses, de la fièvre, des douleurs articulaires et une fatigue.
- Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : C'est une maladie auto-immune caractérisée par une diminution du nombre de plaquettes sanguines. Cela peut entraîner des ecchymoses, des saignements de nez et des saignements des gencives. Le PTI peut être aigu ou chronique.

II. Définition :

Le purpura thrombopénique immunologique, anciennement appelé « purpura thrombopénique auto-immun » (PTAI) etégalement dénommé « Thrombopénie immunologique » dans la littérature internationale, C'est l'un des hémopathies bénignes acquises les plus diagnostiquée Dans la catégorie des cytopénies auto-immunes.

Elle est considéré comme idiopathique car sa cause exacte est inconnue. Cependant, il est probable qu'il soit déclenché par une réaction anormale du système immunitaire, où les anticorps attaquent les plaquettes saines du corps.

Cette pathologie est définit par une thrombopénie (seuil diagnostic : 100G/L) isolée acquise 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).

III. Historique :

L'histoire nous est d'un grand secours lorsqu'il s'agit d'apprécier de façon critique les données scientifiques et cliniques concernant les patients avec un PTI, son diagnostic et son traitement reflétant l'époque, la perception et l'évolution du concept de «purpura».

Le «Morbus Werlhof» se base sur les observations publiées en 1735 par Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767).
Il évoqua le cas d'une fillette de 16 ans avec des hémorragies cutané muqueuses qu'il nomma «Morbus maculosus haemorrhagicus», à une époque où la coagulation primaire et secondaire avec ses composants étaient en grande partie inconnus.

Depuis, des situations cliniques avec thrombopénie ont souvent été qualifiées de façon peu critique de «Morbus Werlhof» ou PTI, suggérant ainsi une maladie avec étiologie et pathogénèse homogène, avec des conséquences thérapeutiques apparemment homogènes. La différentiation du purpura remonte à la fin du 19 ème siècle,

par la distinction du purpura simplex (hémorragies cutanées) du purpura hémorragique (hémorragies des muqueuses), entre autres par Eduard Heinrich Henoch (1820–1910). Par ses expériences sur lui-même, William J. Harrington (1923–1992) prouva la présence d'un «facteur sanguin induisant une thrombopénie» et dirigea les réflexions de diagnostic différentiel du purpura thrombopénique vers un mécanisme immunologique.

Aujourd'hui encore, malgré l'amélioration des possibilités de diagnostique différentiel, le PTI ne semble pas se réduire à une maladie homogène avec une seule et unique cause, ce qu'illustrent les différentes formes cliniques (aigu, chronique, récidivant, répondant ou non au traitement etc.).

Le PTI représente un diagnostic d'exclusion et souvent un diagnostic par défaut, ce que nous devons considérer lors de l'interprétation d'études, p.ex. À propos de critères d'inclusion ou d'exclusion.

IV. Epidémiologie :

- Dans le monde :

Chez l'enfant, le CEREVANCE (Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant) estime l'incidence annuelle du PTI plus importante entre 2 et 5 cas pour 100 000 enfants/adolescents de moins de 18 ans avec un pic d'incidence maximale observé chez les enfants de moins de 10ans.

Une étude faite par le Intercontinental Child Hood ITP Study Groupe (ICIS) a montré une incidence des PTI aigu située entre 4 et 5 cas pour 100.000 enfants par année.

Une étude réalisée à l'hôpital Armand Trousseau à Paris a retrouvé des chiffres d'incidence situés entre 2,2 et 5,3 cas par 100 000 enfants par an.

- En Royaume-Uni, une étude d'un échantillon de population trouve une incidence annuelle de 4,2 pour 100 000 enfants de moins de 18 ans.

- Au Maroc, les études faites jusque-là montrent elles aussi une incidence moyenne vers l'âge de 5 ans approximativement.

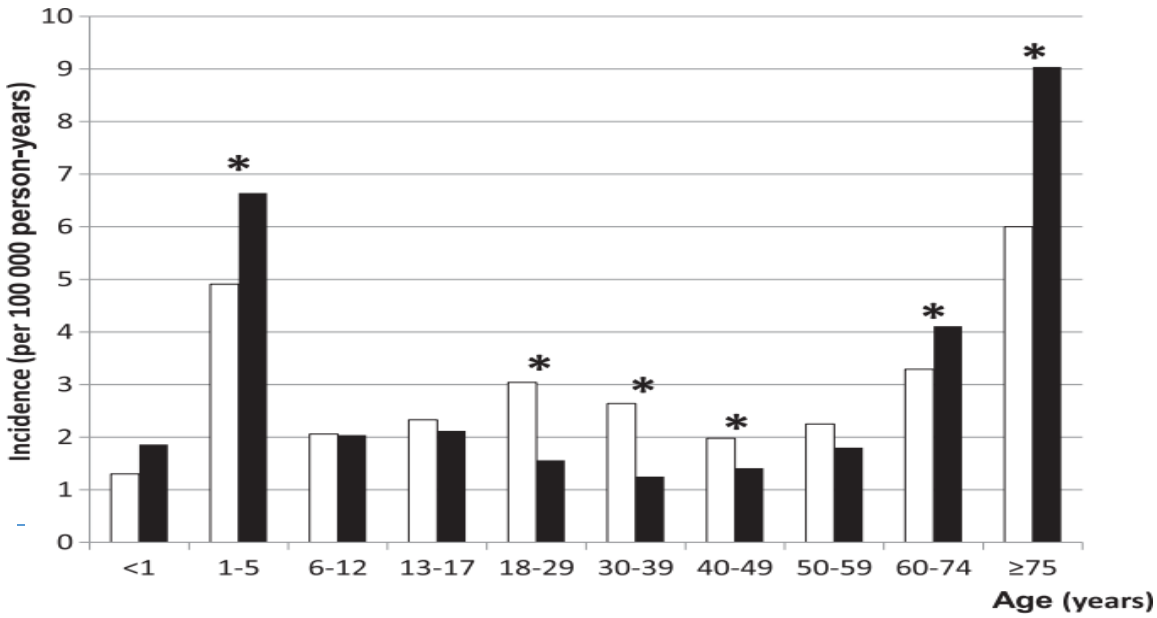


Figure 1 : Incidence du purpura thrombopénique immunologique en France entre mi-2009 et mi-2011 par âge et par sexe.

N.B : Les barres blanches représentent les femmes et les barres noires les hommes.

Cependant, cette incidence varie selon l'âge et le sexe puisque il existe une répartition bimodale de l'incidence de la maladies avec un pic modéré chez les enfants entre 1et 5 ans et un pic majeur après 60 ans . Il existe une nette prédominance féminine lorsque la maladie atteint un adulte jeune (3 femmes pour un homme) mais après l'âge de 50 ans, il existe au contraire une légère prédominance masculine.

Dans la grande majorité des cas, les enfants guérissent spontanément en quelques mois : 60 % de guérison à un mois et 80 % à 6 mois.

Le passage à une forme chronique (persistance au-delà de 12 mois d'évolution), est d'autant moins fréquent que l'enfant est plus jeune, (moins de 12 ans).

Deux études ont abordé les variations saisonnières de l'incidence du PTI chez l'enfant montrant un pic d'incidence au printemps ou au début de l'été. En revanche, une étude populationnelle en France a montré un pic hivernal d'incidence de la maladie tant chez les enfants que chez les adultes.

V. Physiologie :

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes sont des fragments cytoplasmiques anucléés provenant des mégacaryocytes, elles constituent un élément vital du sang en assurant l'intégrité vasculaire et l'hémostase grâce à une forte capacité d'adhésion aux structures endothéliales. De ce fait la connaissance des mécanismes et de la physiologie de la thrombopoièse revêt un intérêt médical certain. Leur taux physiologique est de 150.000 à 450.000 plaquettes /mm3 du sang ou 150 à 450 G (milliards)/L de sang, ce taux est indépendant de l'âge et de sexe.

V .1. La production des plaquettes :

Chaque jour, le corps humain produit environ (2*1011) plaquettes à travers un processus complexe et hautement réglé qu'on peut simplifier en deux grandes phases.

V.1.1.Mégacaryopoièse :

Les mégacaryocytes sont des cellules géantes (20 à 50 µm de diamètre) retrouvées au niveau de la moelle osseuse qui est principalement active dans les os plats (os iliaque, sternum, scapula…) chez l'adulte alors qu'elle est également active dans les os long chez l'enfant. Ces cellules sont issues des CSH après leurs orientation, prolifération, différenciation et enfin maturation des progénitures mégacaryocytaires. Par la suite, ces cellules vont subir des mitoses répétées sans cytokines ; un processus appelé l'endomitose ; qui est à l'origine de diamètre important des mégacaryocytes et leur maturation. Cette différentiation à partir des CSH résulte de l'interaction et l'interdépendance entre les facteurs de transcription et les cytokines dont la principale est la TPO après liaison avec son récepteur cellulaire c-Mpl .Il existe d'autres cytokines qui peuvent stimuler la mégacaryopoiése notamment en combinaison avec la TPO : interleukines IL3, IL6, IL11 ; EPO ; GM-CSF.

La mégacaryopoise est régulée négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles-mêmes, à savoir le PDGF, le TGFβ1 et le PF4.

V. 1.2.Thrombopoièse :

Au cours de leur maturation, les mégacaryocytes migrent vers les sinusoïdes médullaires et émettent des prolongements cytoplasmiques dans la lumière des vaisseaux. Ces prolongements sont appelé pro-plaquettes ou processus plaquette, vont se rompre et se fragmenter donnant naissance aux plaquettes sanguines.

La mégacaryopoïèse est stimulée en fonction du chiffre circulant de plaquettes:

- <u>En cas de thrombocytose (masse plaquettaire circulante importante)</u>:
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

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

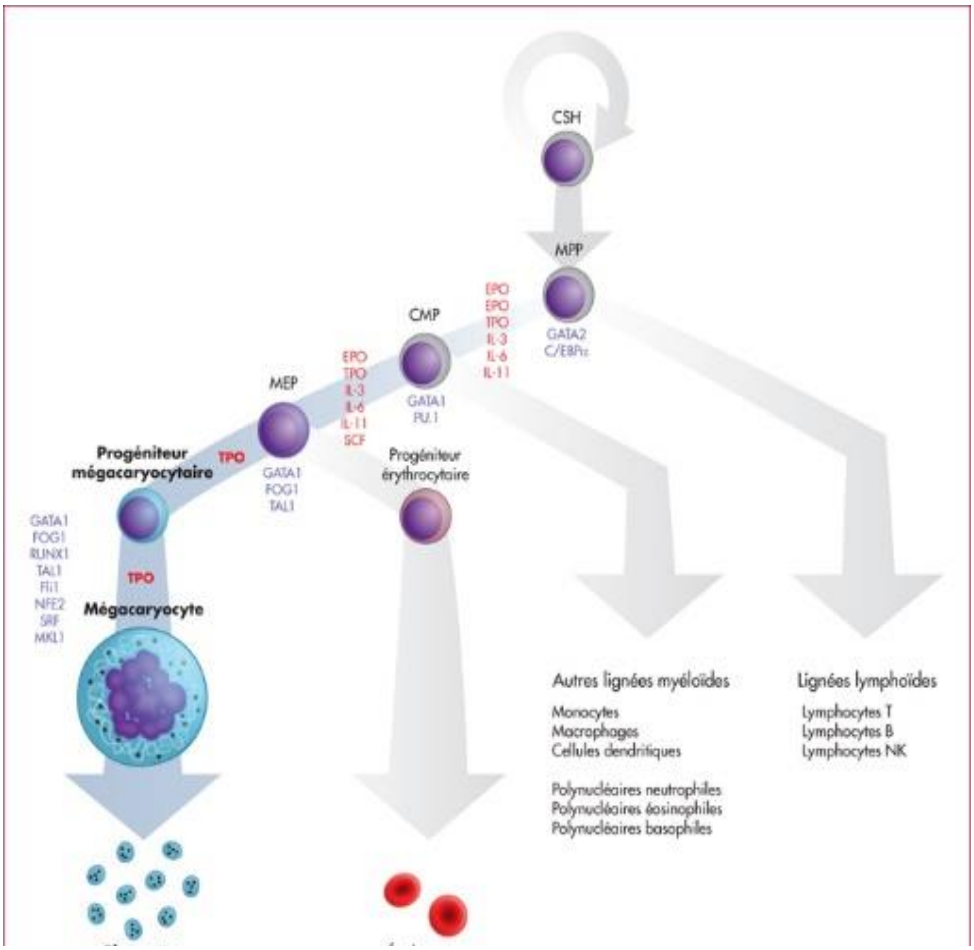


Figure 2 : Schéma expliquant la megacaryopoise

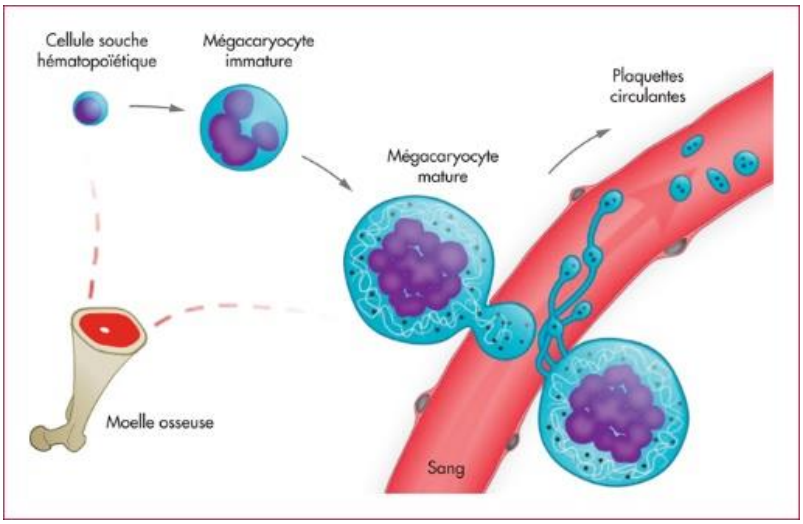


Figure 3 : la thrombopoiese

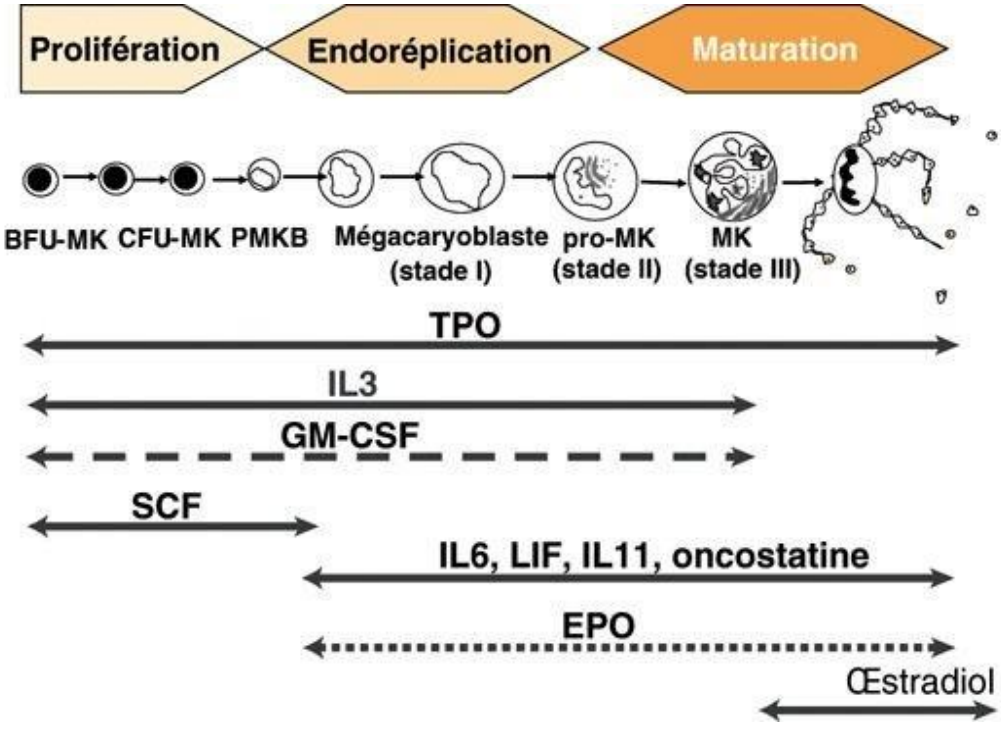


Figure 4 : la régulation de la production plaquettaire

1. Morphologie et composition des plaquettes :

Les plaquettes sanguines sont des fragments cellulaires anucléés hétérogènes en taille et en forme, souvent arrondie ou ovalaire, de 2-3um de diamètre.

