

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 091/12

SYNDROME HÉMORRAGIQUE DU NOUVEAU-NÉ D'ORIGINE THROMBOPÉNIQUE (A PROPOS DE 91 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/06/2012

PAR

Mme. BOURASS HAJAR

Née le 14 Octobre 1985 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Nouveau-né - Thrombopénie - Hémorragie - Purpura

JURY

M. BOUHARROU ABDELHAK.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. OULMAATI ABDALLAH.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	8
THROMBOPENIE NEONATALE ET RISQUE HEMORRAGIQUE	9
I-Particularité de l'hémostase chez le nouveau-né	9
II-Mécanisme de la thrombopénie	16
III-Sur le plan épidémiologique.	17
IV-Sur le plan clinique et paraclinique	17
1-Diagnostique clinique	17
2-Le diagnostic biologique	22
V-Les principales étiologies	28
1- Les thrombopénies infectieuses.	28
2-Les autres causes de thrombopénies néonatales	30
2.1- Asphyxie périnatale.	30
2.2- Les thrombopénies néonatales observées lors de l'hypertension artérielle gravidique.	30
2.3- Le retard de croissance intra-uterin.	31
2.4- Thrombopénie de l'incompatibilité foëto-maternelle rhésus.	31
2.5-Les thrombopénies immunes	31
2.5.1-Le purpura thrombopénique auto-immun idiopathique (PTI)	32
2.5.2-Allo-immunisation antiplaquettaire	36
2.5.3-Les autres thrombopénies immunes	46
2.5.3.1-Thrombopénie post transfusionnels.	46
2.5.3.2-Thrombopénies iatrogènes médicamenteuses immuno- allergiques	48

a-Critères d'inclusion	74
b-Critères d'exclusion.....	74
c-Méthodologie de l'étude	74
d- La fiche d'exploitation	75
RESULTATS	76
I-Données maternelles.....	76
1- Répartition selon la gestation et la parité.	76
2- Répartition selon la consanguinité des parents.....	78
3- Répartition selon la notion de surveillance de la grossesse.	79
4- Les sérologies :	81
5- Répartition selon les pathologies maternelles survenues durant la grossesse	81
6- Répartition selon le mode d'accouchement.	83
7- Répartition selon le lieu d'accouchement.	86
II-Données néonatales	87
1- Fréquence du syndrome hémorragique thrombopénique néonatal durant la période d'étude.	87
2- Répartition selon l'âge de survenue du syndrome hémorragique.	88
3- Répartition selon le sexe.....	90
4- Répartition selon l'âge gestationnel.	92
5- Répartition selon le poids de naissance.....	95
6- Répartition selon le motif d'hospitalisation.	99
7- Répartition selon les signes cliniques.....	101
8- Répartition selon les données paracliniques	105
8.1-Le bilan biologique.....	105
8.1.1-Répartition selon le taux de plaquettes.....	105
8.1.2-Les autres anomalies hématologiques enregistrées.....	107
8.1.3-La C-réactive protéine (CRP).....	108

8.1.4- L'hémoculture.....	109
8.1.5- Sérologie virale.	111
8.1.6- La ponction lombaire.	111
8.1.7- L'ECBU.....	111
8.2- Le bilan radiologique.....	111
9- Répartition selon les causes du syndrome hémorragique d'origine thrombopénique.....	113
10- Prise en charge thérapeutique.....	114
11- Répartition selon l'évolution durant l'hospitalisation.	114
Discussion	118
Conclusion.....	143
Résumé.	144
Conduite à tenir	150
Bibliographie.	153

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
AG	: Age gestationnel
AG	: Antigène
ATB	: Antibiotique
ATCD	: Antécédent
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
CIVL	: Coagulation intra vasculaire localisée
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Concentré plaquettaire d'aphérèse
CPS	: Concentré plaquettaire standard
CRP	: C-réactive protéine
EBV	: Epstein barre virus
ECN	: Entérocolite ulcéro-nécrosante
ETF	: Echographie transfontanellaire
GP	: Glycoprotéine
HIC	: Hémorragie intracérébrale
HMG	: Hépatomégalie
HPA	: Humain platelet antigen
HTA	: hypertension artérielle
IFM Rh	: Incompatibilité foëto-maternelle Rhésus
IL	: Interleukine

IMF : Infection materno-foetale

Ig : Immunoglobuline

MAIPA : Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet reactive antibodies

Nbre : Nombre

NFS : Numération formule sanguine

NN : Nouveau-né

NSE : Niveau socio-économique

OMI : Œdème des membres inférieurs

PL : Ponction lombaire

PPSC : Ponction percutané du sang foetal au cordon ombilical

PTI : Purpura thrombopénique idiopathique

rhIL : Interleukine recombinante

SA : Semaine d'aménorrhée

SAM : Syndrome d'activation macrophagique

SCF : Stem cell factor

Sd : Syndrome

SMG : Splénomégalie

SNN : Souffrance néonatale

TAP : Thrombopénie aplasie radiale

TCA : Temps de céphaline activé

TNAI : Thrombopénie néonatale allo-immune

TNN : Thrombopénie néonatale

TQ : Temps de Quick

TT : Temps de thrombine

TORCH : Toxoplasmose rubéole cytomegalovirus herpes

TPO : Thrombopoietine
UIV : Urographie intraveineuse
USIN : Unité de soin intensive néonatale
VIH : Virus d'immunodéficience humain
VPM : Volume plaquettaire moyen
%RP : le pourcentage en plaquettes réticulées

INTRODUCTION

Les syndromes hémorragiques sont relativement fréquents chez le nouveau-né. Cette fréquence est en partie conditionnée par les particularités des mécanismes de l'hémostase à cet âge de la vie.

Le syndrome hémorragique d'origine thrombopénique est défini par un taux de plaquettes sanguines inférieur à $150000/\text{mm}^3$ et contrôlées sur un frottis sanguin.

Les thrombopénies néonatales sont fréquentes, représentent 20% des hospitalisés en unités de néonatalogie et de soins intensifs, elles sont rencontrées chez 0,8% à 4% de nouveau-nés sains à terme [1], chez 22% d'enfants prématurés [2] et environ 0,2 à 4,5% des fœtus [3,4].

Les étiologies sont multiples, la conséquence principale de cette affection est le risque de saignement notamment d'hémorragie intracrânienne. Cette dernière est souvent à l'origine de séquelles neurosensorielles graves ou de décès.

En effet, l'immaturation de la fonction plaquettaire durant cette période de la vie, associée à une éventuelle instabilité hémodynamique secondaire à la prématurité ou à une autre maladie intercurrente ne font qu'accroître ce risque, leurs origines peuvent être en rapport avec une maladie propre au fœtus ou à l'enfant, ou liés à un désordre maternel.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 91 cas de nouveau nés présentant un syndrome hémorragique d'origine thrombopénique au service de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès, durant une période d'étude s'étalant du 1^{er} janvier 2009 au 30 juin 2010.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'incidence, les causes précises, la gravité et d'insister sur l'intérêt de la prise en charge précoce et adéquate de cette entité pathologique.

Thrombopénie néonatale et risque hémorragique

I-Particularités de l'hémostase chez le nouveau né :

1. Généralités :

L'hémostase physiologique met en jeu différents acteurs, cellulaires et protéiques, qui assurent le maintien de la fluidité sanguine sans hémorragie ni thrombose. Après une lésion vasculaire, tous ces acteurs sont nécessaires à la formation d'un thrombus hémostatique efficace.

Chez le nouveau-né, de même que chez le fœtus, il existe un équilibre hémostatique satisfaisant, même s'il se situe à un niveau très différent de celui de l'adulte, et la connaissance de ces variations particulières permet de mieux comprendre certaines pathologies hémorragiques et thrombotiques pouvant survenir à ces périodes de la vie [5].

2. Hémostase primaire

Chez le fœtus normal, la mégacaryocytopoïèse permet, dès la quinzième semaine de vie intra-utérine, de libérer dans la circulation un nombre de plaquettes comparable à celui de l'adulte. Ainsi, le nombre des plaquettes est normal entre 18 et 35 semaines de grossesse, compris entre 200 et 300 g/l, et stable jusqu'à la naissance [5, 6,7].

Morphologiquement, les plaquettes fœtales et néonatales ont un volume similaire à celui mesuré chez l'adulte [7], sauf durant le premier trimestre, où elles peuvent être plus grandes et contenir moins de granules aux stades les plus précoces du développement.

En cytométrie de flux et à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, il a été montré que, dès la 18^{ème} semaine de grossesse, l'expression membranaire de GPIIb-IIIa (α IIb β 3), récepteur du fibrinogène et de GPIb fixant le facteur Willebrand, est comparable à celle de l'adulte. De même, deux des antigènes les plus souvent impliqués dans les thrombopénies néonatales allo immunes, HPA-1a (PLA1) et HPA-3a (BAKa), sont normalement exprimés par les plaquettes du fœtus humain sain [7].

Sur le plan fonctionnel, les plaquettes fœtales normales n'agrègent pas à l'adrénaline, mais les autres inducteurs tels que l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique et la thrombine induisent une réponse subnormale et comparable à celle du nouveau-né [8]. La diminution relative de l'agrégation plaquettaire à la naissance ne semble néanmoins retrouvée que si les plaquettes sont étudiées en PRP (plasma riche en plaquettes). En sang total, l'agrégation plaquettaire néonatale est en effet comparable à celle de l'adulte, bien qu'un déficit d'activation ait été objectivé en cytométrie de flux [9]. De plus, le temps de saignement du nouveau-né, évalué après incision selon la méthode d'Ivy, est plus court que chez l'adulte. Ce résultat est donc en accord avec des études réalisées in vitro avec un analyseur de fonctions plaquettaires (PFA-100) qui montrent, à la naissance, l'existence d'une hémostase primaire efficace, voire même accélérée [10,11], avec un rôle probablement essentiel exercé par le facteur de Willbrand (VWF).

Chez le fœtus, les concentrations plasmatiques en VWF sont similaires, dès la 20^{ème} semaine de gestation, à celles de l'adulte, mais à la naissance, elles sont souvent plus élevées. De plus, chez le nouveau-né, l'aptitude du VWF à lier le collagène est plus importante, grâce aux multimères de haut poids moléculaire plus abondants, ce mécanisme pouvant contribuer à une hémostase primaire plus efficace et expliquer les temps de saignements plus courts mesurés à ce stade de la vie [5].

3. Coagulation plasmatique

Au décours d'une lésion vasculaire, la coagulation initiée par le facteur tissulaire (FT) conduit à une génération explosive de thrombine qui transforme le fibrinogène en un caillot de fibrine consolidant le thrombus plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire. En l'absence de toute lésion vasculaire, plusieurs inhibiteurs régulent la thrombine et les protéines impliquées pour sa formation, maintenant ainsi un équilibre hémostatique satisfaisant, sans saignement, ni thrombose.

Tout au long de la vie intra-utérine, les taux d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent de façon dynamique jusqu'à la naissance [5, 12,13].

Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance avant d'atteindre le système achevé de l'adulte [14,15].

La coagulation plasmatique est explorable, à l'aide de micro méthodes, dès la 18^{ème} semaine de vie intra-utérine. A ce stade, le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de thrombine (TT) restent très allongés jusqu'à la 30^{ème} semaine de gestation puis se raccourcissent significativement jusqu'à la délivrance. A la naissance, ces temps de coagulation sont cependant toujours allongés, le TQ étant très proche de celui d'un adulte sous anti-vitamine K et le TCA étant comparable à celui obtenu lors d'un traitement par l'héparine. Ces résultats sont le reflet chez le fœtus et le nouveau-né d'une synthèse réduite par le foie de la plupart des facteurs de la coagulation (avec de faibles taux d'ARNm dans les hépatocytes), et d'une clairance majorée de ces protéines. Néanmoins, la génération de thrombine étudiée en présence de thrombo-moduline, récepteur endothélial de la thrombine qui active la protéine C, est comparable chez le nouveau-né sain et l'adulte [16], confirmant l'existence à cet âge de la vie d'une balance hémostatique bien équilibrée.

3.1 Facteurs vitamine K-dépendants

Entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine d'aménorrhée, les taux de facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX et X, sont stables, compris entre 10 % pour le facteur IX et 30 % pour le facteur VII [17]. Ces taux augmentent ensuite au cours des dix dernières semaines de la vie intra-utérine, avec la naissance des valeurs de 30 à 50 % [12], qui ne seront identiques à celles de l'adulte qu'après 6 mois de vie [15]. Deux causes peuvent expliquer ces faibles taux, le déficit en vitamine K et l'immaturation hépatique.

La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase hépatocytaire qui assure la gamma-carboxylation des facteurs II, VII, IX, X, et des protéines C et S. Ainsi, sont mis en place les résidus d'acide α - carboxyglutamique (GLA) indispensables à l'accrochage de ces protéines en présence de calcium aux phospholipides anioniques, ce processus étant nécessaire à une cinétique enzymatique et à une coagulation normale. La seule source de vitamine K pour le fœtus est maternelle mais, le transfert materno-fœtal de cette vitamine reste faible [18].

À la naissance, l'enfant présente donc un taux sérique de vitamine K1 très bas avec de faibles réserves. Cependant, chez le nouveau-né sain, l'activité et le taux antigénique des protéines vitamine K-dépendantes sont très comparables et aucune molécule non γ - carboxylée de facteur II n'est détectée [5].

La vitamine K est chez le nouveau-né sain tout comme chez le fœtus, suffisamment abondante au sein des microsomes hépatiques pour permettre la synthèse de protéines physiologiquement actives, même si elles sont produites en quantités plus faibles [5].

3. 2 Facteurs du système contact

Les concentrations des quatre protéines du système contact sont basses et évoluent peu entre la 19^{ème} (15 %), et la 38^{ème} semaine d'aménorrhée (20-25 %), avec à la naissance des valeurs d'environ 35 % pour la prékallicréine, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI et de 70 % pour le facteur XII. Ces faibles taux contribuent nettement à l'allongement du TCA chez le nouveau-né[5].

3. 3 Facteurs V et VIII

Les facteurs V et VIII sont les cofacteurs enzymatiques des sérine-protéases Xa et IXa. Chez le fœtus, leur taux reste faible jusqu'à la 30^e semaine d'aménorrhée (30 %), augmentant ensuite régulièrement pour atteindre à la naissance des valeurs proches de celles de l'adulte[5].

3. 4 Fibrinogène et facteur XIII

La concentration du fibrinogène augmente régulièrement au cours de la vie fœtale avec, à la naissance, des taux équivalents aux normes basses de l'adulte sain. Toutefois, la quantité de fibrinogène fonctionnel est constamment inférieure à son taux antigénique, même chez le nouveau-né pour lequel un allongement du temps de thrombine est toujours retrouvé.

L'existence d'un fibrinogène « fœtal » est vraisemblable avec un trouble de la polymérisation lié à un excès relatif en acide sialique. De fait, il a été démontré qu'un variant du fibrinogène (Fib420) était présent en plus grande quantité chez le nouveau-né [19] mais avec des conséquences fonctionnelles non identifiées.

Le taux de facteur XIII, stable entre la 19^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée (environ 30 %), augmente au cours des dix dernières semaines de la gestation, avec à la naissance, des valeurs très proches de celles de l'adulte.

3. 5 Inhibiteurs de coagulation

Chez l'adulte sain, la thrombine est directement inhibée par l'antithrombine III, et plus accessoirement par le cofacteur II de l'héparine ou l'alpha-2 macroglobuline. Par ailleurs, la génération de thrombine est limitée surtout par le système protéine C/protéine S, qui protéolyse les facteurs Va et VIIIa, et plus accessoirement par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor), inhibiteur de la voie dépendante du facteur tissulaire.

Chez le nouveau-né et le fœtus existe, tout comme chez l'adulte, un équilibre entre les activateurs de la coagulation et leurs inhibiteurs.

L'antithrombine III et le cofacteur II de l'héparine augmentent régulièrement au cours de la vie fœtale pour atteindre à la naissance une valeur de 50 %, les taux de l'adulte n'étant atteints qu'à l'âge de 3 mois [14]. En revanche, l'alpha-2 macroglobuline est plus élevée au cours de la vie fœtale, avec même, à la naissance, des taux supérieurs à ceux de l'adulte. Ce taux augmente encore en période post-natale, avec à l'âge de six mois une valeur deux fois supérieure à celle de l'adulte, cette élévation persistant jusqu'à l'âge de 18 ans [15,20]. Pendant cette période de la vie, le rôle de l'alpha-2 macroglobuline pour inhiber la thrombine est donc probablement majeur, permettant ainsi, dès la période fœtale et néonatale, un niveau global d'inhibition équivalent à celui de l'adulte. De plus, chez le nouveau-né, des taux circulants élevés de dermatane sulfate assureraient une inhibition plus importante de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine.

En revanche, les systèmes inhibant la génération de thrombine sont plus faiblement représentés pendant les périodes fœtale et néonatale. Les taux de la protéine C et de son cofacteur, la protéine S, synthétisés par le foie en présence de vitamine K, sont très bas chez le fœtus, entre 10 et 16 % pour la protéine C et 16 et 20 % pour la protéine S. A la naissance, ils atteignent des valeurs entre 30 et 40 %, évoluant peu pendant les six premiers mois de vie. Chez l'adulte, la protéine S

circule librement dans le plasma (40 % de la protéine S totale), seule forme active comme cofacteur de la protéine C ou liée, et donc sous une forme inactive, à la C4b-BP (ou C4b binding protein, régulatrice du complément) (60 % de la protéine S totale). Chez le fœtus et le nouveau né, la protéine S circule essentiellement sous forme libre et donc active, et cet équilibre différent de celui de l'adulte peut être expliqué par les faibles taux de la C4b-BP [21-22]. Durant le dernier mois de vie intra-utérine et dans les heures qui suivent l'accouchement, d'importantes modifications de l'hémostase sont observées, liées à une maturation hépatocytaire, avec une augmentation plus rapide et plus importante du taux de la plupart des protéines de la coagulation.

4. Fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique qui permet la dissolution du caillot de fibrine formé lors de la coagulation plasmatique.

Pendant la vie fœtale, le système de la fibrinolyse est encore immature mais les taux des activateurs et des inhibiteurs sont stables et les variations les plus importantes ne surviennent qu'au moment de la naissance et en période post-natale [5].

Chez le nouveau-né, le temps de lyse des euglobulines est comparable à celui de l'adulte mais il peut être plus court transitoirement à la naissance avec une activation de la fibrinolyse lors de la délivrance. À cette période de la vie, le taux de plasminogène est d'environ 50 % avec des valeurs d'HRGP et de la lipoprotéine (a) toujours très faibles. Les taux des activateurs du plasminogène sont comparables à ceux de l'adulte mais les taux du PAI-1 et du PAI-2 restent toujours faibles. D'autres études montrent la présence de taux élevés de t-PA probablement libéré par les vaisseaux lors de l'accouchement [5] avec des taux variables de PAI-1 [20].

Les inhibiteurs de la plasmine (α 2-anti-plasmine, α 2-macroglobuline et α 1-antitrypsine) ont des taux proches de 40 % chez le fœtus et augmentent très significativement à la naissance avec, chez le nouveau-né, des taux d' α 2-macroglobuline supérieurs à ceux de l'adulte.

De plus, les taux de TAFI (thrombin activable fibinolys is inhibitor), carboxypeptidase diminuant les effets du t-PA sur le caillot de fibrine, sont plus élevés dans le sang du nouveau-né [5].

II- Mécanismes de la thrombopénie :

1) Thrombopénies centrales:

La diminution de la mégacaryopoïèse constitue le mécanisme prédominant dans 75% des cas[23]. Elle peut être d'origine congénitale ou secondaire à une hypoxie fœtale par insuffisance placentaire ou enfin liée à un syndrome d'activation macrophagique. Ce dernier correspond à une prolifération et activation bénigne des macrophages dans la moelle en réponse à un orage cytokinique avec diminution de la synthèse des autres lignées [24].

2) Thrombopénies Périphériques:

Les thrombopénies périphériques se voient dans 25% des cas. Le mécanisme incriminé peut être une destruction périphérique des plaquettes lié à un conflit immunologique, un syndrome de consommation périphérique des plaquettes localisé ou généralisé, et enfin un phénomène de séquestration splénique.

3) Mécanismes combinés :

Dans certaines situations, on peut avoir une association des deux mécanismes central et périphérique.

III- Sur le plan épidémiologique:

La thrombopénie est un problème fréquent en période néonatale. Son incidence est estimée à 20 % chez les nouveau-nés admis en unité de réanimation [1, 2,3].

L'incidence de la thrombopénie néonatale est six à vingt fois plus élevée chez les nouveau-nés hypotrophiques que chez les eutrophiques [25].

IV- Sur le plan clinique et paraclinique:

1- Diagnostic clinique:

Le diagnostic clinique du syndrome hémorragique d'origine thrombopénique est souvent facile, il repose sur une étude soigneuse des antécédents pathologiques du couple mère-enfant et sur l'examen clinique et biologique du nouveau-né et éventuellement la mère.

1.1- Anamnèse:

Les données de l'interrogatoire préciseront:

Les maladies familiales, la notion de consanguinité des parents, l'existence d'une affection générale antérieure chez la mère, le contexte épidémiologique, les antécédents d'un syndrome hémorragique, d'une transfusion sanguine, l'appartenance de la mère à un groupe à risque du fait de sa profession à la recherche d'une éventuelle intoxication professionnelle.

Le déroulement de la grossesse en insistant sur les sérologies faites, la notion d'une anamnèse infectieuse, de prise médicamenteuse en particulier d'antibiotiques, d'antiépileptiques, d'anti-inflammatoires, la présence d'anomalies cérébrales à l'échographie. On recherche aussi l'existence d'une notion de thrombopénie maternelle.

Le déroulement de l'accouchement: voie d'accouchement, la rupture prolongée de la poche des eaux, liquide amniotique teinté, une extraction difficile, enfin une

notion de souffrance fœtale qui aurait nécessité une réanimation, une hémorragie de délivrance ayant imposé des transfusions sanguines.

1.2- L'examen clinique:

1.2.1- Caractères et siège des lésions:

Au cours de la thrombopénie, la présence du purpura est un signe important et caractéristique [26,27], souvent associé à des manifestations hémorragiques.

Il est formé par des éléments cutanés dus à une extravasation sanguine en dehors des capillaires de la peau et des muqueuses et ne disparaît pas à la vitropression ou à l'étirement de la peau contrairement aux phénomènes cutanés vasomoteurs.

Ce sont des lésions hémorragiques essentiellement spontanées, siégeant sur le revêtement cutaneo-muqueux et exprimant une manifestation locale d'une affection générale réparties en endroits divers, elles révèlent alors ou compliquent un purpura.

1.2.2- Au niveau du revêtement cutané:

Les lésions se localisent au niveau des membres, du thorax, de la région cervicale et de la face plus rarement.

Elles se présentent sous des aspects divers comprenant:

- Ø Les ecchymoses: ils réalisent des placards hémorragiques plus ou moins étendus, en nappe aux contours mal limités, de teinte rougeâtre et représentent des hémorragies siégeant dans le tissu sous-dermique.
- Ø Les pétéchies: ce sont de petites taches hémorragiques punctiformes et arrondies de 1 à 4mm de diamètre de coloration pourpre, de siège variable ne s'effaçant pas à la vitropression.
- Ø Les vibices: Apparaissent comme des stries hémorragiques linéaires de longueur variable, de couleur violacée, siégeant aux plis de flexion, il s'agit d'un groupement particulier des pétéchies. En effet, l'éruption

varie de quelques éléments à une dissémination touchant la totalité des téguments.

Ces éléments régressent rapidement, passant par les divers stades de la biligénèse locale: rouge foncé, bleuté, puis jaunâtre et s'estompent en quelques jours. Des poussées éruptives, font parfois coexister des éléments d'âge différent.



Image n°1 : Purpura pétéchiiale chez un nouveau-né



Image n°2 : Vibices



Image n°3 : Purpura ecchymotique

1.2.3- Au niveau du revêtement muqueux:

Les lésions de la muqueuse sont représentées par les éléments purpuriques qui prennent volontiers, notamment au niveau de la cavité bucco-pharyngée, l'aspect de bulles hémorragiques. C'est le cas de certains purpuras infectieux, où l'on observe une évolution bulleuse, voire gangréneuse.

Enfin ces hémorragies dues à des désordres plaquettaires, sont de siège, de gravité et de fréquence très variables. Elles peuvent atteindre tous les territoires de l'organisme, être extériorisé ou non.

1.3- Le diagnostic anténatal :

Il n'existe aucune attitude stéréotypée mais toutes visent à éviter la naissance par voie vaginale d'enfants thrombopéniques et à limiter le nombre de césariennes inutiles [28].

Ainsi, la découverte anténatale de lésions cérébrales porencéphaliques ou d'une hydrocéphalie inexpliquée peut traduire une thrombopénie fœtale [29]. 25% des hémorragies cérébrales surviennent in utéro, avec de véritables hydrocéphalies ou leuco malacies [30], d'où l'intérêt d'échographies mensuelles à partir du 5^{ème} mois.

L'examen de la mère peut dépister une pré-éclampsie débutante qui peut être révélée par une thrombopénie fœtale d'où l'importance de la prise de la tension artérielle chez la mère.

1.4- Le diagnostic post-natal :

L'examen clinique du nouveau-né soulignera le siège, l'aspect, l'importance des lésions, l'existence d'épistaxis, des bulles hémorragiques de la bouche, des hémorragies viscérales digestives, urinaires et surtout cérébro-méningées.

On notera également l'état de la rate et des aires ganglionnaires les variations de température et l'extension du purpura.

Le tableau clinique peut cependant comporter d'autres signes à cotés du syndrome hémorragique et orienter donc vers une étiologie déterminé (tableau suivant) [31].

Tableau n°1 : Les signes cliniques en fonction des étiologies [31].

Signes cliniques	Etiologie
Fièvre Ictère Hépatomégalie Pâleur Syndrome neurologique Syndrome malformatif	Infectieuses
Hémorragies : viscérales, digestifs, Urinaires, cérébro-méningées. Ictère	Immunologique
Anomalies osseuses Malformations cardiaques, rénales Hémorragies intracrâniennes Lésions cutanées	Constitutionnelle

2- Le diagnostic biologique :

2.1- En anténatal :

2.1.1- Chez le fœtus

✓ Numération plaquettaire

La numération des plaquettes fœtales relève de techniques délicates et doit être réalisé par des équipes entraînées [32]. Il existe deux techniques de prélèvements :

✓ Le prélèvement au scalp

Effectué en début de travail, il se fait à membranes rompues et uniquement en cas de présentation céphalique, à ce stade le risque hémorragique est réel chez un fœtus thrombopénique soumis à des contractions utérines régulières, d'où l'abandon de cette technique [33].

En outre, la fiabilité de cette méthode est discutée en raison des fausses thrombopénies secondaires à la dilution ou l'agrégation induite par le liquide amniotique.

✓ Le prélèvement écho guidé du sang fœtal au cordon ombilical :

Cette ponction de sang fœtal ne doit pas être précoce, car elle semble inutile, voire dangereuse [34]. Une première ponction est effectuée vers 20 à 22 semaines d'aménorrhée pour réaliser une numération et un typage plaquettaire une dernière est proposée vers 37-38 semaines d'aménorrhée, afin de choisir la voie d'accouchement et de discuter l'indication d'une éventuelle césarienne.

Par ailleurs, la PSF ne présente pas de risque hémorragique pour la mère à condition de corriger au paravent le temps de saignement, le risque fœtal de cette technique est faible entre les mains entraînées et serait de 0,4% pour DAFFOS [35].

La numération plaquettaire fœtale est proche de celle de l'adulte dès 18 semaines de gestation et demeure sans modification notable jusqu'à la naissance [36]. Un taux inférieur à 150.000/mm³ pendant la vie fœtale définit alors la

thrombopénie [29] qui peut survenir précocement pendant la grossesse comme le montrent les résultats de PSF d'autant que l'expression des antigènes plaquettaires est complète dès 16 à 18 semaines de gestation [36].

2.1.2- Chez la femme enceinte :

a- La numération plaquettaire :

La grossesse ne modifie pas de façon significative le taux des plaquettes qui est normalement situé entre 150 et 400 000/mm³ [37]. Toute thrombopénie inférieure à 100 000/mm³, confirmée sur deux prélèvements avec un frottis sanguin, doit être explorée, surveillée et éventuellement traitée. Cependant de nombreux auteurs ont montré que l'importance de la thrombopénie maternelle ne permet pas de prévoir l'existence ou l'importance d'une thrombopénie néonatale [38, 39, 40, 41].

b- Recherche d'auto-anticorps antiplaquettaires :

Elle est effectuée dans un laboratoire de référence. Deux techniques actuellement utilisées : le test d'immunofluorescence sur plaquettes ayant adhéré et le MAIPA [42]. Si cette recherche s'avère positive, elle démontrera le caractère immunologique de la thrombopénie.

c- L'amniocentèse :

En cas d'antécédents de thrombopénies immunes, on a recours à l'amniocentèse en utilisant une amplification génique à l'aide d'oligosondes spécifiques d'allèle afin d'évaluer précocement le risque d'atteinte fœtale [43].

2.2-En post natal :

2.2.1- Chez le nouveau né :

2.2.1.1- Un groupage sanguin :

Dès l'arrivée de l'enfant, un groupage sanguin ABO chez le nouveau né est demandé, de même que celui des parents [26, 27]. Un groupage HLA, PLA des membres de la famille est demandé aussi.

2.2.1.2- une numération formule sanguine avec un taux de réticulocytes:

Elle précisera le caractère isolé de la thrombopénie ou son association à d'autres anomalies hématologiques telles que l'anémie hémolytique évoquant soit un mécanisme auto-immun avec thrombopénie périphérique, soit un processus de micro-angiopathie thrombotique ou de coagulation intra vasculaire disséminée [26,27].

Les anomalies des globules blancs : à type d'hyper leucocytoses, de neutropénie avec myélémie au cours d'une septicémie, ou des blastes circulants au cours d'une leucémie [26,27].

2.2.1.3- Une numération plaquettaire :

Chez le nouveau né, la numération plaquettaire doit être effectuée aussi tôt après l'accouchement. La corrélation entre les numérations anté et post-natale est excellente quand l'intervalle qui sépare ces déterminations est inférieur à 5 jours [44]. Un suivi régulier s'impose au cours de la première semaine de vie, car la thrombopénie peut apparaître tardivement ou s'aggraver en quelques jours.