De l'extérieur vers l'intérieur, les plaquettes comportent :

- Une membrane composée d'une double couche de PL repartis de façon asymétrique. Les phospholipides anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des GP dont les principales GP IIb/IIIa et la GP Ib ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur a la thrombine.
- Sous la membrane plaquettaire on retrouve un réseau musculeux-squelettique (micro-fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (microtubule) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette.
- A l'intérieur des plaquettes on retrouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux : Le système canaliculaire ouvert et le système tubulaire dense, lieu de stockage du calcium.

Leur cytoplasme est clair et légèrement basophile contentant des granulations dont il existe 3 types :

- granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium)
- granules alpha (facteur 4 plaquettaire, beta-thromboglobuline, facteur willebrand et de très nombreuses autres substances)
- grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases).

Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grandes concentration là où se déroule le processus d'hémostase. Il existe physiologiquement une anisocytose plaquettaire, la variabilité de volume des plaquettes est due à leur mécanisme de production par fragmentation.

Dans ce travail on va s'intéresser un peu plus aux glycoprotéines membranaires :

Ces glycoprotéines membranaires (GP) possèdent un rôle plus important dans la fonction des plaquettes ; certains sont des médiateurs de l'adhésion plaquettaires à la MEC et les autres interviennent dans l'agrégation plaquettaire après activation.

Parmi les principales GP :

-**complexe GP Ib-IX-V :** récepteur du VWf, facteur indispensable pour l'hémostase primaire et permet l'adhésion plaquettaire.

-**complexe GP IIb-IIIa :** le complexe majeur de la membrane plaquettaire, fait partie de la famille des intégrines. Il permet la liaison avec le fibrinogène, la fibronectine, la thromboplastine et aussi le VWf. Ce complexe intervient dans l'agrégation plaquettaire.

-**complexe GP Ia-IIa :** récepteur du collagène, il intervient dans la phase initiale d'adhésion au sous endothélium.

-**GP V :** se lie à la thrombine.

-**GP IV :** se lie au collagène et à la thrombospondine.

La durée de vie moyenne des plaquettes est de 7 à 12 jours, leur élimination est assuré par les macrophages de système réticulo-histiocytaire au niveau de la rate (environ 30% de la masse totale plaquettaire est séquestrée au niveau splénique), la moelle osseuse et le foie.

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.

VI. La physiopathologie :

La physiopathologie de la PTI est complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ainsi qu'un défaut de production médullaire.

Le processus commence par une dysfonction du système immunitaire, où les cellules immunitaires, principalement les lymphocytes T et les cellules B, identifient de manière incorrecte les plaquettes comme des envahisseurs étrangers et les attaquent. Cette réaction immune anormale est probablement due à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

Une fois les plaquettes identifiées comme cibles, les cellules immunitaires déclenchent une réaction inflammatoire qui conduit à la production d'autoanticorps dirigés contre les plaquettes qui seront alors reconnues et éliminées par le système réticulo-endothélial, principalement dans la rate.

La rate joue un rôle clé dans la destruction des plaquettes, car elle possède des macrophages spécialisés capables de phagocyter les plaquettes marquées. Cette phagocytose entraîne une diminution du nombre de plaquettes dans la circulation sanguine.

Cependant, alors que le taux de plaquettes est bas, la production médullaire n'est pas toujours augmentée, traduisant une implication centrale dans sa physiopathologie.

VI-1 Destruction périphérique des plaquettes :

a. Implication de la réponse humorale :

Un des mécanismes impliqués dans la destruction périphérique des plaquettes au cours du PTI est la production d'auto-Ac dirigés contre des Ag plaquettaires. Les principales cibles antigéniques sont des GP plaquettaires, notamment les complexes GPIIb/IIIa, et plus rarement GPIb/IX et GPIa/Iia.

Au cours du PTI, un faible risque hémorragique est observé, du fait du maintien des fonctions d'hémostase primaire, l'interaction des auto-Ac avec ces Ag plaquettaires n'altérant que rarement leurs fonctions Par ailleurs, les plaquettes produites au cours du PTI sont des plaquettes jeunes, de plus gros volume. Leur seuil de stimulation pour la sécrétion des protéines participant à

l'hémostase, contenues dans les granules α (fVW, le fibrinogène ou la thrombospondine), est plus bas que les plaquettes de sujets sain ou présentant une thrombopénie d'origine centrale.

La fixation des auto-Ac est responsable d'une destruction des plaquettes par divers mécanismes : phagocytose par les macrophages, ADCC et dans une moindre mesure, CDC.

La maturation et la stimulation des LB auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF, dont les taux sériques sont élevés au cours du PTI et se normalisent lorsque la maladie est inactive ou contrôlée par des traitements immunosuppresseurs.

b. Destruction splénique par les macrophages :

La fixation des auto-Ac à la surface des plaquettes favorise leur phagocytose et leur destruction par les macrophages spléniques, et dans une moindre mesure par les macrophages hépatiques et médullaires. Les macrophages spléniques jouent un rôle prépondérant dans le maintien de la réponse auto-immune au cours du PTI en induisant in vitro la prolifération de LT spécifiques de la GPIIb/IIIa. Ils participent aussi à la diversification épitopique (« épitope spreading ») en exposant certains épitopes cryptiques de la GPIIb/IIIa.

Une hyper activation des CPA, DC et macrophages, a été mise en évidence au cours du PTI, comme en témoigne la surexpression de marqueurs de maturation des DC (molécule de Co stimulation CD86).

L'élévation du taux sérique de GM-CSF au cours du PTI, un des facteurs de croissance principaux des macrophages, peut être interprétée comme un Témoin de l'activité du système réticulo-endothélial ou d'un mécanisme de correction de la thrombopénie, puisque cette cytokine agit également comme facteur de croissance des mégacaryocytes, et que ses taux sont normalisés après correction de la thrombopénie.

Par ailleurs, l'apoptose accrue des plaquettes, déterminée par l'expression d'annexine V à leur surface, constitue une source d'Ag pour les DC, qui après activation sont alors capables d'induire la prolifération des LT spécifiques des Ag plaquettaires.

Les macrophages expriment à leur surface plusieurs types de récepteurs reconnaissant le fragment Fc des IgG qui favorisent la phagocytose des plaquettes recouvertes par les auto-anticorps.

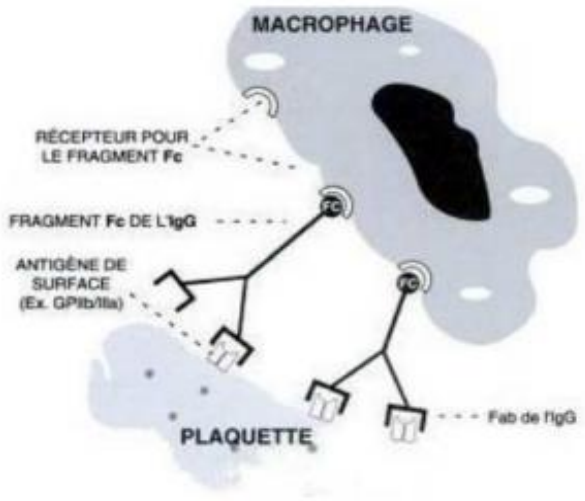


Figure 5 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaires

c. Implication de la réponse cellulaire :

Les lymphocytes, principalement, les LT CD4+ ou LT auxiliaires seraient directement incriminées dans le PTI par un déséquilibre de la balance entre les populations de LT auxiliaires Th1/ Th2.

Ce déséquilibre se fait en faveur de la réponse Th1, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'IL2, IL1 et d'interféron (IFN)-γ et la diminution de l'IL4, IL5 et IL10. Pour d'autres auteurs, ce déséquilibre Th1 /Th2 implique également des LT cytotoxiques CD8+(Tc1\Tc2), et est le fait, non pas d'une augmentation des réponses Th1 - Tc1 mais plutôt d'une diminution des réponses Th2 -Tc2.

De plus, les mécanismes d'apoptose des LT sont altérés au cours de PTI et participent à la survie des clones auto réactifs. Cette résistance à l'apoptose est liée à la stimulation de la voie anti apoptotique des LT par l'augmentation du

taux intracellulaire de Bcl-2, une molécule anti-apoptotique, et la diminution du taux de Bax, molécule pré-apoptotique.

Par ailleurs, il s'associe une dysrégulation de nombreux autres gènes codant des protéines initiatrices de l'apoptose (les caspases 1 et 8), mais aussi de protéines inhibitrices de l'apoptose (la calpastatine). Une surexpression de Fas ligand à la surface des cellules Th1 et Th2 chez les patients atteints de PTI avant tout traitement est d'interprétation difficile, elle traduit l'implication des récepteurs de mort dans les phénomènes de résistance à l'apoptose des LT autoréacifs.

Toutefois, des taux sériques élevés de GM-CSF (facteur de croissance principal des macrophages et des granuleux) induiraient une hyperstimulation des cellules phagocytaires mononuclées notamment spléniques, interviennent dans la destruction périphérique des plaquettes Des anomalies des CD sont également identifiées au cours de cette pathologie.

d. <u>implication des lymphocytes t régulateurs :</u>

Les LT régulateurs constitutifs ou naturels sont une sous-population lymphocytaire TCD4+ d'origine thymique qui, après activation, acquièrent leur

Fonction inhibitrice qu'est exercé de façon non spécifique d'Ag et dépendante de contacte intercellulaire.

La présence de LT auto-réactifs reconnaissant le complexe GpIIb/IIIa au cours de PTI, laisse supposer une rupture de tolérance périphérique qui pourrait être liée à un défaut quantitatif et /ou qualitatif en ces LT régulateurs. Néanmoins, l'existence d'un déficit quantitatif ou d'anomalies en T reg au cours du PTI reste sujet à débat vue les discordances des études.

VI -2 Défaut de production médullaire :

La destruction périphérique des plaquettes par une auto-réactivité humorale et cellulaire inadaptée a longtemps été considérée comme le seul mécanisme physiopathologique du PTI. On sait maintenant qu'un défaut de production plaquettaire par la moelle osseuse est aussi en cause dans cette maladie et ceci constitue une avancée majeure dans la compréhension du PTI.

Tout d'abord, l'expression des complexes glycoprotéines GP IIb/IIIa et GP Ib/IX par les mégacaryocytes au stade précoce de la megacaryopoise rend ces cellules cibles, tout comme les plaquettes, à la fixation des anticorps à leur surface et donc leur destruction et diminution de taux des plaquettes. D'autres mécanismes ; comme la cytotoxicité directe dépendante d'anticorps (ADCC), la cytotoxicité directe dépendante du complément (CDC) ou l'induction de l'apoptose ; peuvent être en rapport avec la destruction ou l'inhibition de la croissance des mégacaryocytes.

Ensuite, le taux du TPO libre circulant dans le sang chez les patients atteints de PTI est plus faible par rapport aux patients présentant une thrombopénie d'origine centrale. Ceci peut s'expliquer par le fait que les plaquettes étant détruites en périphérie, la masse plaquettaire atteignant le secteur vasculaire est proche de celle d'un sujet sain, la fraction libre de TPO demeure donc basse, n'aboutissant pas à une réponse médullaire suffisante et compensatrice.

VI -3 Implications des facteurs génétiques et environnementaux :

a. La génétique :

Le PTI n'est pas une maladie héréditaire contrairement à d'autres maladies auto-immunes. Il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique liée aux antigènes leucocytaires humains HLA au cours de PTI.

En effet, une association faible avec HLA DR4 a été démontrée, et ce, uniquement au sein de la population japonaise.

D'autres études récentes ont démontré qu'un polymorphisme de gêne A associé à un complexe majeur d'histocompatibilité (MICA) étant le ligand de NK pourrait jouer un rôle dans le mécanisme d'auto-immunité.

Les HPA constituent un système dialléliques situé sur les Gp plaquettaires, notamment les Gp I, II et III.

Ces Ag, impliqués principalement au cours des phénomènes d'allo-immunisation, ont été incriminés au cours de PTI. Ainsi, HPA-5b, un déterminant antigénique porté par la Gp Ia est présent de façon significativement plus importante chez les patients présentant un PTI aiguë. HPA-2a, déterminant antigénique situé sur la Gp Ib, serait plus fréquent chez les sujets atteints de PTI chronique réfractaire.

A cela s'ajoute un polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines et de certains cytokines, ainsi qu'un polymorphisme des gènes du TNF, associé à une diminution de la sécrétion de cette cytokine pro inflammatoire ce qui pourrait protéger du PTI chronique.

b. L'environnement :

Les facteurs environnementaux participant au déclenchement du PTI sont essentiellement d'origine infectieuse.

Dans l'étude de Moulis et al, 20% des PTI avaient eu un épisode infectieux dans les six semaines précédant le PTI. Cette hypothèse est d'autant plus

Vraisemblable qu'il existe une susceptibilité saisonnière avec une incidence du PTI augmentée en hiver.

Chez l'enfant une virose précède fréquemment la survenue de la maladie.

Divers infections virales aiguës, comme le CMV et EBV, ou chroniques, comme le VIH ou l'hépatite C, sont associées au PTI.

En plus, un phénomène de mimétisme moléculaire a été évoqué au cours des thrombopénies associé aux infections virales (homologie de séquence entre la particule virale GP 120 du VIH avec la Gp IIIa, ainsi qu'entre un la Gp IIIa et une protéine d'enveloppe de VHC).

Il a été aussi démontré qu'une accélération de la clairance des plaquettes est favorisée par la fixation non spécifique à leur surface de complexes immuns dont la production est augmentée au cours d'infections chroniques (VIH, HBV), les plaquettes ainsi opsonisées sont phagocytées par le système phagocytaire mononuclée splénique.

D'autres facteurs environnementaux peuvent être incriminés, notamment médicamenteux, et certains vaccins comme (la vaccination ROR).

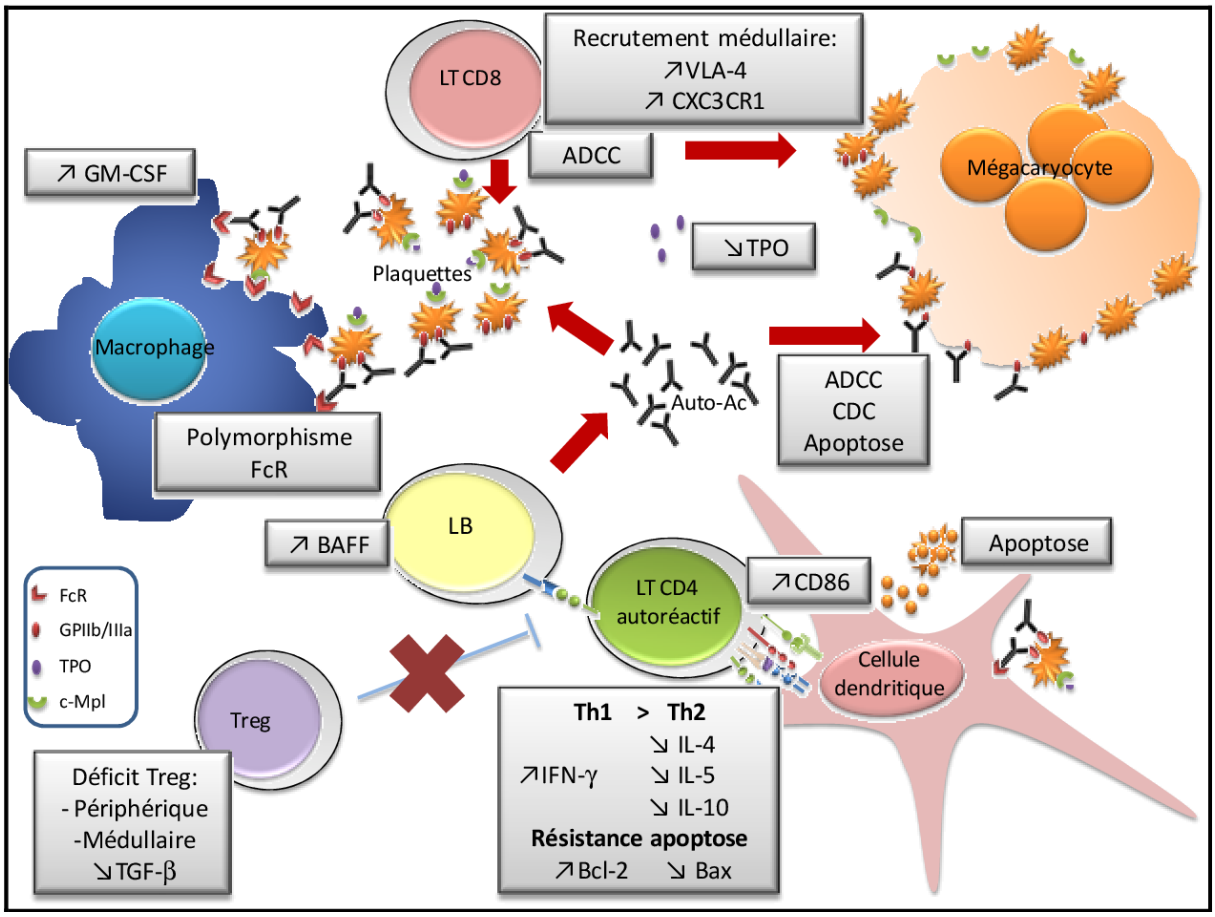


Figure 6: Physiopathologie du PTI

Résumé de la figure 6 :

Les cellules dendritiques et les macrophages sont capables de présenter des auto-antigènes dérivés des plaquettes. Ceci permet l'activation les LT CD4+ auto réactifs, dont la coopération avec les LB reconnaissant ces mêmes antigènes, entraine la production d'auto-anticorps de classe IgG.

Ces auto-ac, en reconnaissant certaines GP membranaires, dont la GPIIb/IIIa, facilitent la phagocytose des plaquettes par le système phagocytaire splénique. Un défaut de production médullaire des plaquettes est lié d'une part à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et du complément dirigée contre les mégacaryocytes qui expriment la GPIIb/IIIa, d'autre part à l'absence d'élévation de la concentration en thrombopoïétine. Il existe aussi un déséquilibre de l'expression des molécules pro- et anti-apoptotiques responsables d'une apoptose accrue des mégacaryocytes et des plaquettes, et à l'inverse, d'une résistance à l'apoptose des LT auto réactifs par surexpression de Bcl-2. Un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif des Treg se traduit par un défaut de régulation de la réponse immunitaire. L'orientation vers une réponse Th1 permet l'activation des LT cytotoxiques, dont le recrutement au niveau médullaire est favorisé par la surexpression de la molécule d'adhésion VLA-4 et le récepteur de la chémokine CX3CR1. L'augmentation de diverses cytokines dont BAFF qui active les LB, et GM-CSF, qui participe à l'activation des macrophages entraine une hyperstimulation de ces cellules. Enfin, des prédispositions génétiques pourraient jouer un rôle favorisant notamment liées à un polymorphisme des FcR.

VII. Diagnostic du PTI :

VII -1 Circonstances de découverte :

Le début est le plus souvent insidieux et la thrombopénie peut être :

De découverte fortuite, à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique.

Ou révélée par un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux d'intensité variable, et plus rarement par une hémorragie viscérale qui fait toute la gravité de la maladie traduisant une thrombopénie sévère (< 10 G/L).

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

VII -2 La clinique:

VII -2-1 Interrogatoire :

Les informations rapportées par l'interrogatoire sont importantes,

D'abord le médecin voir le Terrain du patient :

– âge, sexe, origine ethnique.

– Permet de préciser l'ancienneté de la thrombopénie (par des épisodes antérieurs de signes hémorragiques spontanées ou post -opératoire, traumatismes, et voir les NFS antérieures.

– le statut vaccinal (pneumocoque, méningocoque), ou vaccin récent (ROR).

- des antécédents familiaux qui nous orientent vers une étiologie constitutionnelle.

La plupart de ces symptômes : épistaxis, ecchymoses, pétéchies, hémorragie exagérée lors de soins dentaires, sont « banalisés » par les parents : ce qui explique le fait que l'enfant n'a jamais consulté sans oublier de rechercher la

Notion de prise médicamenteuse ou vaccination récente, syndrome grippal, virose récente, autres pathologie auto-immune.

VII -2-2 L'examen physique :

L'examen physique est généralement pauvre. De nombreux patients atteints de PTI sont asymptomatiques, toutefois, jusqu'à deux tiers d'entre eux peuvent présenter des manifestations hémorragiques. .

Le syndrome hémorragique peut se manifester par des lésions élémentaires qui sont :

Les pétéchies.

Les ecchymoses.

Et Elles peuvent s'associer chez un même enfant.

- **Une pétéchie :** est une petite tache cutanée hémorragique de couleur rouge à violacée, ne s'effaçant pas à la vitro pression, prédominant aux membres inférieurs.

- **Les ecchymoses :** sont des hémorragies intradermiques plus étendues, autrement dit une extravasation sanguine dermique. C'est une variété de purpura réalisant des taches de largeur variable aux contours irréguliers.

Ou associé à **des hématomes** de petite taille dus à des traumatismes passés inaperçus. Il peut aussi être plus sévère et caractérisé par des hématomes spontanés extensifs, **des bulles hémorragiques** dans la bouche, des saignements muqueux : **épistaxis** (particulièrement évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales), **gingivorragies**, **ménométrorragies**.

Voir même des signes hémorragiques plus graves tels que **l'hémorragie intracrânienne**, **hémorragie rétinienne**, **les saignements gastro-intestinaux** ou **génito-urinaires.**

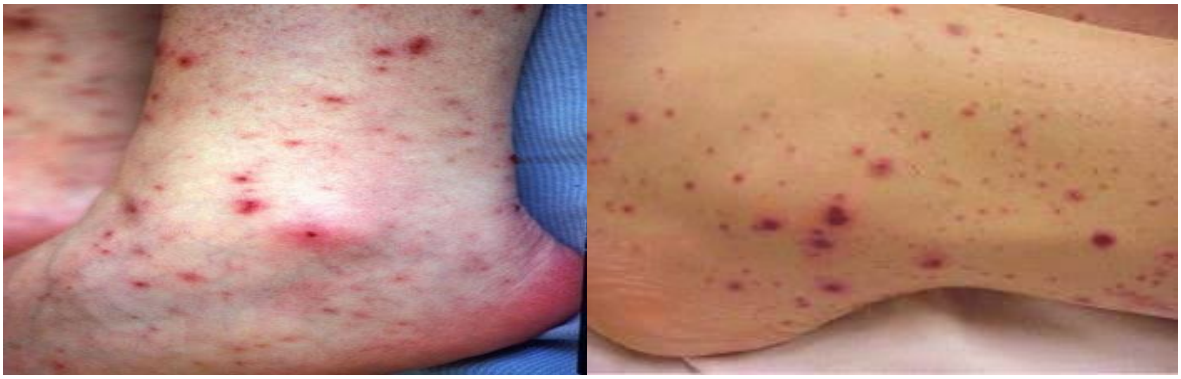






Figure 7 : des lésions élémentaires: ecchymoses (1), pétéchie (2), épistaxis (3).

Score de Buchanan

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Pas de saignement	Pas de signe
1	Moyen	Peau : ≤100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	De moyen à peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre). Muqueuses : normales
3	Modéré	Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies ...)
4	Sévère	Saignement des muqueuses sollicitant un geste ou soupçon d'hémorragie interne
5	Qui met en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

Figure 8: score de Buchanan

- Ce score est utilisé pour évaluer la sévérité du syndrome hémorragique dans le PTI chez l'enfant .c'est un outil permettant de déterminer la gravité du saignement et d'aider à guider le traitement.
- Le syndrome hémorragique cutané est la presentation la plus fréquente ET le viscérale EST généralement moins évident, sa présence est un signe de gravité.

VII -3 Les examens para-cliniques :

Devant une thrombopénie ou un syndrome hémorragique, il est indispensable et urgent d'éliminer des pathologies comme une LA, une micro-angiopathie thrombotique ou encore une CIVD car elles mettent rapidement en jeu le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge immédiate de celui-ci.

VII -3-1 Les examens biologiques de première intention :

03 examens sont à réaliser en urgence : **hémogramme, frottis sanguin et bilan d'hémostase.**

- **Hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS):**

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.

- **Le frottis sanguin**:

L'hémogramme doit obligatoirement être 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 (MGG) et lu au microscope optique par un hématologiste ou un biologiste. L'analyse minutieuse du frottis permet de :

- apprécier la richesse en plaquettes.
- mesurer la taille et décrire l'aspect des plaquettes.
- vérifier l'absence de cellules anormales: schizocytes pour éliminer une MAT, blastes circulants pour éliminer une leucémie aiguë, lymphocytes anormaux.
- rechercher des corps de Döhle qui orientent vers une thrombopénie constitutionnelle.
- l'absence de cellules blastiques pour éliminer une leucémie aiguë.

➢ **Bilan d'hémostase** :

Il comprend une mesure du **TP**, du **TCA** et du **fibrinogène**.

Leur normalité permet d'éliminer une thrombopénie de consommation.

Ces examens peuvent être complétés par un dosage **des D-dimères** et des produits de dégradation de la fibrine.

➢ **Groupe sanguin, rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières** :

Ils sont indispensables si une transfusion en urgence est indiquée.

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

❖ **Electrophorèse des protéines sériques (EPS) :** figure (9)

C'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 L'existence d'un pic monoclonal qui peut orienter vers une hémopathie lymphoïde, tandis qu'une hypogammaglobulinémie oriente vers un déficit immunitaire commun variable (DICV); (hypogammaglobulinémie = 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).

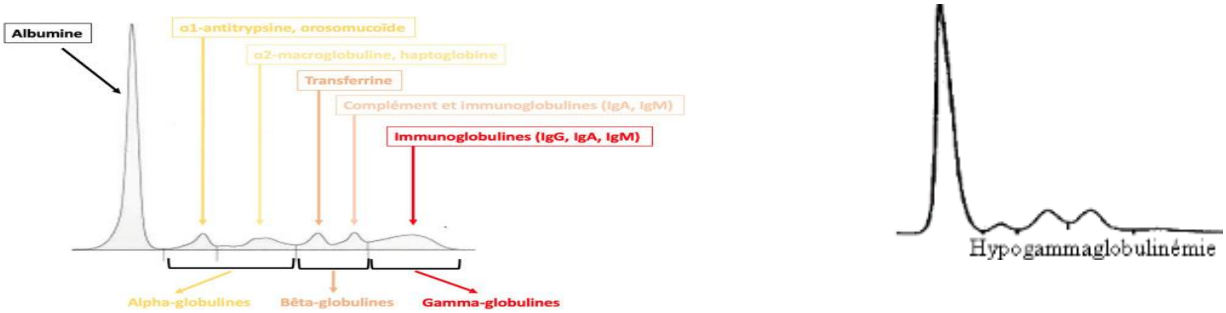


Figure 9

❖ **Bilan hépatique :**

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

❖ **Bilan rénale :**

- l'**urée** et **créatinine** et **bandelette urinaire** pour évaluer la fonction rénale et diurèse.

Si une insuffisance rénale associée à la présence de schizocytes doit faire rechercher une micro-angiopathie thrombotique.

❖ **Dosage (CRP) et vs** :

L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique peut orienter vers une cause d'origine infectieuse récente.

❖ **Sérologies virales :**

Certaines infections virales peuvent être associées à l'authentique PTI ou provoquer une thrombopénie, leur présence peut modifier l'attitude thérapeutique, surtout les Sérologies **VIH, VHB** et **VHC**.

❖ **Recherche d'anticorps antinucléaires :**

Le dépistage d'anticorps antinucléaires (ANA) fait par **l'immunofluorescence indirecte**. Lorsque cette recherche est positive, on réalise ensuite un test ELISA 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.

VII -3-2 Examens à réaliser en fonction de contexte:

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.

❖ **Myélogramme** :

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 :

- Chez le sujet de plus de 60 ans.

- Anomalies des autres lignées sur l'hémogramme.

- Anomalies à l'examen clinique : splénomégalie, adénopathies.

- Absence de réponse aux traitements de première ligne.

- Avant splénectomie.

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

❖ **Recherche d'anticorps anti phospholipides :**

Différentes études ont révélé une prévalence de 25 à 46 % d'anticorps anti phospholipides, ACA et anticoagulant lupique, chez les patients atteints de PTI.

Leur présence n'affecte pas la réponse au traitement du PTI. Par conséquent, les tests de routine systématique ne sont pas recommandés en l'absence de tout symptôme.

❖ **Recherche d'anticorps antiplaquettaires:**

Ils sont observés chez 50 à 60 % des patients atteints de PTI. La recherche de ces anticorps n'a pas de rôle dans la pratique clinique de routine. Ces anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires sont détectés grâce au **test MAIPA direct** qui repose sur un principe d'immunocapture.

Ce test présente une spécificité de l'ordre de 85 à 90% mais une sensibilité (inférieure à 50%) c'est pourquoi il n'est réalisé qu'en cas de difficulté pour établir le diagnostic de PTI.

❖ **Recherche d'une infection à Helicobacter Pylori HP :**

Depuis quelques années la bactérie HP est soupçonnée d'être potentiellement déclencheuse de maladies auto-immunes comme le PTI.

Le test respiratoire à l'urée ou le test d'antigène dans les selles peuvent être réalisés pour détecter une infection par H.P chez les patients atteints de PTI qui présentent des symptômes dyspeptiques, en particulier dans les pays où il existe une une forte prévalence d'H.P Certaines études ont montré une amélioration de la numération plaquettaire chez les patients atteints de PTI après le traitement de l'infection à HP.

L'éradication d'HP, quant à elle, peut être tentée afin d'améliorer le tableau clinique du patient.

❖ **Test de Coombs direct :**

Un test de Coombs direct peut se révéler positif dans un peu moins du ¼ des cas chez les patients présentant un PTI et sans signification clinique aucune. Il est réalisé dans le but d'éliminer un **syndrome d'Evans.**

❖ **Échographie abdominale :**

Elle permet la recherche d'une **splénomégalie**, d'une **hypertension portale.** Leur présence évoque un hypersplénisme.

❖ **Imageries :**

-Un **TDM 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 systématique surtout en cas de douleur abdominale, ou d'anomalie de la palpation abdominale (rate et foie..) ou d'hématurie.
-Un fond d'œil : Est indispensable au début de la maladie et doit être réalisé en cas de manifestations cliniques ou de syndrome hémorragique sévère.

Quel bilan complémentaire prescrivez vous?

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte	Examens inutiles
NFS sur tube citrate si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA	Myélogramme +/- caryotype	Temps de saignement
Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste	Recherche d'un anticoagulant circulant	Dosage du complément
Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig	Anticorps anticardiolipides	Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées
Sérologies VIH	Chez l'adulte, recherche d'une infection par *Helicobacter* Pylori (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *	
Sérologies des hépatites B et C	Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée	
Bilan hépatique	Immunophénotypage des lymphocytes circulants	
Anticorps antinucléaires	Immunoélectrophorèse des protéines sériques	
TSH et anticorps antithyroïde	Durée de vie isotopique des plaquettes	
Créatinine	Anticorps antiplaquettes par MAIPA	
TP, TCA, fibrinogène		
Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères		

* Concernant la recherche d'une infection par *Helicobacter Pylori*, il a été suggéré que l'éradication de H Pylori permettrait de guérir la thrombopénie du PTI chez les patients infectés. Dans l'attente d'une confirmation de ces données, il est proposé de rechercher une infection par H Pylori et de prescrire un traitement éradicateur, eu égard à la simplicité, au faible coût et à la faible toxicité de ce traitement.

Figure 10 : tableau récapitulatif des examens complémentaires de PTI

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination, aucun test ne permettant d'en affirmer le diagnostic et en particulier la recherche d'anti corps anti plaquette qui ni nécessaire ni suffisante pour retenir le diagnostic .le diagnostic repose donc sur des arguments cliniques biologique et éventuellement radiologique, le retour au myélogramme étant parfois nécessaire mais n'est pas systématique Pour Poser le diagnostic de PTI.

Il faudra d'abord éliminer purpura vasculaire, purpura thrombotique et par la suite les autres causes de thrombopénies.

Purpura rhumatoïde: également connu sous le nom de maladie de Henoch-Schönlein, c'est une vascularite rare des petits vaisseaux sanguins caractérisée par la présence de purpura cutané, d'arthrite, et d'une atteinte abdominale et/ou rénale, ainsi que des dépôts d'IgA dans les tissus avec l'absence de thrombopénie.