Il est cependant utile de rappeler la fréquence de fausses thrombopénies liées à un prélèvement de sang défectueux, en particulier en cas d'une quantité de sang insuffisante, d'une agitation du tube de prélèvement incorrecte et aussi de l'utilisation d'une seringue sans anticoagulant servant, une fois le prélèvement effectué, à répartir le sang sur d'autres tubes de prélèvements. Ces erreurs doivent être redressées à temps pour éviter des explorations et des inquiétudes inutiles [45].

Par ailleurs, il faut retenir que la numération plaquettaire par compteur électronique peut donner de fausses thrombocytopénies. Les pseudo-thrombocytopénies peuvent être dues soit à l'existence de plaquettes géantes qui ne sont pas comptabilisées du fait de leurs dimensions soit au phénomène du satellisme plaquettaire (adhérence des plaquettes aux polynucléaires lorsque le sang est anti-

coagulé avec EDTA) d'où l'importance de confirmer cette numération avec une méthode manuelle classique et d'étudier le frottis sanguin.

Ainsi, un chiffre de plaquettes inférieur à 100000/mm³ indique une thrombopénie modérée, au dessous de 50000/mm³ elle est grave avec l'existence d'une certaine corrélation entre l'intensité de la thrombopénie et celle de son expression clinique.

2.2.1.4- Un bilan d'hémostase :

Il est impératif devant [47] :

- ü Une prise médicamenteuse par la mère.
- ü Un syndrome infectieux grave (septicémie, choc endotoxinique).
- ü Un syndrome hémorragique extérioriser ou non.
- ü Une hypothermie profonde.
- ü Une hémolyse aigue.
- ü Un accident transfusionnel.
- ü Une hémopathie maligne.
- ü Une insuffisance hépatique grave.

Un bilan d'hémostase complet, avec recherche de complexes solubles, élimine un syndrome de consommation intra vasculaire associé ou une maladie de l'hémostase rare telle la maladie de willebrand de type IIb.

Ainsi, l'étude de l'hémostase montre des anomalies affectant principalement l'hémostase primaire, par contre, la plupart des épreuves étudiant la coagulation sont normales en dehors d'une diminution de la rétraction du caillot liée à des anomalies de libération des facteurs plaquettaires.

2.2.1.5- Un bilan infectieux :

Il est indiqué en fonction du contexte clinique, bactériologique, viral et parasitaire. Les sérologies virales sont pratiquées à la recherche d'un agent causal,

en particulier les cytomégalovirus (CMV), le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH), virus de la rubéole, l'hépatite B et C, de l'herpès et le virus d'EBV.

2.2.1.6- Bilan immunologique :

La thrombopénie néonatale peut être révélatrice d'une maladie auto-immune. Le bilan immunologique comporte la recherche d'anticorps anti-DNA et anti-muscle lisse, le dosage du complément, les réactions au latex et de Waller-rose. Un coombs érythrocytaire positif témoigne d'une auto-hémolyse associée.

2.2.1.7- Un myélogramme :

Le myélogramme peut être nécessaire devant une thrombocytopénie, après avoir écarté les étiologies les plus fréquentes. Il permet en premier lieu d'écarter certainement l'éventualité d'une hémopathie maligne. Il fournit des renseignements irremplaçables sur le mécanisme de production de la thrombocytopénie. Dans les troubles quantitatifs de la production médullaire on constate une diminution importante du nombre des mégacaryocytes, dans les thrombocytopénies relevant d'un mécanisme de destruction périphérique il existe au contraire une augmentation de la richesse médullaire en mégacaryocytes.

2.2.1.8- Les études isotopiques :

Les explorations sont indispensables dans certaines circonstances ou elles donnent des renseignements précieux sur la nature de la thrombocytopénie et sur le lieu de séquestration et de destruction des plaquettes. La mesure de la durée de vie des plaquettes donne des résultats normaux lorsque la thrombopénie est due à un trouble de la production, la diminution de destruction plaquettaire est au contraire caractéristique d'un mécanisme de destruction accrue. Enfin la mise en évidence d'une séquestration électivement splénique permet de prévoir le résultat favorable de la splénectomie. Cependant, pour des raisons techniques, et pour le risque des isotopes à la période néonatale, ces études sont très peu utilisées chez les nouveau nés, et ce n'est qu'en adaptant les techniques utilisés chez le grand enfant et chez

l'adulte au nouveau-né et à son hématopoïèse particulière que nous pourrions progresser dans l'étude du mécanisme des thrombopénies néonatales [48].

2.2.1.9- L'imagerie médicale :

L'échographie transfontanellaire (ETF) et le fond d'oeil font partie du bilan systématique en cas de saignement actif ou devant un taux de plaquettes inférieur à 50000 éléments/mm³.

L'échographie transfontanellaire ainsi que la TDM cérébrale permettent de rechercher une hémorragie intracérébrale.

L'échographie abdominale permet de détecter une hémorragie interne.[49]

2.3- Chez la mère :

Toute parturiente atteinte d'une thrombopénie durant la grossesse, doit bénéficier de la numération plaquettaire 3 mois après l'accouchement et d'une consultation spécialisée afin d'éliminer une pathologie hématologique ou immunologique [50]. Les risques encourus par ces femmes, concernent surtout le système nerveux central et de la rétine dont il faut vérifier l'état par un examen du fond d'œil [30].

V- Les principales étiologies :

1- Les thrombopénies infectieuses :

La fréquence des thrombopénies est estimée entre 52 et 75 % des nouveau-nés présentant une infection certaine, Ainsi les infections bactériennes et virales constituent la cause majeure des thrombopénies néonatales, elles représentent environ 67,25% des cas [51]. La thrombopénie est généralement profonde inférieure à 30000 éléments/mm³. Elle apparaît surtout durant l'évolution de l'infection et rarement au début de la maladie [52].

La fréquence et la gravité des infections s'expliquent par la faiblesse des moyens de défense du nouveau-né, en particulier les déficits en immunoglobulines et en complément chez le prématuré, d'où le risque de diffusion rapide de l'infection.

Cependant, les modes de contamination très différents obligent à différencier d'une part les infections materno-fœtales dont les manifestations se produisent dans les premiers jours et d'autre part les infections post-natales.

Le mécanisme est le plus souvent périphérique dans le cadre d'une CIVD par libération du facteur tissulaire sous l'agression de l'endotoxine bactérienne. L'action toxique directe des germes sur les plaquettes ou leur destruction immunologique par des auto-anticorps fixés à leur surface sont également des mécanismes rapportés [53].

On retiendra comme mécanisme central, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) lié à une anomalie de la coopération lymphocytes T-macrophages. En effet, le relargage massif sans rétrocontrôle des cytokines par les lymphocytes T infectés entraîne une activation des macrophages et une hémophagocytose des plaquettes.

Le diagnostic repose sur un contexte anamnestique et clinique aigu évocateur avec hyperthermie maternelle, hépato-splénomégalie chez le nouveau-né, détresse respiratoire, troubles neurologiques. Le bilan infectieux complet vient confirmer le diagnostic et comporte une NFS, CRP, hémocultures, PL, prélèvements périphériques du nouveau-né, radiographie de thorax, recherche d'une CIVD, sérologies virales maternelles associées à la recherche d'IgM chez le nouveau-né. Parmi les principaux agents, on retrouve les Bactéries dont les germes de l'IMF (streptocoques B, E. coli), plus rarement la syphilis congénitale mais aussi les germes nosocomiaux en USI (staphylocoque doré, staphylocoque coagulase négative, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsielle).

Parmi les Virus, on a l'Epstein Barr virus, l'herpès simplex, le CMV et surtout la rubéole ou le purpura thrombopénique est une complication classique et fréquente. La thrombopénie liée au virus de l'immunodéficience humaine n'est pas décrite à la période néonatale mais peut se voir dès l'âge de 2-3 mois. Les Parasites sont exceptionnels dont la toxoplasmose [54].

Le traitement repose sur la prise en charge du sepsis et éventuellement la transfusion de plaquettes en cas de besoin.

L'évolution se fait vers la normalisation du taux des plaquettes à partir du 7ème jour du contrôle de l'infection [55].

Une thrombopénie peut également être induite par la vaccination à germes vivants telle la vaccination par le BCG.

Durant ces infections, les signes cliniques sont très variables, ils peuvent être une atteinte de l'état général, une pâleur, un ictère secondaire à une anémie hémolytique, une hépato splénomégalie, des malformations, et enfin un purpura. Il s'agit habituellement d'un purpura précoce guérissant en quelques jours. On évoque alors une action lytique directe du virus sur les plaquettes ou les mégacaryocytes. En effet, il a été démontré que le virus est capable de lyser les plaquettes du sang

humain ou encore d'altérer la surface plaquettaire in vitro. On suspecte un processus immunologique déclenché par l'infection virale. Les anticorps antiplaquettaires ont été retrouvés au cours des purpuras thrombopéniques post-infectieux avec plus ou moins grande fréquence selon les auteurs, et la théorie de l'auto-immunisation est volontiers adoptée par la plupart d'entre eux.

Par ailleurs, le paludisme du nouveau-né, qu'il s'agisse de transmission materno-fœtale ou transfusionnelle, peut le plus souvent, par le biais d'une CIVD s'associer à une thrombopénie.

2- Les autres causes des thrombopénies néonatales :

2.1- Asphyxie périnatale

Elle entraîne une thrombopénie sévère et prolongée suite à l'agression tissulaire secondaire à l'hypoxie avec activation du facteur tissulaire ce qui déclenche la CIVD. Cependant, certains nouveau-nés présentent toujours une thrombopénie malgré la résolution de la CIVD. Ceci peut s'expliquer par l'effet délétère direct de l'hypoxie sur les progéniteurs de la mégacaryopoïèse [56,57].

2.2- Les thrombopénies néonatales observées lors de l'hypertension artérielle gravidique :

Les pathologies réno-vasculaires, hypertensives, s'intégrant ou non dans le cadre d'une pré-éclampsie font également courir un risque de thrombopénie néonatale. Cette dernière a pu être décrite chez 9,2 % des nouveau-nés de mères présentant une hypertension artérielle (HTA) gravidique contre 2,2% des nouveau-nés de mères normotendues et ceci d'autant plus fréquemment que l'enfant est prématuré et hypotrophique.

En cas de HELLP syndrome, la thrombopénie maternelle peut entraîner de façon inconstante une thrombopénie néonatale dont le mécanisme reste mal connu [53,58].

2.3- Retard de croissance intra-utérin :

L'incidence de la thrombopénie néonatale est six à vingt fois plus élevée chez les nouveau-nés hypotrophiques que chez les eutrophiques [25].

Les mécanismes sont multiples (périphériques, centraux et mixtes) et souvent intriqués. L'hypothèse d'une déviation de l'hématopoïèse au profit de la lignée rouge et aux dépens des deux autres lignées, expliquerait la polyglobulie, la leuconéutropénie et la thrombopénie observées chez le nouveau-né hypotrophique. Cependant, dans 25 à 67 % des cas, la thrombopénie est dite idiopathique. L'HTA gravidique et l'asphyxie périnatale sont des facteurs de risques supplémentaires de thrombopénie néonatale. La thrombopénie est modérée le plus souvent et évolue spontanément de façon favorable en huit à dix jours [27,59].

2.4- Thrombopénie de l'incompatibilité fœto-maternelle rhésus :

Elle est fréquemment rencontrée dans les formes cliniquement graves. Son mécanisme n'est pas clairement connu, et n'est en tout cas pas rapporté à l'allo-immunisation puisque les plaquettes ne portent pas d'antigène D. elle pourrait aussi être liée comme la neutropénie, à une dépression de la thrombopoïèse et de la granulopoïèse par accroissement de l'érythroïèse.

On en rapproche les thrombopénies modérées observées après exsanguino-transfusion [60].

2.5- Les thrombopénies immunes :

Lorsque l'organisme maternel synthétise des anticorps antiplaquettaires de type IgG, ceux-ci peuvent passer la barrière placentaire et reconnaître des antigènes plaquettaires du fœtus. Ce phénomène de thrombopénie passive acquis in utero peut se voir aussi bien pour des auto-anticorps maternels (purpura idiopathique chronique, maladie auto-immune) que dans le cadre d'allo-immunisation materno-fœtale contre un antigène plaquettaire présent chez le fœtus et son père, et absent chez la mère. Il s'agit d'une thrombopénie transitoire chez un enfant par ailleurs

normal, l'exposant au moment des traumatismes obstétricaux au risque d'hémorragie intra crânienne, pouvant entraîner la mort ou des séquelles neurologiques graves.

2.5.1- Le purpura thrombopénique auto-immun idiopathique (PTI) :

2.5.1.1- Incidence et mécanisme :

Le PTI est le plus fréquent des maladies auto-immunes à expression hématologique.

La fréquence est estimée selon DAFFOS à 1/2000 grossesse [61]. Il touche principalement la femme jeune [62]. Plus de 70% de femmes avec PTI sont en âge de procréer [63].

Sa découverte peut être fortuite à l'occasion d'une grossesse, comme il peut être révélé par une thrombopénie néonatale isolée [64], une anémie hémolytique et urémique, un syndrome de CIVD. Le médullogramme, lorsqu'il est pratiqué dans les cas douteux montre le plus souvent un nombre élevé de mégacaryocytes, d'aspect jeune, on élimine ainsi toute thrombocytopenie d'origine centrale (leucémie, aplasie toxique ou médicamenteuse, envahissement médullaire tumoral). De plus, le PTI peut parfois révéler un lupus érythémateux disséminé, un état de pré-eclampsie ou une auto-immunisation érythrocytaire par le biais de coombs direct dont l'association forme le syndrome d'Evans [61].

Toutefois le PTI demeure un diagnostic d'exclusion même s'il représente la cause la plus fréquente de thrombopénie pendant les six premiers mois de la grossesse [61].

Cette thrombopénie néonatale transitoire est causée par des auto-anticorps de type IgG maternels qui traversent le placenta et engendrent la destruction immunitaire des plaquettes fœtales. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer les raisons pour lesquelles la thrombopénie se développe chez certains.

La première hypothèse est que les fœtus présentent des antigènes plaquettaires fœtaux identiques aux antigènes plaquettaires adultes, ce qui explique la lyse des antigènes plaquettaires fœtaux par les anticorps plaquettaires maternels.

La deuxième hypothèse est que les antigènes plaquettaires fœtaux peuvent être légèrement différents des antigènes plaquettaires adultes identiques du fait de la glycosylation différentielle in utéro.

Néanmoins, une étude faite entre 1994 et 1997 à l'hôpital de New York a proposé une troisième explication : la coexistence de la thrombopénie allo-immunitaire en effet, l'immunisation plaquettaire avec l'anti-Bra peut être à l'origine de la thrombopénie néonatale chez les enfants de mères atteintes de PTI, d'où l'intérêt de l'étude des anticorps antiplaquettaires dans des grossesses avec PTI. [66].

2.5.1.2- Symptômes :

Les saignements surviennent au moment de l'accouchement si non, le bébé est normal en dehors d'une thrombopénie isolée et de quelques pétéchies cutanées [61]. Cependant, les hémorragies touchant les muqueuses et le revêtement cutané, quand elles existent, sont le plus souvent maximales lors des premiers jours de vie, mais elles peuvent être retardées, nécessitant la surveillance du nouveau-né pendant 10 à 15 jours. Un ictère de résorption peut se voir après 24 heures de vie, il n'existe pas d'hépatosplénomégalie.

2.5.1.3- Diagnostic :

L'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan biologique, permettent d'éliminer une thrombopénie immunologique, infectieuse, médicamenteuse ou une cause vasculo-rénale.

Par ailleurs, la recherche d'immunoglobulines de surface plaquettaire chez le nouveau-né, est quasi impossible du fait de la quantité importante de sang nécessaire, et elle est de peu d'intérêt, du fait de l'absence de corrélation avec

l'intensité de la thrombopénie, mais des taux très élevés d'Ig seraient de mauvais pronostic [62]. Une recherche des anticorps antiplaquettaires dans le sérum maternel peut être réalisée lorsque la thrombopénie est très intense, les résultats de cette technique sont inconstants. Les recherches actuellement sont orientées vers l'identification de la cible antigénique des auto-anticorps, afin de définir les groupes de patients à haut risque hémorragique.

La numération plaquettaire doit être pratiquée rapidement puis régulièrement au cours des 3 à 4 jours après la naissance car la thrombopénie peut apparaître tardivement, ou s'aggraver en quelques jours. En effet selon une récente étude faite au Japon sur des mamans atteintes de PTI le plus bas taux plaquettaire relevé chez leurs bébés était observé le 4^{ème} jour après la naissance, et il n'existerait pas de corrélation entre le compte plaquettaire de la maman et celui du bébé, par contre une corrélation apparente a été notée entre le compte plaquettaire de J0 et le plus bas compte après la naissance.

2.5.1.4- Complications hémorragiques et pronostic :

Le risque majeur de ces thrombopénies, est la survenue d'accidents hémorragiques spontanés ou provoqués.

Les hémorragies cérébrales de découverte anténatale, sont exceptionnelles dans le PTI, et ne dépassant pas 12,4% [67], elles surviennent lors de la traversée de la filière pelvienne, et en cas d'extraction instrumentale, du fait de l'hyperpression intracrânienne. Par ailleurs, la prévalence d'hémorragies intracrâniennes comme cause de décès néo-natale est réduite à 6,2 pour 1000 des grossesses compliquées du PTI, sauf si la césarienne est indiquée, Burrows a reporté un taux de 29,7% d'accouchement par césarienne dans 484 cas de grossesse avec PTI depuis 1970 [62].

A la naissance seuls 10 à 15% de ces fœtus auront une thrombopénie inférieure à 50000/mm² [67,68]. Ces thrombopénies sévères peuvent être

responsables d'hémorragies viscérales, digestives ou urinaires mais surtout cérébro-méningées à l'origine de séquelles neurologiques dans 20% des cas, et d'une mortalité périnatale atteignant 6%, d'où l'importance de l'indication d'une échographie cérébrale si le taux des plaquettes est inférieure à 50000/mm² à la naissance même en l'absence de toute anomalie neurologique [69].

Cependant, le PTI reste une pathologie bénigne. La numération plaquettaire du nouveau-né se normalise habituellement entre 1 à 2 mois, et l'évolution favorable de la majorité des grossesses et des accouchements relève d'une surveillance stricte et rigoureuse dont bénéficient ces femmes, et d'un traitement dans un centre spécialisé, avec concertation très étroite entre obstétricien, réanimateur, pédiatre et hématologue.

2.5.1.5- Les facteurs prédictifs de la thrombopénie fœtale :

Des critères prédictifs du risque fœtal ont été recherchés afin de limiter les césariennes intempestives, et de prévenir les accidents hémorragiques in utero en instaurant un traitement anténatal.

2.5.1.5.1- La numération des plaquettes maternelles :

De nombreuses études ont montré l'absence de corrélation entre la numération plaquettaire maternelle et fœtale dans le PTI. Une numération maternelle normale peut témoigner d'une thrombocytolyse compensée, alors que les anticorps traversent le placenta et provoquent une thrombopénie fœtale sévère [66].

2.5.1.5.2- Les anticorps antiplaquettaires maternels :

Selon une étude récente faite au Japon [64], il existe une relation entre les anticorps antiplaquettaires maternels circulant et la survenue du PTI chez le nouveau-né.

2.5.1.5.3- ATCD de PTI chez la mère :

La recherche de facteurs maternels prédictifs a permis de définir une population à risque de thrombopénie fœtal. En effet, dans une étude prospective

portant sur 162 femmes thrombopéniques, seuls celles ayant des antécédents de PTI et des anticorps antiplaquettaires, avaient un risque estimé à 26% de donner naissance à un nouveau-né présentant une thrombopénie sévère [62].

2.5.1.5.4- ATCD de splénectomie, de corticothérapie et d'Ig :

La splénectomie corrige la thrombopénie fœtale, car les tissus réticulo-endothéliaux assurent la production des anticorps et entretiennent le PTI [67].

L'administration prophylactique de corticoïdes et/ou d'Ig polyvalentes intraveineuses dans les 2 à 4 dernières semaines d'une grossesse compliquée d'un PTI demeure très controversée. Cinés avait évoqué en 1982 [70], une possible exacerbation de la thrombopénie fœtale par la corticothérapie qui en déplaçant les anticorps antiplaquettaires des plaquettes maternelles augmenterait leur passage transplacentaire. Toutefois, il a été démontré d'après une étude faite entre 1983 et 1995 à l'hôpital universitaire de Hokkaido sur un échantillon de 52 grossesses compliquées de PTI, que seule la splénectomie serait un facteur de risque de façon statistiquement significative [61,68].

2.5.2- Allo-immunisation antiplaquettaire :

Les incompatibilités sanguines plaquettaires materno-fœtales constituent une étiologie importante des thrombopénies rencontrées chez le nouveau-né il s'agit d'un certain nombre de situations d'allo-immunisation dans lesquelles la mère s'immunise contre un antigène spécifique plaquettaire présent chez le père et le fœtus et qu'elle ne possède pas, il en résulte une thrombopénie le plus souvent sévère et précoce.

Leur fréquence serait d'environ 1 cas pour 1500 à 2000 naissances [71].

Elle varie en fait en fonction des ethnies et des régions et selon le système antigénique plaquettaire en cause.

Les anticorps sont de type IgG surtout IgG1, et traversant le placenta à partir de 14 semaine d'aménorrhée. Les antigènes sont exprimés à la surface des plaquettes à partir de la 16^{ème} à 18^{ème} SA.

Actuellement, 16 systèmes allo-antigéniques sont décrits ils sont appelés « système HPA (Humain platelet Antigène) di-alléliques, situés sur les glycoprotéines plaquettaires. L'allèle le plus fréquent est désigné par la lettre a et le moins fréquent par la lettre b. parmi ces systèmes allo antigéniques, cinq sont mieux connus, le système HPA-1a était le plus fréquent suivi du système HPA-5b [72]. Ces thrombopénies néonatales allo-immunes (TNAI) sont considérées comme étant l'équivalent plaquettaire de la maladie hémolytique du nouveau-né, elles peuvent survenir dès la 1^{ère} grossesse. La complication majeure de cette allo-immunisation est la survenue d'hémorragies intracérébrales dès la 20^{ème} SA, pouvant être responsables de décès dans 10% des cas ou de séquelles neurologiques dans 20% des cas [73].

La gravité des complications et le risque de mortalité dépendent de la localisation des hémorragies et de la précocité du diagnostic.

2.5.2.1- Les allo-antigènes spécifiques plaquettaire :

Les allo-antigènes spécifiquement plaquettaires sont regroupés sous le terme de Human platelet Antigène HPA system.

Ils sont présents essentiellement dans la lignée mégacaryocytaire et les plaquettes sanguines, portés par les glycoprotéines (GP) plaquettaires.

Parfois, les allo-antigènes plaquettaires portés sur la GP IIIa sont détectés sur la cellule endothéliale, la cellule musculaire lisse, et les fibroblastes et les allo-antigènes portés sur la GPIa sont exprimés par la cellule endothéliale ou les lymphocytes T activés.

Cette répartition pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la TNAI, particulièrement au niveau du système nerveux central ou l'atteinte de la paroi

endothéliale vasculaire contribuerait à des phénomènes locaux de thrombose induisant une ischémie.

Actuellement, cinq systèmes allo-antigéniques sont reconnus, ils sont dialléliques, chaque antigène pouvant apparaître sous deux formes alléliques.

L'allèle le plus fréquent est désigné par la lettre a et le moins fréquent par la lettre b. En pratique, le groupe HPA est déterminé à l'aide d'allo-anticorps, le seul couramment disponible est l'antiHPA-1 a, c'est pourquoi en classe l'individu en HPA-1a négatif qui sont en fait HPA 1 homozygote [74].

Onze autres systèmes plaquettaires ont été décrits mais de fréquence moindre, pouvant être localisées sur 5 glycoprotéine : GPIa, GPIb (alpha), GPIb (bêta), GPIIb et GPIIIa (tableau n°XI) [75].

Il est intéressant de noter que la plupart des systèmes antigéniques décrits sont situés sur le complexe glycoprotéique plaquettaire IIbIIIa qui joue un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire. In vitro, des anticorps antiHPA-1a et antiHPA-1b inhibent cette agrégation. Il est possible que ce phénomène existe in vivo. Ceci expliquerait que la tendance hémorragique résultant à la fois de la thrombopénie et de la thrombopathie induite soit importante dans les thrombopénies par allo-immunisation materno-fœtale.

Le tableau ci-joint décrit les principaux systèmes plaquettaires impliqués dans les allo-immunisations plaquettaires.

Tableau n°2 : système allo-antigénique plaquettaire [75]

Systèmes	Antigènes	Ancienne Nomenclature	Glycoprotéines	Nucléotides	Acides aminés
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	Zw ^a ,PI ^{A2} Zw ^b ,PI ^{a2}	GP1Ia	C ¹⁹⁶ C ¹⁹⁶	Leucine ³³ Proline ³³
HPA-2	HPA-2a HPA-2b	Ko ^b Ko ^a , Sj ^{ba}	Gpba	C ⁵²⁴ T ⁵²⁴	Théonine ¹⁴⁵ Méthionine ¹⁴⁵
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	Bak ^a , Lek ^a Bak ^b	GP1I1b Gpba	T ²⁶²² G ²⁶²	Isoleucine ⁸⁴³ Sérine ⁸⁴³
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	Yuk ^b , Pen ^a Yuk ^a , Pen ^b	GP1I1a	G ⁵²⁶ A ⁵²⁶	Arginine ¹⁴³ Glutamine ¹⁴³
HPA-5	HPA-5a HPA-5b	Br ^b Zav ^b Br ^b Zav ^a Hc ^b	GP1a	G ¹⁶⁴⁸ A ¹⁶⁴⁸	Acide glutamique ⁵⁰⁵ Lysine ⁵⁰⁵
HPA-6w	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	GP1I1a	A ¹⁵⁶⁴ G ¹⁵⁶⁴	Glutamine ⁴⁸⁹ Arginine ⁴⁸⁹
HPA-7w	HPA-7bw	Mo ^a	GP1I1a CI267	G ¹²⁶⁷ C ¹²⁶⁷	Alamine ⁴⁰⁷ Proline ⁴⁰⁷
HPA-8w	HPA-8bw	Sr ^a	GP1I1a	T ²⁰⁰⁴ C ²⁰⁰⁴	Cystéine ⁶³⁹ Arginine ⁶³⁶
HPA-9w	HPA-9bw	Max ^a	GP1I1b	A ²⁶⁰³ G ²⁶⁰³	Méthionine ⁸³⁷ Valine ⁸³⁷
HPA-10w	HPA-10bw	La ^a	GP1I1a	A ²⁸¹ G ²⁸¹	Glutamine ⁶² Histidine ⁶³
HPA-11w	HPA-11bw	Gro ^a	GP1I1a	A ¹⁹⁹⁶ G ¹⁹⁹⁶	Arginine ⁶³³ Acide glutamique ⁶³³
HPA-12w	HPA-12bw	Ly ^a	GP1bB	A ¹⁴¹ G ¹⁴¹	Glutamine ¹⁵ Glycine ¹⁵
HPA-13w	HPA-13bw	Sit ^a Oe ^a Va ^a Pe ^a	GP1a GP1I1a GP1I1a GP1ba	T ²⁵³¹ C ²⁵³¹	Méthionine ⁷⁹⁹ Thréonine ⁷⁹⁹

2.5.2.1.1- Le système HPA-1

2.5.2.1.1.1- Présentation :

Le système HPA-1 (Pla, Zw) initialement décrit par Van Loghern en 1959 [76] est un système bi allélique (HPA-1a/1b) à transmission autosomale et d'expression Co-dominante.

L'antigène HPA-1a est l'antigène le plus souvent impliqué dans l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle.

L'immunisation contre l'antigène HPA-1a est extrêmement rare comparée à celle contre l'antigène HPA-1a.

2.5.2.1.1.2- La molécule antigénique :

La localisation du système HPA-1 sur la glycoprotéine IIIa a été possible grâce à l'étude de patients atteints de la thrombasthénie de Glanzmann. Ces derniers présentant un déficit en GPIIb/IIIa à la surface de leurs plaquettes et pendant ainsi totalement ou en partie leur réactivité antigénique HPA-1a. ceci a permis de localiser l'épitope HPA-1 sur la glycoprotéine IIIa [77].

La glycoprotéine IIIa est une des glycoprotéines majeures de la membrane plaquettaire (50000 molécules par cellule) et s'associe de façon non covalente à la GPIIb, le complexe joue un rôle central dans l'agrégation de Willebrand puisque c'est le récepteur physiologique du fibrinogène du facteur de Willebrand et de la fibronectine.

La GPIIIa est une molécule transmembranaire de 72 acides aminés possédant 56 résidus cystines et ayant une très long boucle N terminale de 325 acides-amines due à une ou plusieurs liaisons disulfures. Le traitement des plaquettes par la chymotrypsine aboutit à l'ouverture de cette boucle et à l'apparition de deux chaînes d'un poids moléculaire de 65kd pour l'extrémité C terminale et 17kd pour l'extrémité N terminale, reliées par au moins un pont disulfures. La spécificité HPA-1 serait située sur le peptide protéolytique N terminale de 17kd de la molécule. La

réduction du pont disulfure aboutit à la disparition de la spécificité antigénique. Ceci suggère que l'antigène HPA-1a serait un épitope conformationnel de la GPIIIa. Cette hypothèse est confortée, par la richesse en cystéine de cette région et par l'étude du Locus HPA-1.

2.5.2.1.1.3- Gène de la glycoprotéine IIIa codant l'antigène HPA-1 :

La gène de la glycoprotéine IIIa a été localisé sur le chromosome 17 et séquencé à partir de cellules d'une érythroleucémie humaine.

2.5.2.1.2- Le système HPA-2 (Ko, sib) :

Il fut découvert en 1961 par Van de Weert, l'antigène HPA-2b serait retrouvé chez 13 à 17% des européens, HPA-2a serait presque universel (90% en Hollande).

Ce système est essentiellement impliqué dans les allo-immunisations post-transfusionnelles, mais récemment un cas de thrombopénie néonatale allo-immune a été décrit [78].

Ce système a été localisé sur la glycoprotéine Ib. La spécificité HPA-2 est due à une mutation d'une base en position 145 sur l'ADN codant la GPIb ce qui se traduit par la substitution d'une méthionine par une thréonine.

2.5.2.1.3- Le système HPA-3 (Bak, lek) :

Cet antigène a été décrit par Von DEM Borne en 1980 [79]. L'anticorps antiplaquettaire présent dans le sérum d'une mère ayant eu un nouveau né thrombopénique réagissait avec les plaquettes de 90,8% de la population hollandaise.

Il s'agit d'un système biallélique dont les deux allèles HPA-3a et HPA-3b sont localisés sur la même glycoprotéine membranaire lib. La fréquence phénotypique de l'antigène HPA-3a varie de 86 à 91% dans la population caucasienne [78] et de 70 à 80 dans la population japonaise [79].