Figure 11 : purpura rhumatoïde

Le purpura thrombotique : également connu sous le nom de purpura thrombopénique, fait référence à une condition caractérisée par la formation de caillots sanguins (thromboses) dans de petits vaisseaux sanguins à travers le corps, ce qui entraîne une diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie) et des lésions cutanées hémorragiques appelées purpura,

Cette affection peut être causée par une variété de facteurs, y compris des anomalies génétiques ou acquises du système de coagulation sanguine.

AUTRE CAUSE DE THROMBOPENIE :

- Une fausse thrombopénie par agglutinat de plaquette :

Il s'agit d'un Artefact de laboratoire lié à l'agglutination des plaquettes en présence d'EDTA qui est un anticoagulant présent dans le tube de prélèvement. Ce diagnostic doit toujours être évoqué quand la thrombopénie est découverte fortuitement chez un sujet n'ayant aucun signe hémorragique ou chez le très jeune enfant. Le médecin biologiste détecte alors la présence d'agglutinats de plaquettes lors de l'analyse du frottis sanguin et le diagnostic est confirmé par le contrôle de la numération de plaquettes qui est normale lorsque le prélèvement est réalisé sur un tube citraté ou non anti coagulé ou sur un micro-prélèvement capillaire.

- Une thrombopénie en rapport avec une insuffisance médullaire :

Comme par exemple un syndrome myélodysplasique, une aplasie médullaire ou une leucémie.

- Une séquestration splénique :

En rapport avec une splénomégalie, quelle qu'en soit la cause (hypertension portale, maladie de surcharge, etc…) ; la thrombopénie est alors modérée et rarement inférieure à 50x109/L. Une fibrose hépatique évoluée avec hypertension portale peut également être responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie, même en l'absence de splénomégalie.

- Thrombopénie par consommation : En rapport avec CIVD ou une micro angiopathie thrombotique.

- Une cause périphérique immunologique dite secondaire : a une infection virale (VIH, VHC), une autre maladie auto-immune (en particulier un lupus), une origine médicamenteuse ou un déficit immunitaire congénital ou acquis. Dans ces différentes situations, on parle alors de PTI associé.
- Une thrombopénie familiale constitutionnelle : Devra être éliminée en priorité chez l'enfant (QS infra) mais peut être aussi diagnostiquée à l'âge adulte, en Particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique nécessitant un interrogatoire rigoureux des antécédents familiaux.

Chez l'enfant, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle, en particulier si le début est précoce (avant 12 à 18 mois de vie), si la thrombopénie est modérée ou de découverte fortuite, s'il existe un contexte syndromique, un syndrome hémorragique plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir (en faveur d'une thrombopathie associée), des antécédents familiaux de thrombopénie, de manifestations hémorragiques ou d'hémopathies myéloïdes, et/ou si la thrombopénie ne répond pas ou médiocrement aux traitements de première ligne du PTI.L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes).

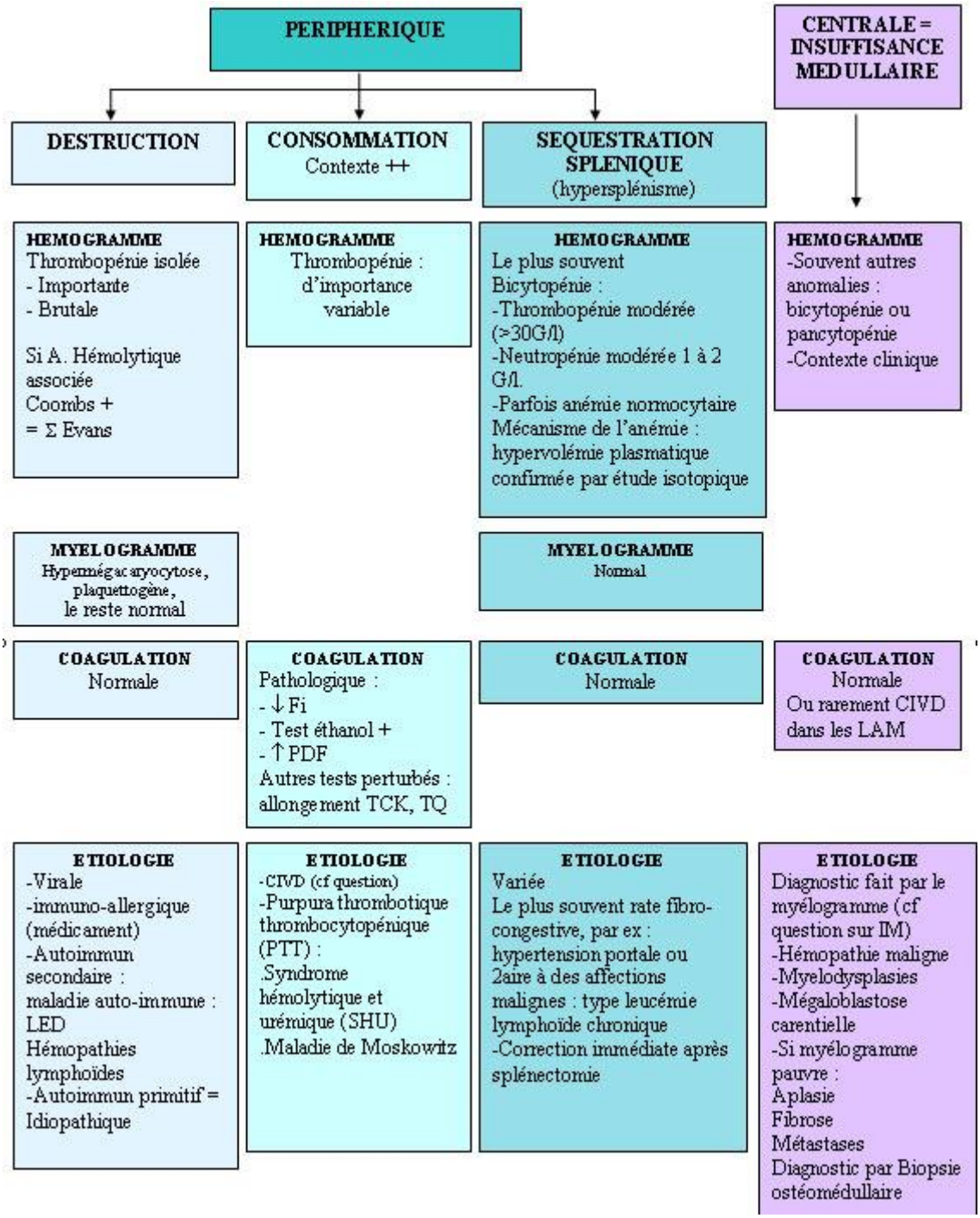


Figure 12 : tableau récapitulatif des diagnostics différentiels

IX. PTI secondaire :

IX.1 PTI ET LE LUPUS :

Une thrombopénie peut compliquer l'évolution d'un lupus. Elle est alors parfois associée à une anémie constituant alors un syndrome d'Evans qui est une maladie rare, caractérisée par un développement simultané ou séquentiel d'une AHAI et d'un PTI.la grande majorité des patients atteints du D'Evans fait des rechutes chroniques malgré le traitement qui sont associées à une morbidité et une mortalité significatives. Le D'Evans peut être associé à un désordre sous-jacent comme des désordres lymphoprolifératifs et une hypogammaglobulinémie acquise, Il n'est donc pas surprenant que le LES soit la principale condition associée au D'Evans chez les jeunes adultes.

IX.2 PTI associé aux sd. Des anticorps anti-phospholipides :

Le syndrome des anti-phospholipides associe la présence d'anticorps anti-phospholipides à des évènements thrombotiques.

Les anticorps anti-phospholipides sont fréquemment retrouvés au cours des PTI. Toutefois, leur signification est controversée et peu de patients développent un syndrome des anti- phospholipides. De plus le profil des anti-phospholipides est différent entre les patients atteints de PTI et ceux atteints de syndrome des anti-phospholipides.

Leur présence n'influe pas sur la prise en charge thérapeutique, mais certaines études suggèrent un risque thrombotique accru après réponse au traitement. Concernant le risque de thrombose.

IX.3 Déficit immunitaire primitif de l'enfant :

Une cytopénie auto-immune peut révéler ou compliquer l'évolution d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant qu'il convient de rechercher en cas de contexte clinique évocateur ou avant toute escalade thérapeutique.

En Particulier un ALPS lié à un défaut d'apoptose, est suspecté devant une lymphoprolifération ganglionnaire d'allure réactionnelle, d'une splénomégalie et d'une hypergammaglobulinémie. Dans ce contexte, le rituximab est déconseillé car il s'accompagne d'une hypogammaglobulinémie résiduelle prolongée, la splénectomie est

déconseillée car elle s'accompagne d'un excès de sepsis à pneumocoques, et le traitement repose en priorité sur les immunosuppresseurs.

IX.4 Infection par le VIH :

L'apparition d'un purpura chez un patient VIH positif ayant une thrombocytopénie sévère (< 20 G.l-1) s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'un PTI. Le mécanisme évoqué devant thrombocytopénie due à l'infection VIH est complexe et probablement multifactorielle, peut être d'origine périphérique par destruction immunologique ou centrale par défaut de production.

IX.5 PTI secondaire à l'infection VHC :

La thrombopénie est fréquente chez les patients VHC+.Ces thrombopénies sont multifactorielles. Chez les patients cirrhotiques une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme d'hypertension portale peut être évoquée. Il peut également exister une baisse de la production de la TPO par le foie.

Toutefois, il existe également des mécanismes immunologiques, il était retrouvé chez plus de 88% des patients thrombopéniques la présence d'anticorps anti plaquettes. Par ailleurs, il existe une action directe du VHC sur les plaquettes et les mégacaryocytes entraînant un défaut de fabrication des plaquettes.

IX.6 PTI associé à l'EBV :

Il s'agit d'une cause secondaire classique du PTI de l'enfant. Le tableau clinique associe outre le syndrome hémorragique, une fièvre, une poly adénopathie et parfois une splénomégalie. L'évolution est caractérisée par une réponse plus lente à la corticothérapie.

IX.7 PTI associé aux autres viroses :

Chez l'enfant, il est fréquemment observé une symptomatologie évocatrice d'infection virale précédent ou survenant de manière concomitante au PTI nouvellement diagnostiqué. L'étiologie est rarement identifiée. Des infections aux virus de la grippe, EBV, VHB, VZV et parvovirus B19 ont également été décrites.

IX.8 PTI associés à H. pylori :

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. De nombreuses manifestations extradigestives ont été rattachées à l'infection par Helicobacter, parmi lesquelles le PTI. Une équipe italienne et autre japonaise ont aussi décrit la correction de la thrombopénie et la disparition des anticorps antiplaquettaires chez des patients atteints de PTI après éradication d'une infection par Helicobacter pylori.

Depuis plus que trentaine études ont été menées et ont abouti à des résultats contradictoires. Certains anticorps anti-Helicobacter, notamment anti-CagA, pourraient reconnaître certains déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires.

IX.9 PTI associé aux dysthyroïdies :

Les dysthyroïdies sont plus fréquentes chez les patients atteints de PTI que dans la population générale. Une thrombopénie modérée est fréquemment observée dans les dysthyroïdies.

-Dans le cadre des hyperthyroïdies, les hormones thyroïdiennes induisent une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages du système réticulo-endothélial entrainant ainsi la thrombopénie. Dans ce cas, la thrombopénie est modérée et se corrige lorsque l'euthyroïdie est obtenue. A côté de cet effet hormonal, il existe également un effet immunologique. En effet, il existe une réaction croisée entre les anticorps anti-récepteurs de la TSH et certains épitopes plaquettaires. La thrombopénie est alors plus profonde.

-Au cours de l'hypothyroïdie, le mécanisme de la thrombopénie serait d'avantage lié à un défaut de production des plaquettes. La supplémentation en L-thyroxine contribue à la normalisation du taux de plaquettes.

IX.10 PTI induit par des médicaments :

Quinine, Quinidine, diurétiques Thiazidiques, Lasilix, Digitoxine, 5% des héparinothérapies Pris il y a moins de 8j +++, sinon innocent (sauf HBPM).

IX.11 PTI associé aux vaccinations :

Les vaccins peuvent induire un PTI par un mécanisme immunologique. Il s'agit surtout d'un phénomène de mimétisme moléculaire entre les antigènes viraux injectés et certains antigènes présents naturellement à la surface des plaquettes.

Les cas rapportés de PTI associés aux vaccinations sont nombreux et concernent principalement les vaccinations contre la rougeole-oreillons-rubéole (ROR), la grippe, la diphtérie-tétanos-poliomyélite. Dans une moindre mesure, des cas ont été rapportés de PTI secondaires aux vaccinations par le VHB, le VHA, le VZV.

Ces PTI se caractérisent par une évolution favorable, avec peu de risque hémorragique, une baisse modérée du taux de plaquettes et une réponse favorable aux traitements de première ligne.

X. EVOLUTION :

Selon une conférence de consensus de 2009, les phases évolutives du PTI sont les suivantes:

- **PTI aigu (PTIA)** : pour une évolution inférieure à 03 mois.
- **PTI persistant (PTIP)** : pour une évolution allant de 03 à 12 mois.
- **PTI chronique (PTIC)** : pour une durée d'évolution dépassant 12 mois, pouvant être chronique.
- **Le PTI réfractaire** est défini comme un PTI résistant à la splénectomie ou rechutant après splénectomie et requérant un traitement.

- Aucun traitement n'entraine la guérison du PTI (les différents traitements utilisés ne font que remonter transitoirement, la numération plaquettaire).
- la guérison se fait spontanément dans un délai variable.

Le risque hémorragique, globalement faible dans le PTI, est variable selon les cas. Plusieurs facteurs interviennent, tels que l'âge du patient, ces ATCD et la fréquence du PTI.

Chez l'enfant, il évolue généralement vers la guérison complète, sans chute, avec ou sans traitements simples (par corticoïdes ou immunoglobulines)

On peut évaluer le risque hémorragique en fonction de la fréquence et de la gravité des symptômes, ainsi que des marques de mauvais fonctionnement des plaquettes, comme la séquestration des plaquettes.

- Une réponse au traitement est définie par au moins un doublement de la numération plaquettaire de base et une numération plaquettaire >30 000/mm³.

- Une réponse complète est définie comme une numération plaquettaire ≥100 000/mm³

- une réponse partielle fait référence à une numération plaquettaire qui double et se situe entre 30 000 et 100 000/mm³.

XI. Pronostic :

Le PTI est une affection bénigne d'évolution le plus souvent favorable.

Dans PTI chronique presque toujours nécessitent un traitement, et les rechutes sont fréquentes.

Une réponse complète au traitement de première intention peut survenir chez environ 20% des patients, et environ 60% ont une réponse partielle.

XII. Prise en charge thérapeutique :

La physiopathologie de PTI est complexe et non encore parfaitement maitrisée. De ce fait aucun traitement efficace à 100% n'existe pour l'instant.

Sa prise en charge n'est pas purement corrélée aux taux de plaquettes à la numération sanguine, mais dépend de l'état clinique du malade évaluée par le score de Buchanan figure(8). Aussi elle prend en compte l'âge de l'enfant, les antécédents, le contexte socio-économique et géographique.

Les objectifs du traitement à toutes les phases sont :

- Assurer l'hémostase primaire afin de réduire ou de supprimer le risque d'hémorragie sévère associé aux thrombopénies très profondes.

- Limiter les effets indésirables et le risque de séquelles liées au traitement. Maintenir une meilleure qualité de vie possible.
- Maintenir l'insertion familiale sociale ou scolaire et/ ou permettre le retour rapide à une activité scolaire.
- Favoriser au maximum le maintien d'une activité sportive en particulier chez l'enfant.

XII. 1 Différences approches sont possibles :

• Réduire la production d'auto-anticorps par l'utilisation d'immunosuppresseurs, corticoïdes en premier lieu, ou de traitement détruisant les lymphocytes B, qui sécrètent les AAC, comme le rituxmab.

• Limité la destruction des plaquettes, sensibilisées par les AAC, par les macrophages. Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) agiraient principalement à ce niveau, par inhibition de la fonction macrophagique. La splénectomie est aussi efficace, la rate étant le principal site de destruction des plaquettes.

• Stimuler la production des plaquettes, ce qui est depuis peu devenu possible grâce à l'utilisation d'agonistes du récepteur de la TPO.

XII.2 Le choix thérapeutique :

Il se fait usuellement en fonction du contexte clinique mais aussi en respectant une stratégie par paliers ou lignes de traitement, en commençant par les moyens thérapeutiques ayant le moins d'effets secondaires.

A. Traitements de première ligne :

- Immunoglobulines par voie intra veineuse,

- Corticothérapie.

B. Traitements de deuxième ligne :

B.1 Traitement médicamenteux :

-Rituximab

- Agonistes de récepteur de la thrombopoiétine.

-Azathioprine.

- Cyclophosphamide.

- Ciclosporine A.

- Danazol.

- Dapsone.

- Hydroxychloroquine.

- Mycophénolate mofétil.

B.2 Traitement chirurgical : Splénectomie.

XII.3 Education thérapeutique.

A. Traitement de première ligne :

Objectifs : les traitements de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement (mais le plus souvent temporairement) le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie < 30G/L avec saignement. Ces traitements ont un effet limité dans le temps, et ils n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI.

Indications du traitement de première ligne :

Ce palier de traitement est bien codifiée chez l'enfant, la prise en charge thérapeutique du PTI à la phase aiguë est relativement consensuelle et répond à des recommandations nationales et internationales.

• En l'absence de syndrome hémorragique sévère (score Buchanan 0 à 2) et si le nombre de plaquettes est supérieur à 10G/L, aucun traitement n'est généralement nécessaire, sauf s'il existe un antécédent récent de traumatisme, ou une lésion susceptible de saigner et/ou si les conditions géographiques ou

socio- économiques d'accès aux soins sont précaires, ou si l'enfant est âgé de moins de 1an.

L'abstention thérapeutique peut ainsi être proposée durant plusieurs semaines ou mois pour les PTI persistants ou chroniques, avec un accompagnement adapté, en attendant la guérison spontanée de la maladie.

• Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique sévère (score de Buchanan à 3 ou plus) et/ou que le nombre de plaquettes est inférieur a 10 G/L, ou lorsque le contexte géographique ou socio-économique est défavorable ou si l'enfant est âgé de moins 1 an, la mise en route d'un traitement est licite : les alternatives pour la 1ére ligne sont soit les corticoïdes (4 mg/kg/j d'équivalent prédisone en 2 prises journalières sur 4 jours avec une dose maximale de 100 à 180 mg/j selon les équipes ou 2 mg /kg/ j pendant une semaine puis arrêt progressif sur 2 semaines) ou dexamethasone per os à la dose de 10 mg/m²/j pendant 4 jours, soit une perfusion d'Ig IV à la dose de 0.8g/kg à J1+/- J 3,en fonction de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'évolution.

L'effet des IgIV sur le nombre de plaquettes est plus rapide que celui des corticoïdes. Une amélioration clinique des signes hémorragiques est parfois constatée, alors que le nombre de plaquettes reste bas, ce qui est l'objectif recherché. L'association d'une courte corticothérapie de 4 jours à une perfusion d'IgIV est également possible dans les formes sévères.

• Pour les PTI persistants ou chroniques retentissant sur la qualité de vie, avec des signes cliniques ou hémorragiques de sévérité (Buchanan > ou égale à 3 ou le nombre de plaquettes inférieur à 10G/L), en concertation avec le pédiatre spécialiste, un traitement par IgIV toutes les 3 semaines peut être proposé pour 2 à 4 mois, pour passer un cap de risque hémorragique, à réévaluer. De même, avant une situation programmée à risque hémorragique (chirurgie, endoscopie, ect…) une perfusion d'IgIV 0,8 g/Kg ou une courte cure de corticoïdes sur 4 jours peuvent être proposées à la demande.

• Perfusion intraveineuse d'antiD : chez l'enfant de rhésus D+, sans anémie, non splénectomisé, une dose unique d'antiD (50 µg/kg) peut être considérée comme une option de première ligne, avec une efficacité et une tolérance comparable aux IgIV

• En cas de syndrome hémorragique menaçant (score de Buchanan 4 ou 5), l'association de la prédnisone avec les IgIV, ou un traitement par les corticoïdes à plus forte dose associé aux IgIV sont justifiés. Une transfusion de plaquettes doit également être administrée dans les formes avec menace vitale immédiate.

NB : En cas de rechute à l'arrêt des corticoïdes, une nouvelle cure de corticoïdes de courte durée peut-être envisagée surtout si la première cure a entrainé une réponse prolongée.

- Cependant tout PTI chez l'enfant avec une des conditions suivantes doit imposer un traitement :

• Taux de plaquettes inférieurs à 30.000/mm3 avec saignement ou risque hémorragique.

• Syndrome hémorragique marquée (score Buchanan >3 chez l'enfant) quel que soit le nombre de plaquettes, contexte ou comorbidités augmentant le risque hémorragique.

• Avant un acte chirurgical ou soins dentaires.

• Nombre de plaquettes < 50G/L et prise d'un traitement perturbant l'hémostase : antiagrégant ou anticoagulant.

B. Traitements de seconde ligne du PTI :

Objectifs : L'objectif des traitements de seconde ligne est de maintenir durablement un nombre de plaquettes > 30 G/L, voir > 50G/L en cas de traitement antiagrégant et/ou anticoagulant concomitant, en particulier en cas de comorbidités associées majorant les risques hémorragiques telles qu'une insuffisance rénale ou une HTA mal équilibrée.

B.1 Traitements médicaux de seconde ligne :

- **Rituximab** : (recommandation temporaire d'utilisation délivrée par l'ANSM)

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti CD20 dirigé contre les lymphocytes B. Ce traitement permet d'obtenir une réponse initiale rapide dans un délai de 2 à 8 semaines dans 60% des cas au cours du PTI, même chez des patients en échec de splénectomie.

- **Agonistes du récepteur de la thrombopoiétine (TPO)** :

Le mécanisme physiopathologique du PTI ne repose pas uniquement sur une destruction périphérique accrue des plaquettes par les macrophages spléniques par le bais d'auto anticorps. Il établit qu'il existe également un défaut relatif de production médullaire des plaquettes. L'eltrombopag a obtenu l'AMM dans l'indication PTI chronique, chez l'enfant plus de 1 an, Leur mode d'action est fondé sur une stimulation du récepteur de la TPO.

Ces médicaments ont montré, au cours d'essais prospectifs randomisés, qu'ils pouvaient augmenter significativement le nombre de plaquettes chez plus de

70% des patients atteints d'un PTI chronique en cas d'échec d'un traitement de première ligne.

- **Azathioprine :** Agent immunosuppresseur utilisé habituellement dans la prévention du rejet de greffe et dans différentes maladies auto immunes et inflammatoires, L'azathioprine a l'AMM dans le PTI de l'enfant, c'est un traitement de seconde ligne qui peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie. La durée du traitement n'excédera pas 18 mois à 2 ans et en cas de réponse, il est conseillé un sevrage progressif.
- **Cyclophosphamide :** (utilisation hors AMM)

Agent alkylant puissant, son utilisation relève d'un avis spécialisé et doit être réservé aux rares formes de PTI sévères réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première et seconde ligne.

- **Ciclosporine A :** (utilisation hors AMM)

Chez l'enfant c'est un traitement de seconde ligne qui va permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie.

- **Danazol :** (utilisation hors AMM)

Le danazol est un agoniste des androgènes. Ce traitement de fond peut être une solution d'attente avant une éventuelle splénectomie. Il serait plus efficace chez le sujet âgé.

- **Dapsone** : (utilisation hors AMM)

La dapsone est un sulfamide anti lépreux, A l'instar du danazol, il a néanmoins peu de chance d'être efficace chez des patients atteints d'un PTI sévère

réfractaire à la splénectomie. La dose habituelle est d'un comprimé à100 mg/jour chez le grand enfant. Le principal effet secondaire observé dans 7 % des cas est un risque d'hypersensibilité cutanée pouvant donner un tableau de syndrome « DRESS ».

B.2 Traitement chirurgical : Splénectomie

Seul traitement dont le caractère curateur est actuellement établi avec un taux de succès attendu de 65%. Il existe un risque de rechute évalué à 15% mais qui peut n'être que transitoire. En dehors des très rares situations d'urgence vitale avec résistance à l'autre traitement (à discuter avec les spécialistes), la splénectomie ne doit être considérée qu'après au moins 12 mois d'évolution puisqu'il persiste avant ce délai des chances de guérison spontanée. La recommandation est d'attendre un âge supérieur à 5 ans et l'échec d'une ou deux lignes de traitements préalables en raison d'une majoration du risque infectieux de la splénectomie chez le petit enfant.

Lorsque les conditions anatomiques le permettent, elle est réalisée par cœlioscopie d'autant que des données historiques suggèrent que cette voie d'abord entrainerait moins de complications post opératoires que la splénectomie à « ciel ouvert ». Une éventuelle rate accessoire doit également être retirée car elle peut être à l'origine d'une rechute du PTI à distance de la splénectomie initiale. La splénectomie augmente le risque d'infection grave voir fulminante à germes encapsulés, en particulier à infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital peuvent en effet être de survenue très tardive plusieurs décennies après le geste, ce qui nécessite impérativement le respect à vie de mesures de prévention adaptées en n'oubliant pas la vaccination en particulier anti-pneumococcique qui doit idéalement être réalisée au moins 15 jours avant le geste chirurgical. La splénectomie expose également à un risque accru sur long terme de thrombose veineuse et/ ou artérielle qui doit inciter à la prescription d'une anti coagulation prophylactique en cas de situation à risque (intervention chirurgicale, immobilisation, ect…).

Indications des traitements de seconde ligne du PTI :

- En cas de PTI persistant (3 à 12 mois d'évolution) ou chronique (plus de 12 mois d'évolution), avec numération plaquettaire < 30 G/L et dès lors qu'il existe des saignements ou un risque hémorragique, et un recours trop

fréquent à ces séquentielle des corticoïdes ou des IgIV ou un recours trop fréquent à ces thérapeutiques, un traitement de seconde ligne pourra être mis en place par le médecin spécialiste (médecin interniste ou hématologue ou pédiatre). Dans les cas difficiles, il est conseillé de recourir au réseau des centres de référence/compétence [1]. En l'absence d'étude comparative, aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a réellement fait la preuve de sa supériorité, chez l'enfant comme chez l'adulte et à ce jour, aucun traitement n'a officiellement l'AMM en 2éme ligne au stade de PTI persistant. Ces traitements sont donc à adapter selon la situation particulière du patient : âge, importance du syndrome hémorragique clinique et profondeur de la thrombopénie, réponse aux traitements antérieurs (en particulier corticosensibilité), contre-indications à certains traitements de fond, comorbidités et activités sportives ou professionnelles à risque de traumatisme, choix et préférences du patient ou ses parent.

- Chez l'enfant, une guérison spontanée du PTI est longtemps possible, même dans les formes chroniques. En absence de signe de gravité clinique ou hématologique et/ou de retentissement sur la qualité de vie, les traitements de première ligne (IgIV, ou des courtes cures de corticoïdes) peuvent être proposées pendant de nombreux mois ou années, à la demande ou programmés. Dans les rares formes sévères, l'hydroxychloroquine (en particulier en cas de PTI associé à un lupus), les traitements immunosuppresseurs, ou les agonistes du récepteur de la TPO ont leur place, pour éviter ou retarder la splénectomie, qui reste le meilleur traitement curatif publié.

La stratégie d'utilisation de chacun de ces traitements n'est pas codifiée, et reste personnalisée en fonction du contexte clinique et d'une concertation en RCP.

Les recommandations sont d'utiliser ces traitements en monothérapie, de surveiller les paramètres pharmacocinétiques éventuels, d'attendre au minimum 3 mois avant de parler d'échec, de limiter la durée du traitement à 18 mois à 2 ans, et d'enregistrer les données d'efficacité et de tolérance auprès du centre de référence.

XII.3 Education thérapeutique.

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

Elle est assortie d'une information pouvant en particulier porte sur :

- Les précautions simples qui peuvent éviter la survenue de saignements plus graves
  - Les activités sportives à risque de traumatisme sont déconseillées mais il faut insister sur le fait que toutes les activités sportives ne sont pas contre indiquées et chez l'enfant, il faut absolument maintenir un mode de vie le plus proche possible de la normale, menant quelques précautions (comme par exemple le port du casque lors de pratique du vélo ; etc.…).Un accompagnement par des enseignants en activités physiques adaptées peut être proposé dans chaque région.
  - Ne pas prendre d'aspirine ainsi que tous les médicaments contenant de l'aspirine (hormis indication cardio-vasculaire formelle à dose anti-aggrégante après évaluation du rapport bénéfice/risque en milieu spécialisé). De même, la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. En revanche, en cas de douleur, la prise de paracétamol est sans risque.
  - D'une manière plus générale, le patient ou ces parents doivent signaler à son médecin la présence d'un PTI avant que ce dernier ne prescrive un nouveau médicament.
  - Le brossage des dents doit être prudent. Les soins dentaires doivent être encadrés par des mesures spécifiques quand la thrombopénie est profonde et les avulsions dentaires interdites.
  - Les injections intramusculaires sont contre-indiquées.
  - Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique.
- Les signes annonciateurs d'une hémorragie grave que le patient doit connaitre et dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence :

• Purpura important et extensif.

• Saignements de nez répétés, surtout si les narines saignent.

• Saignements spontanés des gencives ou dans la bouche.

• Présence de sang dans les selles (rectorragie ou méléna) ou dans les urines.

• Céphalée ou douleur abdominale inhabituelles par leur intensité ou leur durée.

• Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots.

• Hématomes importants pour des traumatismes minimes.

• Malaise, accès de pâleur.

Les parents et l'enfant, s'il est en âge de comprendre, seront forés à la recherche, et au signalement au médecin référent des signes hémorragiques, y compris au niveau de la cavité buccale, en les informant des caractères plus sévère des hémorragies muqueuses. Pour les plus petits enfants, des signes hémorragiques peuvent être recherchés de façon quotidienne lors de la toilette.

<u>Mesures générales</u> :

En cas d'urgence, il faut :

• Arrêter tous les médicaments susceptibles d'entrainer une thrombopénie ;
• Suspendre si cela est possible les traitements anti agrégants ou anticoagulants.

• Contrôler la Pression artérielle.

• Eviter les traumatismes et les gestes à risques (pose d'une voie centrale, sondage urinaire, ect…)

- Discuter précocement avec le chirurgien, ou un radiologue interventionnel, un geste pour éventuellement assurer l'hémostase (neurochirurgie, ect...).

XII.4 Vaccinations :

Le programme vaccinal obligatoire d'un enfant atteint de PTI doit être autant que possible respecté, en concertation avec le médecin spécialiste. L'utilisation de vaccins vivants atténués est contre indiquée chez les patients atteint de PTI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé.

Chez l'enfant, la question de la vaccination par le ROR, chez un enfant non immunisé, ou qui n'a reçu qu'une des 2 injections recommandées, est à discuter au cas par cas avec le médecin spécialiste [1]. Avant une splénectomie ou un traitement par le rituximab, une vaccination antipneumococcique est fortement recommandée ainsi qu'une vaccination anti-hémophiles et anti-méningococique.

Il est recommandé de ne pas faire de rappel vaccinal pendant la phase d'évolution du PTI, mais d'attendre sa résolution. Pour les patients ayant présenté un PTI sévère, il est préférable d'effectuer une sérologie préalable au rappel vaccinal. En effet, si le titre est suffisant, il est recommandé de ne pas effectuer de rappel.

XII.5 Suivi du purpura thrombopénique immunologique chronique :

a. Objectifs du suivi :

• Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression puis maintien de la rémission).

• Dépister et prendre en charge précocement les complications infectieuses, les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ainsi que l'émergence d'une autre maladie auto-immune.

• Limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées au PTI et aux éventuelles maladies immunologiques associées ou liées aux traitements.

• Limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socioprofessionnelles.

b. Rythme de la surveillance :

La fréquence de suivi doit être corrélée à l'état clinique.

- Chez les patients stables avec ou sans traitement (plaquettes supérieures a 30G/L), la surveillance peut être envisagée à un rythme de tous les 2 a 3 mois.
- Dans les cas difficiles, l'augmentation de la fréquence des consultations pourra être nécessaire.

c. Paramètres de surveillance :

➢ La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par :

-Le terrain.