L'allo-immunisation dans le système HPA-3 est très rare, elle représente moins de 5% de toutes les thrombopénies néonatal allo-immunes.

2.5.2.1.4- Le système HPA-4 (Pen et Yun) :

En 1984, Friedman et Aster rapportèrent deux cas de porencephalies dans une même fratrie, liées à des thrombopénies allo-immunes, dues à un antigène jusqu'alors inconnu.

Cette antigène, présent chez 99,9% de la population nord-américaine, fut appelé Pen [80].

En 1986, Shibata décrivit deux cas de thrombopénies néonatales dues à une allo-immunisation contre un antigène, Yuk (a), présent chez 1,7% de la population japonaise l'antigène antithétique, Yuk (b) fut décrit par la même équipe en 1986.

Des études comparatives permirent de montrer que Yuk (b) et Pen (a) étaient identiques [81]. Ce système a été localisé sur la glycoprotéine IIIa. Sa spécialité est liée à la mutation d'une base en position 143 sur l'ADN codant la GIIIa se traduisant par la substitution d'une arginine par une glutamine [82].

La fréquence des phénotypes HPA-4b/4b, HPA-4b/4a et HPA-4a/4a est estimée respectivement à 0,17, 1,17 et 98,7% dans la population japonaise.

Au Japon, 24 cas de thrombopénies néonatales allo-immunes ont été rapportés, dont 19 (79%) associés un allo-anticorps HPA-4b (Yuk (a)) et seulement 4 cas liés à un allo-anticorps HPA-4a (Yuk (b)). Deux cas d'allo-immunisation dans le système HPA-4a ont présenté une hémorragie intracérébrale [83].

2.5.2.1.5- Le système HPA-5 (Br) :

Le système HPA-5 (Br) a été décrit par Kiefel en 1988 grâce au développement de nouvelles techniques d'identifications antigéniques à l'aide de l'anticorps monoclonaux [84]. Les antigènes alléliques HPA-5a/5b se transmettent sur un mode autosomique Co-dominant, la fréquence des phénotypes est de 20,5% pour l'antigène HPA-5b chez l'allemande et 23% dans la population française et 99,2% pour l'antigène HPA-5a chez les allemandes [85].

La réponse immune serait associée à la présence du groupe HLA-DR W6 [86].

L'antigène HPA-5b est localisé sur le complexe glycoprotéique Ia/Iia [87].

Il existe seulement 2000 copies de HPIa/Iia par plaquette. C'est un récepteur de collagène.

Les anticorps anti-HPA-5b réagissent faiblement aux techniques sérologiques conventionnelles utilisant des plaquettes intactes, comme l'immunofluorescence ou le test radio-immunologique. Ceci est dû au faible nombre de sites récepteurs sur les plaquettes des individus HPA-5b homozygotes [88].

Il s'agit du deuxième système plaquettaire impliqué dans l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle pour les populations vivant en France et en Allemagne.

2.5.2.1.6- Les autres systèmes plaquettaires :

D'autres antigènes plaquettaires ont ensuite été découverts, dont certains identifiés au sein d'une famille, ont été appelés "antigènes privés".

En 1990, un nouvel antigène a été décrit, Sr^a, défini par un anticorps détecté dans le sérum d'une femme ayant mis au monde un enfant présentant une thrombopénie allo-immune [89]. L'antigène était présent chez 9 des 20 membres sur trois générations de familles paternelles. Les plaquettes de 300 donneurs allemands ont été testées et aucun n'a présenté ce nouvel antigène. Il a été localisé sur la glycoprotéine IIIa. L'antigène Sr^a représente le premier exemple d'un allo-antigène plaquettaire "privé" impliqué dans les thrombopénies allo-immunes néonatales.

Par la suite, l'équipe de Kuijpers découvrit un nouvel allo-antigène. Mo, localisé également sur la glycoprotéine IIIa et impliqué dans un cas de thrombopénie néonatale allo-immune sévère avec hémorragie digestive [90]. Un patient sur 450 donneurs testés était positif pour l'antigène Mo, traduisant la faible fréquence de cet antigène nommé par la suite HPA-7b.

En 1993, un nouveau allo-antigène appelé Tu^a a été mis en évidence chez deux mères ayant donné naissance à des enfants thrombopéniques [91]. Il a été

localisé sur la glycoprotéine IIIa mais était bien différent des autres systèmes connus.

Un donneur Tu^a positif a été identifié sur environ 150 donneurs testés montrant sa faible fréquence dans la population finlandaise. Ensuite, au Canada[92], le cas d'un enfant présentant une thrombopénie allo-immune sévère a été décrit un nouveau antigène, était impliqué appelé Ca, par la suite, il s'est avéré que ces deux allo-antigènes, étaient identique et a été désigné HPA-6b, représentant l'allèle le moins fréquent d'un nouveau système plaquettaire HPA-6 depuis, d'autres antigènes privés ont été découverts, comme les antigènes Gno^a, Ly^a, L^a, Sit^a, Oc^a, Va^a et Pe^a.

2.5.2.2- Mécanisme de l'allo-immunisation :

Les plaquettes sanguines fœtales porteuses de l'antigène plaquettaire paternel dont la mère est dépourvue sont susceptibles de passer à travers le placenta en cours de grossesse et de se retrouver dans la circulation maternelle et provoquer l'immunisation de la mère. Ces éléments antigéniques fœtaux, après passage dans la circulation maternelle subissent une phagocytose par les macrophages maternels, provoquant la formation d'anticorps spécifiques le passage transplacentaire de ces anticorps maternels de type IgG survient dès 14 SA [93]. L'atteinte fœtale peut être très précoce sachant que les antigènes plaquettaires s'expriment chez le fœtus dès 18 semaines de gestation [94,95]. Les plaquettes fœtales recouvertes des anticorps maternels sont détruites et éliminées par le système réticulo-endothélial fœtal, il en résulte une thrombopénie d'intensité variable.

Celle-ci peut survenir très tôt pendant la gestation, dès la 20^{ème}SA. Après la naissance, la thrombopénie dépend de la vitesse d'épuration des anticorps maternels de la circulation sanguine du nouveau-né.

Le risque d'hémorragie intracrânienne existe pendant toute la phase thrombopénique sévère. Les allo-immunisations fœto-maternelles sont donc une pathologie du fœtus et de la période néonatale.

2.5.2.3- Expression clinique :

2.5.2.3.1- Chez le fœtus :

L'existence précoce d'une thrombopénie in-utéro, suspectée sur les images échographiques à type de porencéphalie, a été confirmée lors des ponctions de sang fœtal.

Elle peut survenir avant la 20^{ème} SA, et être sévère avec une numération plaquettaire inférieure à 30G/L. cette thrombopénie ne se corrige jamais spontanément même si elle est modérée, elle s'aggrave au cours de la gestation.

Les hémorragies intracrâniennes (HIC) sont observées non seulement dans le dernier trimestre de la grossesse, mais aussi dès la 14 à 16 de SA, voire de façon répétée dans une même famille lors de grossesses ultérieures [96]. Ces HIC survenant in-utéro menacent le fœtus, avec une fréquence estimée à 10% quelque soit l'antigène impliqué [96].

2.5.2.3.2- Chez le nouveau-né :

Il s'agit d'un nouveau-né à terme issu d'une grossesse normale, qui présente dès la naissance ou les premières heures de vie quelques pétéchies ou un purpura extensif.

Il s'agit, dans 50% des cas un premier-né, sans aucun autre signe clinique d'infection ni de fœtopathie.

L'examen ne met pas en évidence d'anomalies vasculaires cutanées (hémangiome) ou osseuses (absence du radius) [97].

Le syndrome hémorragique est représenté : d'abord par l'hémorragie intracérébrales responsables de décès dans 10% des cas ou de séquelles

neurologiques dans 20% des cas en cas de survie, et par les hémorragies viscérales qui sont plus rares.

Ce syndrome hémorragique est plus important lors de l'immunisation anti HPA-1a que lorsque l'HPA-5b est impliqué [98].

Lors d'hémorragies importantes un syndrome de coagulation intra ventriculaire disséminée peut exister lié à l'état de choc ou à l'anoxie.

Enfin, dans quelques cas, la thrombopénie est asymptomatique, découverte fortuitement lors d'un hémogramme systématique. Il est nécessaire d'affirmer rapidement le diagnostic afin de mettre en œuvre sans retard le traitement adapté, le risque hémorragique était persistant pendant toute la phase de la thrombopénie sévère.

Si la thrombopénie due au passage transplacentaire des anticorps maternels est transitoire et évolue spontanément vers la guérison, les accidents hémorragiques qu'elle provoque, notamment intracérébraux peuvent survenir pendant toute la phase thrombopénique. Actuellement, elle est responsable de 10% de décès et de 20% de séquelles neurologiques, parfois diagnostiquées à distance de l'épisode initial. Il faut donc assurer une surveillance étroite des enfants par des examens approfondis à l'âge des principales acquisitions psychomotrices à savoir au 6,9,18mois [93].

2.5.3- Les autres thrombopénies immunes :

2.5.3.1- Thrombopénies post-transfusionnelles :

Le purpura thrombopénique peut apparaître chez des nouveau-né de mères ayant bénéficié d'une transfusion auparavant.

Ce purpura post transfusionnel a été décrit pour la 1^{ère} fois comme un syndrome distinct et par Shulman et al en 1961[99]. Il est caractérisé par le développement d'une thrombopénie chez une patiente avec des antécédents de sensibilisation, à l'occasion d'une grossesse ou d'une transfusion coïncidant avec la

thrombopénie et l'apparition d'une importante réactivité antiplaquettaire dans le sérum de la patiente en conformité avec une spécificité pour un antigène plaquettaire, généralement PL AL (HPA-1a). la thrombopénie est généralement sévère inférieure à 10000/mm³ chez 80% des patients. Ce purpura s'accompagne généralement d'hémorragies des muqueuses, d'épistaxis et d'hématuries. La complication la plus redoutable reste l'hémorragie intracérébrale dans 9% des cas selon une récente publication.

Cette pathologie est probablement liée à l'anticorps plaquettaire spécifique qui se développe après une transfusion sanguine chez la mère. Dans la plupart des cas, il y a eu exposition précédente, à l'occasion d'une grossesse ou d'une transfusion, suivie d'une récente transfusion qui précipite la thrombopénie.

Cependant, la sérologie des patients ayant présenté un purpura thrombopénique post transfusionnelle montre un PLA-1 et la présence d'anticorps anti-PLA-1 en même temps que l'apparition de la thrombopénie or 3% des Américains sont PLA-1 ce qui rend difficile la compréhension de la rareté de ce syndrome [100].

Trois hypothèses sont avancées pour expliquer la destruction des antigènes plaquettaires autologues négatifs.

- La 1^{ère} hypothèse annonce que les complexes immunitaires sont formés par interaction des antigènes plaquettaires spécifiques solubles dans le plasma donneur des anticorps antiplaquettaires des patients, les complexes se rattachent par la suite aux plaquettes autologues et entraînent leur destruction.
- La seconde hypothèse maintient qu'un allo-anticorps est développé en réponse à l'exposition à l'antigène plaquettaire incompatible. Cet allo-anticorps réagit non seulement avec les antigènes plaquettaires positifs mais également avec les antigènes plaquettaires négatifs du receveur.

- La 3^{ème} hypothèse quand à elle, suggère que l'antigène plaquettaire soluble dans le plasma du donneur, absorbe les plaquettes du receveur, et les convertit de cibles antigènes négatifs, à des cibles antigènes positifs qui sont ensuite détruites par l'allo-anticorps.

A ce jour, il n'y a pas de consensus parmi les chercheurs dans ce domaine, au sujet de la théorie concernant la pathogénie du purpura thrombopénique post transfusionnel.

L'analyse des anticorps plaquettaires révèle généralement l'existence d'anticorps dans le sérum avec spécificité PLA-1 et l'analyse des plaquettes révélera un phénotype PLA-1 ou un phénotype analogue sous d'autre allo-antigènes plaquettaires spécifiques.

La découverte du génotype plaquettaire réalisé sur l'ADN permet aujourd'hui, de confirmer le diagnostic à un stade avancé de la maladie lorsque le compte plaquettaire de la patiente est trop bas pour entreprendre un phénotypage sérologique des plaquettes.

Par ailleurs, le grand nombre de cas rapporté de femmes atteintes de ce syndrome, suggère que la naissance pourrait être à l'origine d'une première immunisation. Ainsi, les mères qui ont eu des enfants atteints de purpura post-transfusionnel dans le future. En effet, on a déjà noté dans la littérature l'association d'un purpura thrombopénique post-transfusionnel chez la mère et d'un purpura thrombopénique allo-immune chez le bébé [100].

2.5.3.2- Les thrombopénies iatrogènes médicamenteuses immuno-allergiques :

2.5.3.2.1- Mécanisme d'action :

De nombreux médicaments cités dans la liste ci-dessous provoquent une thrombocytopénie, non par leur toxicité médullaire comme le cas des diurétiques thiazidiques, mais par un mécanisme périphérique immuno-allergique. Ce

mécanisme a été démontré depuis longtemps pour les purpuras déclenchés par le séromid, l'aspirine et la quinidine. On pensait initialement que les plaquettes constituaient avec le médicament un complexe agissant comme un haptène et déclenchant la synthèse des anticorps.

A l'heure actuelle, deux hypothèses sont retenues, dans la première, le médicament se fixerait d'emblée sur l'anticorps pour adhérer secondairement à la membrane plaquettaire. Dans la seconde hypothèse on pense plutôt que le médicament se combine avec une protéine plasmatique. Ce complexe se comporte comme antigène déclenchant la production d'anticorps, et le médicament se fixerait dans un deuxième temps à la surface de la membrane plaquettaire pour se lier ensuite à l'anticorps, ce qui provoque la destruction des plaquettes [101].

Ce mécanisme immuno-allergique implique une sensibilisation préalable de l'organisme, c'est-à-dire une prise médicamenteuse chez la mère plusieurs jours ou plusieurs semaines avant l'accouchement. Ce temps de latence est destiné à la fabrication des anticorps, ainsi lors d'un deuxième contact avec l'allergène chez la mère notamment avant l'accouchement ces anticorps de type IgH peuvent être transmis à un nouveau né à travers le placenta, et entraîner chez lui une thrombopénie souvent brutale. Ceci est particulièrement en cas de prise de l'aspirine.

2.5.3.2.2- Evolution et traitement :

La guérison est rapide en 4-5 jours si le contact avec l'allergène est arrêté. Mais la rechute est immédiate et même parfois grave en cas de nouveau contact avec le même produit ou un produit chimiquement voisin.

Du point de vue thérapeutique, les immunoglobulines sont efficaces, mais la thrombocytopénie peut être extrême nécessitant parfois une corticothérapie ou une transfusion de plaquettes ou même une exsanguino-transfusion.

2.6- Les thrombopénies périphériques non immunes :

2.6.1- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) :

C'est une coagulopathie de consommation secondaire à une lésion initiale de l'endothélium vasculaire associée à une activation systémique et excessive de médiateurs de la coagulation, du facteur tissulaire, et la libération de cytokines inflammatoires. Ceci entraîne la formation de microthrombi au sein desquels il existe une consommation excessive des plaquettes mais aussi des différents facteurs de la coagulation. Elle est rencontrée dans de nombreuses situations cliniques à savoir l'acidose et l'hypoxie tissulaire dans le cadre de l'asphyxie périnatale, le sepsis, l'hypothermie, l'hyperthermie, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, l'inhalation de liquide amniotique méconial, le syndrome de détresse respiratoire aigu [102].

Un syndrome de consommation peut se voir également en cas d'hémangiomes géants profonds ou superficiels réalisant le syndrome de Kasabach Meritt. La thrombopénie est sévère surtout lors des 3 premiers mois de vie. Le traitement repose sur les corticoïdes ou l'interféron alpha. En cas d'hémangiomes persistants, on a recourt à la chirurgie, l'embolisation, ou l'irradiation [103, 104,105].

Le bilan d'hémostase comportant le temps de prothrombine, le temps de céphaline activé, le taux de fibrinogène, le dosage des facteurs de la coagulation, des produits de dégradation de la fibrine, et des D dimères confirme l'existence de la CIVD.

L'évolution de la thrombopénie suit de façon parallèle les anomalies d'hémostase et sa correction s'effectue à distance après traitement de l'étiologie.

2.6.2- Consommation locales des plaquettes :

Cette entité peut se voir dans plusieurs situations.

2.6.2.1- Dans le cadre d'un angiome :

La thrombopénie s'associe le plus souvent à une diminution du fibrinogène et à une schizocytose avec hémolyse, qui doit être soigneusement recherchée sur lame, en sachant que la plupart des compteurs ne différencient pas les fragments des globules rouges, des plaquettes, car ils ont le même volume. De ce fait, la thrombopénie peut passer inaperçue en l'absence de contrôle au microscope.

Le diagnostic est évident si l'angiome est visible, si non il devra s'appuyer sur une imagerie attentive car il peut exister un syndrome hémorragique grave exigeant des gestes rapides en particulier une embolisation [104].

2.6.2.2- Au cours des thromboses étendues [103] :

La consommation locale des plaquettes résulte de thrombose étendue telle que la thrombose des veines rénales par exemple. Un tableau de ce type doit entraîner un bilan à la recherche d'un déficit congénital en un inhibiteur de la coagulation. La thrombose des veines rénales complique le plus souvent les états de déshydratation sévères, elle se manifeste brutalement par un tableau associant une hématurie, un état de choc, une insuffisance rénale et l'augmentation du volume d'un ou des deux reins.

Le pronostic dépend de l'unilatéralité ou de la bilatéralité des lésions, de leur nature et des résultats de l'UIV.

Le traitement comporte la répartition des troubles hydro-électrolytiques, l'héparine et les fibrinolytiques.

2.6.3- Autres causes :

2.6.3.1- L'hypothermie :

La thrombopénie peut apparaître au cours de l'hypothermie provoquée lorsque la température est inférieure à 25°C. elle résulte d'une séquestration plaquettaire qui se produit en particulier dans le foie et la rate, cette thrombocytopénie disparaît après retour de la température à la normale [105].

2.6.3.2- Les cardiopathies congénitales :

Au cours des cardiopathies congénitales cyanogènes, une thrombocytopénie est assez fréquente quand il existe une polyglobulie avec production médullaire liée à l'anoxie médullaire.

2.6.3.3- L'exsanguino-transfusion :

La thrombocytopénie peut accompagner une exsanguino-transfusion réalisée avec du sang conservé, elle est dans ces cas liés à la pauvreté en plaquettes du sang conservé, elle ne dure réduire que quelques jours.

2.6.3.4- La photothérapie :

Une thrombocytopénie modérée a été signalée chez les prématurées ictériques soumis à la photothérapie par la lumière bleu. Elle est probablement due à une action directe de la photothérapie sur les plaquettes.

2.7- Les thrombopénies constitutionnelles :

Ces troubles apparaissent souvent dans la période néonatale, et la plupart d'entre eux sont constitutionnels et héréditaires.

La maladie de Fanconi rentre dans le cadre de ce groupe ou se situent également un certain nombre de maladies rares : les thrombocytopénies amégacaryocytaires avec malformations congénitales, les thrombocytopénies au cours des leucémies congénitales et les thrombopénies héréditaires (maladie de Wiskot Aldrich, anomalie de May Hegglin).

Cliniquement, il s'agit d'un syndrome hémorragique sévère secondaire à un état infectieux septicémique bactérien ou viral, ou à un stress prolongé (acidose, anoxie, hypothermie ou hyperthermie grave), ou à des processus variés (choc, traumatisme, souffrance foetal).

2.7.1- Maladie de Fanconi :

Exceptionnellement, une thrombopénie peut révéler à la période néonatale une aplasie de Fanconi. Le tableau typique associe des malformations crâniennes

(microcéphalie), digitales (hypoplasie du pouce) des anomalies de pigmentation, et des malformations rénales pouvant exister à des degrés divers voire manqué [107]. Le médullogramme est pauvre, montrant une atteinte des trois lignées qui va entraîner une pancytopénie [108].

2.7.2- Thrombocytopénie amégacaryocytaire avec aplasie radiale :

C'est une affection rare, dont quelques dizaines de cas ont été rapporté.

A cause de cette affection, l'aplasie médullaire n'affecte que la lignée thrombocytaire et la thrombopénie est accompagnée d'une leucocytose avec polynucléose et myélémie. Le myélogramme montre des mégacaryocytes peu nombreux, d'aspect immature et peu plaquetto-gène, la morphologie et la durée de vie des plaquettes sont normales, alors que certaines de leurs fonctions sont perturbées. [109]

Le début est généralement néonatal marqué par les hémorragies plus ou moins sévère avec parfois des hémorragies cérébro-méningées.

Par ailleurs, le signe caractéristique de cette maladie est l'association de malformation osseuses squelettiques principalement l'hypoplasie ou l'aplasie radiale mais aussi phocomélie, pied bot, hanche dysplasique ; les manifestations viscérales (cardiaques ou rénales) sont plus rares.

Le pronostic est sévère. En effet, 50% des enfants décèdent avant un an au cours d'une des nombreuses crises thrombocytopéniques. Seules les transfusions plaquettaires et érythrocytaires permettent de franchir le cap d'une poussée. La nature de la maladie est inconnue mais une embryopathie semble être incriminée. [110]

2.7.3- Thrombopénie au cours des leucémies congénitales :

Le diagnostic est généralement évident, devant une hépato splénomégalie volumineuse. Les hémorragies constituent l'élément de gravité et le traitement consiste en des transfusions de plaquettes : 1UI/5Kg qui deviennent systématiques

en cas de purpura extensif et quand les plaquettes sont inférieures à 10-20000/mm³.

2.7.4- Les thrombopénies familiales :

2.7.4.1- Avec anomalie morphologique des plaquettes :

2.7.4.1.1- Le syndrome de Wiskott-Aldrich :

C'est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au chromosome X [111], caractérisée par une thrombocytopénie importante due à une destruction périphérique ou d'origine centrale, un eczéma chronique et rebelle, et des infections à répétition (bactériennes, virales ou mycosique) dues à un déficit immunitaire[112].

Du fait de son mécanisme de transmission, elle n'est constatée que chez des garçons. Les filles indemnes sont conductrices de cette anomalie immunologique, mais il est possible de déceler chez elles une thrombocytopénie modérée.

Par ailleurs, la thrombopénie est accompagnée d'une éosinophilie, d'une augmentation des IgE, en rapport probablement avec la présence de l'eczéma, et d'une lymphopénie avec diminution importante des IgM exprimant le déficit immunitaire.

Le pronostic est très sévère, ces enfants meurent habituellement au bout de quelques années à la suite d'une hémorragie digestive massive, d'un saignement cérébro-méningée du fait d'une infection grave, ou par l'apparition de tumeur maligne ou d'une maladie auto-immune.

Aucun traitement n'est réellement efficace, cependant les injections de facteurs de transfert corrigeant parfois la thrombocytopénie. La transplantation de la moelle allo génique après irradiation corporelle totale a donné quelques bons résultats [113, 114].

2.7.4.1.2- Anomalie de May Hegglin :

C'est une maladie rare, de transmission autosomique dominante. Elle associe une thrombopénie des plaquettes géantes à la présence de corps Dohle dans les

leucocytes [115]. Le syndrome hémorragique reste modéré et bien toléré, touchant un patient sur trois seulement.

Le pronostic est généralement bon, bien que des manifestations hémorragiques graves ont pu être constatées. La corticothérapie a un effet inconstant, la splénectomie entraîne une augmentation du nombre des plaquettes sans modifier la tendance hémorragique.

2.7.4.1.3- La thrombopathie de Jean Bernard-soulier :

C'est une maladie de transmission autosomale et incomplètement récessive, ou la consanguinité est fréquente. Elle peut se révéler dès la période néonatale, et comporter déjà un chiffre plaquettaire bas. Les hémorragies, constantes, sont cutanées, muqueuses et exceptionnellement cérébro-méningées.

Le plus souvent, la maladie est sévère, nécessitant des transfusions répétées mais des formes modérées ont été décrites [116, 117].

2.7.4.- Thrombopénie sans anomalie morphologique des plaquettes :

La transmission est autosomale dominante. Le syndrome hémorragique reste modéré avec un pronostic favorable.

Cependant dans toutes ces situations, le diagnostic de thrombopénie familiale n'est évidemment évoqué que si l'enquête familiale est positive.

Enfin, parmi les maladies métaboliques, l'acide méthyle malonique l'hyperglycémie et l'acidémie isovalorique peuvent s'accompagner de thrombopénie ainsi que les trisomies 13, 18 et surtout 21[118, 119, 120].

2.8- Troubles acquis de la production plaquettaire :

Certaines substances chimiques ont une toxicité élective sur la lignée mégacaryocytaire. C'est le cas particulier des diurétiques thiazidiques. Ainsi, certains nouveau né de mères recevant les thiazidiques auraient une susceptibilité accrue à cette drogue qui entraîne une thrombopénie d'origine centrale, alors qu'il n'existe ni thrombopénie ni anticorps antiplaquettaires chez la mère.

Le purpura apparaît progressivement et son intensité est modérée, les complications hémorragiques sont rares. Cette thrombopénie qui s'accompagne d'une réduction du nombre des mégacaryocytes, guérit à l'arrêt du traitement, mais récidive si la thérapeutique est reprise.

Le rôle du tolbutamide, de l'hydrolazine, dans la genèse directe d'une thrombopénie, parfois accompagnée de neutropénie, reste par contre controversé.

VI- Traitement :

Les indications thérapeutiques comportent des incertitudes du fait de l'imprécision résiduelle de la physiopathologie et de l'imprécision évolutive.

Elles varient en fonction de la clinique, de la sévérité de la thrombopénie et sa durée et de son étiologie. Différents moyens thérapeutiques ont été décrits dans la littérature. L'efficacité de certains a fait sa preuve, cependant pour d'autre elle reste discutée.

1- Traitement curatif :

1.1- Les antibiotiques :

En l'absence habituelle d'identification du germe responsable, l'antibiothérapie doit être active sur les trois germes les plus fréquemment en cause à savoir E. coli, Strep B et Listeria. Le traitement initial associe une triple antibiothérapie qui sera adapté après les résultats de l'antibiogramme.

La durée du traitement est de 10 jours en dehors d'une localisation méningée. Dans ce dernier cas la durée est prolongée sur 15 à 21 jours [35].

1.2- La corticothérapie :

La corticothérapie, après vérification du myélogramme, à la dose de 2mg/kg/j de prédnisone, orale a un rôle hémostatique certain en diminuant la perméabilité

capillaire) et un effet possible et discuté sur la remontée du taux plaquettaire, mais la durée de la thrombopénie n'est probablement pas modifiée.

Par ailleurs, les corticoïdes agissent également par diminution de la synthèse des anticorps, l'interférence entre l'union Ag-Ac et l'inhibition de la séquestration splénique sensibilisée cependant la cortico-résistance reste un problème.

Il n'existe pas de consensus sur la durée et la posologie des traitements corticoïdes [138].

1.3- Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines par voie intraveineuse sont principalement utilisées dans les thrombopénies immunes ou lors de thrombopénie de découverte inopinée tardive sans syndrome hémorragique. Leurs efficacités rapides en 12 à 48 heures n'est pas constante et cela quelque soit le schéma thérapeutique utilisé (0,4 g/Kg/j pendant 5 jours ou 1 g/kg/j pendant 2 jours) [138].

1.4- L'exsanguino-transfusion :

Elle sera réalisée idéalement avec du sang compatible du point de vue érythrocytaire et HPA-1a négatif, elle apporte des plaquettes compatible non sensibilisées, elle permet de soustraire les anticorps antiplaquettaires transmis par la mère, elle corrige une éventuelle anémie, et lutte contre l'hyper bilirubinémie.

Ses indications pour Shulman [99] sont : un syndrome hémorragique cutané extensif et ou viscéral ; une thrombopénie inférieure à 30000/mm³ à la naissance s'aggravant dans les heures suivantes.

Elle est toujours efficace sur le syndrome hémorragique : la remontée plaquettaire est peu spectaculaire autour de 60G/L. habituellement la récurrence est rapide après l'exsanguino-transfusion en 24-48 heures . Ceci est dû au fait que 55% des Ig étant extravasculaires persistent malgré l'exsanguino-transfusion et détruisent les plaquettes transfusées lorsqu'elles ne sont pas compatibles sur le plan des antigènes plaquettaires [99].

1.5- La transfusion de produits sanguins labiles :

1.5.1- Indications de transfusion néonatale de globules rouges :

L'indication à la transfusion est posée devant un ensemble d'arguments visant à assurer un transport d'oxygène de sécurité vers les tissus. Elle dépend ainsi à la fois de l'écart des paramètres hématologiques (hémoglobine, hématocrite) aux valeurs de référence pour l'âge gestationnel et postnatal et surtout, de la présence ou non de signes de mauvaise tolérance clinique, de la pathologie et des facteurs de risque associés, de la rapidité de l'installation de l'anémie et de la possibilité de régénération médullaire. L'indication ne doit en aucun cas être posée dans le but de maintenir un chiffre d'hémoglobine.

Il est difficile d'établir des seuils en deçà desquels la transfusion est nécessaire, on peut proposer de retenir à titre indicatif des seuils au-delà desquels une transfusion de CGR n'est, a priori, pas indiquée [139,140] :

- § 12 g/dl d'hémoglobine au cours de la période initiale ;
- § 10 g/dl d'hémoglobine au cours des deux premières semaines de vie ;
- § 7 g/dl d'hémoglobine (avec réticulocytose supérieure à 100 000/mm³) par la suite.

Le CGR sera transfusé en voie veineuse périphérique de préférence en trois à quatre heures (ou moins si une expansion volémique est recherchée) à la dose de 15 à 20ml/kg (3 à 4 ml/kg de globules rouges augmentent la concentration en hémoglobine de 1 g/dl).

1.5.2- Transfusion néonatale de plasma frais congelé (PFC)

Comme pour tous les produits dérivés du sang, l'inquiétude concernant l'apparition de risques transfusionnels nouveaux et la diminution des dons de sang, ont renforcé la nécessité de mieux définir les situations nécessitant la prescription de plasma frais.

Le sepsis sévère, l'anoxie périnatale, l'anémie profonde, notamment en cas d'hémorragie foeto-maternelle ou le retard de croissance sévère d'origine placentaire, sont les situations à risque d'induire une coagulopathie grave de consommation chez le nouveau-né. Comme chez l'adulte, la transfusion de PFC n'est recommandée chez le nouveau-né [141] qu'en cas d'association d'une hémorragie aiguë ou d'un geste à risque hémorragique et d'une anomalie profonde de l'hémostase (fibrinogène < 1 g/dl, plaquettes < 50 000/mm³, TP < 40 % et TCA = 1,5 à 1,8 fois le témoin), parallèlement au traitement de la cause, excepté chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 29 SA en détresse vitale.

En effet, chez le grand prématuré, sans qu'une relation de cause à effet n'ait pu être parfaitement démontrée, la survenue d'une hémorragie intracrânienne est associée aux troubles de la crase sanguine. Par conséquent, la transfusion de PFC est discutée même en l'absence de syndrome hémorragique clinique, lorsque les facteurs de coagulation sont inférieurs à 20 % [142-143].

Les autres indications admises, plus rares, sont les déficits en facteurs de la coagulation lorsque les fractions coagulantes ne sont pas disponibles et la reconstitution de sang lors des exsanguinotransfusions. Le PFC ne doit en aucun cas être utilisé comme soluté de remplissage.

Le PFC est utilisé à la dose de 10 à 15 ml/kg en perfusion intraveineuse d'une heure et apporte en moyenne 170 mmol/l de sodium.

Les PFC homologues subissent actuellement une déleucocytation et une sécurisation vis-à-vis du risque de transmission d'agents infectieux (sécurisation par quarantaine ou viro atténuation par traitement physicochimique). Par ailleurs, depuis 2001 tous les PFC sont issus de dons de sang testés par dépistage génomique viral pour le VIH et le VHC.

Préparé en unités pédiatriques de 50 ml avant congélation, le PFC se conserve un an après sa date de prélèvement. Une fois décongelé, il doit être transfusé au

plus tard dans les six heures et maintenu à une température comprise entre +2 et +8 °C.

La règle est de transfuser des PFC isogroupes ABO ; dans le cas où ils seraient indisponibles les règles de compatibilité doivent tenir compte des anticorps, anti-A ou anti-B, apportés par le plasma. En cas de transfusions répétées l'utilisation de PFC sécurisés issus du même don est à privilégier [144].

1.5.3- La transfusion de plaquettes compatibles :

1.5.3.1- La transfusion de plaquettes maternelles :

Un délai de 24 heures est nécessaire pour obtenir des plaquettes maternelles, le temps de réaliser le bilan sérologique, d'organiser la cytophérèse et de préparer les plaquettes.

Le bilan à effectuer avant le prélèvement est celui de tout donneur de cytophérèse : groupe sanguin, NFS, hémostase (TCA, TP), calcémie, transaminases, bilan viral (Ag Hbs, AC anti HIV 1 et 2, AC anti HTLV1 et 2, VDRL, AC anti-CMV, AC anti-HVC. Les critères d'exclusion en vigueur chez les donneurs doivent s'appliquer intégralement chez les mères, leur don ne pouvant être validé que si les sérologies sont négatives, mais concernant le risque de CMV (environ 50% des femmes enceintes sont anti-CMV positives). On peut tolérer une dérogation sous réserve que les plaquettes soient parfaitement déleucocytées sur des filtres en profondeur en cas de pathologie cardio-vasculaire maternelle, la cytophérèse est également contre indiquée.

Les plaquettes sont lavées afin que les anticorps antiplaquettaires ne soient pas transfusés en même temps, et resuspendues dans un milieu riche en albumine [145].

1.5.3.2- Autres produits plaquettaires :

Il existe deux types de concentrés plaquettaires (CP) : le CP standard (CPS) qui provient de l'extraction in vitro de l'ordre de 50% par rapport à un culot plaquettaire d'aphérèse (CPA) frais le produit décongelé est périmé au bout de 6 heures.

Dans d'autres pays, les possibilités thérapeutiques dépendent étroitement de la disponibilité locale en donneurs de phénotype HPA-1a négatif. Il sera transfusé au nouveau-né un concentré unitaire de plaquettes HPA-1a négatif ($0,9, 1,1 \times 10^{11}$ plaquettes dans un volume plasmatique de 30 à 60 ml).

Il permet de remonter le taux des plaquettes au-dessus de $150000/\text{mm}^3$, avec une durée de vie de 4 à 6 jours. Cette méthode est rarement une thérapeutique d'urgence sauf si le diagnostic d'allo-immunisation fœto-maternelle HPA-1a est connu des plaquettes contenues dans un don de sang total effectué dans les 24 heures précédents et le CP d'aphérèse (CPA) qui provient de l'extraction sélective des plaquettes in vivo, grâce à un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses autres composants sanguins (don par aphérèse).

L'utilisation de CPA permet de diminuer le nombre de donneurs par transfusion et de réduire ainsi le risque résiduel de contamination du receveur par des agents infectieux transmissibles.

Dans certains pays, si l'allo-immunisation est dirigée contre l'antigène HPA-1a, des plaquettes de donneurs phénotypés sont disponibles dans certains centres de transfusion, les CPA phénotypes sont congelés pour permettre leur conservation. Mais les CPA décongelés ont un rendement transfusionnel diminués [145].

1.5.3.3- Indications néonatales de la transfusion de concentrés plaquettaires

Les indications et le type de CPA à transfuser dépendent du risque hémorragique de la pathologie en cause.

1.5.3.3.1- Thrombopénies immunes

En cas de thrombopénie immune liée à un purpura thrombopénique auto-immun maternel, le risque hémorragique est faible (1 à 3 % pour l'hémorragie intracrânienne), il se situe surtout au moment de la naissance. Une simple surveillance suffit souvent (le nadir de la cytopénie survient vers le 3^e à 5^e jour, avec une normalisation en quelques jours ou semaines).

En cas d'hémorragie ou d'accouchement traumatique (avec thrombopénie < 30 000/mm³), le traitement consiste en la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses associées ou non à une corticothérapie. La transfusion de plaquettes est peu ou pas efficace, du fait de leur destruction rapide. Dans les cas les plus graves, une EST est indiquée [146,147].

En cas de thrombopénie par allo-immunisation foetomaternelle, l'atteinte foetale peut être sévère et survenir à tout moment de la grossesse. Cette atteinte est majorée lors de grossesses successives. Une transfusion in utero est parfois nécessaire. Le risque est l'hémorragie intracrânienne (15- 20 %), qui peut survenir en période anté- ou postnatale. Ce risque est d'autant plus élevé qu'il existe un antécédent de saignement intracrânien dans la fratrie. La thrombopénie régresse en une dizaine de jours avec la disparition des anticorps maternels. Différents antigènes plaquettaires sont impliqués. L'allo-immunisation anti-HPA5b semble plus sévère que l'allo-immunisation anti-PHA1a.

Les indications de transfusion plaquettaire dans cette pathologie sont représentées par une thrombopénie inférieure à 30 000/mm³ durant les 24 premières heures, et/ou une hémorragie. En cas de thrombopénie < 50 000/mm³ sans signe hémorragique la transfusion est discutée, de même que la perfusion d'immunoglobulines. Les CPA seront d'origine maternelle, irradiés et déplasmatisés ou, en cas de donneur non maternel, phénotypés, CMV négatifs (si la mère est CMV

négatif ou inconnu), irradiés ; en cas d'indisponibilité ou dans les cas sévères il faut avoir recours à une EST [146–148].

1.5.3.3.2- Thrombopénies non immunes

En l'absence de facteur de risque hémorragique (CIVD, anoxie périnatale), le seuil de transfusion plaquettaire prophylactique est de 20 000/mm³, il est remonté à 50000/mm³ lorsqu'est présent un de ces facteurs de risque. En cas de geste invasif (ponction lombaire) ou de chirurgie mineure le seuil admis est de 50000/mm³, élevé à 100 000/mm³ en cas de chirurgie majeure. En cas de syndrome hémorragique la notion de seuil intervient moins. En cas de CIVD, la transfusion de CPA sera effectuée si la thrombopénie est inférieure à 50 000/mm³ [145].

Dans les situations, rares, de thrombopénie héréditaire par anomalie de production, les indications sont à discuter au cas par cas.

1.6- Les facteurs de croissance hématopoïétiques :

La diminution de la production plaquettaire provoque ou contribue aux plusieurs épisodes de thrombocytopénie néonatale [153], les facteurs de croissance thrombopoïétique, tels que Tpo et l'interleukine 11 (IL-11), peut améliorer la thrombocytopénie et fournir une alternative aux incertitudes entourant la transfusion de plaquettes.

1.6.1- Thrombopoïétine :

C'est le régulateur majeur de la production de plaquettes chez l'Homme, y compris les nouveau-nés [153, 158, 159]. la recombinante humaine (rh) Tpo stimule le précurseur des mégacaryocytes et des cellules pro génitrices des nouveau-nés à terme et prématurés [158 160]. Cependant, des données récentes montrent également que les nouveau-nés de tous les âges gestationnels produisent la Tpo endogène, ils semblent produisent des quantités de Tpo sub-optimale en réponse à une thrombocytopénie [153, 158], suggérant que rhTPO peut avoir un

rôle dans le traitement des thrombopénies néonatales. Toutefois, l'application clinique de rhTPO semble susceptible d'être limitée par le développement d'anticorps neutralisant et par le retard de six à sept jours après l'administration avant l'augmentation du taux de plaquettes[161], un temps de latence au cours duquel de nombreux thrombopénies néonatales permettra de se résoudre.

1.6.2- Interleukine-11 [161] :

L'interleukine-11 stimule la production de plaquettes à partir des mégacaryocytes. En modèles animale, l'IL-11 a des bénéfices de survie au cours sepsis et des lésions intestinales (l'entérocolite nécrosante).

I.Robert et al [161] ont montrés que l'IL-11 stimule les mégacaryocytes du nouveau-né à terme et prématurés, et le taux d'IL-11 endogène est significativement élevé chez les nouveau-nés atteints de sepsis et enterocolite nécrosante, ce qui suggère que l'IL-11 est intimement impliquée dans la réponse inflammatoire des cytokines dans ces conditions.

Par conséquent le traitement par rhIL-11 au cours de septicémie néonatale et NEC aurait le potentiel d'améliorer la thrombocytopénie tout en bénéficiant des conditions sous-jacentes.

Bien qu'à ce jour il n'y a eu aucun rapport de l'utilisation de rhIL-11 dans le traitement des nouveau-nés présentant une thrombocytopénie ou d'une septicémie et / NEC, cela reste une perspective intéressante pour le future.

2- Traitement préventif :

2.1- Mesures générales [123] :

Dans tous les cas, il faudrait :

- Ø Faire les sérologies nécessaires afin de dépister et traiter toute infection maternelle durant la grossesse.

- Ø Travailler avec asepsie rigoureuse lors de l'accouchement et de la naissance en évitant tout accouchement traumatique.
- Ø Eviter le refroidissement du nouveau-né.
- Ø Apporter les besoins nécessaires en calories et en eau.
- Ø Surveiller cliniquement, voire biologique les fonctions vitales.

2.2- Surveillance du taux plaquettaire maternel et fœtal :

Lors de la grossesse, une numération systématique de dépistage doit être pratiquée. Il ne faut pas négliger une thrombopénie même modérée au début, et lorsqu'elle est confirmée, il faut considérer que la grossesse est à risque, la surveiller et la traiter en évaluant le double risque, maternel et fœtal. D'autre part, la connaissance du taux fœtal des plaquettes permet en cas de thrombopénie sévère, d'opter pour un accouchement par césarienne pour minimiser le risque hémorragique pour l'enfant.

Le sérum maternel peut être étudié pour déterminer la présence d'anticorps réactifs avec l'antigène immunitaire, essentiellement quand un enfant dans la fratrie a déjà été atteint, surtout que la production d'auto-anticorps peut persister même après guérison apparente par correction de la thrombopénie, principalement après splénectomie [131].

2.3- Surveillance échographique au cours de la grossesse :

A partir de la 20^{ème} SA, elle permet le diagnostic d'une éventuelle porencéphalie congénitale, d'une hydrocéphalie ou d'une leucomalacie et de poser l'indication d'une césarienne préventive [44, 48].

2.4- Attitude face à une thrombopénie auto-immune :

2.4.1- Connue avant la grossesse :

a- Surveillance de la grossesse :

La plupart des auteurs proposent d'observer un délai de 2 ans entre le diagnostic du purpura thrombopénique auto-immun et le début d'une grossesse,

les rechutes survenant principalement dans cet intervalle [132]. La prise en charge doit être multidisciplinaire : hématologique et obstétricale ; et tout traitement pouvant interférer avec les fonctions plaquettaires, tel que l'aspirine doit être proscrit. Le rythme de surveillance de la numération plaquettaire maternelle est fonction de la sévérité de la thrombopénie. Habituellement, elle est mensuelle jusqu'au 7^{ème} mois, puis réalisée tous les 15 jours jusqu'à terme [103]. Les échographies mensuelles à partir du 15^{ème} SA recherchant des anomalies cérébrales.

b- Possibilités thérapeutiques :

En dehors des purpuras thrombopéniques auto-immunes sévères seuls les corticoïdes (prédnisone : 1-1,5mg/kg/jr) et les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (0,4g/kg/jr pendant 5 jours ou 1g/kg/jr) sont proposés en raison de l'absence de tératogénicité connue pour ces molécules. Un traitement est instauré au dernier mois de gestation pour maintenir le taux plaquettaire maternel supérieur à 50000/mm³ afin de limiter le risque hémorragique au moment de l'accouchement. Cependant, les effets fœtaux de ces traitements étant controversés, leur administration systématique en fin de grossesse pour prévenir la thrombopénie fœtale ou néonatale ne peut être préconisée [133,135].

c- Le mode d'accouchement :

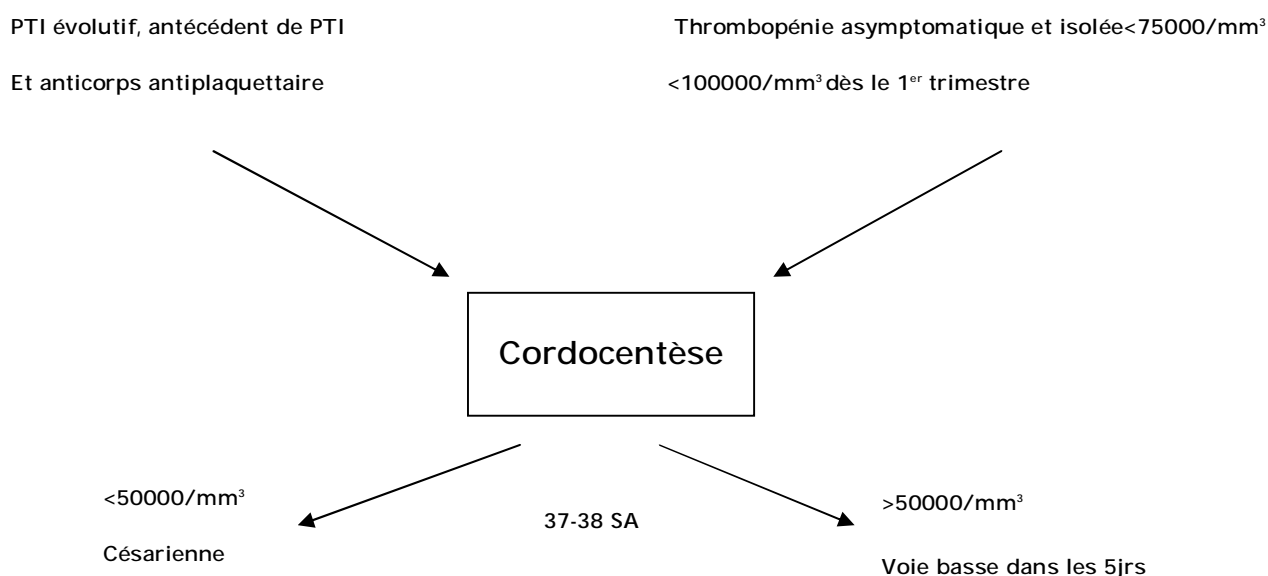
Le mode d'accouchement dépend de la numération plaquettaire maternelle et doit tenir compte du risque fœtal [132].

Les auteurs recommandent une césarienne éventuellement précédée d'une transfusion de concentrés plaquettaires. Dans tous les cas où les plaquettes fœtales déterminées par cordocentèse (PSF) sont au dessous de 50000/mm³ [132]. D'autres proposent un traitement systématique de la mère par les corticoïdes si non les immunoglobulines, afin d'améliorer le niveau des plaquettes du fœtus et éviter une césarienne [132]. Celle-ci en effet ne met pas le nouveau-né à l'abri d'une hémorragie méningée, ainsi l'étude de Cook relève 4% d'hémorragies

intracrâniennes parmi les nouveau-nés par césariennes contre 5% chez ceux nés par voie basse [130].

Par contre, une thrombopénie maternelle sévère et résistante au traitement fait préférer pour certains la voie haute qui expose à un risque hémorragique maternel plus facilement contrôlable que la voie basse. Dans le cas contraire, et si l'on accepte la voie vaginale, les déchirures des parties molles lors de la progression exposent à un hématome périnéal d'où le recours systématique à l'épisiotomie [70].

ATTITUDE PRATIQUE FACE À LA THROMBOPÉNIE AUTOIMMUNE [132]



2.4.2- Thrombopénie découverte au cours de la grossesse :

Lorsque le diagnostic retenu est celui du PTI. Le mode d'accouchement est identique à celui adopté en cas d'affection connue et l'attitude thérapeutique est presque la même, ainsi, le traitement de la mère est proposé comme suit :

a- Au cours de la grossesse :

L'indication d'un traitement dépend du taux des plaquettes ou de l'existence d'un risque hémorragique chez la mère. Ainsi, si les plaquettes de la mère sont inférieures à $50000/\text{mm}^3$, les corticoïdes constituent le traitement le mieux adapté.

La prédnisolone est administrée à la dose de 0,25 à 2mg/kg/jr, pendant trois semaines au moins [134]. On constate alors :

- Soit une remontée des plaquettes qui persiste après arrêt du traitement
- Soit l'apparition d'une cortico-dépendance qui oblige à prolonger le traitement pendant la durée de la grossesse à la plus petite dose efficace pour éviter le risque hémorragique pour la mère.
- Soit l'échec du traitement
- Les nouveau-nés de mères ayant reçu une corticothérapie significativement plus élevés que ceux nés de mères non traitées. Cet effet bénéfique n'est pas constant et des cas de cortico-résistance sont signalés, de plus il ne dispense pas de la PSF. Par ailleurs, un risque d'insuffisance surrénalienne aigue est à craindre chez le nouveau-né en cas d'administration de corticoïdes à la mère avant le troisième trimestre de la grossesse.
- Les immunoglobulines quant à elles sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 0,4g/kg/jr cinq jours de suite devant un accident hémorragique intercurrent. Elles sont réservées le plus souvent à la période préparatoire de l'accouchement en l'absence d'efficacité de la corticothérapie. Morgen Stern et all. [136] ont suggéré un traitement par

les immunoglobulines 10 à 14 jours avant la date prévue de l'accouchement pour les avantages suivants :

Un accouchement par voie basse en toute sécurité.

Une normalisation des chiffres des plaquettes.

La réalisation si nécessaire d'un accouchement instrumental, voire même d'une césarienne sans risque hémorragique.

- La splénectomie est exceptionnellement indiquée chez la femme enceinte ayant un PTI du fait du succès des traitements médicaux [133].
- Les transfusions de plaquettes sont réservées à des accidents hémorragiques sévères, une transfusion inutile de concentrés plaquettaires en l'absence de défaillance de l'hémostase, peut simuler d'avantage les anticorps et aggraver la thrombopénie maternelle [70].
- Les traitements immunosuppresseurs sont à éviter [70].

b- Après l'accouchement :

La surveillance maternelle est poursuivie et un traitement approprié peut être nécessaire.

Cependant, une thrombopénie isolée et modérée, de découverte fortuite au cours du 3^{ème} trimestre ne justifie aucune exploration fœtale, et l'accouchement par voie basse est autorisé [134], mais les plaquettes néonatales doivent être contrôlées par une numération plaquettaire.

2.5- Attitude face à une thrombopénie allo-immune :

2.5.1- Survenue d'une grossesse chez une femme ayant un enfant atteint de thrombopénie allo-immune :

La récurrence des thrombopénies allo-immunes materno-fœtales étant élevée pour tout fœtus incompatible avec sa mère (environ 80%), la fréquence des hémorragies intracrâniennes in utero estimée à 10%, le risque de thrombopénie pour les grossesses ultérieures étant de 50% si le père est hétérozygote et de 95% si le

père est homozygote pour HPA-1a [71, 72,73], des protocoles thérapeutiques ont été développés afin d'essayer de corriger la thrombopénies fœtale. Outre le traitement proposé, la prise en charge de telles grossesses doit s'accompagner de conseils de prudence, de vie calme et d'interdiction de prise médicamenteuse pouvant interférer avec les fonction plaquettaires (aspirine).

La mise en œuvre d'un traitement préventif adéquat dépend de plusieurs paramètres :

- Le fœtus, en cas d'hétérozygotie paternelle, est-il incompatible ou non avec sa mère ? Quand et par quelle méthode déterminer son groupe plaquettaire ?
- Si le fœtus est incompatible, est-il thrombopénique ?
- Quelle est la meilleure prise en charge thérapeutique ?

La détermination du typage plaquettaire fœtal est aujourd'hui réalisable par des techniques de biologie moléculaire sur les villosités choriales ou les cellules amniotiques. Cet examen peut donc être pratiqué tôt pendant la gestation.

Cependant, aucun paramètre maternel n'étant prédictif de l'atteinte fœtale, seule la ponction de sang au cordon sous contrôle échographique permet la connaissance du statut fœtal. Cet examen dont les risques sont faibles lorsqu'il est fait dans les centres spécialisés peut être pratiqué dès la 20^{ème} semaine de gestation et répété au cours de la grossesse, permettant la surveillance de l'effet thérapeutique et dans certains cas la transfusion in utéro de plaquettes maternelles lavées et irradiées [137].

Plusieurs options thérapeutiques ont été essayées lors de ces dernières années, les unes maternelles (perfusion hebdomadaires d'immunoglobulines intraveineuses, prise journalière de corticoïdes, les autres plus invasives avec abord fœtal telle les transfusions in utéro ou injection directe d'immunoglobulines.

Actuellement le traitement anténatal est sujet à de nombreuses discussions, les résultats obtenus étant variables suivant les protocoles et les équipes [137].

La prise en charge proposée actuellement peut être schématisée comme suit :

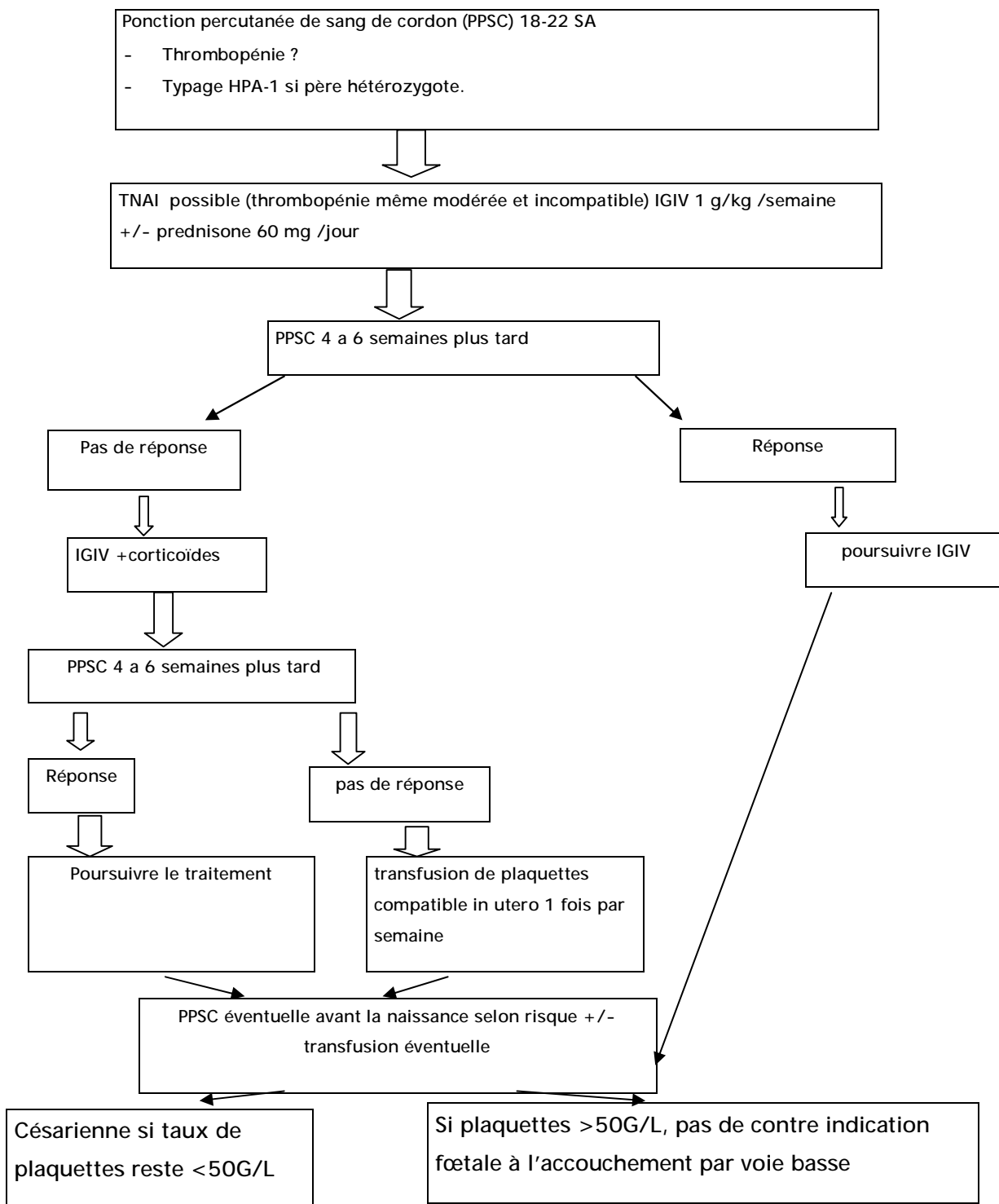


Figure n°2 : Approche d'une grossesse à risque de thrombopénie fœtale ou néonatale allo-immune [137]

2.5.3- En cas d'antécédents familiaux de thrombopénie néonatale allo-immune :

Les femmes à haut risque d'allo-immunisation sont essentiellement les sœurs de femmes ayant donné naissance à des enfants thrombopéniques par allo-immunisation foeto-maternelle et qui ont le même phénotype plaquettaire.

Les conditions d'immunisation vis-à-vis des antigènes plaquettaires n'étant pas précisément connues, en cas d'incompatibilité antigénique avec le père présumé la ponction de sang fœtal n'est proposé au cours de la première grossesse qu'enfin de gestation, afin de ne pas majorer le risque d'immunisation ce d'autant que la survenue de thrombopénie néonatale allo-immune même chez les sœurs HLA identiques n'est pas obligatoire [71].

Mais un délai suffisant avant le terme est nécessaire afin de pouvoir entreprendre un traitement en cas de thrombopénie sévère .

2.5.4- Dépistage des femmes à risque d'allo-immunisation et conseil génétique :

En l'absence de dépistage systématique, le premier enfant sera toujours à risque. Cependant, un tel dépistage ne pourrait être mis en place que lorsque les moyens nécessaires au diagnostic seront disponibles.

Par ailleurs, il sera important de décider de la stratégie à mettre en place en fonction des études cout-efficacité pour un tel dépistage, dépistage de femmes primipares ou bien des enfants thrombopéniques à la naissance.

Il est utile de faire une enquête familiale, si deux sœurs sont à risque d'allo-immunisation, il est nécessaire de surveiller attentivement la grossesse, l'apparition d'allo-anticorps pouvant être l'indication d'une ponction de sang fœtal et de traitement anténatal.

En l'absence de tels anticorps, la ponction ne sera pas faite car elle pourrait contribuer à une sensibilisation maternelle accrue [137].

VII- Sur le plan évolutif :

En cas de diagnostic néonatal de thrombopénie, l'évolution dépend de la sévérité initiale de l'atteinte, et de la précocité de la mise en œuvre d'un traitement adapté. Dès que des hémorragies viscérales ou d'hémorragies intracrâniennes existent, le pronostic est plus sévère, avec 10% de décès et 20% de séquelles neurologiques [122], alors que l'évolution s'avère favorable en l'absence d'hémorragies intracrâniennes ou viscérales, la thrombopénie se corrigeant spontanément en 8 à 15 jours environ [1, 2].

Le nouveau-né aura une échographie transfontannelle et un examen neurologique approfondi à l'âge des principales acquisitions (4, 9, 18 mois) afin de détecter les conséquences d'hémorragies intracrâniennes silencieuses.

En cas de nouvelle grossesse, la prise en charge en milieu spécialisé et la possibilité de traitement anténatal permettent d'améliorer le pronostic.

Mais en l'absence de dépistage systématique de l'allo-immunisation materno-fœtale plaquettaire, le risque hémorragique persistera toujours chez le premier enfant [98].

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 91 nouveau-nés présentant un syndrome hémorragique d'origine thrombopénique, hospitalisés et pris en charge au service de néonatalogie et de réanimation néonatale de CHU Hassan II de Fès, durant une période de 18 mois s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 30 Juin 2010.

II. Méthodes :

a- Critères d'inclusion :

Tout nouveau-né ayant un syndrome hémorragique d'origine thrombopénique.

b- Critères d'exclusion :

- Les cas exclus de notre série étaient tous les cas ayant un syndrome hémorragique non thrombopénique.

c- Méthodologie de l'étude :

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude (voir page suivante).

Ces fiches ont été remplies en faisant recours aux dossiers des malades, ce qui nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le chapitre suivant.

Cette étude a consisté en l'analyse rétrospective des données des dossiers médicaux permettant de déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

d- La fiche d'exploitation :

La fiche d'exploitation des dossiers utilisée est rapportée en annexe.