- L'importance de la thrombopénie.

-L'existence des signes hémorragiques.

➢ et peut-y 'aller d'une surveillance :

- **très rapprochée** (1 à 2 fois par semaine en période instable pour surveiller l'efficacité d'un traitement nouvellement institué chez un patient ayant une thrombopénie profonde symptomatique).
- **espacée** avec une numération tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable.

- Dans tous les cas, le patient ou ses parents doit être averti de la nécessité de réaliser une FNS en cas de :
  - ➢ Saignement.
  - ➢ avant chaque manœuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire).
- Des séries d'examens complémentaires sera demandé à savoir :
  - ➢ étude de la fonction plaquettaire.
  - ➢ le dosage de facteur de von willbrand.
  - ➢ un bilan immunologique (électrophorèse des Ig et dosage pondéral, un dosage de C3, C4 et des FAN).
  - ➢ **Suivi du traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs :**

a- Kaliémie, glycémie, croissance chez l'enfant et minéralisation osseuse.

b-Fonction rénale ou hépatique.

c- Dosage pondéral d'Ig G, A, M et pour certains patients phénotypage lymphocytaire (indication non systématique).

- La surveillance annuelle du dosage pondéral des immunoglobulines est très importante chez les patients ayant reçu du rituximab car des hypogammaglobulinémies profondes symptomatiques et survenant parfois plus de 2 ans après l'administration du produit ont été rapportées, y compris chez des patients chez qui le rituximab est très efficace.

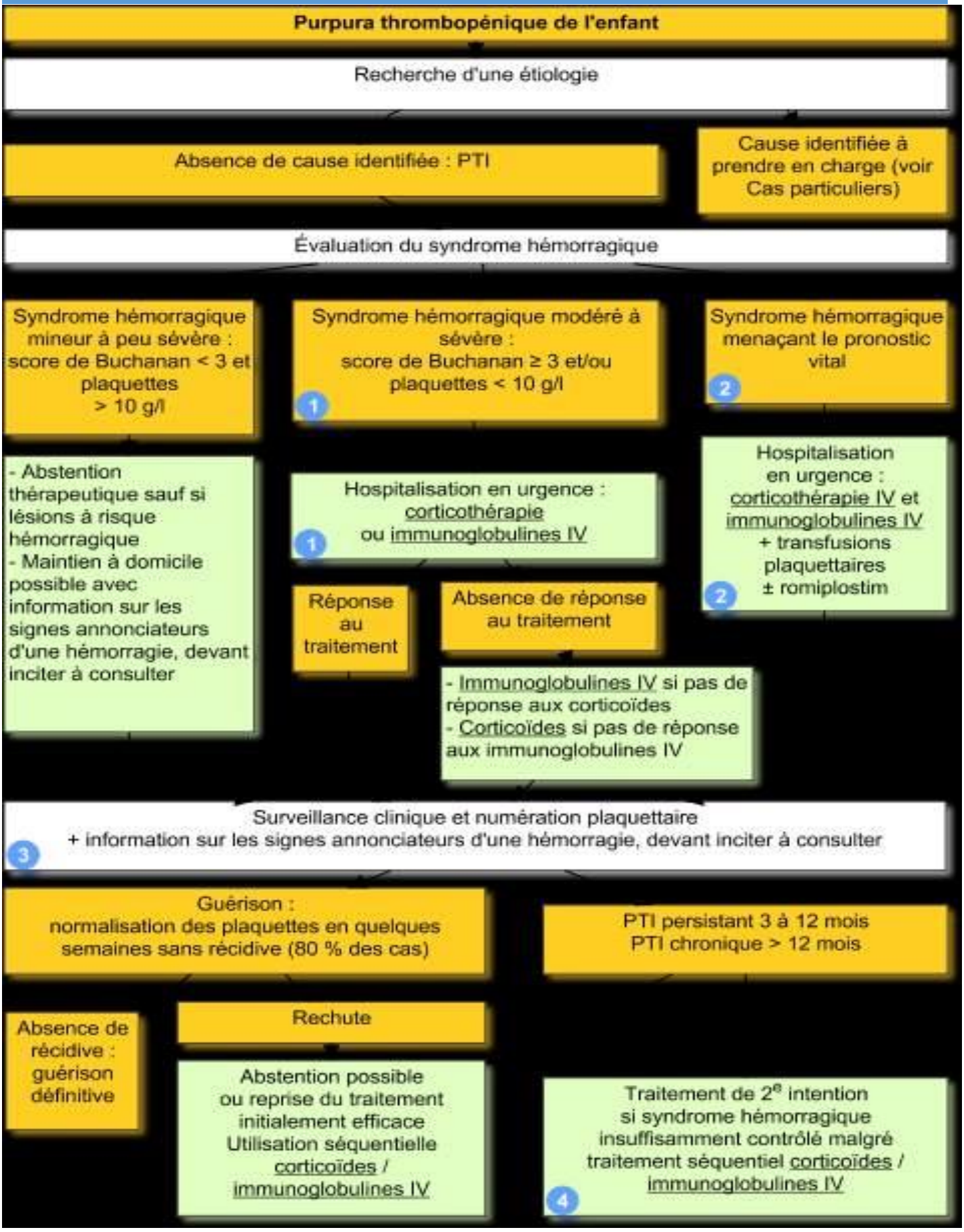


Figure 13 : schéma thérapeutique

XIII. conclusion :

Le purpura thrombopénique immunologique est la cause la plus fréquente de thrombopénie chez l'enfant. Néanmoins, cette entité constitue un diagnostic d'exclusion et nécessite d'éliminer les autres causes de thrombopénie. Il s'agit d'une maladie dans la grande majorité des cas bénigne, mais son potentiel hémorragique doit être évalué de manière précise grâce notamment au score de Buchanan, pour ne pas méconnaître les rares formes hémorragiques sévères qui peuvent menacer le pronostic vital. La prise en charge à la phase aiguë repose principalement soit sur l'abstention thérapeutique, soit sur un traitement par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) ou la corticothérapie. Concernant son mode évolutif, on distingue trois formes : aiguë, persistante et chronique. La prise en charge des purpuras thrombopéniques immunologiques chroniques est moins consensuelle et dépend principalement de la sévérité du syndrome hémorragique et de l'impact de la thrombopénie sur la qualité de vie de l'enfant. L'éventail des thérapeutiques est large et comprend : les IgIV, la corticothérapie, la splénectomie, les immunosuppresseurs, les analogues du récepteur de la thrombopoïétine et d'autres médicaments.

Partie pratique

L'objectif de cette étude est d'établir un relevé des cas diagnostiqués de purpura thrombopénique idiopathique chez les enfants hospitalisés entre 2019 et 2023 au niveau du service de pédiatrie, EHS mère et enfant Tlemcen afin de déterminer le profil épidémiologique, clinique, étiologique, et thérapeutique de cette affection chez l'enfant .

Matériels et méthodes:

1/ Matériels :

Registres médicaux des malades hospitalisés au sein du service concerné.

Dossiers médicaux des malades.

2/Méthodes :

2.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective, menée au niveau de service de pédiatrie à l'EHS Tlemcen durant la période du 01/01/2019 au 31/12/2023.

2.2. Population d'étude :

La population de l'étude est constituée de l'ensemble des enfants de 2 mois à 15 ans hospitalisés au niveau de service EHS Tlemcen.

3/les objectifs :

Objectif principal :

Etude de la prévalence et de l'incidence du PTI dans la wilaya de Tlemcen.

Evaluer la qualité de la prise en charge de ces malades dans notre service.

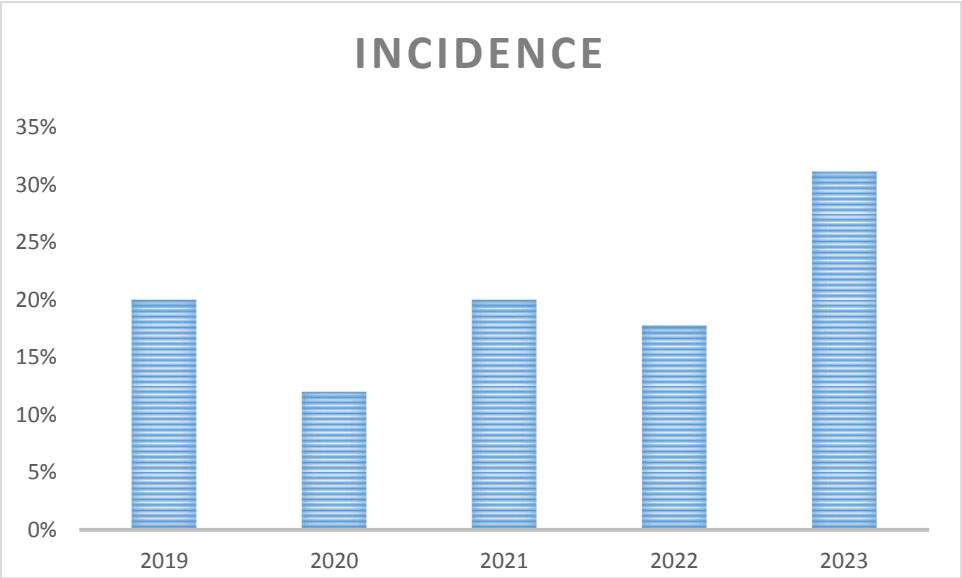
Objectifs secondaires :

Etude de PTI en fonction de :

- Age
- Sexe
- Motif de consultation
- Histoire de la maladie :
  - Saison de survenue
  - Facteur déclenchant
  - Antécédents : personnels et familiaux
- Type du Syndrome hémorragique
- Examens para cliniques :
  - Bilan d'hémostase
  - FNS
  - FSP
  - Myélogramme
- Thérapeutique
- Evolution

I. Incidence du PTI :

année	2019	2020	2021	2022	2023
incidence	20%	11 ,11%	20%	17,77%	31,11%

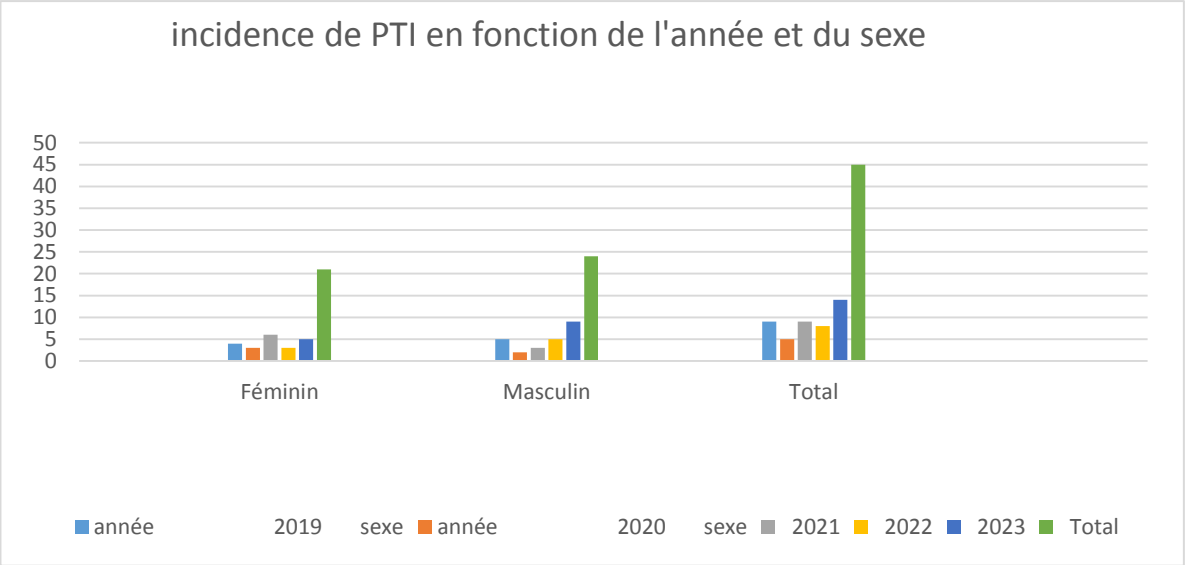


Incidence de PTI en fonction des années

***Dans notre série d'étude on note une nette augmentation à travers les années.**

II. Le nombre de cas en fonction de l'année et du sexe :

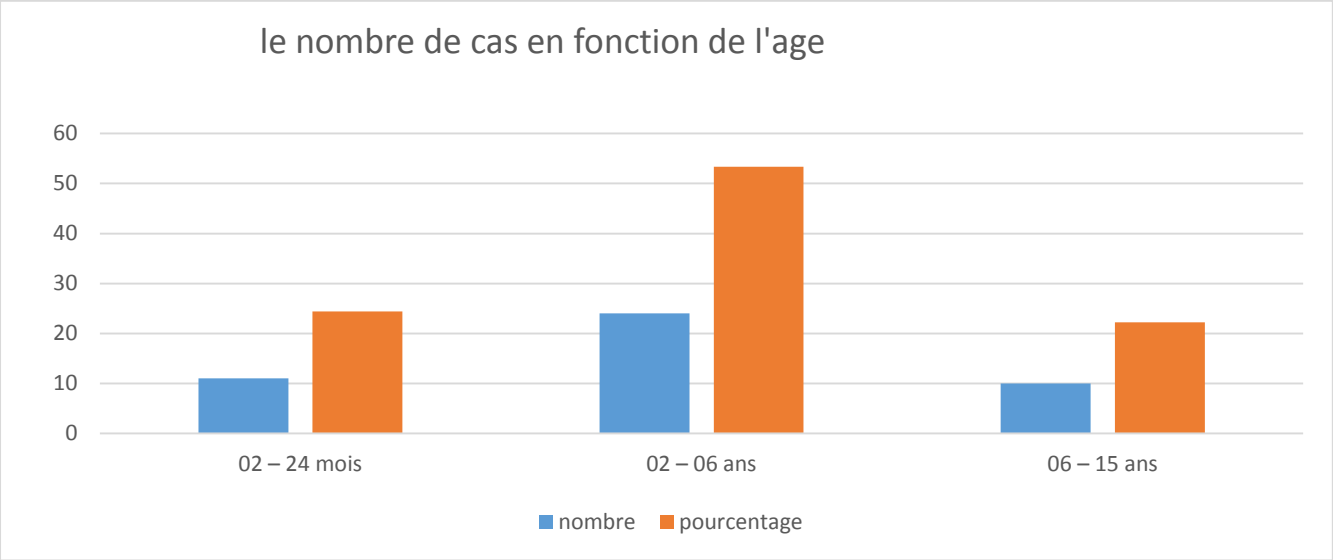
année / sexe	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Féminin	4	3	6	3	5	21
Masculin	5	2	3	5	9	24
Total	9	5	9	8	14	45



*** dans notre étude de 2019 au 2023 on trouve une prédominance masculine avec sexe/ ration de 1.14.**

III. Le nombre de cas en fonction de l'âge :

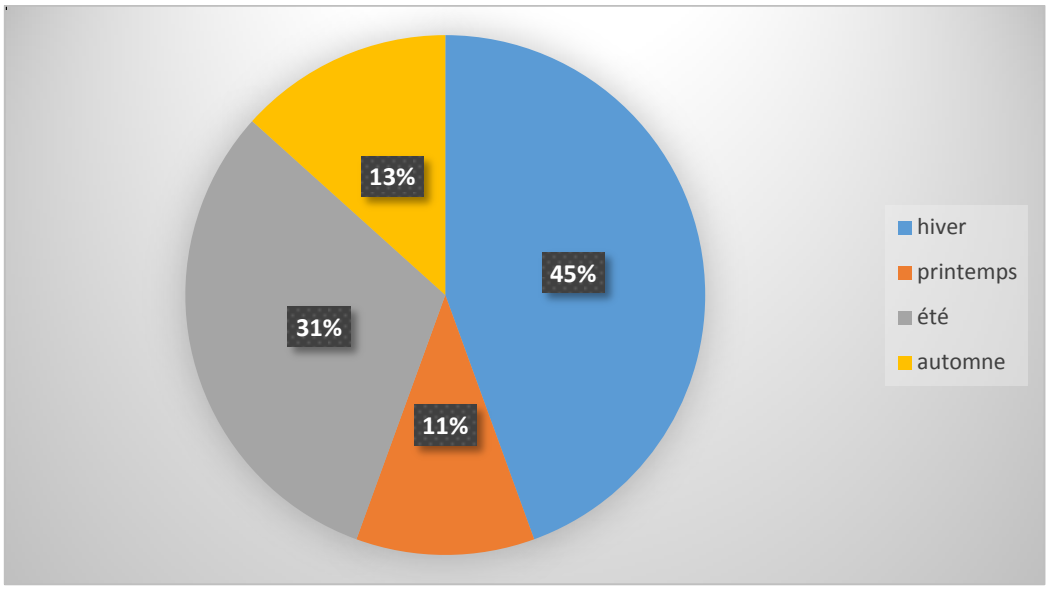
Age	**02 – 24 mois**	**02 – 06 ans**	**06 – 15 ans**
Nombre	11	24	10
pourcentage	24,44	53,33	22,22