RESULTATS

I- Données maternelles :

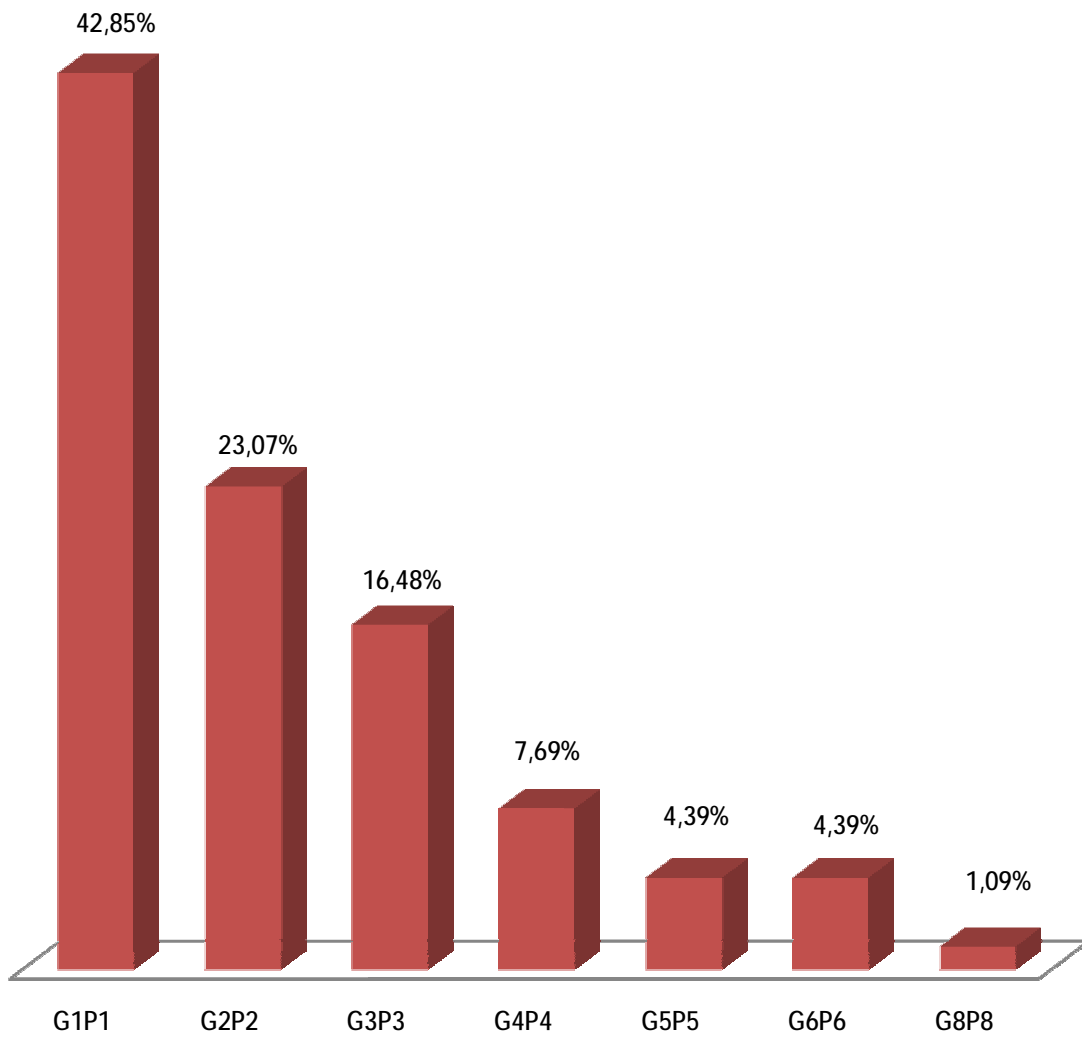
1- Répartition selon la gestation et la parité :

39 nouveau-nés soit 42,85% étaient issus d'une 1^{ère} grossesse. La multiparité était observée chez 52 nouveau-nés soit 57,15%.

Tableau n°1 : Répartition des nouveau-nés selon la gestation et la parité

G P	G1P1	G2P2	G3P3	G4P4	G5P5	G6P6	G8P8
Nombre	39	21	15	7	4	4	1
%	42,85	23,07	16,48	7,69	4,39	4,39	1,09

Graphique n°1: Répartition des nouveau-nés selon la gestation et la parité

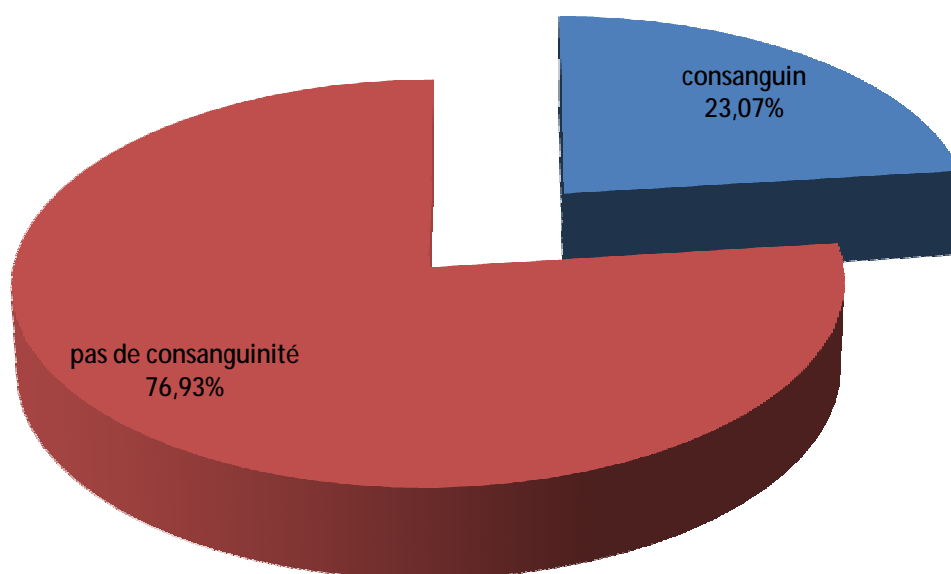


Dans cette étude, 81 nouveau-nés étaient issus d'une grossesse mono-fœtale, les grossesses gémellaires sont rencontrées dans 10 cas.

2- Répartition selon la consanguinité des parents :

21 cas de consanguinité étaient notés soit 23,07%, dont 14 de 1^{er} degrés, 6 de 2^{ème} degrés et 1 de 3^{ème} degrés. Nous n'avons noté aucun antécédent de pathologie plaquettaire familiale.

Graphique n°2: Répartition selon la consanguinité des parents



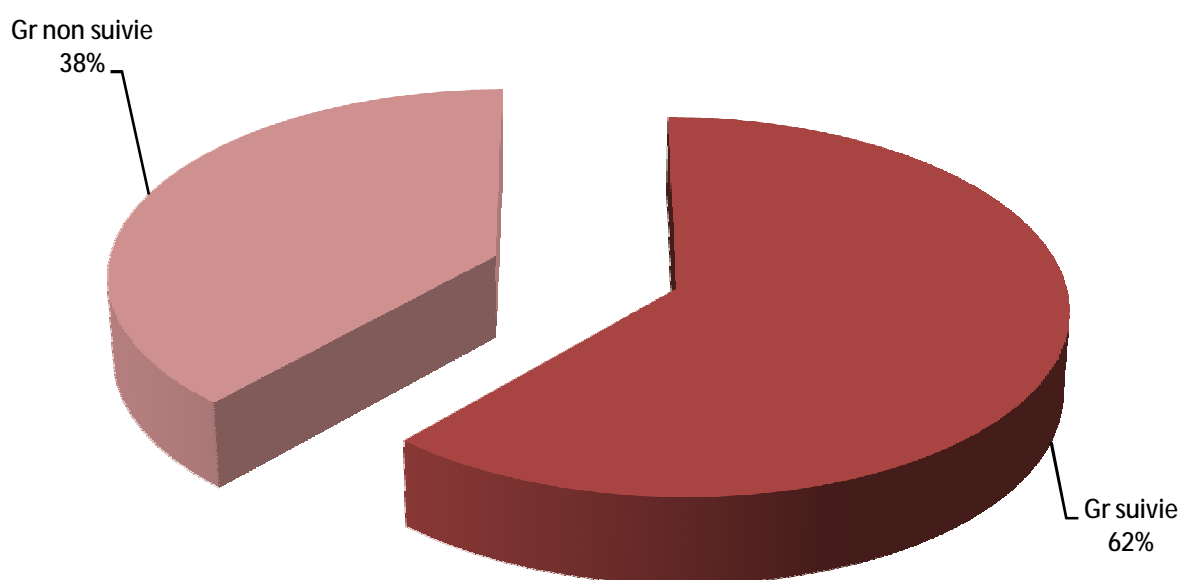
3- Répartition selon la surveillance de la grossesse :

Dans cette étude nous avons constaté que 61,54% des grossesses étaient suivies dans les formations sanitaires.

Tableau n°2 : Répartition des grossesses en fonction du suivi maternel

	Nombre	%
Grossesse suivie	56	61,54
Grossesse non suivie	35	38,46

Graphique n°3: Répartition des grossesses en fonction du suivi maternel



4- Les sérologies :

Les sérologies de la grossesse ont été faites chez 39 parturientes soit 42,85% objectivant 2 cas de rubéoles et un cas de syphilis positive.

5- Répartition selon les pathologies maternelles survenues durant la grossesse :

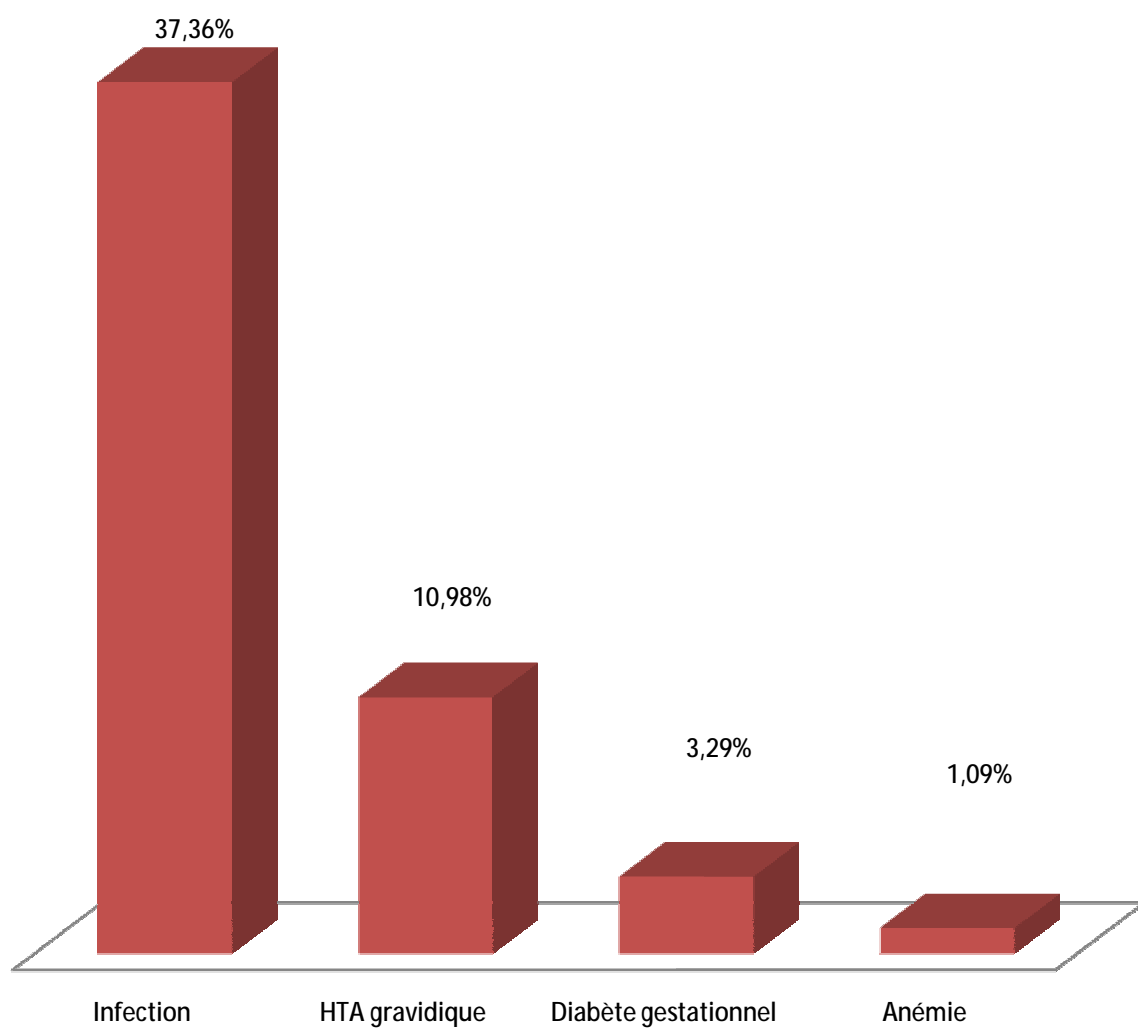
Les pathologies maternelles rencontrées au cours de la grossesse étaient dominées par l'infection, l'hypertension artérielle gravidique, le diabète gestationnel et l'anémie retrouvé respectivement chez 37,36%, 10,98%, 3,29% et 1,09% des parturientes.

Tableau n°3 : Pathologies maternelles survenant durant la grossesse.

	Nombre	%
Infection	34	37 ,36
HTA gravidique	10	10,98
Diabète gestationnel	3	3,29
Anémie	1	1,09

Pour les infections maternelles survenant au cours de la grossesse, on distingue les infections génitales chez 23 cas et les infections urinaires chez 11 cas.

Graphique n°4: pathologies maternelles survenues durant la grossesse



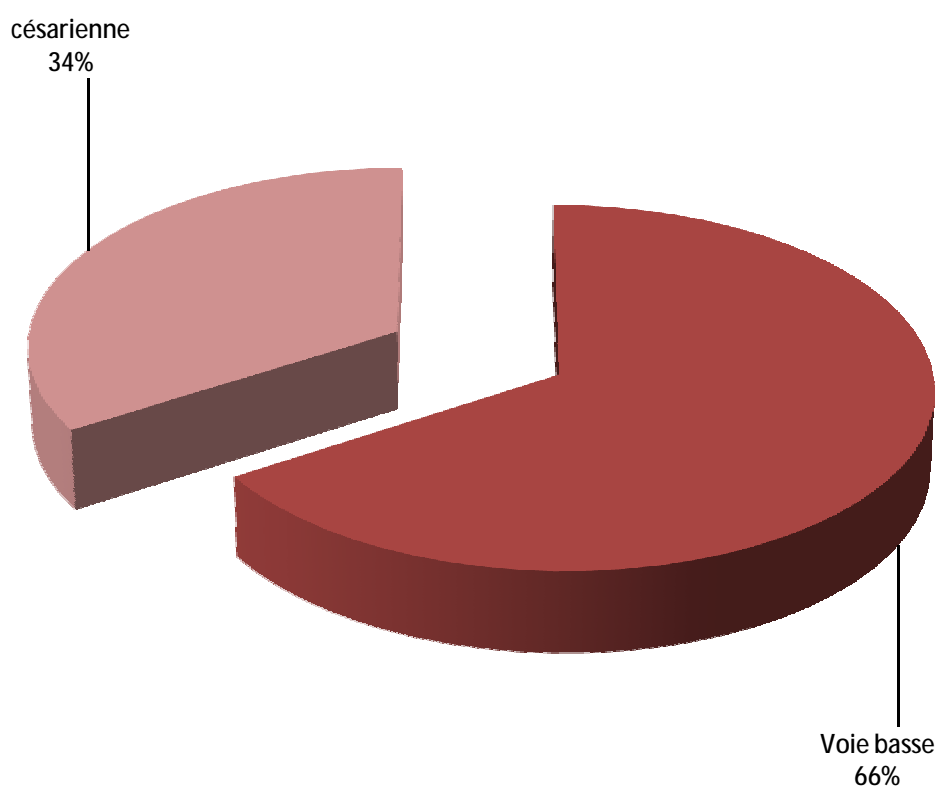
6-Répartition selon le mode d'accouchement :

60 cas d'accouchement ont eu lieu par voie basse. La voie haute était retrouvée chez 31 parturientes pour les raisons représentées dans le tableau suivant :

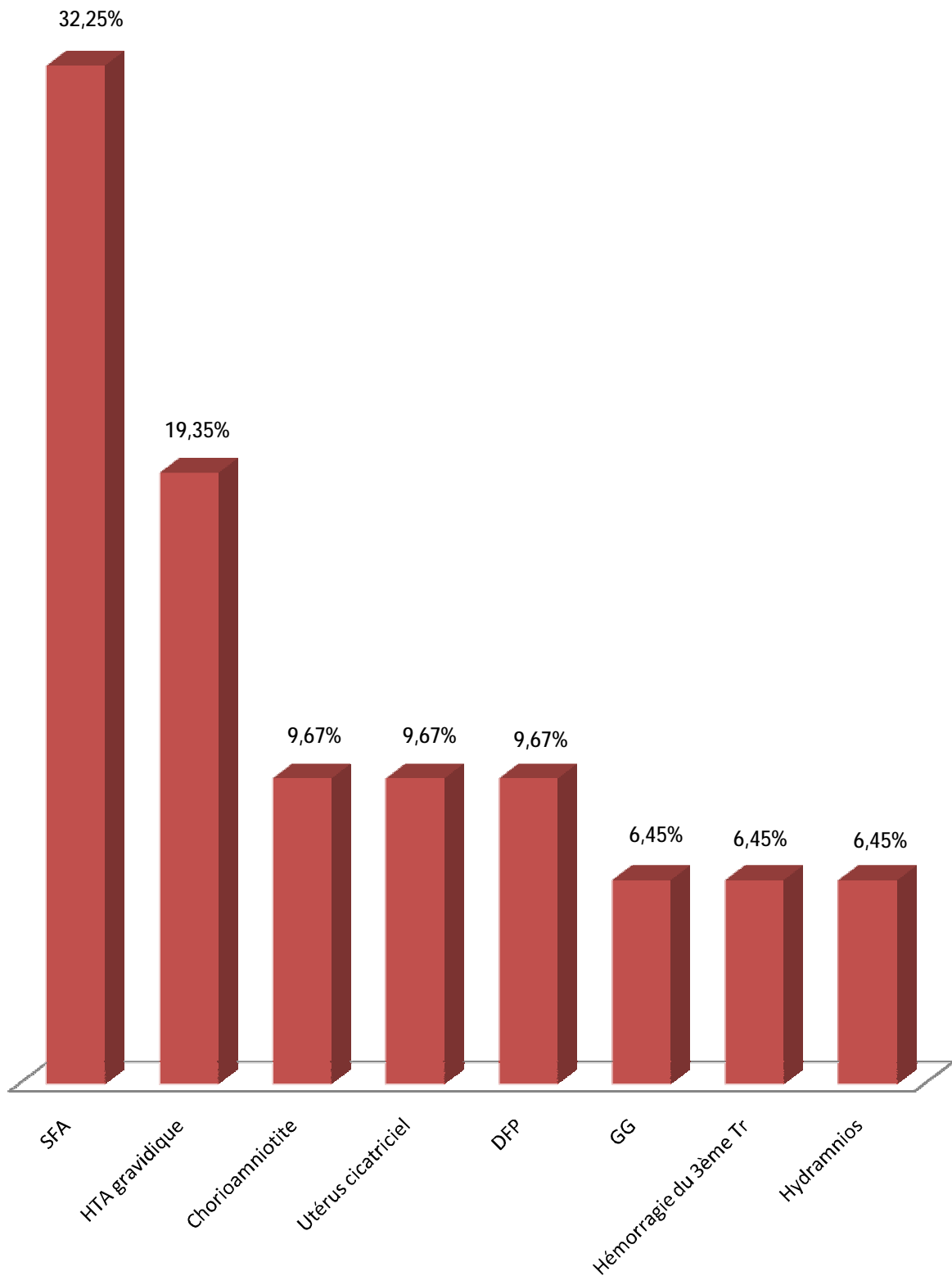
Tableau n°4 : les indications de césarienne.

	Nombre	%
Souffrance foetale aigue	10	32,25
HTA gravidique	6	19,35
Chorioamniotite	3	9,67
Utérus cicatriciel	3	9,67
Disproportion foeto-pelvienne	3	9,67
Grossesse gémellaire	2	6,45
Hémorragie de 3eme trimestre	2	6,45
Hydramnios	2	6,45

Graphique n°5: Répartition selon le mode d'accouchement



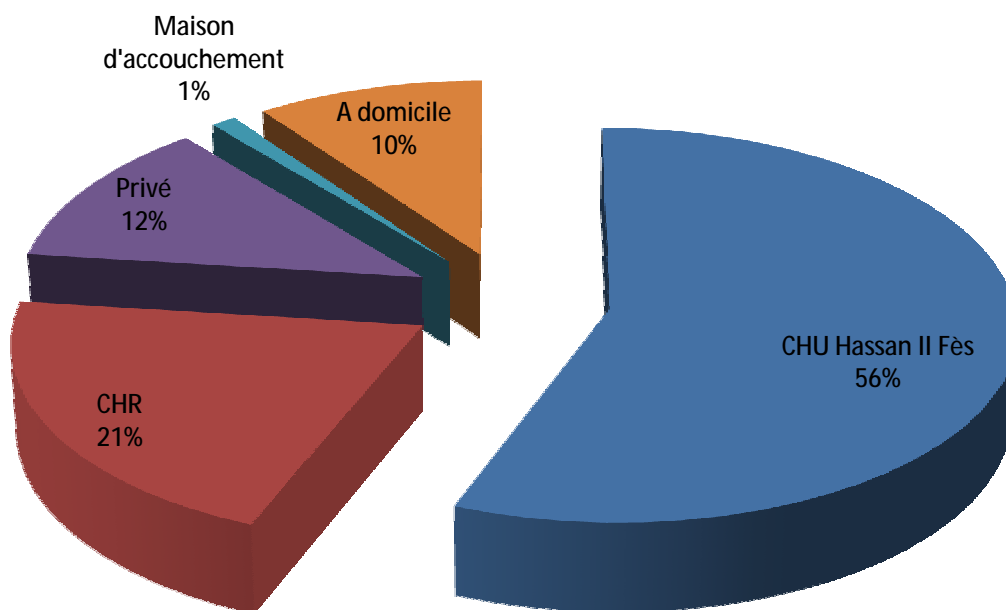
Graphique n°6: Les indications de césarienne



7-Répartition selon le lieu d'accouchement :

82 cas d'accouchement étaient médicalisés ce qui représente 90,1% des accouchements dont 51 cas dans le CHU Hassan II Fès, 19 cas dans les hôpitaux de la région, 11 cas en privé et 1 cas dans une maison d'accouchement. 9 cas non médicalisés ce qui représente 9,9%.

Graphique n°7: Répartition selon le lieu d'accouchement



II- Données néonatales :

1- Fréquence du syndrome hémorragique thrombopénique néonatal durant la période d'étude :

Durant la période d'étude 1295 nouveau nés ont été hospitalisés, 91 d'entre eux ont présenté un syndrome hémorragique d'origine thrombopénique ce qui représente 7,02% des hospitalisations.



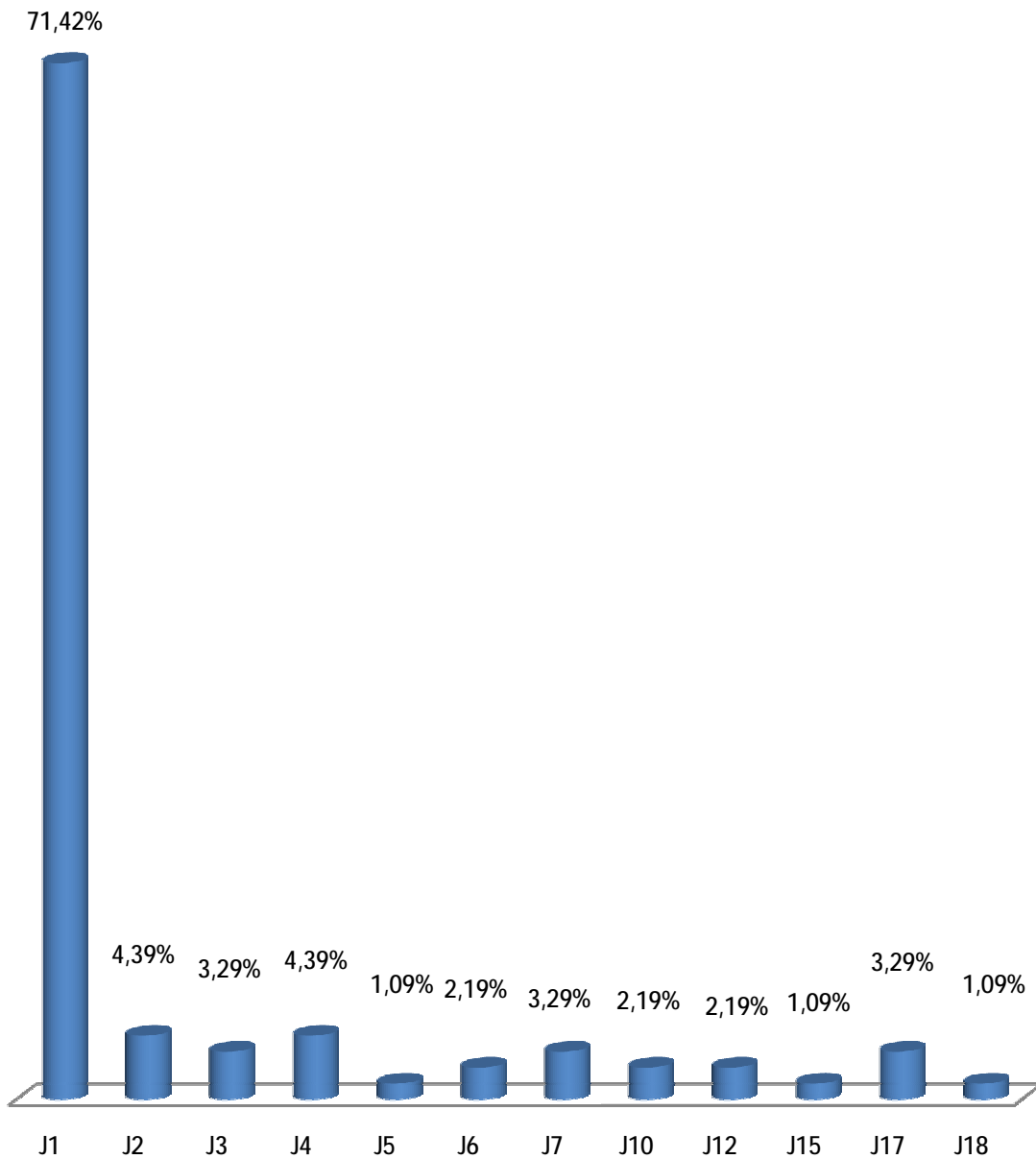
2-Répartition selon l'âge de survenue du syndrome hémorragique :

L'âge de survenue du syndrome hémorragique d'origine thrombopénique varie dans notre population étudiée de J0 à J18 de vie.

Le tableau n°5 : la répartition détaillée selon l'âge de survenue du syndrome hémorragique.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J10	J12	J15	J17	J18	Total
Nbre	65	4	3	4	1	2	3	2	2	1	3	1	91
%	71,42	4,39	3,29	4,39	1,09	2,19	3,29	2,19	2,19	1,09	3,29	1,09	100

Graphique n°9: Répartition selon l'age de survenue du syndrome hémorragique thrombopénique



Dans cette étude, le nombre de cas de syndrome hémorragique d'origine thrombopénique enregistré était prédominant dans la première semaine précisément avant les 72h avec 72 cas ce qui représente environ 79,12% des patients.

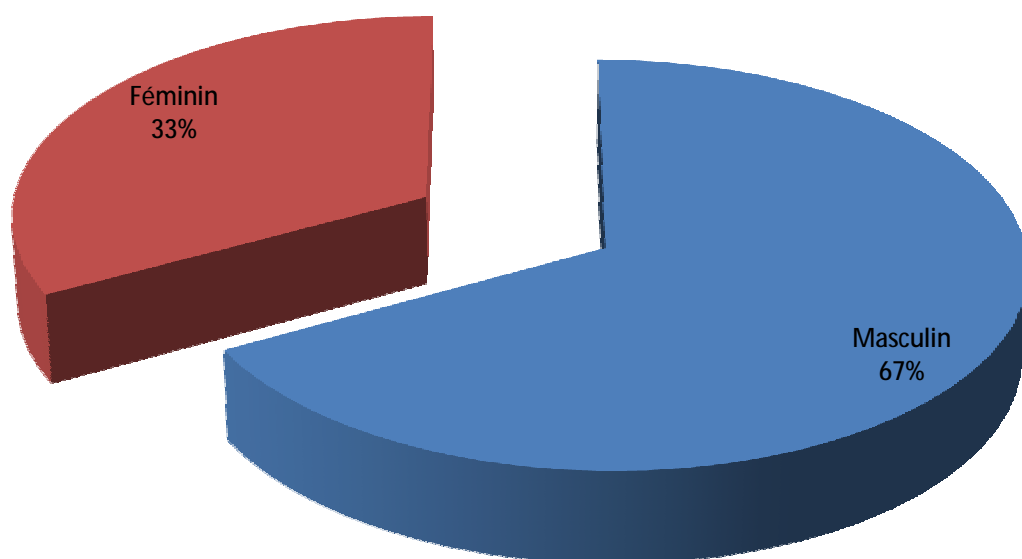
3- Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, 61 cas des nouveau-nés sont de sexe masculin et 30 cas de sexe féminin avec un sexe ratio = 2,03.

Tableau n°6 : la répartition des cas selon le sexe.

	Masculin	Féminin
Nombre	61	30
%	67,04	32,96

Graphique n°10: Répartition selon le sexe



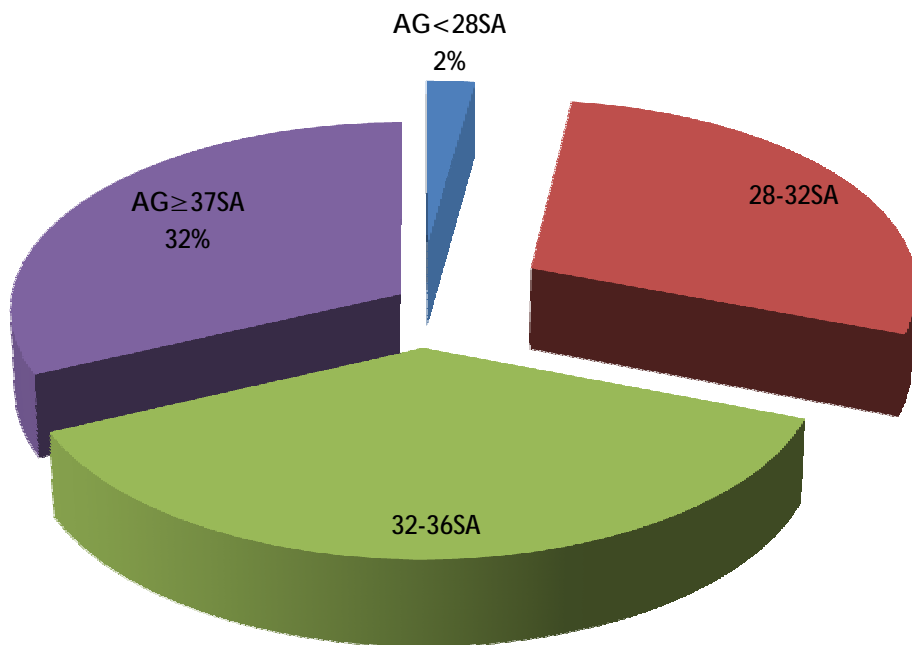
4- Répartition selon l'âge gestationnel :

Sur les 91 nouveau nés étudiés, 62 étaient prématurés dont l'âge gestationnel varie de 26 à 36 SA.

Tableau n°7 : Répartition des cas selon l'âge gestationnel

A G	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37-40	Total
Nombre	1	1	2	10	9	5	8	3	10	8	5	29	91
%	1,09	1,09	2,19	10,98	9,89	5,49	8,79	3,29	10,98	8,79	5,49	31,86	100

Graphique n°11: Répartition selon l'âge gestationnel :



Nous avons enregistré 39 cas ayant une grande prématurité et 23 cas ayant une prématurité légère.

Tableau n°8 : Répartition des cas en fonction du degré de la prématurité

Age gestationnel	26-33	34-36	Total
Nombre	39	23	62
%	42,85	25,27	68,12%

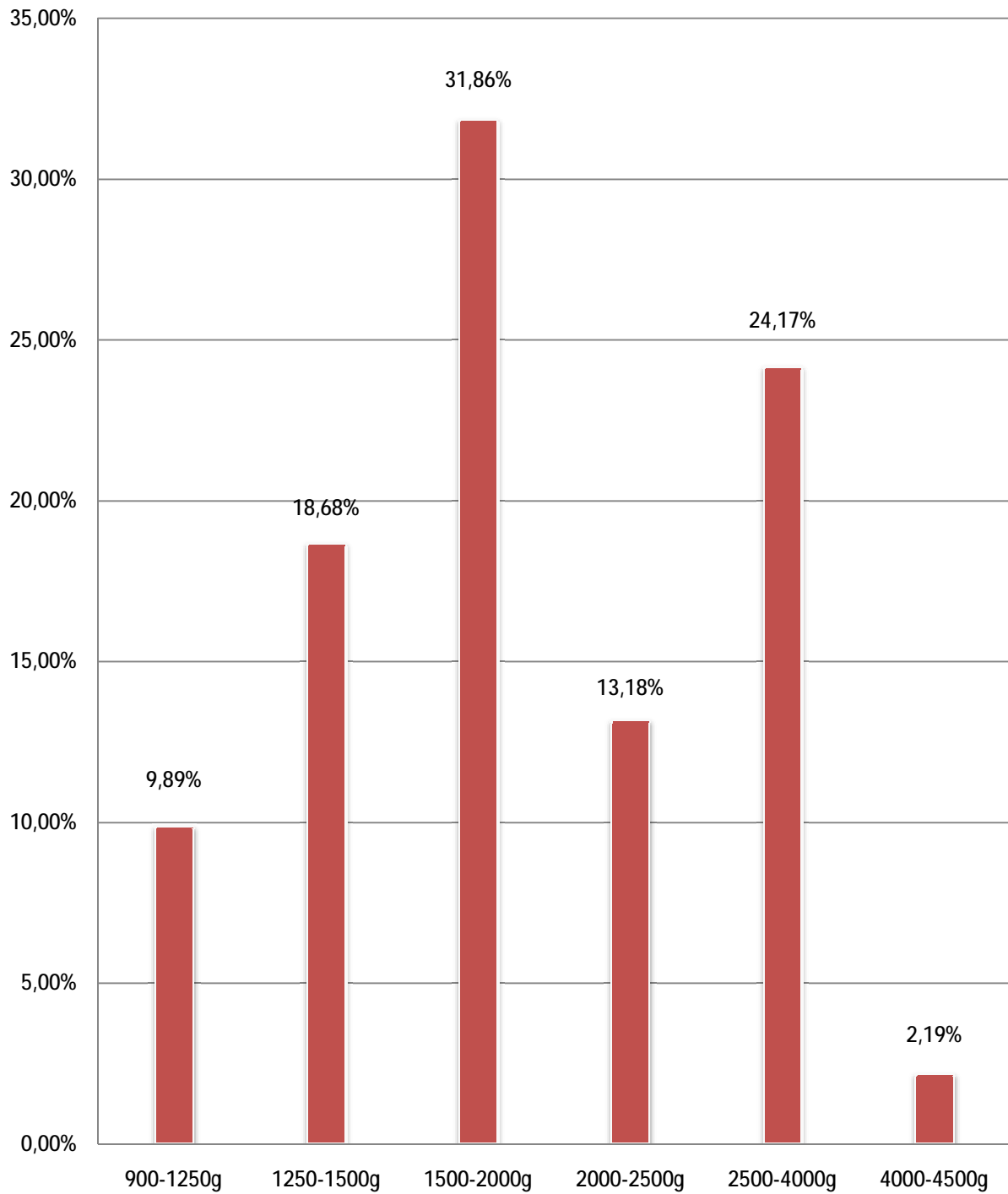
5- Répartition selon le poids de naissance :

67 nouveau-nés avaient un faible poids de naissance allant de 900g à 2500g ce qui représente environ 73,62% des cas.

Tableau n°9 : Répartition des nouveau-nés selon le poids de naissance.

Poids en g	900-1250	1250-1500	1500-2000	2000-2500	2500-4000	4000-4600
Nombre	9	17	29	12	22	2
%	9,89	18,68	31,86	13,18	24,17	2,19

Graphique n°12: Répartition des nouveau-nés selon le poids de naissance



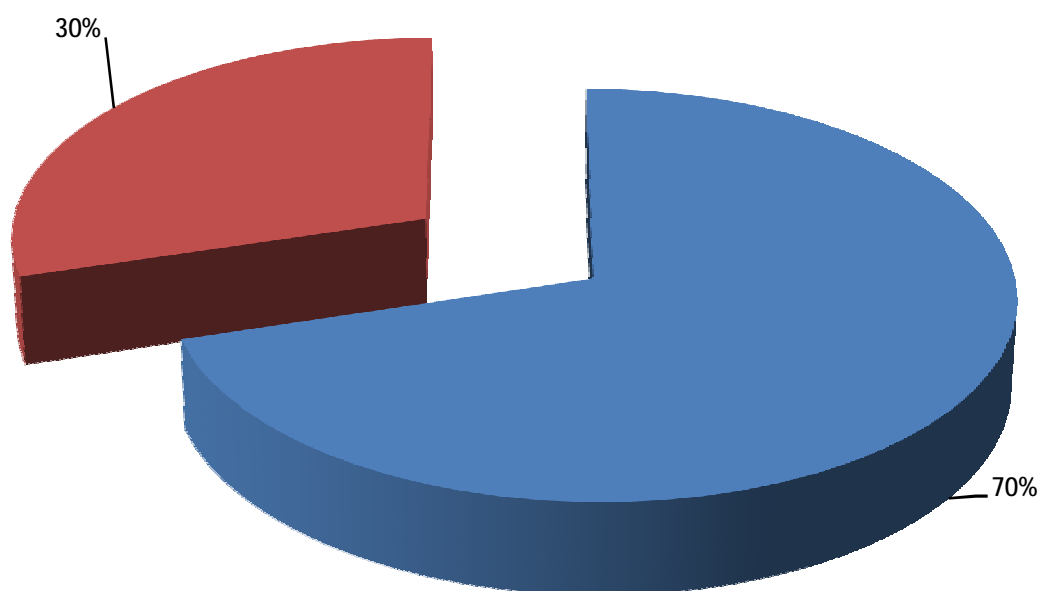
L'hypotrophie était rencontrée chez 27 nouveau-nés ce qui correspondait à 29,67%, 17 d'entre eux étaient des prématurés.

Tableau n°10 : Répartition des nouveau-nés selon le poids et l'âge gestationnel

	Eutrophique	Hypotrophique	Total
A terme	19	10	29
Prématuré	45	17	62
total	64	27	91

Graphique n°13: Répartition des nouveau-nés selon le poids et l'âge gestationnel

■ Eutrophique ■ hypotrophique



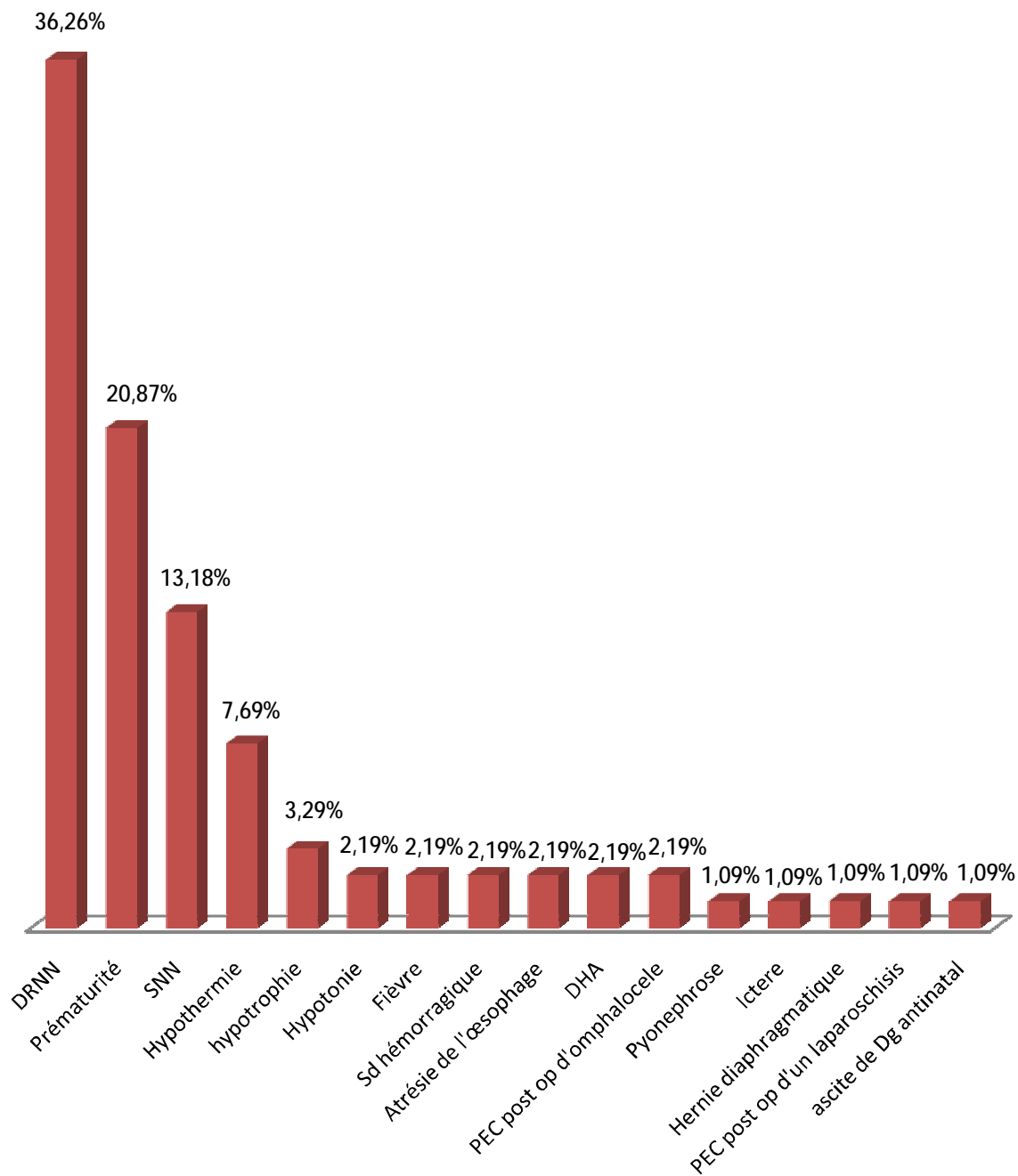
6- Répartition selon le motif d'hospitalisation :

Pour les 91 cas colligés, les motifs d'hospitalisation étaient très variables et sont illustrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau n°11 : Répartition des nouveau-nés selon le motif d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	Nombre	%
DRNN	33	36,26
Prématurité	19	20,87
SNN	12	13,18
Hypothermie	7	7,69
Hypotrophie	3	3,29
Hypotonie	2	2,19
Fièvre	2	2,19
Sd hémorragique	2	2,19
Atrésie de l'œsophage	2	2,19
DHA	2	2,19
PEC post op d'omphalocele	2	2,19
Pyonephrose	1	1,09
Ictère	1	1,09
Hernie diaphragmatique	1	1,09
PEC pot op d'un laparoschisis	1	1,09
Ascite de diagnostique anténatal	1	1,09

Graphique n°14: Répartition des nnés selon le motif d'hospitalisation



Les motifs d'hospitalisations les plus fréquemment rencontrés sont : la détresse respiratoire, la prématurité et la souffrance néonatale.

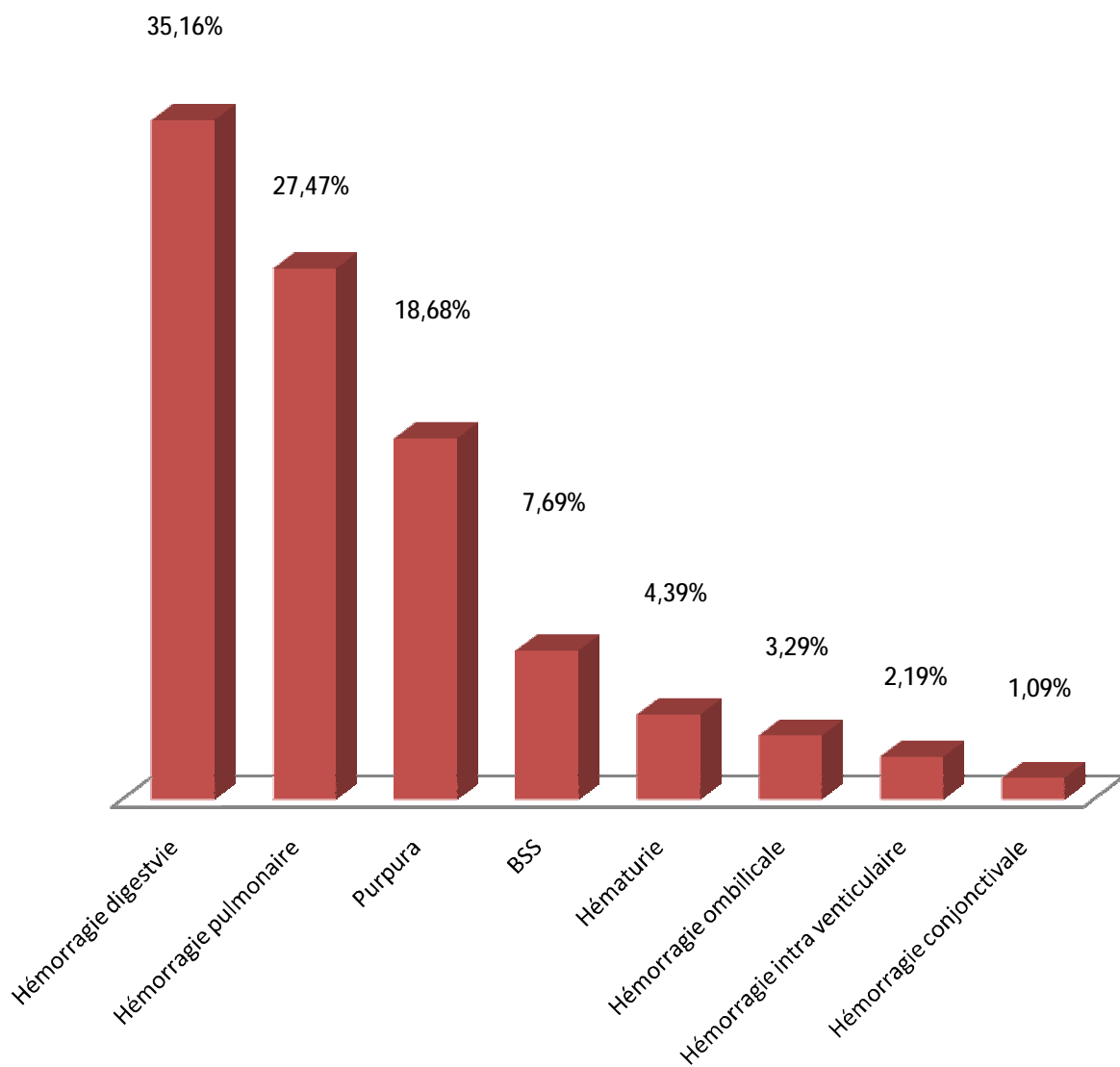
7- Répartition selon les signes cliniques :

Les signes cliniques du syndrome hémorragique thrombopénique sont de gravité variable, ils sont illustrés sur le tableau ci-dessous :

Tableau n°12 : Répartition des cas selon le site hémorragique.

	Nombre	%
Hémorragie digestif	32	35,16
Hémorragie pulmonaire	25	27,47
Purpura	17	18,68
Bosse sero-sanguine	7	7,69
Hématurie	4	4,39
Hémorragie ombilicale	3	3,29
Hémorragie intra ventriculaire	2	2,19
Hémorragie conjonctivale	1	1,09

Graphique n°15: Répartition des cas selon le site hémorragique

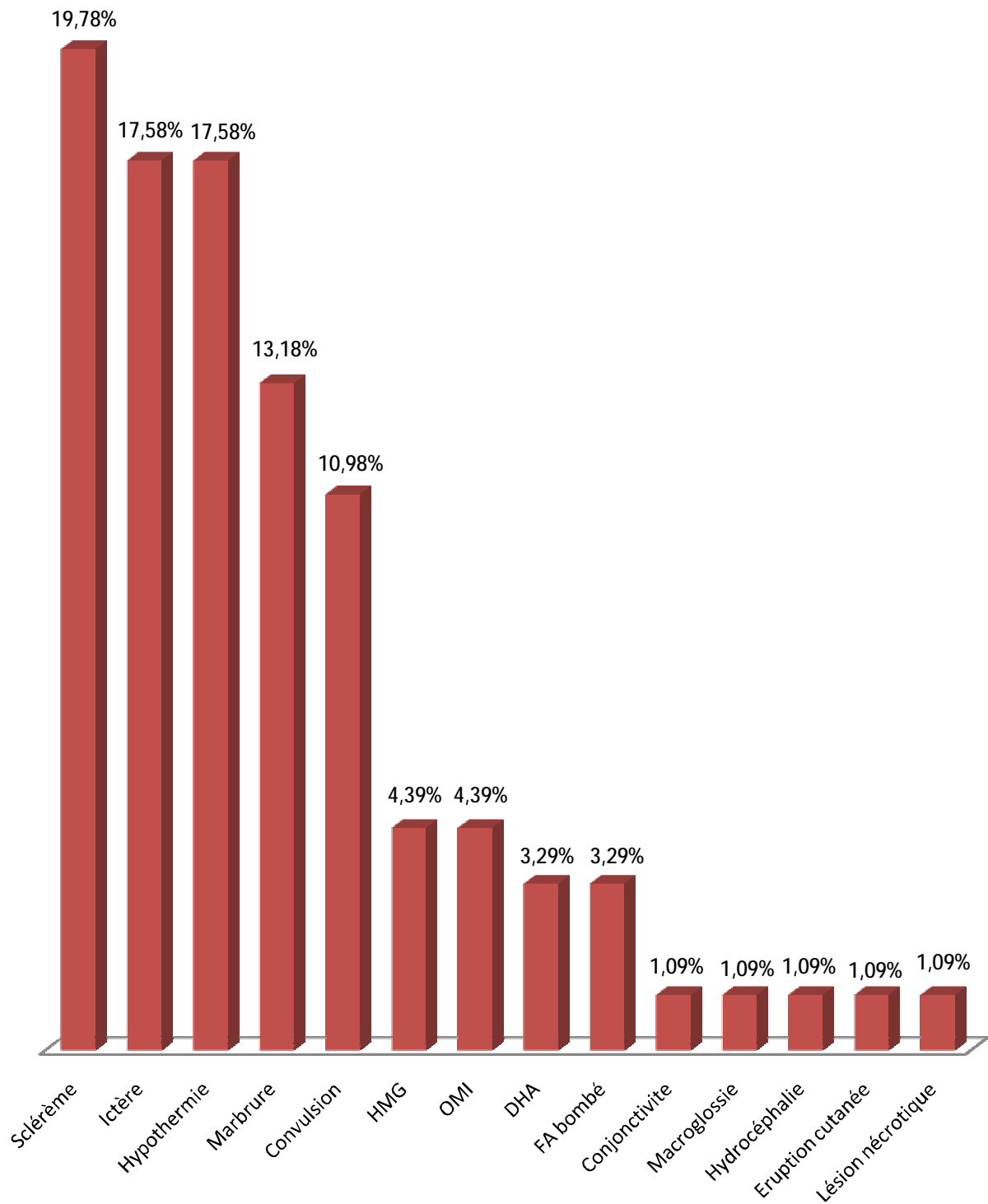


Les signes accompagnateurs observés sont représentés dans le tableau ci-dessous, on note une prédominance de sclérème, l'ictère et l'hypothermie.

Tableau n°13 : Répartition des cas selon les signes accompagnateurs.

Autres signes cliniques accompagnateurs observés	Nombre	%
Sclérèmes	18	19,78
Ictère	16	17,58
Hypothermie	16	17,58
Marbrures	12	13,18
Convulsion	10	10,98
Hépatomégalie	4	4,39
OMI	4	4,39
DHA	3	3,29
FA bombé	3	3,29
conjonctivite	1	1,09
Macroglossie	1	1,09
Hydrocéphalie	1	1,09
Eruption cutanée	1	1,09
Lésion nécrotique	1	1,09
Total	91	100

Graphique n°16: Répartition des cas selon les signes accompagnateurs



8- Répartition selon les données paracliniques :

8.1-Le bilan biologique :

8.1.1-Répartition selon le taux de plaquette :

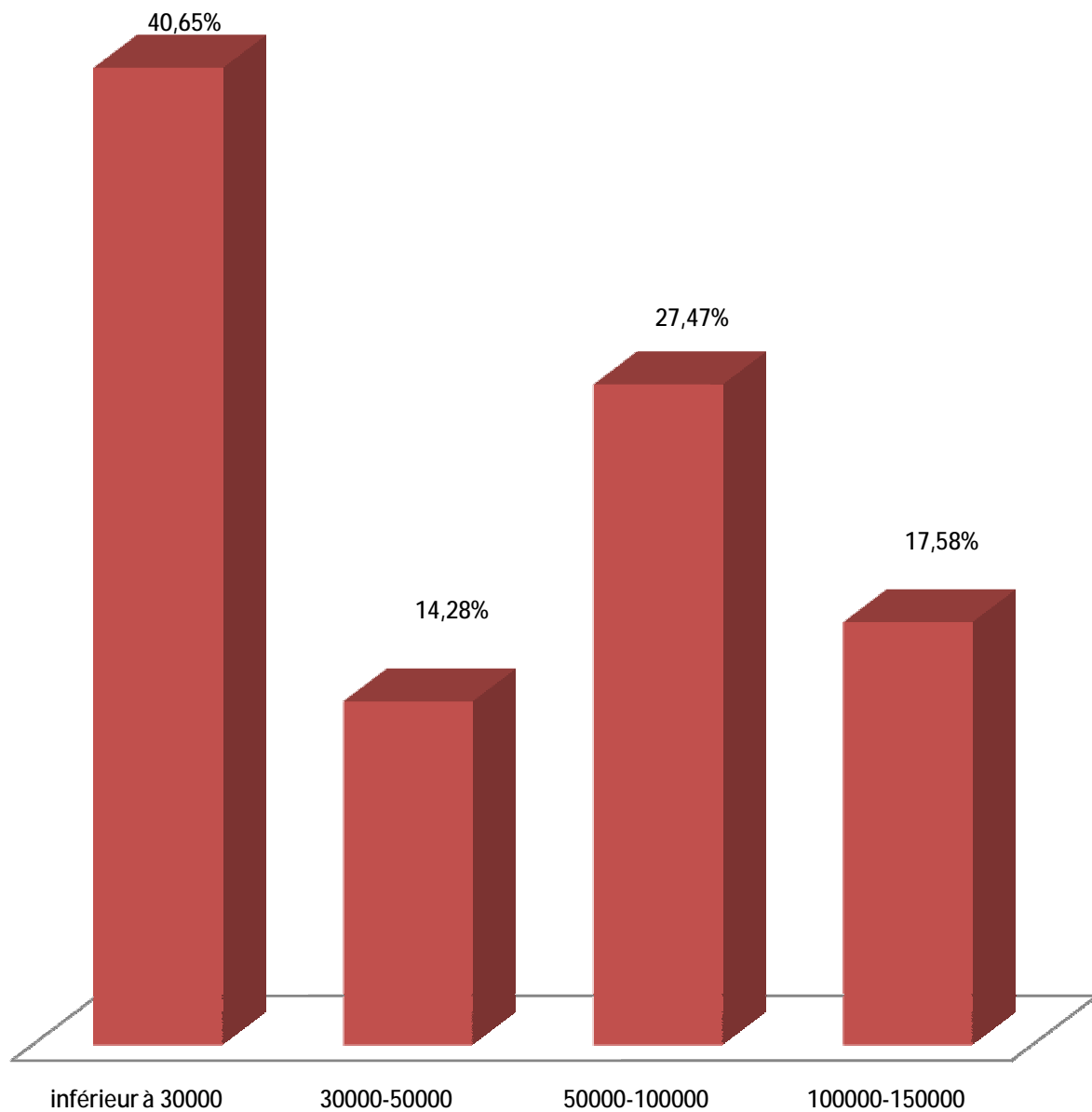
Dans cette étude, le taux de plaquettes varie de 1000/mm³ à 148000/mm³ avec un taux moyen de 52230/mm³.

37 cas soit 40,65% présentaient une thrombopénie sévère avec un taux <30000/mm³, 13 cas soit 14,28% avaient un taux entre 30000/mm³ et 50000/mm³, 25 cas soit 27,47% avaient un taux entre 50000/mm³ et 100000/mm³, 16 cas soit 17,58% avaient un taux de plaquettes entre 100000/mm³ et 150000/mm³.

Tableau n°14 : Répartition des nouveau-nés selon le taux de plaquette.

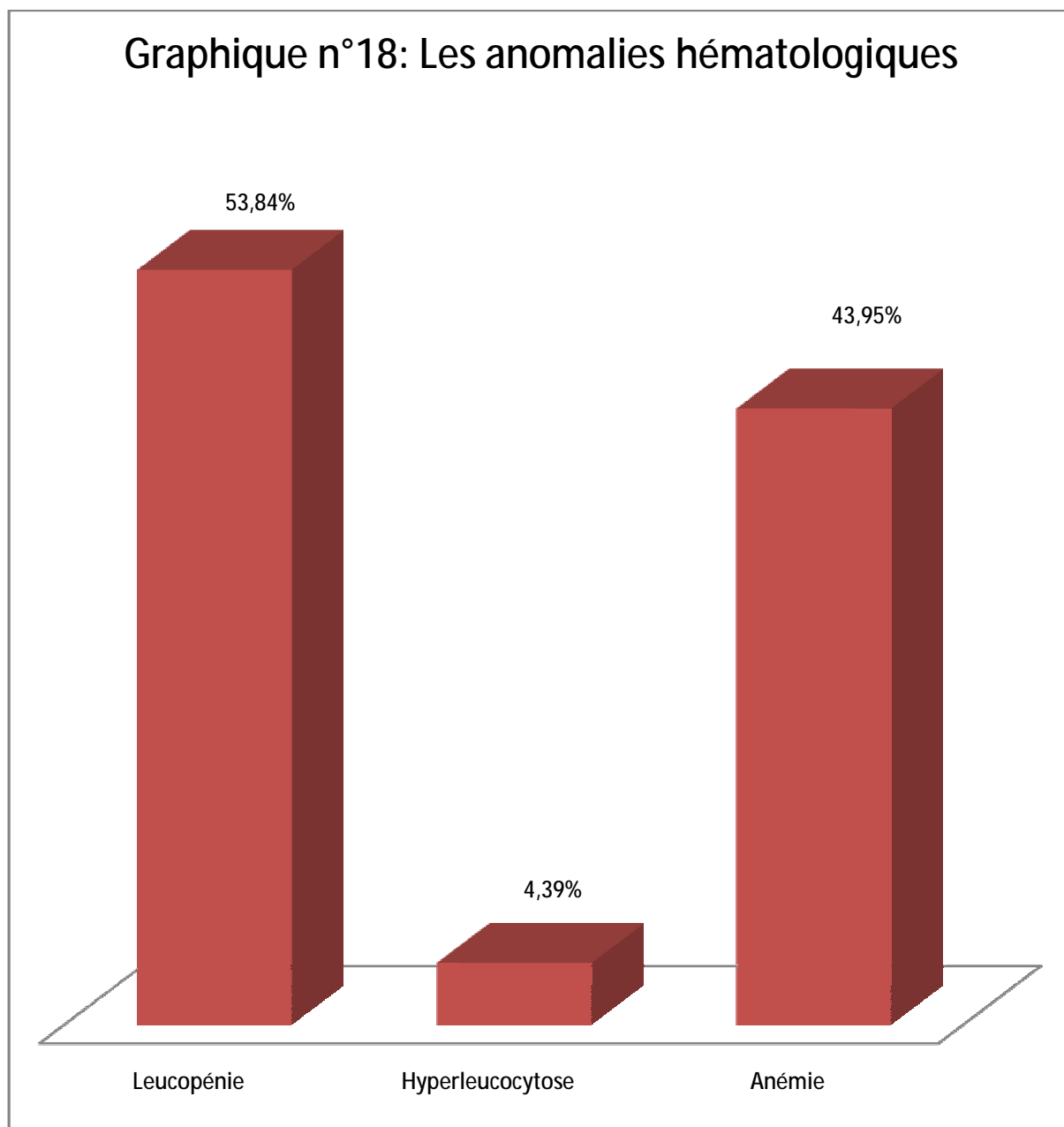
Taux de plaquette	%
Inférieur à 30000	40,65%
30000-50000	14,28%
50000-100000	27,47%
100000-150000	17,58%

Graphique n°17: Répartition des cas selon le taux de plaquette



8.1.2-Les autres anomalies hématologiques enregistrées :

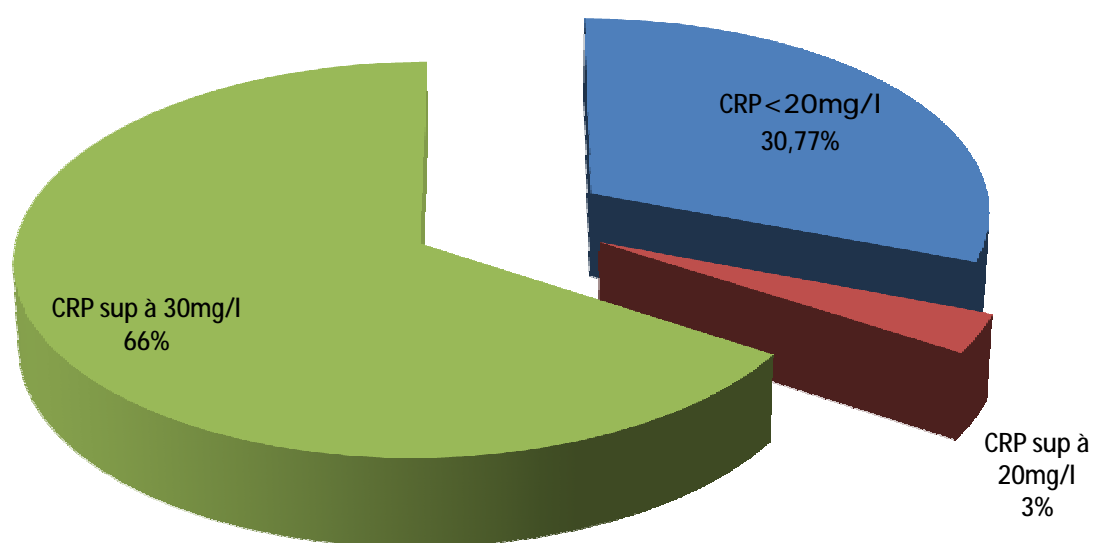
Nous avons dans cette étude 49 cas soit 53,84% avaient une leucopénie (GB<4000), 4 cas soit 4,39% avaient une hyperleucocytose (GB>20000) et 40 cas soit 43,95% ayant une anémie associée à une thrombopénie.