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

IV. Le nombre de cas en fonction de la saison :

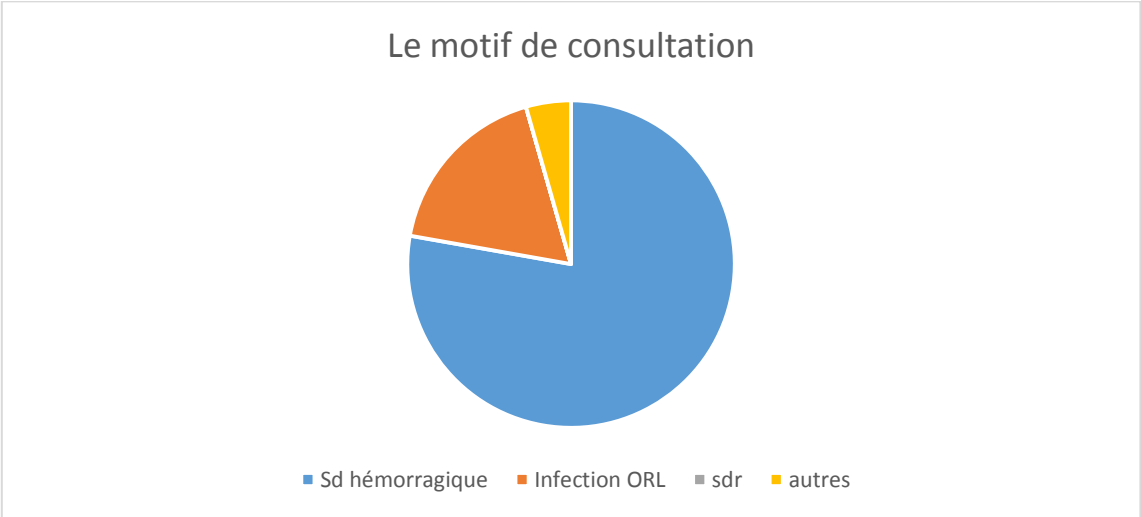
Saison	**hiver**	**printemps**	**été**	**automne**
fréquence	20	05	14	06



***Dans notre échantillon, le nombre le plus élevé a été enregistré en hiver soit 45% des cas. C'est ce qui convient avec la théorie d'induction viral.**

V. Le motif de consultation :

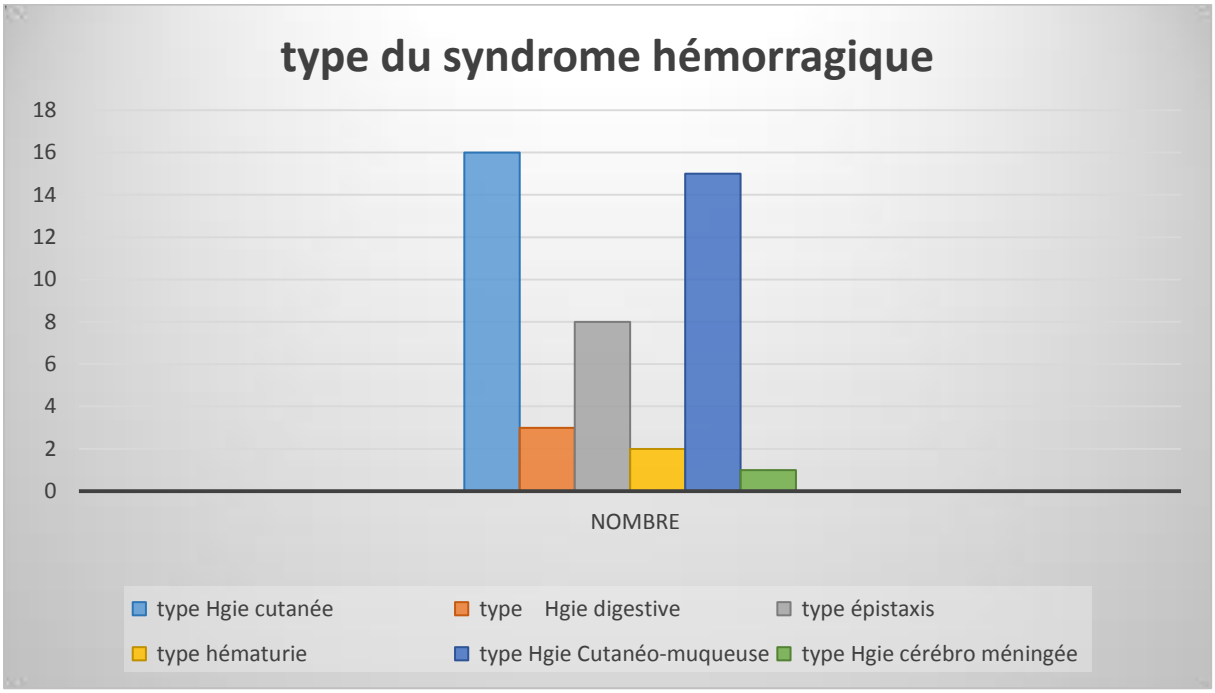
Motif	Sd hémorragique	Infection ORL	SDR	autres
nombre	35	08	00	02



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

VI. Type de syndrome Hémorragique :

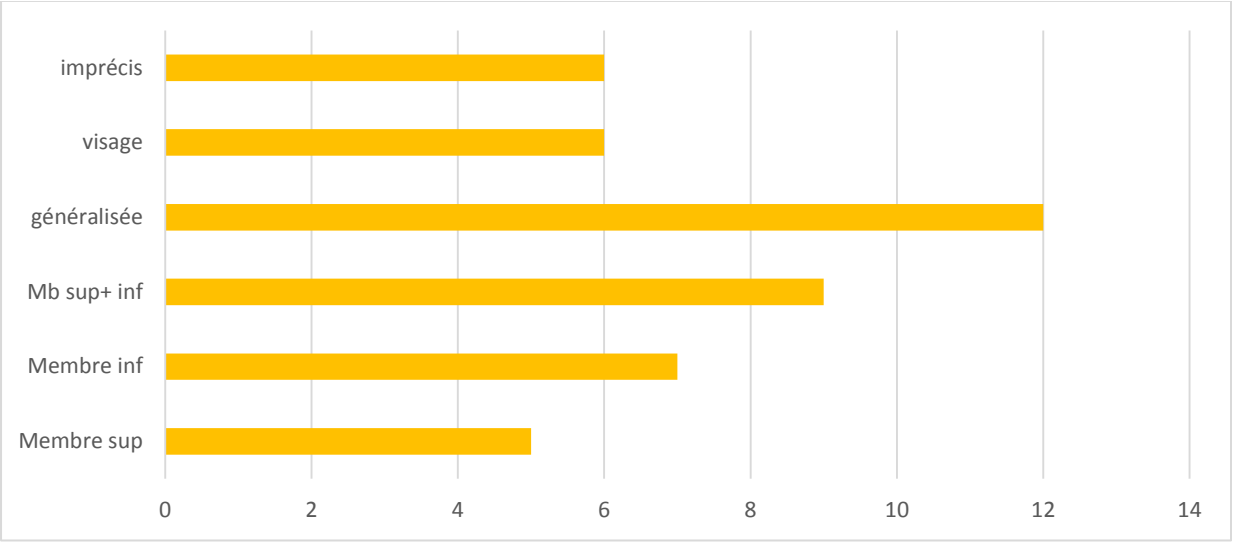
Type	Hgie cutanée	Hgie digestive	Épist axis	hématurie	Hgie Cutanéo-muqueuse	Hgie Cérébro-méningée
Nombre	16	03	08	02	15	01



***Sur le plan Clinique, les hémorragies cutanées dont l'expression varie entre 02 types soit ecchymoses soit pétéchie ou dans les majorités des cas on note plusieurs aspects En même temps.**

VII. Le siège de l'hémorragie :

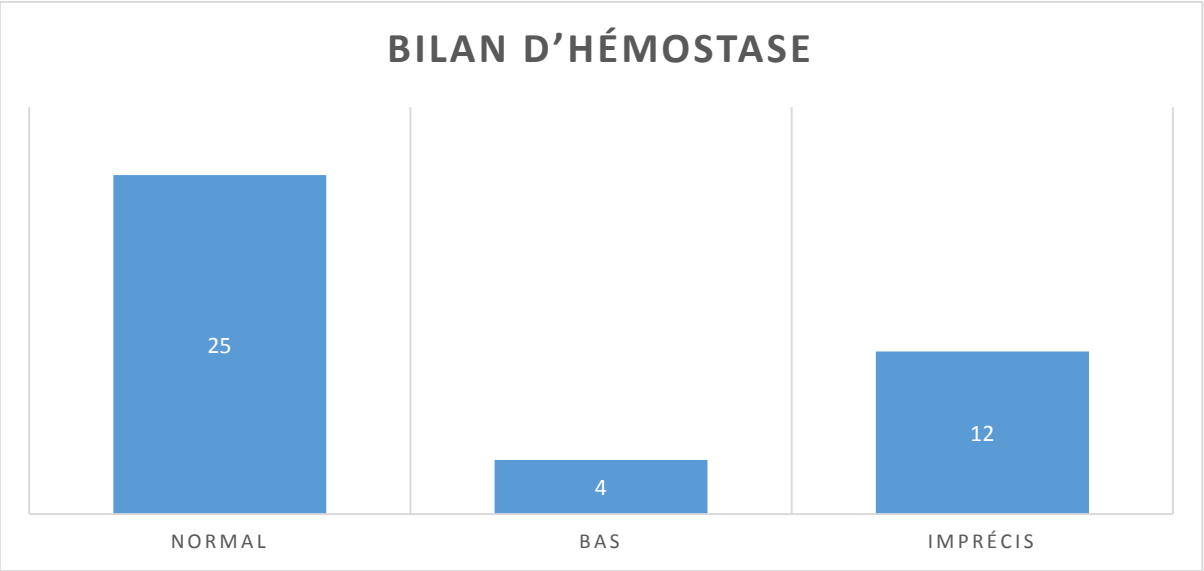
Le siège	Membre Sup	Membre inf	Mb sup+ inf	généralisée	visage	imprécis
La fréquence	05	07	09	12	06	06



*On note que la moitié des cas avaient un syndrome hémorragique généralisé.

VIII. Bilan d'hémostase : TP - tck – fg

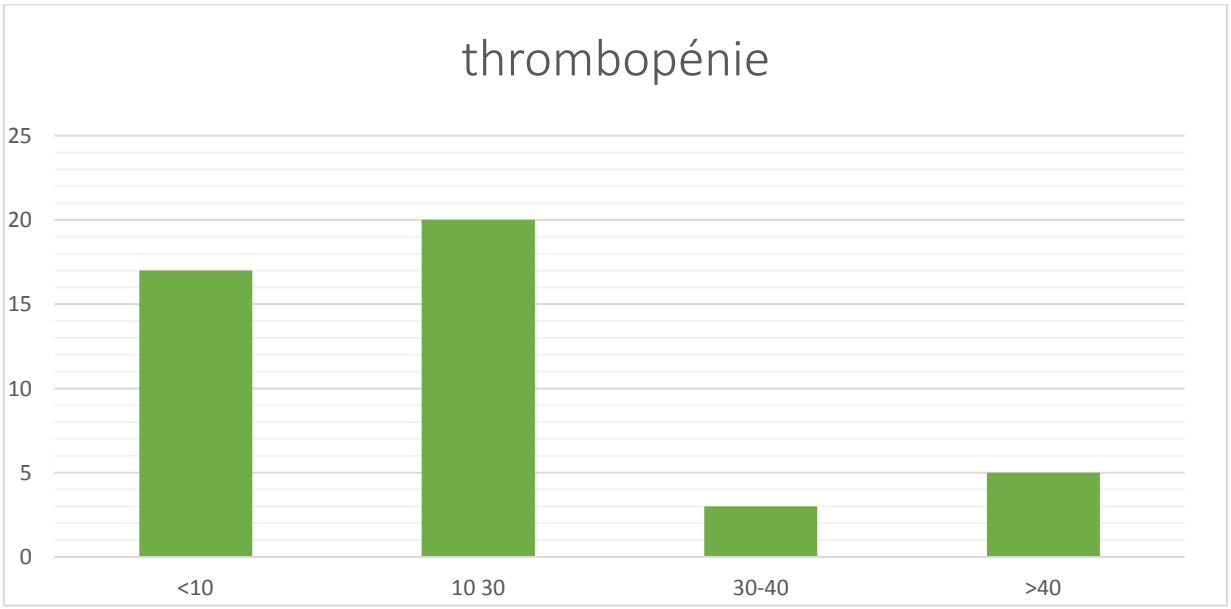
Bilan	normal	bas	imprécis
nombre	25	04	12



IX. FNS :

➢ Numération plaquettaire

Plq (mille)	<10	10-30	30-40	>40
nombre	17	20	03	05

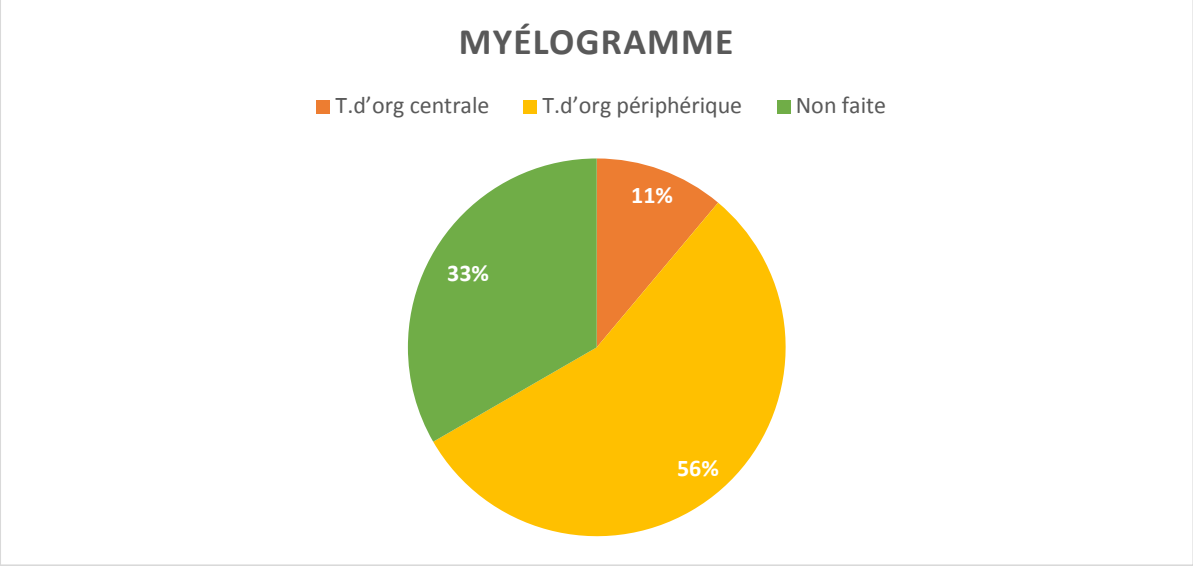


***L'hémogramme a toujours montré une thrombopénie avec un taux initial de plaquettes compris entre 00/mm3 et 120 000/mm3.**

➢ La thrombopénie initiale : 10000 mm3 est fréquemment retrouvée dans 45% des cas.