8.1.3-La C-réactive protéine (CRP) :

Le syndrome inflammatoire est défini par une CRP > 20mg/l. dans notre étude, 3 cas avaient une CRP > 20mg/l soit 3,29% et 60 cas avaient une CRP > 30mg/l soit 65,93%.

Graphique n°19: Répartition selon la valeur de CRP



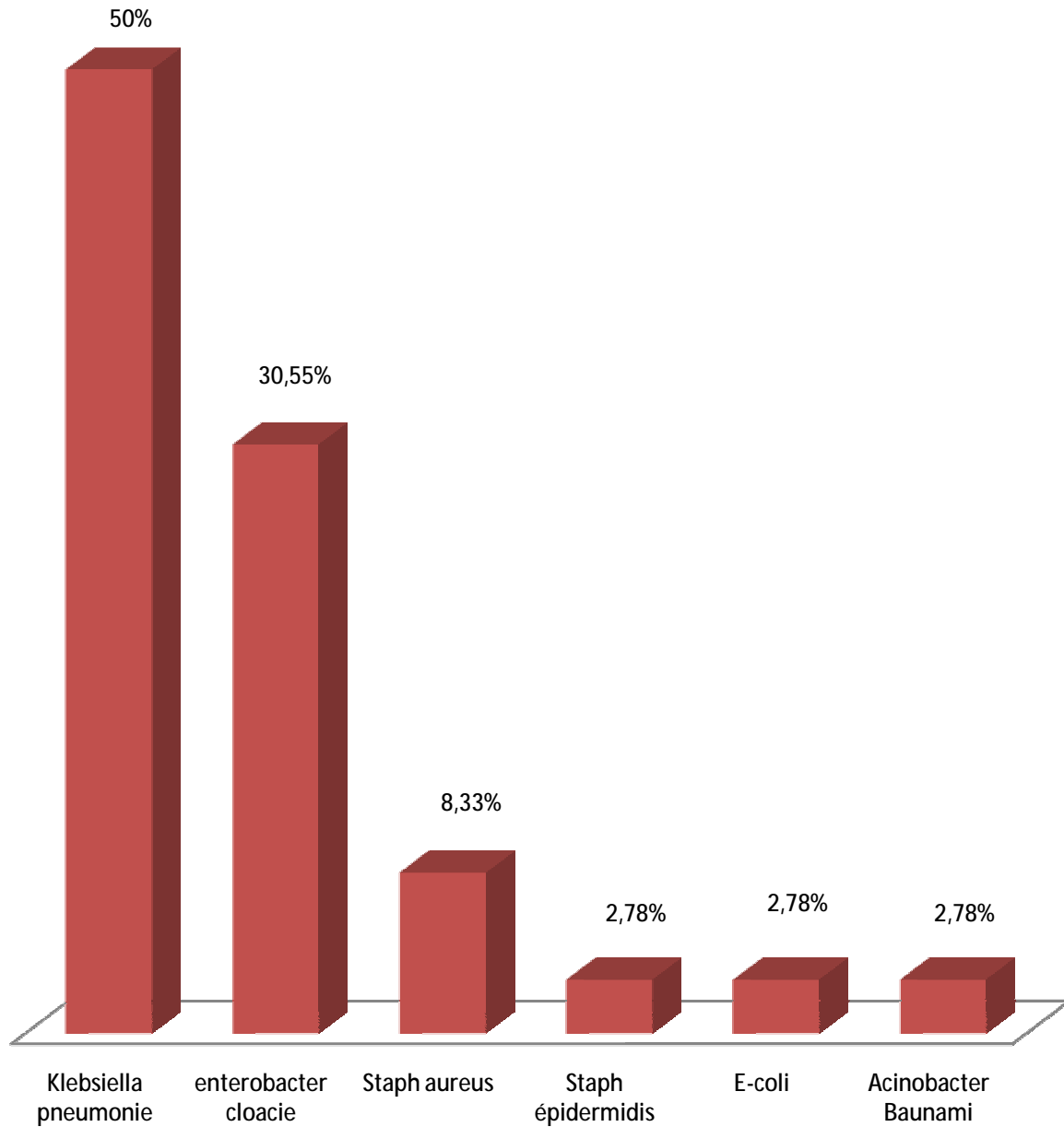
8.1.4- L'hémoculture :

Les hémocultures étaient réalisées chez 48 cas soit 52,74%, dont 12 étaient négatives soit 13,18% et 36 positives se qui représente 39,56%. Les germes retrouvés sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau n°15 : les germes retrouvés dans les hémocultures.

germes	Nombre	%
Klebsiella pneumonie	18	50
Enterobacter cloacie	11	30,55
Staphylococcus haemolyticus	3	8,33
Staphylococcus aureus	1	2,78
Staphylococcus épidermidis	1	2,78
E-coli	1	2,78
Acinetobacter Baunami	1	2,78
Total	36	100

Graphique n°20: Les germes retrouvés dans les hémocultures.



8.1.5- Sérologie virale :

Sérologie virale à cytomégalovirus a été réalisée chez un cas dans le cadre de prématurité avec retard de croissance intra-utérine revenant positive.

8.1.6- La ponction lombaire :

La ponction lombaire a été réalisée chez 10 nouveau-nés objectivant 1 cas de méningite à klebsiella pneumonie.

8.1.7- ECBU :

L'ECBU a été réalisée chez 9 nouveau-nés revenant positive chez 2 cas, dont les germes retrouvés sont Klebsiella pneumonie et l'enterobacter cloacea multi résistant.

8.2- Le bilan radiologique :

A la recherche des hémorragies intracrâniennes, une ETF a été réalisée chez 31 cas qui a montré une hémorragie intra ventriculaire chez 2 nouveau-nés, 2 cas d'hydrocéphalie tri ventriculaire, 3 cas d'œdème cérébral.

Une TDM cérébrale a été réalisée chez 2 cas, qui a montré une hémorragie intra ventriculaire avec une atrophie cérébrale et cérébelleuse dans un cas, et une ventriculite avec hypodensité temporo-pariétale d'origine vasculaire chez le 2eme cas.

Une échographie abdominale a été réalisée chez 20 cas, elle a objectivé 3 cas d'épanchement abdominal de moyenne abondance, 1 cas d'ascite de grande abondance avec diastasis des muscles abdominale, 1 cas de dilatation pyélocalicielle bilatérale, 1 cas d'ureterohydronephrose bilatérale, 1 cas d'hydronephrose sans dilatation pyélocalicielle et un cas de néphrocalcinose.

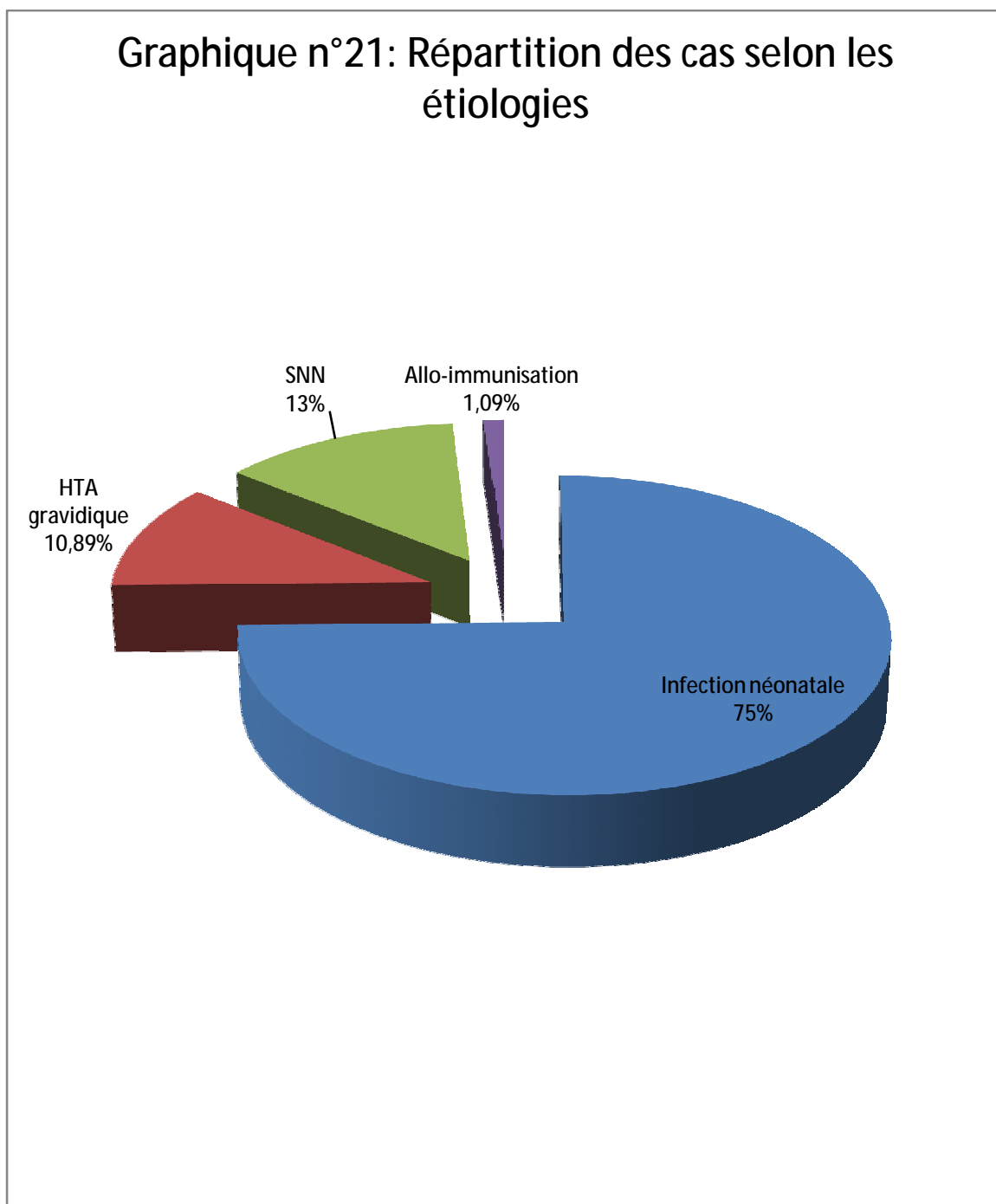
La radiographie pulmonaire a été réalisée chez tous les nouveau-nés dont les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau n°16 : différentes anomalies retrouvées à la radiographie pulmonaire

	Nombre	%
Maladie de membrane hyaline	17	18,68
Foyer pulmonaire	8	8,8
Cardiomégalie	2	2,2
Atélectasie du lobe sup droit	2	2,2
Atrésie de l'œsophage	2	2,2
Pneumothorax à gauche	1	1,1
Pneumopathie diffuse	1	1,1
Hypoplasie pulmonaire gauche	1	1,1
Hernie diaphragmatique	1	1,1

9-Répartition selon les causes du Sd hémorragique d'origine thrombopénique :

Les étiologies du syndrome hémorragique d'origine thrombopénique étaient dominées par l'infection néonatale dans 68 cas soit 74,72%, 12 cas de souffrance néonatale soit 13,18%, l'hypertension artérielle gravidique dans 10 cas soit 10,89% et 1 cas d'allo-immunisation materno-fœtale soit 1,09%.



10- Prise en charge thérapeutique :

10.1- Répartition selon l'utilisation de produits sanguins labiles :

Dans cette étude, 40 cas avaient reçu des culots globulaires, 55 cas avaient reçu des culots plaquettaires et 68 cas avaient reçu du plasma frais congelé et perfusion d'immunoglobuline intraveineuse dans un cas.

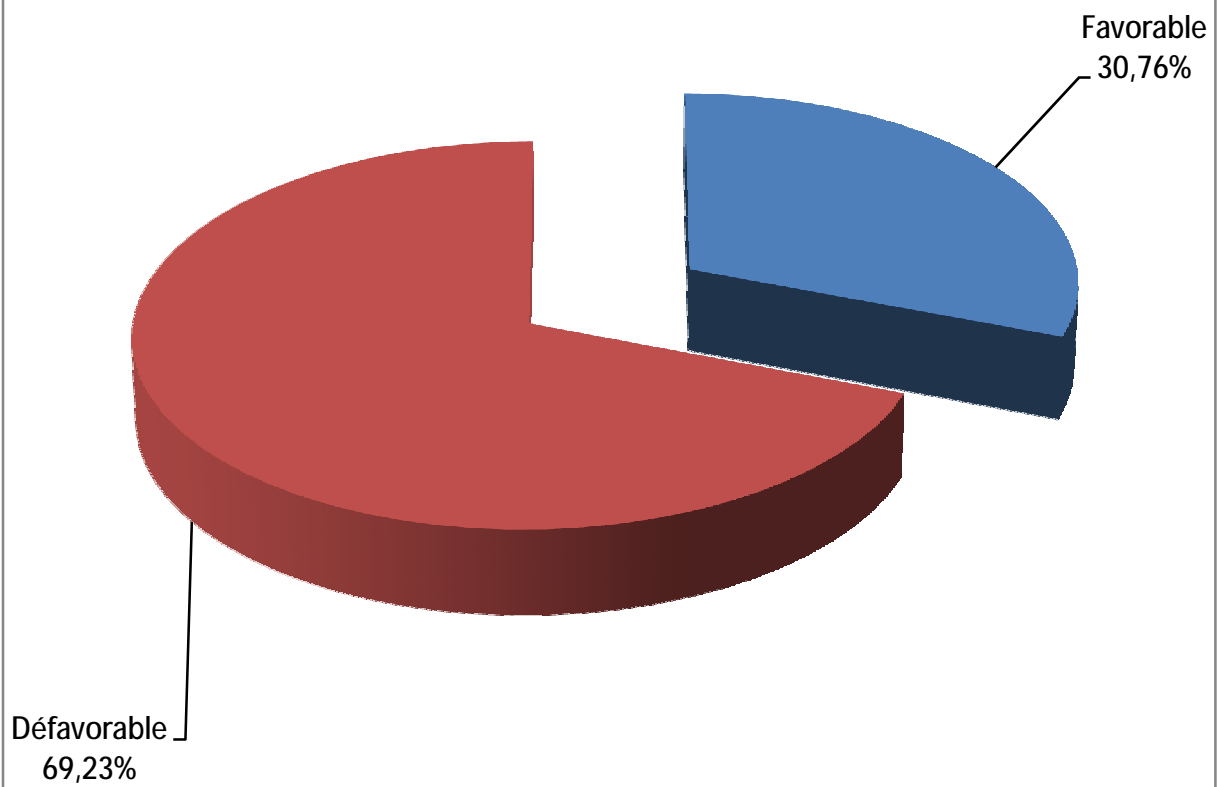
10.2- Les autres mesures thérapeutiques :

Les autres mesures thérapeutiques étaient réalisées selon la pathologie, il s'agissait d'antibiothérapie dans le cadre d'infection néonatale, photothérapie devant l'ictère, surfactant et caféine en cas de prématurité, l'albumine dans le cadre d'hypo protidémie.

11- Répartition selon l'évolution durant l'hospitalisation :

Dans cette étude, 28 cas avaient eu une évolution favorable ce qui correspondait à 30,76% et 63 cas (69,23%) sont décédés malgré les mesures de réanimation dans un tableau de CIVD, l'hémorragie pulmonaire, l'hémorragie foudroyante. Parmi les décès, 50 nouveau-nés décédés sont des prématurés.

Graphique n°22: Répartition selon l'évolution



La durée d'hospitalisation allant de 1 à 33 jours avec une durée moyenne de 11 jours.

L'âge gestationnel des décès est représenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau n°17 : Répartition des décès selon l'âge gestationnel.

Age gestationnel	Nombre de décès
< 28 SA	2
28-32 SA	22
32-36 SA	28
≥37 SA	11

L'âge de décès allant de J2 à J30, avec un âge moyen de décès de 8,47 jours.

Les pathologies présentées chez les décès sont représenté dans le tableau suivant :

Tableau n°18 : Pathologies associées chez les décès

Pathologies	Nombre	%
INN	44	48,35
SNN	9	9,9
HTA gravidique	5	5,5
Atrésie de l'œsophage	2	2,2
Hernie diaphragmatique	1	1,1
Laparoschisis	1	1,1
Omphalocele	1	1,1

DISCUSSION

À la fin du premier trimestre de la grossesse le nombre plaquettaire de fœtus devrait être au-dessus 150000 éléments/mm³ et entre 175000 et 250000 éléments/mm³ pendant le deuxième trimestre. C'est pourquoi la définition de la thrombopénie chez les nouveau-nés prématurés et à terme est la même que chez les adultes (une numération plaquettaire inférieure à 150000 éléments/mm³). Ce chiffre doit être contrôlé par un frottis sanguin pour éliminer une fausse thrombopénie liée à l'agglutination des plaquettes sur tube de prélèvement à l'EDTA. L'incidence de thrombopénie néonatale rapportée est extrêmement variable, en fonction de la population étudiée. Des grandes études effectuées dans des populations non sélectionnées de nouveau-nés ont rapporté une incidence de 0,7 à 2%. Au contraire aux nouveau-nés en bonne santé, la thrombocytopénie est fréquemment présente dans 20 à 35% des nouveau-nés malades hospitalisés en Unité de soins intensifs [1, 2, 3]. Selon une étude réalisée à l'hôpital d'enfant de Rabat en 2008 à propos de 54 cas l'incidence de la thrombopénie néonatale représente 2% [123], et 23,3% selon M. Al Ghamdi et al [124]. Ainsi que la prévalence de la thrombopénie néonatale sévère varie selon les études entre 2 et 28% des cas [23, 123,124]. Dans notre étude, le syndrome hémorragique d'origine thrombopénique est observé chez 7,02% des hospitalisations, l'incidence de la sévérité est de 40,7% ces résultats ne rejoins pas les résultats de la littérature cela pourrait être en relation avec les variations des critères d'inclusion.

L'incidence de la thrombopénie néonatale est six à vingt fois plus élevée chez les nouveau-nés hypotrophiques que chez les eutrophiques [25]. Elle varie selon différentes études entre 73% et 79,6% [123,27]. Dans notre étude l'hypotrophie

présente dans 73,62% des cas ce qui concorde avec les données de la littérature, donc l'hypotrophie semble être un facteur de risque majeur de la thrombopénie néonatale.

La prématurité constitue un facteur de risque de survenue de la thrombopénie, dont elle présente 47% à 78% des cas [123,124]. Ceci est expliqué par l'immaturation de la fonction plaquettaire durant la période néonatale associée à une éventuelle instabilité hémodynamique. Dans notre étude la prématurité représente 68% des cas ce qui est concordant avec les données sus décrites.

Plusieurs mécanismes cinétiques ont été signalés à conduire à une thrombopénie. La thrombopénie centrale constitue le mécanisme prédominant dans 75% des cas, est caractérisée par une diminution de la mégacaryopoïèse [23]. Elle peut être d'origine congénitale ou secondaire à une hypoxie fœtale par insuffisance placentaire ou enfin liée à un syndrome d'activation macrophagique. Ce dernier correspond à une prolifération et activation bénigne des macrophages dans la moelle en réponse à un orage cytokinique avec diminution de la synthèse des autres lignées [24].

Les thrombopénies périphériques se voient dans 25% des cas, le mécanisme incriminé peut être une destruction périphérique des plaquettes lié à un conflit immunologique, un syndrome de consommation périphérique des plaquettes localisé ou généralisé, et enfin un phénomène de séquestration splénique.

Dans certaines situations, on peut avoir une association des deux mécanismes central et périphérique.

Les étiologies de la thrombopénie néonatales sont nombreuses d'où l'intérêt d'avoir une démarche diagnostique précise et d'évaluer l'importance de la thrombopénie pour instaurer un traitement urgent et de déterminer son origine pour démarrer un traitement spécifique.

On recherchera à l'interrogatoire une consanguinité parentale, la présence de pathologie hématologique familiale, de maladie auto-immune, ou de maladie infectieuse transmissible. Concernant les antécédents obstétricaux, il faudra préciser le déroulement de la grossesse actuelle y compris le type de médicaments reçus, le résultat des sérologies maternelles (toxoplasmose, rubéole, syphilis, cytomégalovirus),

la présence ou non de thrombopénie maternelle, de même que le déroulement des grossesses antérieures à savoir le nombre d'enfants vivants et de décès néonataux.

Il faudra identifier certaines situations cliniques à risque telle que la prématurité, l'asphyxie périnatale ou un contexte d'infection materno-fœtale avec anamnèse infectieuse positive et des signes cliniques de sepsis. Dans d'autres cas, on aura un bébé à terme sans antécédents particuliers.

L'examen clinique aura pour but d'éliminer d'abord une détresse vitale respiratoire, hémodynamique, et neurologique avant d'être orienté vers la recherche de signes spécifiques. On recherchera des manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses tel qu'un purpura pétéchial ou ecchymotique, une hémorragie orificielle ou viscérale profonde. On notera la présence de dysmorphie faciale et des membres, une agénésie du radius, un hémangiome, un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, et une hépato-splénomégalie.

Les examens complémentaires doivent être orienté selon la clinique, ainsi le bilan initial comporte une numération formule sanguine (NFS) du bébé et de la mère, un frottis sanguin, un Bilan d'hémostase, un Temps de saignement, une CRP, le VPM (volume plaquettaire moyen), et le pourcentage en plaquettes réticulées (%RP). Ces plaquettes réticulées sont l'équivalent des réticulocytes de la lignée rouge qui sont nouvellement synthétisées par la moelle et riches en ARN ce qui permet de les détecter par cytométrie en flux [49]. Le VPM et le %RP sont 2 indicateurs qui permettent de déterminer le mécanisme de la thrombopénie ce qui permet dans

certaines situations d'éviter le recours au myélogramme pour confirmer une thrombopénie centrale. Ainsi, en cas de thrombopénie centrale, le VPM est normal (7.5-9.5 fL) et le %RP est diminué (< 2%). Alors qu'en cas de thrombopénie périphérique, le VPM est augmenté (> 10-12 fL) et le %RP est également augmenté (> 10%). L'échographie transfontanellaire (ETF) et le fond d'œil font partis du bilan systématique en cas de saignement actif ou devant un taux de plaquettes inférieur à 50000 éléments/mm³. Enfin, d'autres examens sont indiqués selon le contexte. Par exemple en cas d'allo-immunisation plaquettaire, on demandera le Génotype/Phénotype plaquettaire des deux parents et du bébé et le dosage des Allo-anticorps Anti-plaquettes chez la mère et le bébé. Dans un contexte infectieux ou d'embryo-fœtopathie, on demandera des hémocultures, un bilan infectieux complet, et les sérologies TORCH (toxoplasmose, rubéole, cytomegalovirus, herpès).

Plusieurs articles de revue pointés sur le fait que la majorité des cas de thrombopénie néonatale se répartissent en deux groupes principaux en fonction de l'âge du nouveau-né lorsque la thrombopénie se développe [25-27]. La thrombopénie d'apparition précoce développée in utéro ou au sein des premières 72 heures suivant la naissance. Cependant la thrombopénie est d'apparition tardive lorsqu'elle apparaît après les 72 premières heures de vie.

En période fœtale, l'allo-Immunisation fœto-maternelle plaquettaire est la principale étiologie des thrombopénies fœtales. D'autres étiologies sont à considérer telle que la thrombopénie auto-immune, les TORCH infections, et les anomalies chromosomiques et génétiques. Nous citerons les trisomies 13, 18, 21, le syndrome de Turner, le syndrome de Noonan, le syndrome d'Alport, le syndrome de Wiskott Aldrich, le syndrome thrombopénie-aplasie radiale (TAR) dont 90% des malades présentent durant les 4 premiers mois de vie des hémorragies gastro-intestinales et cérébrales, et l'amégacaryocytose congénitale secondaire à une anomalie du récepteur de la thrombopoïétine [64].

Avant 72h de vie, les étiologies prédominantes sont la pré-éclampsie, l'hématome rétro-placentaire, le retard de croissance intra-utérin, le diabète, les thromboses vasculaires, et plus rarement le Chorio-angiome placentaire. Ces étiologies entraînent par le biais de l'insuffisance placentaire des thrombopénies modérées spontanément résolutive. On citera aussi l'asphyxie périnatale, l'infection materno-fœtale (IMF), les TORCH infections, la thrombopénie auto-immune, l'allo-Immunisation foeto-maternelle, et les étiologies congénitales [23].

Après 72h de vie, on retrouve surtout le sepsis, la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), et l'entérocolite-ulcéro-nécrosante (ECN) qui sont responsables de thrombopénies sévères et prolongées [23].

Chez le Nouveau-né à terme, on pensera à l'allo-Immunisation foeto-maternelle ou à la thrombopénie auto-immune.

Chez le Prématuré, la thrombopénie précoce est expliquée par l'insuffisance placentaire et l'hypoxie fœtale ce qui entraîne la diminution de la masse mégacaryocytaire, en cas de thrombopénie tardive, on recherchera une IMF, un sepsis, une CIVD ou une E.C.N.

Dans notre étude les résultats ont montré que près de trois quarts de tous les nouveau-nés présentant une thrombopénie à début précoce similaire à ce qui a été soulignée par Murray, M Ghamdi et al et l'étude réalisée à l'hôpital d'enfant de Rabat [24, 123, 124].

Les infections bactériennes et virales constituent la cause majeure des thrombopénies néonatales, elles représentent environ 52 à 75% des cas [51]. La thrombopénie est généralement profonde inférieure à 30000 éléments/mm³. Elle apparaît surtout durant l'évolution de l'infection et rarement au début de la maladie [52].

La fréquence et la gravité des infections s'expliquent par la faiblesse des moyens de défense du nouveau-né, en particulier les déficits en immunoglobulines

et en complément chez le prématuré, d'où le risque de diffusion rapide de l'infection.

Cependant, les modes de contamination très différents obligent à différencier d'une part les infections materno-fœtales dont les manifestations se produisent dans les premiers jours et d'autre part les infections post-natales.

Le mécanisme est le plus souvent périphérique dans le cadre d'une CIVD par libération du facteur tissulaire sous l'agression de l'endotoxine bactérienne. L'action toxique directe des germes sur les plaquettes ou leur destruction immunologique par des auto-anticorps fixés à leur surface sont également des mécanismes rapportés [53].

On retiendra comme mécanisme central, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) lié à une anomalie de la coopération lymphocytes T-macrophages. En effet, le relargage massif sans rétrocontrôle des cytokines par les lymphocytes T infectés entraîne une activation des macrophages et une hémophagocytose des plaquettes. Le diagnostic repose sur un contexte anamnestique et clinique aigu évocateur avec hyperthermie maternelle, hépatosplénomégalie chez le nouveau-né, détresse respiratoire, troubles neurologiques. Le bilan infectieux complet vient confirmer le diagnostic et comporte une NFS, CRP, hémocultures, PL, prélèvements périphériques du nouveau-né, radiographie de thorax, recherche d'une CIVD, sérologies virales maternelles associées à la recherche d'IgM chez le nouveau-né. Parmi les principaux agents, on retrouve les Bactéries dont les germes de l'IMF (streptocoques B, E. coli), plus rarement la syphilis congénitale mais aussi les germes nosocomiaux en USI (staphylocoque doré, staphylocoque coagulase, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsielle).

Parmi les Virus, on a l'Epstein Barr virus, l'herpès simplex, le CMV et surtout la rubéole où le purpura thrombopénique est une complication classique et fréquente. La thrombopénie liée au virus de l'immunodéficience humaine n'est pas

décrite à la période néonatale mais peut se voir dès l'âge de 2-3 mois. Les Parasites sont exceptionnels dont la toxoplasmose [54].

Le traitement repose sur la prise en charge du sepsis et éventuellement la transfusion de plaquettes en cas de besoin.

L'évolution se fait vers la normalisation du taux des plaquettes à partir du 7ème jour du contrôle de l'infection [55].

Une thrombopénie peut également être induite par la vaccination à germes vivants telle la vaccination par le BCG.

Durant ces infections, les signes cliniques sont très variables, ils peuvent être une atteinte de l'état général, une pâleur, un ictère secondaire à une anémie hémolytique, une hépato splénomégalie, des malformations, et enfin un purpura. Il s'agit habituellement d'un purpura précoce guérissant en quelques jours. On évoque alors une action lytique directe du virus sur les plaquettes ou les mégacaryocytes. En effet, il a été démontré que le virus est capable de lyser les plaquettes du sang humain ou encore d'altérer la surface plaquettaire in vitro. On suspecte un processus immunologique déclenché par l'infection virale. Les anticorps antiplaquettaires ont été retrouvés au cours des purpuras thrombopéniques post-infectieux avec plus ou moins grande fréquence selon les auteurs, et la théorie de l'auto-immunisation est volontiers adoptée par la plupart d'entre eux.

Par ailleurs, le paludisme du nouveau-né, qu'il s'agisse de transmission materno-fœtale ou transfusionnelle, peut le plus souvent, par le biais d'une CIVD s'associer à une thrombopénie.