X. Myélogramme :

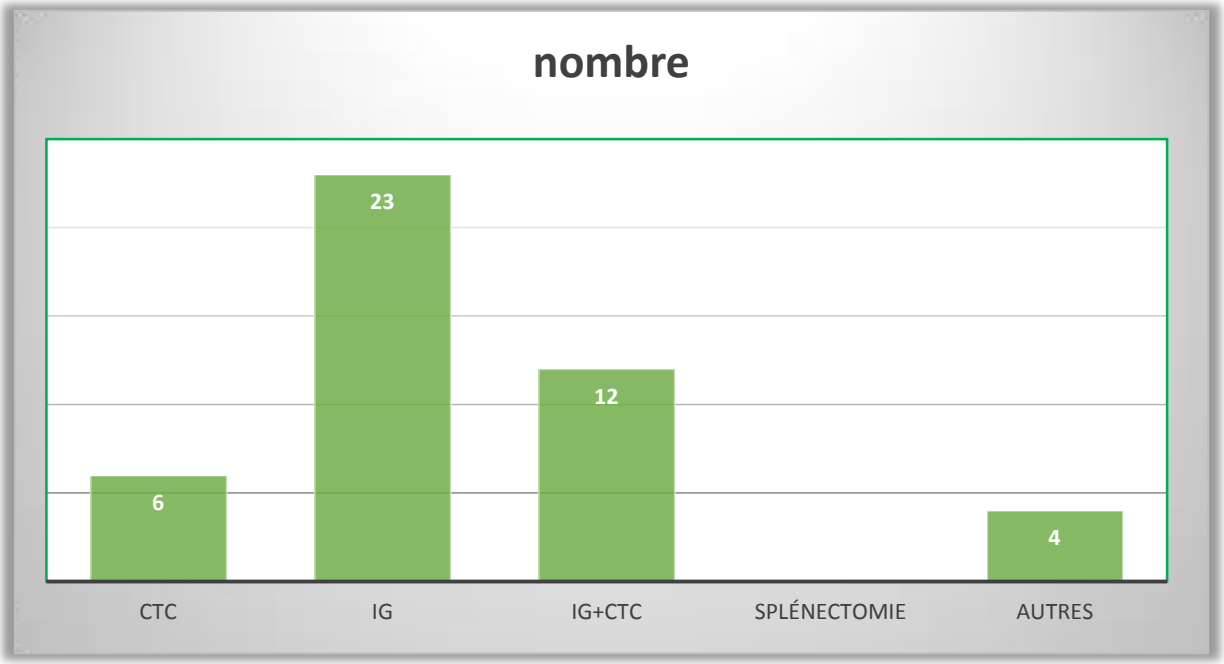
origine	Thrombopénie d'origine centrale	Thrombopénie d'origine périphérique	Non fait
nombre	03	27	15



***Le myélogramme a été fait dans 30 cas, dont 27 sont d'origine périphérique.**

XI. Traitement :

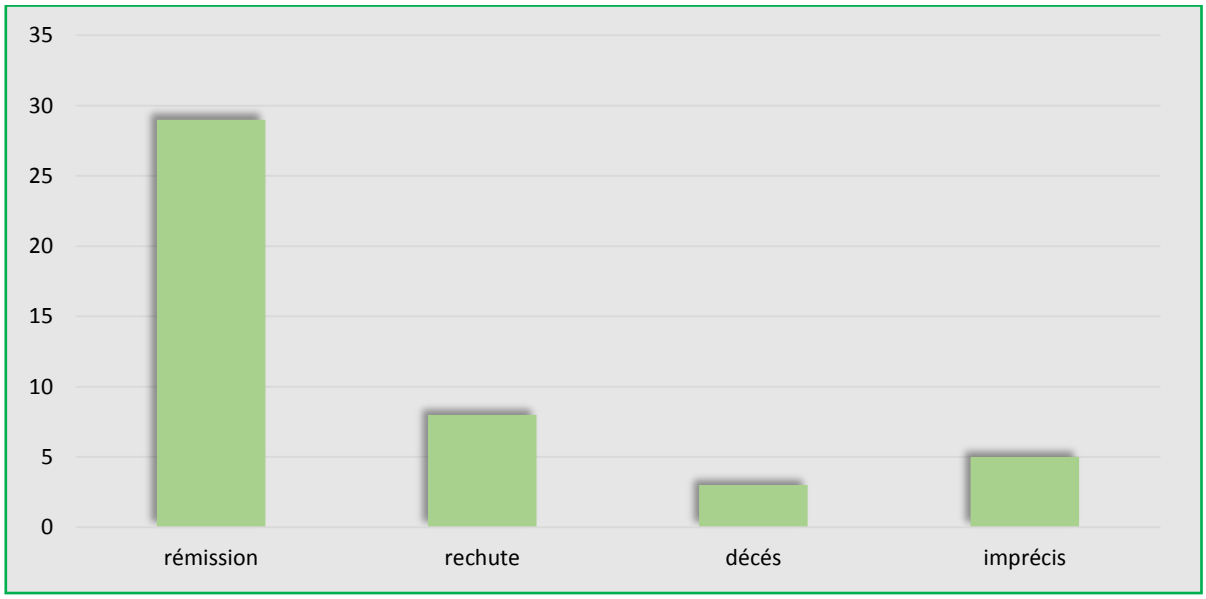
traitement	corticoïde	Immunoglobuline	Ig+ctc	Splénectomie	abstention
nombre	06	23	12	00	04



***12 patient sont traité par l'association d'IG + CTC en phase aigüe, 23 par les Ig seulement et 04 patient les conduits ne sont pas précis.**

XII. Evolution:

évolution	rémission	rechute	Décès	imprécis
nombre	29	08	03	05



***Parmi les 45 cas de PTI étudiés on note une rémission dans 64% des cas ; 18% passage à la chronicité, 6 % sont décédés.**

Discussion

I- Aspects épidémiologiques

➢ La fréquence :

Durant les cinq années de notre étude, nous avons constaté que la fréquence de PTI est de 4.9% par rapport aux autres causes d'hospitalisation au service de pédiatrie du CHU de Tlemcen, ce qui est concordant avec les données de la littérature qui montre que le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une hémopathie bénigne rare qui constitue néanmoins la cause la plus fréquente de thrombopénie en pédiatrie. A noter que cette fréquence est en augmentation dans notre étude (5.14% en 2019, 2.9% en 2020, 4.5% en 2021, 4.7% en 2022 et 7% en 2023).

➢ Répartition au cours des années et selon les mois :

Dans notre série, le nombre de nouveaux cas enregistrés varie au fil des années avec 9 cas en 2019, 5 en 2020, 9 en 2021, 8 cas en 2022 et 14 cas en 2023. Ce qui correspond à une moyenne de 9 cas par an. Nos résultats sont approximativement proches avec ceux de la série marocaine de khedraoui faite en 2016 et qui a intéressé 26 cas de PTI au niveau de service de la pédiatrie entre 2012 et 2015 où il a été enregistré une moyenne de 6.5 cas/année. Une autre étude marocaine avait trouvé une moyenne de 8.33 cas par an au CHOP (centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique) durant la période s'étendant de 2011 à 2016.

En observant le nombre de cas dans notre série on a constaté que 66% des patients était hospitalisés durant la première moitié de l'année ce qui correspond aux saisons hivernale et printanière. Ces résultats concordent avec une étude populationnelle faite en France en 2014 et qui avait montré un pic hivernal d'incidence de la maladie chez l'enfant. Par ailleurs, il existe deux autres études ; une faite au Danemark en 1976 et l'autre faite par le Lancet en 2001 ; qui ont abordé les variations saisonnières de l'incidence du PTI chez l'enfant, montrant un pic d'incidence au printemps et au début de l'été.

➢ Répartition selon l'âge :

Dans notre série, à travers l'analyse de la répartition des cas selon l'âge, nous avons constaté un pic de fréquence à 53.33 % entre l'âge de 2 et 6 ans avec une nette prédominance masculine. Nos résultats sont approximativement proche des données d'une étude populationnelle réalisée en France en 2014 qui avait la puissance statistique suffisante pour démontrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie avec un pic modéré chez les enfants entre 1 et 5 ans. Ce pic d'incidence est caractérisé par une prédominance masculine.

➢ Répartition selon le sexe :

Dans notre série, nous avons une prédominance masculine avec une proportion de 53.33% par rapport au sexe féminin qui représente 46.66% de l'échantillon ce qui correspond à un sexe ratio de 1.14.

On constate alors que notre sexe ratio est élevé par rapport à celui retrouvé dans l'étude marocaine de Khadraoui en 2016 où il était à 0.44 et à peu près proche des résultats des séries de Zahraoui Belkhiri, Lahlou, Boutayeb, Belblachir, Walfi et Fatouh qui avaient retrouvé un sexe ratio compris entre 0,9 et 1,4.

II- Aspect clinique :

➢ Diagnostic positif :

Diagnostic clinique :

➢ 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.

A/ 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'herpès et les hépatites.

Dans notre série 08 patients ont présentés des épisodes infectieux avant l'apparition des premiers signes du PTI type infection ORL.

Dans la série de BERNWARD, 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 les séries marocaines, la fréquence des antécédents infectieux varie d'une étude à l'autre.

Dans la série de LAHLOU 7 % des enfants ont présenté des oreillons 15 jours avant le dé6ut du PTI. Dans la série de BUTAYEB, 75% des cas ont présenté des antécédents infectieux.

Les antécédents infectieux sont fréquents dans la plupart des séries, contrairement à notre série dont les antécédents infectieux représentent seulement 17% des cas étudiés. Il est fort probable comme le soulignent PAUL et BIERLING que malgré une enquête anamnestique rigoureuse la fréquence de ces épisodes infectieux est sous-estimée du fait que plusieurs d'entre eux passent inaperçus.

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..).

B/ <u>Antécédents de vaccination</u> :

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.

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 a rapporté la notion de vaccination récente précédant l'apparition du PTI dans sa série.

➢ 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 limitée à un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique plan, ne s 'effaçant pas à la vitro pression, prédominant aux membres inférieurs , ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés au membres et aux zones de pressions (ceinture par exempte). 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 lors qu'elles sont bilatérales) des méno-métrorragies. Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéo -muqueux. 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. Dans notre série, on note une prédominance Les hémorragies cutanées (35.55 %) ainsi que dans d'autres études marocaines.

➢ Signes biologiques :

Myélogramme :

Dans notre étude, la PMO été réalisée chez 30 enfants sur 45 soit 66,6%, et 33,3% des patients n'ont pas bénéficié d'un myélogramme.

Les myélogrammes été normaux à 90% (lors du PTI la moelle est riche en mégacaryocytes présents à tous les stades de leur maturation sans perturbation des autres lignées). Ce qui concorde avec les données de la littérature et dans toutes les séries marocaines, la plupart des myélogrammes effectués étaient

normaux en faveur d'une origine périphérique de la thrombopénie, sauf dans une série où 2 des 100 patients n'avaient pas de moelle riche au myélogramme.

L'ASH (American Society of Hematology) ne trouve pas nécessaire d'effectuer un myélogramme dans les formes typiques de PTI, donc La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique. Celui-ci ne sera pratiqué qu'en cas d'atypie clinique et/ou biologique, et éventuellement avant traitement de première ligne par une corticothérapie.

Bilan d'hémostase :

Dans notre série 65% des patients ont fait un bilan d'hémostase durant leurs hospitalisations, dont 70% avant traitement et 30% après. Alors que 26,6% n'ont pas de Bilan d'hémostase.

Parmi les bilans réaliser : 86,2% été normal, 13,7 % été bas.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature où le PNDS 2017 objective que la normalité de bilan d'hémostase sanguin est un élément en faveur du PTI.

FNS : numération plaquettaire

Thrombopénie :

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 , 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 dans 45% des cas ont un taux initial de 10000 mm3.

III. Conduite à tenir :

Dans notre série:

- 06patients ont reçu de corticothérapie

- 23 patients ont reçu des immunoglobulines

- 12 patients ont reçu une association de corticoïde et d'immunoglobuline

- 04 patients abstention thérapeutique seulement le suivie

Le traitement le plus utilisé dans notre série est la perfusion

D'immunoglobuline (51,1%) que ce soit chez les enfants scorés à II ou III. On note que les enfants scorés à II et traités par les Ig avaient un taux de plaquettes inférieur ou égale à 10 000 /mm3.

En deuxième place viennent l'association corticoïdes+ Ig qui ont été utilisés chez 26.6 % patients avec un taux de plaquettes <10 000/mm3 dont 33.3% été scorés a II et 66.6% été scoré a III.

L'abstention thérapeutique été indiqué chez 8.88% des enfants avec un score été à II dans 33% des cas et à I dans 60% des cas.

Donc, nos résultats suivent les recommandations de l'HAS 2017, où l'abstention thérapeutique est indiqué si le score de Buchanan est de 0 à II et que le nombre de plaquettes est supérieur à 10 000/mm3, alors qu'un traitement par les Ig ou corticoïdes sera indiqué si le Buchanan est supérieur ou égal à III ou si le taux de plaquettes est inférieur à 10 000 /mm3.

Les indications thérapeutiques dépendent donc de la numération plaquettaire et du score de Buchanan ».

- Modalité évolutive :

A court terme la disparition de syndrome hémorragique été constaté chez 25 malades soit 86,2%.

Pour l'évolution à moyen et long terme on avait 3 modes :

- Rechute dans 17.7% des cas. Alors que dans des séries anciennes montrent que la fréquence des PTI devenant persistants ou chronique (rechutes récidivantes) était estimée à 30% chez l'enfant.

- rémission chez 29 enfants soit 64.4% ce qui concorde avec les données des études existantes dont la série de Khadraoui qui a montré un taux de guérison a 54%.

La rémission obtenue est considérée comme complète si la numération plaquettaire s'est normalisée 150.000 /mm3avec une disparition du syndrome hémorragique. Le PTI est dit définitivement guéri lorsque le taux des plaquettes est normal depuis 2ans sans aucun traitement.

- le décès est signalé chez 03 enfants soit 6.66% des cas qui concorde avec La série de BOUTAYEB a comporté 8 décès et autre série marocaine (5 décès).

-L'évolution de 05 enfants est inconnue donc 11.11 % des cas de notre étude.

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 et dans la majorité des cas lié à un désordre immunologique. La liaison anticorps anti-plaquette ou complexe immun 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. 0001mm3) sans atteinte des autres lignées avec un nombre de mégacaryocytes médullaires normal ou augmenté et ceci en absence de maladie sous-jacente.

La 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 hémorragie.

Notre travail concerne 45 observations du PTI qui ont été colligées en 5ans.Un sex-ratio de 1.14. Le recrutement des

Patients a été élevé au cours de la dernière année surtout en 2023.

Références bibliographiques:

1- https://www.snfmi.org/content/purpura-thrombopenique-immunologique-ou-pti
2- https://www.vidal.fr/actualites/30102-purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-le-plus-souvent-un-accident-de-parcours-de-l-immunite.htm
3- https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0987798318300380
4- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772873/fr/pnds-purpura-thrombopenique-immunologique
5- https://www.snfmi.org/content/purpura-thrombopenique-immunologique-ou-pti
6- https://www.orpha.net/data/patho/FR/www.orpha.netdatapathoProfrUrgences_Purpurathrombopeniqueimmunologique-frPro3002.pdf.pdf
7- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772874/fr/purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte
8- http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2022/these227-22.pdf
9- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/pnds_25_-_purpura_thrombopenique_immunologique_de_lenfant_et_de_ladulte_-_synthese_a_destination_du_medecin_traitant.pdf
10- Protocole national de diagnostic et soin : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf
11- https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649823/document
12- msdManuals https://www.msdmanuals.com/fr/
13- Immunologie générale - Philippe Letonturier
14- https://www.snfmi.org/content/purpura-thrombopenique-immunologique-ou-pti
15- https://marih.fr/pathologies/purpura-thrombopenique-immunologique/
16- https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/PurpuraThrombopeniqueImmunologique-FRfrPub784v01.pdf
17- L'Organisation mondiale de la Santé : https://www.who.int/fr

18- Benali K, Harzine S. Diagnostic et prise en charge du Purpura thrombopénique immunologique chez l'adulte. Mémoire de fin d'étude de Médecine. Bejaia ; 2019.

19- Mohamed H. Purpura Thrombopénique Immunologique de l'enfant : a propos de 57 cas. Thèse de Médecine. Rabat.2018 ; N° : 363.

20- Bourillon A et Coll. Purpura thrombocytopénique immunologique. Pédiatrie pour le praticien. 5éme édition. Paris; 2008. 384-386.

21- Bolton Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Dis.Child. 2000; 83: 220-2.

22- Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 2014 ; 124:3308–15.

23- Moulis G, et al. Épidémiologie et pharmaco épidémiologie du purpura thrombopénique immunologique. Rev MedInterne ; 2017.

24- Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. Lancet. 2001 ; 358:2122–5.Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, BuchananGR.