Dans notre étude on note une prédominance de l'infection néonatale comme étiologie de la thrombopénie représentant 74,72%, dont les germes les plus retrouvés en hémoculture sont dominés par *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* et *Staphylococcus haemolyticus*. Ailleurs on a noté un cas d'infection virale à cytomégalovirus.

La coagulation intra-vasculaire disséminée est une coagulopathie de consommation secondaire à une lésion initiale de l'endothélium vasculaire associée à une activation systémique et excessive de médiateurs de la coagulation, du facteur tissulaire et la libération de cytokines inflammatoires. Ceci entraîne la formation de microthrombi au sein desquels il existe une consommation excessive des plaquettes mais aussi des différents facteurs de la coagulation. Elle est rencontrée dans de nombreuses situations cliniques à savoir l'acidose et l'hypoxie tissulaire dans le cadre de l'asphyxie périnatale, le sepsis, l'hypothermie, l'hyperthermie, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, l'inhalation de liquide amniotique méconial, le syndrome de détresse respiratoire aigu [102]. Un syndrome de consommation peut se voir également en cas d'hémangiomes géants profonds ou superficiels réalisant le syndrome de Kasabach Meritt. La thrombopénie est sévère surtout lors des 3 premiers mois de vie. Le traitement repose sur les corticoïdes ou l'interféron alpha.

En cas d'hémangiomes persistants, on a recourt à la chirurgie, l'embolisation, ou l'irradiation [56,104,106]. Le bilan d'hémostase comportant le temps de prothrombine, le temps de céphaline activé, le taux de fibrinogène, le dosage des facteurs de la coagulation, des produits de dégradation de la fibrine, et des D-dimères confirme l'existence de la CIVD. L'évolution de la thrombopénie suit de façon parallèle les anomalies d'hémostase et sa correction s'effectue à distance après traitement de l'étiologie.

L'asphyxie périnatale représente la principale cause de la thrombopénie précoce après l'infection, entraînant une thrombopénie sévère et prolongée suite à l'agression tissulaire secondaire à l'hypoxie avec activation du facteur tissulaire ce qui déclenche la CIVD. Cependant, certains nouveau-nés présentent toujours une thrombopénie malgré la résolution de la CIVD. Ceci peut s'expliquer par l'effet délétère direct de l'hypoxie sur les progéniteurs de la mégacaryopoïèse [56,57].

Dans notre série l'asphyxie périnatale est la deuxième cause de la TNN représentant 13,18% des cas ce qui rejoint les données sus décrite.

Allo-immunisation Foeto-maternelle se définit par une destruction des plaquettes fœtales par les IgG maternelles suite à un conflit immunologique. C'est la 1^{ère} cause des hémorragies cérébrales en période périnatale. Son incidence est de 1/1500 à 2000 [71]. Le mécanisme est expliqué par l'immunisation de la mère contre les antigènes plaquettaires fœtaux hérités du père. Deux systèmes antigéniques sont impliqués dans ce phénomène d'immunisation. Le système antigénique plaquettaire spécifique des plaquettes est le principal système incriminé. Il caractérise la lignée plaquettaire par la présence d'antigènes spécifiques à la surface des plaquettes. Ces antigènes plaquettaires définissent différents phénotypes plaquettaires qui varient selon les ethnies. Depuis 1990, la nomenclature Human Platelet Antigen (HPA) a été établie. Ainsi, différents systèmes antigéniques plaquettaires sont rapportés et désignés par des chiffres selon l'ordre chronologique de leur publication : HPA1, HPA2, HPA3, HPA4...

Chaque système comporte deux antigènes alléliques désignés par des lettres d'alphabet en minuscule selon leur fréquence. La lettre (a) désigne l'allèle prédominant et la lettre (b) désigne l'allèle le moins fréquent. Ainsi, parmi les différents allo-types, HPA1a constitue l'allo-type prédominant chez les caucasiens alors que chez les asiatiques c'est surtout le système HPA4.

En effet, 97.5 % de la population générale caucasienne est de groupe HPA1a et seul 2.5% est HPA1a négative. Une femme n'ayant pas cet allo-type a donc toutes les chances d'avoir un conjoint HPA1a. Celui-ci, lorsqu'il est homozygote, le fœtus héritera l'antigène HPA1a alors que s'il est hétérozygote, le fœtus peut ne pas hériter l'antigène HPA 1a. Ainsi, l'expression de l'Antigène foetal HPA1a se fait à partir de la 16^{ème} SA [72]. Celui-ci après passage trans-placentaire entraine une immunisation maternelle par sécrétion d'allo-anticorps anti-HPA 1a type IgG qui

traversent la membrane placentaire dès la 14^{ème} SA, se lient aux plaquettes puis seront phagocytés par les macrophages et détruits. La thrombopénie fœtale peut s'installer précocement dès la 20^{ème} SA et peut durer jusqu'à la fin de la grossesse.

Le système HLA non spécifique des plaquettes est le 2^{ème} système antigénique incriminé. L'appartenance des mères au groupe HLA II DRB3 est un facteur de risque majeur dans l'allo-immunisation anti-HPA1a [73]. L'examen clinique recherchera un purpura pétéchial ou ecchymotique, des hémorragies cutanéomuqueuses au point de ponction, des hémorragies pulmonaires et viscérales profondes. Les hémorragies cérébrales sont redoutables et surviennent chez 11% des cas dont 50% en période anténatale. Les séquelles neurologiques sont lourdes survenant chez 20% des cas à type de déficits mentaux, sensitifs, moteurs, d'épilepsie par ventriculomégalie ou porencéphalie. Enfin, le décès survient dans 10% des cas [93]. Le diagnostic est évoqué devant une thrombopénie néonatale profonde inférieure à 50000 éléments/mm³ le plus souvent avec absence de thrombopénie maternelle ou d'antécédents maternels évocateurs de PTAI ou d'autres maladies auto-immunes [98]. A ce stade, le diagnostic est fortement suspecté et doit faire démarrer le traitement sans attendre la confirmation par les tests immunologiques et le phénotypage plaquettaire qui n'est pas réalisé en routine. Le diagnostic de certitude repose sur le phénotypage plaquettaire des 2 parents et la recherche d'allo-anticorps anti-HPA1a dans le sérum maternel par technique ELISA ou par MAIPA test (monoclonal antibody immobilized platelet antigen). Ces allo-anticorps sont dirigés contre les glycoprotéines de membrane plaquettaire GPIIIa qui lie l'antigène HPA1 [77]. Ainsi, en cas d'allo-immunisation plaquettaire, on aura une incompatibilité des phénotypes parentaux avec un père HPA1a et une mère HPA1a négative et la présence d'alloanticorps maternels anti-HPA1a correspondant à l'antigène plaquettaire paternel HPA1a [77]. Le phénotypage du nouveau-né est demandé si le diagnostic est incertain lorsqu'on a un père hétérozygote ou lorsque les allo-

anticorps maternels ne sont pas détectés. Cette situation se voit chez 20% des femmes immunisées [36]. Le diagnostic anténatal est indiqué en cas d'hémorragies cérébrales fœtales, d'hydrops foetalis, d'avortements à répétition, ou en présence de femmes à risque avec un 1^{er} enfant atteint ou avec une histoire familiale d'allo-immunisation plaquettaire. Il est réalisé entre 18-22 SA grâce à la ponction percutanée du sang du cordon (PPSC). Son intérêt est de détecter une thrombopénie fœtale précoce et d'effectuer un génotypage plaquettaire précoce pour déterminer s'il s'agit d'une forme homo ou hétérozygote. Egalement, un fœtus HPA1a négatif éliminera une éventuelle allo-immunisation durant la grossesse et tout risque de thrombopénie fœtale [36, 66,97]. Cette technique reste cependant invasive avec risque d'accouchement prématuré, de troubles de rythme cardiaque, de mort fœtale in utero par hémorragies fœto-maternelles dont le risque croit de 1% pour chaque procédure [96]. Le conseil génétique et l'enquête familiale seront menés chez les tantes maternelles qui doivent bénéficier d'un phénotypage plaquettaire avant leur première grossesse [32]. La prise en charge thérapeutique comporte deux versants anténatal et postnatal. En Anténatal, La prise en charge de la thrombopénie fœtale reste une question de débat entre les différentes équipes européennes et américaines et Il n'y a pas de recommandations précises [36, 66].

Cependant, certaines directives sont adoptées :

- Surveillance stricte des parturientes à risque dans des centres spécialisés.
- Limiter les gestes invasifs concernant les prélèvements de sang fœtal.

Certains auteurs ont choisi comme intervalle 3 à 7 semaines entre chaque prélèvement. D'autres ne font que deux prélèvements, un à la 21^{ème} SA pour détecter la thrombopénie fœtale et instaurer le traitement et l'autre à la 38^{ème} SA pour décider de la voie d'accouchement [36].

- Injection d'immunoglobulines intraveineuses à la dose de 1g/kg/semaine +/- corticostéroïdes tel que la Dexaméthasone (1,5mg/j) ou la Prédnisone (60 mg/j) pour les mères [146].

- Transfusion foetale in utéro de plaquettes maternelles HPA1a négatives "lavées" ou purifiées de l'Anticorps anti-HPA1a. Deux stratégies sont adoptées selon les équipes. Certains font une transfusion unique une semaine avant l'accouchement et d'autres font des transfusions hebdomadaires à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse [36,94, 96].

- Enfin pour la voie d'accouchement, si le taux de plaquettes est supérieur à 150000 éléments/mm³ la voie basse est indiquée en dehors de contre indications obstétricales. Dans le cas inverse, il faut privilégier la césarienne car le risque d'hémorragies cérébrales est important lors du travail et de l'expulsion [36].

En postnatal, le traitement ne doit pas attendre la confirmation diagnostique. Si la thrombopénie est inférieure à 30000 éléments/mm³ ou en présence de signes hémorragiques, on aura recours à la transfusion de plaquettes maternelles lavées qui constitue le donneur idéal associée aux immunoglobulines intraveineuses. L'exsanguino-transfusion a été proposée par certains auteurs en cas d'hémorragies cutané-muqueuses et viscérales importantes [137]. Si la thrombopénie est supérieure à 30000 éléments/mm³ et en absence de signes hémorragiques, il faut administrer les immunoglobulines intraveineuses à la dose d'1g/kg/jr pendant 2 jours avec un délai d'action entre 18-24 heures [137].

La surveillance clinique et biologique sera rapprochée jusqu'à normalisation du taux des plaquettes qui a lieu entre la 1^{ère} et la 2^{ème} semaine.

Dans notre étude l'allo-immunisation materno-foetale a été retrouvé chez un cas (1,09%) ce qui rejoint les données la littérature.

Au cours de la Thrombopénie auto-immune, il faut rechercher des antécédents évocateurs d'histoire familiale de maladie auto-immune, de

consanguinité. Il faut s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse et de l'absence de contexte infectieux. Il est important de rechercher chez la mère une maladie auto-immune associée tel un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde en faisant un bilan immunologique complet comportant les facteurs anti-nucléaires, les anti-DNA natifs, le facteur rhumatoïde. Une situation particulière est représentée par le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI). Le risque de thrombopénie néonatale concerne 15-30 % des nouveau-nés de mère ayant des antécédents de thrombopénie auto-immune et le risque de forme sévère est évalué à 5-10%. La principale complication est représentée par l'hémorragie intracrânienne surtout lors du passage de la filière génitale au moment de l'accouchement [47, 101]. Le mécanisme est expliqué par le passage trans-placentaire des auto-anticorps maternels de type IgG ce qui provoque une thrombopénie chez le fœtus. Ces auto-anticorps peuvent persister dans le sérum maternel au long cours, à distance de la guérison du PTAI. Il est donc nécessaire de considérer à risque toute grossesse survenant chez une femme aux antécédents de PTAI. De la même façon, il est important de rechercher par l'interrogatoire cet antécédent chez toute femme enceinte en dehors même de toute anomalie de la numération plaquettaire [53]. Ces auto-anticorps sont également présents dans le lait maternel ce qui contre-indique l'allaitement maternel en cas de PTAI chez la mère [146]. Le test de confirmation est le MAIPA (monoclonal antibody immobilized platelet antigen) test qui recherche la présence d'auto-anticorps anti-glycoprotéine de membrane plaquettaire chez la mère et le nouveau-né. Le traitement comporte en premier l'administration des immunoglobulines intraveineuses à raison d'1g/kg/j pendant 2 jours [135].

L'association aux corticoïdes peut avoir un effet bénéfique. Enfin, la transfusion de plaquettes est indiquée en cas de thrombopénie sévère. L'évolution de la thrombopénie se fait généralement vers la guérison sous traitement [53].

Les pathologies réno-vasculaires, hypertensives, s'intégrant ou non dans le cadre d'une pré-éclampsie font également courir un risque de thrombopénie néonatale. Cette dernière a pu être décrite chez 9,2 % des nouveau-nés de mères présentant une hypertension artérielle (HTA) gravidique contre 2,2 % des nouveau-nés de mères normo tendues et ceci d'autant plus fréquemment que l'enfant est prématuré et hypotrophique. En cas de HELLP syndrome, la thrombopénie maternelle peut entraîner de façon inconstante une thrombopénie néonatale dont le mécanisme reste mal connu [53,58].

Dans notre étude l'HTA gravidique représente 10,89% des cas ce qui rejoint les données sus décrit.

La prise du médicament ou son métabolite par la mère forme en se liant à une protéine une structure antigénique responsable de la synthèse d'auto anticorps qui passent la barrière placentaire et entraînent ainsi une thrombopénie chez la mère et le bébé selon un mécanisme immuno-allergique. La prise médicamenteuse sensibilisante peut être ancienne ou récente mais l'éviction du médicament doit être définitive du fait de la persistance au long cours de cette sensibilité. Les principaux agents sont les pénicillines, la Méthyldopa, le Valproate de sodium, l'héparine, les thiazidiques, les barbituriques, le Rimifon, le Diamox, les sulfamides, les quinines, les Digitaliques, les Glycopeptides [101]. La guérison est rapide en 4-5 jours si le contact avec l'allergène est arrêté. Mais la rechute est immédiate et même parfois grave en cas de nouveau contact avec le même produit ou un produit chimiquement voisin. Du point de vue thérapeutique, les immunoglobulines sont efficaces, mais la thrombocytopénie peut être extrême nécessitant parfois une corticothérapie ou une transfusion de plaquettes ou même une exsanguino-transfusion.

La thrombopénie peut être également secondaire a une transfusion massive tel que l'exsanguino-transfusion et la circulation extracorporelle dont les mécanismes sont multiples. Il peut s'agir de déperdition importante, de dilution des

plaquettes du donneur ou de défaut de compensation des mégacaryocytes du receveur [53].

Les thrombopénies néonatales centrales représentent des étiologies qui restent rares dont le diagnostic se fait en partie par la réalisation d'un myélogramme associé au dosage du VPM et le %RP. L'étiologie peut être médicamenteuse avec une susceptibilité particulière de certains nouveau-nés aux diurétiques thiazidiques pris par la mère en cours de grossesse. Les causes tumorales sont possibles tel qu'une leucémie ou un neuroblastome néonatal. Enfin, nous citons les maladies génétiques tel que l'amégacaryocytose congénitale, le syndrome de Turner, le syndrome de Noonan, Le syndrome d'Alport , le syndrome de Wiskott Aldrich, le syndrome Thrombopénie-Aplasie Radiale, les trisomies [25,53].

Les indications thérapeutiques comportent des incertitudes du fait de l'imprécision résiduelle de la physiopathologie et de l'imprécision évolutive. Elles varient en fonction de la clinique, de la sévérité de la thrombopénie et sa durée et de son étiologie. Différents moyens thérapeutiques ont été décrits dans la littérature. L'efficacité de certains a fait sa preuve, cependant pour d'autre elle reste discutée.

Dans environ 75% de tous les nouveau-nés présentant une thrombocytopenie, la thrombopénie est transitoire et / ou légère, et ne nécessite pas une intervention rapide. Toutefois, dans 20-25% des cas (2-9% des admissions service de soins intensifs), ont reçu une ou plusieurs transfusions de plaquettes sont classés dans le but de traiter ou de réduire le risque hémorragique. Dans le cas des nouveau-nés avec les principales hémorragies actifs (intracrânienne, pulmonaire, gastro-intestinal, hépatique, rénal), la plupart des experts s'accordent à dire que les transfusions de plaquettes doivent être administré pour la numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^9/L$. Toutefois, la grande majorité des transfusions sont administrés à des nouveau-nés asymptomatiques, et il existe une variabilité

importante dans les pratiques de transfusion néonatale entre institutions et entre néonatalogistes.

Plusieurs études mono centriques récentes ont mis en évidence la variabilité qui existe dans le monde entier dans l'utilisation de la transfusion des plaquettes pour traiter les nouveau-nés thrombopéniques. Dans ces études, les transfusions de plaquettes ont été administrées à 2% (Mexique), 3% (Royaume-Uni), et de 9,4% (USA) de tous les nouveau-nés admis à l'USIN [55,122]. En outre, une étude récente a signalé une différence d'une fois sur dix dans l'utilisation des transfusions de plaquettes chez les 10 USIN aux Etats-Unis, qui ne pouvait pas être expliquée par la gravité de la maladie ou l'incidence de la thrombocytopenie [149]. D'autres aspects de l'utilisation de la transfusion de plaquettes étaient assez similaire dans toutes les études: les transfusions de plaquettes ont été donnés plus aux patients ne présentant pas de saignement dont la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$. Plus de 50% des nouveau-nés transfusés ont reçu plus d'une transfusion de plaquettes, et les nouveau-nés qui ont reçu un grand nombre de transfusions avaient des taux de mortalité plus élevés que les nouveau-nés non transfusés, bien que ce taux élevé de mortalité était probablement le résultat de la maladie grave sous-jacente, et non pas la conséquence de l'hémorragie incontrôlée. Alors que de multiples facteurs susceptibles de contribuer à la variabilité dans l'usage de transfusion de plaquettes chez les nouveau-nés (avec une proportion plus élevée de transfusion de plaquettes chez les patients en soins chirurgicaux), d'une grande mesure où ils reflètent l'absence de preuves solides pour guider les décisions néonatales de transfusion de plaquettes. Le contrôle de l'essai randomisé sur ce sujet a été limité aux nourrissons avec un poids de naissance très bas dans la première semaine de vie, et exclu ceux avec numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$. Dans cette étude, Andrew et al. [150] ont randomisé 152 nouveau-nés thrombopéniques prématurés soit un groupe de traitement (transfusions de

plaquettes pour une numération plaquettaire inférieure à $150 \times 10^9/L$, à un groupe témoin (transfusions de plaquettes seulement pour des indications cliniques ou pour un taux de plaquette inférieure à $50 \times 10^9/L$). Ces chercheurs ont constaté aucune différence significative dans la fréquence ou la gravité des hémorragies intracrâniennes entre les deux groupes, et a conclu que les nouveau-nés prématurés ne présentant pas de saignement avec un taux de plaquettes de $50 \times 10^9/L$ ne devraient pas recevoir des transfusions de plaquettes prophylactiques. Depuis tous les nouveau-nés avec une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ ont été transfusés, Cependant, cette étude ne précise pas si un taux bas de plaquettes pourrait être bien tolérée. Pour répondre à cette question, Murray et al. [55] ont effectué une étude rétrospective des transfusions de plaquettes chez les nouveau-nés dont la numération des plaquettes inférieure à $50 \times 10^9/L$ reconnu à leur USIN (n = 53 sur 3 ans). Dans l'ensemble, ils ont transfusé 51% de ces nouveau-nés: ceux qui ont une numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/L$, et ceux avec une numération plaquettaire entre 30 et $50 \times 10^9/L$ qui ont eu un antécédent d'hémorragie intracrânienne ou étaient cliniquement instable. Ils n'ont pas observé d'hémorragie majeure dans ce groupe, indépendamment du fait que les transfusions de plaquettes ont été données ou refusées. Ainsi, ils ont conclu qu'une transfusion de plaquettes prophylactique de déclenchement pour un taux de inférieure à $30 \times 10^9/L$ représente probablement une pratique sans danger pour les patients cliniquement stables en USIN, même si elles ont reconnu les limites inhérent à toute étude rétrospective.

En l'absence d'autres études pour fonder les paramètres de la pratique de transfusion, de nombreux experts et des groupes ont publié des lignes directrices pour l'administration de la transfusion de plaquettes aux nouveau-nés. Le tableau 2 présente plusieurs de ces lignes directrices publiées, qui peuvent être utilisés par les

néonatalogistes comme point de départ pour développer leur Lignes directrices de pratique propres.

Table 2 Summary of platelet transfusion triggers recommended for neonates (platelet counts $\times 10^9/L$)

Author	Non-bleeding Sick Preterm	Non-bleeding Stable Preterm	Non-bleeding Term	Prior to Invasive Procedure	Active Bleeding
Blanchette et al. (1991) ^a	<100	<50	<20	<50 if failure of production <100 if DIC	<50 if failure of production <100 if DIC
Blanchette et al. (1995)	<50	<30	<20 if stable <30 if sick	<50 for minor procedure <100 for major surgery	<50 in all cases <100 if DIC Any platelet count if functional disorder
Roberts et al. (1999)	<50 if DIC <100 if falling rapidly	<50	<30	<100	<100 if major organ bleeding <50 if minor bleeding
Strauss (2000)	<100	<20	<20	<50	<100
Calhoun et al. (2000)	<50	<25	Same as preterm	<50	Not addressed
Murray (2002)	<50	<30	<30	<50	<100
Gibson et al. (2004) ^b	<30	<20	Same as preterm	Not addressed	<50

Adapted from: Sola MC, et al.: Platelet transfusions in the infant and child. In: Handbook of Pediatric Transfusion Medicine. Hillier, Luban, Strauss, eds. Elsevier Inc, San Diego, CA, 2004.

^a Guidelines from the Pediatric Hemotherapy Committee of the American Association of Blood Banks for the conduct of pediatric blood transfusion audits.

^b Guidelines from the British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force.

Comme le montre le tableau, les lignes directrices publiées en parallèle de la variabilité des pratiques de la transfusion qui ont été rapportés dans la littérature.

Toutefois, deux tendances sont évidentes à partir de ces recommandations, probablement à la suite des études mentionnées ci-dessus couplé avec prise de conscience accrue du risque associée à des transfusions de plaquettes: Au cours de la dernière décennie, il y a eu une tendance vers l'acceptation de la numération plaquettaire inférieure chez les nouveau-nés, en particulier si elles sont cliniquement stables et ne saignent pas, cette tendance a été particulièrement évidente aux États-Unis et Royaume-Uni, comme en témoignant les recommandations les plus récentes du Comité britannique pour les normes de transfusion en hématologie (Gibson et al.) [151], qui sont plus restrictives que les lignes directrices de l'hémothérapie pédiatrique de la Comité de l'Association américaine des banques de sang (Blanchette et al.) [152].

Dans l'USIN de l'Université de Floride [153], ils ont l'habitude de transfuser les nouveau-nés cliniquement stables non hémorragiques pour un taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/L$. Ils recommandent d'utiliser une transfusion de plaquettes de déclenchement pour les nouveau-nés de tout âge gestationnel cliniquement instables ayant un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$, pour tous les nouveau-nés de poids inférieur à 1500 g au cours de la première semaine de vie (en raison du risque élevé de l'hémorragie intra ventriculaire), pour les nouveau-nés avec une concurrente coagulopathie, et avant et après les procédures invasives. Ils recommandent ainsi une transfusion pour la numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^9/L$ en cas de saignement actif, ou avec la concurrente utilisation de médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire (indométacine) ou augmentent le risque de saignement. Bien que ces lignes directrices similaires soient largement pratiquées par les néonatalogistes, il est important de reconnaître qu'ils ne sont pas des preuves de base, et que leur adéquation n'a jamais été testée en des

études cliniques. L'évaluation de ces pratiques très variables dans des essais bien contrôlés et randomisés est essentielle pour l'avancement de la médecine transfusionnelle néonatale.

Une circonstance qui mérite une attention particulière est celle de la thrombocytopénie néonatale allo-immune (NAIT), dont il est important de fournir un traitement efficace immédiatement à tous les nouveau-nés touchés ou potentiellement touchés avec une thrombopénie très sévère (numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/L$). Les nouveau-nés présentant des signes de saignement, même mineur doivent être transfusés à partir d'un taux de plaquette inférieure à $50 \times 10^9/L$, et ce seuil devrait également être envisagé pour les nouveau-nés avec un frère ou qui ont eu une hémorragie intracrânienne (un facteur de risque important d'hémorragie intracrânienne chez le nouveau-né présente). Comme avec n'importe quelle autre variété de la thrombocytopénie, les nouveau-nés touchés présentant une hémorragie grave doivent recevoir des transfusions de plaquettes pour une numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^9/L$.

Dans le cas de NAIT, qui fournit le produit approprié d'importance cruciale, étant donné que ces patients ne répondent pas bien généralement à des transfusions de plaquettes au hasard. Une étude récente dans un centre national de référence aux Etats-Unis sur l'évaluation des dossiers de 1162 cas de NAIT, les anticorps identifiés contre HPA-1a (également connu comme le PLA-1) dans 79% de ces cas, et contre HPA-5b dans 9% [154]. Basé sur cette preuve, la transfusion de plaquettes HPA-1a/HPA-5b négative devrait se traduire par une augmentation suffisante de plaquettes dans environ 90% des cas de NAIT. En Angleterre, les plaquettes obtenus à partir des donneurs HPA-1a/HPA-5b négatifs sont disponibles au service national de transfusion sanguine, et ont montré une très bonne réponse dans la plupart des cas du NAIT avérée ou présumée [155]. Ce produit plaquettaire est donc le traitement de choix pour les nouveau-nés présentant une NAIT. Dans les

cas où il faut une longue attente pour obtenir des plaquettes compatibles ou ceux-ci ne sont pas disponibles, les IgIV à forte dose et / ou un essai de plaquettes de donneurs aléatoires est indiqué. Certains nouveau-nés touchés auront une réponse aux plaquettes de donneurs aléatoires, qui peut être expliqué par la réception au hasard de plaquettes HPA-1a négatives, la présence de faibles anticorps anti-plaquettes, ou en cas de NAIT causée par des anticorps contre un antigène plaquettaire rare (qui représentent environ 10% des cas de NAIT). Lors de l'utilisation d'IgIV, la dose habituellement recommandée est de 1-2 g / kg administré sous forme de 0,4 g / kg par jour pendant 3-5 jours ou 1 g / kg par jour pour un ou deux jours [147]. Enfin, les plaquettes maternelles sont indiquées dans des circonstances où une réponse rapide et une augmentation substantielle des plaquettes est nécessaire et que l'antigène plaquettaire négative provenant d'un donneur ne sont pas disponibles. Si les plaquettes maternelles sont utilisées, ceux-ci doivent être lavés (pour éliminer les anticorps circulants) et irradiés avant la transfusion [151].

En raison des risques associés aux produits sanguins, l'utilisation potentielle de facteurs de croissance thrombopoïétique a été explorée comme une alternative thérapeutique pour une thrombocytopénie. IL-3, IL-6, IL-11, Stem Cell Factor (SCF) et Thrombopoïétine (TPO) entraînent le développement des mégacaryocytes in vitro, et ont été vantés pour leur activité thrombopoïétique pré-clinique, mais ont conduit à la récupération des plaquettes limitée dans le cadre des soins aux patients adultes et aucun procès n'a été menée aux nouveau-nés.

IL-11 recombinante (IL-11) est le seul facteur de croissance thrombopoïétique approuvée aux Etats-Unis pour la prévention de la thrombocytopénie sévère induite par la chimiothérapie. Rapports d'avantages expérimentaux pour ECN et de la septicémie chez des modèles animaux ont fait de l'utilisation potentielle de cette cytokine chez les nouveau-nés. Cependant, les effets secondaires importants (tels

que la rétention liquidienne et les arythmies auriculaires), couplé avec des rapports de l'absence d'efficacité dans certaines variétés de thrombocytopénie (PTAI réfractaire) [156], ont soulevé des questions quant à sa sécurité et l'efficacité potentielle chez les nouveau-nés. Ces questions n'ont jamais été étudié chez les patients USIN, et son utilisation dans la période néonatale devrait donc se limiter à bien maîtriser les essais cliniques.

Le clonage de la thrombopoïétine (Tpo, le plus connu comme un puissant stimulateur de la production plaquettaire) a conduit à une pléthore d'études sur les dix dernières années qui a rapidement progressé de la recherche en laboratoire aux essais cliniques. Récemment, plusieurs sujets traités avec une forme tronquée de TPO recombinante (PEG-rHMGDG) ont développé des anticorps neutralisants dirigés contre la TPO endogène, qui a abouti à une thrombopénie sévère et anémie aplasique. En fin de compte, ces complications ont conduit à l'arrêt des essais cliniques impliquant Tpo. Comme une alternative, beaucoup plus d'intérêt a été récemment consacré à l'élaboration de thrombopoïétine-mimétiques. Ce sont surtout des petites molécules qui n'ont pas d'homologie de séquence de Tpo, mais se lient au récepteur de la TPO et ont des effets biologiquement comparables. Parmi le nombre important des agonistes de récepteur de la thrombopoïétine qui ont été décrites, AMG-531 (Amgen, Inc) [157] est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques *in vitro*. Les études *in vivo* évaluant l'utilisation potentielle de ces composés chez les nouveau-nés ont été signalées.

En concluant, bien que la majorité des cas de thrombocytopénies néonatales sont légères à modérés et ne justifient pas une enquête intensive ou un traitement agressif, la thrombocytopénie néonatale continue de constituer un véritable problème dans l'USIN et peut être le signe de présentation d'un diagnostic sérieux. Il ressort également que ces études récentes chez les nouveau-nés peuvent avoir une incapacité relative à augmenter la production plaquettaire lorsqu'ils sont confrontés

à la consommation accrue de plaquettes. D'autres études visant à élucider les mécanismes sous-jacents de la thrombocytopénie chez les nouveau-nés atteints de pathologies différentes sont nécessaires, non seulement de mieux comprendre la prédisposition des nouveau-nés malades à développer une thrombocytopénie significative et / ou prolongée, mais aussi d'évaluer l'utilité potentielle de la thérapie de facteur de croissance thrombopoïétique à l'USIN. Dans cet égard, les études précliniques et cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de la rhIL-11 et la thrombopoïétine /thrombopoïétine-mimétiques composés chez les nouveau-nés sont nécessaires.

L'expérience antérieure a montré que tant les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être différentes chez les nouveau-nés par rapport aux adultes, et des études récentes suggèrent que les mégacaryocytes fœtales et néonatales pourraient avoir des caractéristiques biologiques uniques différentes de celles de leurs homologues adultes. Si, ou jusqu'à ce que, la thérapie de facteur de croissance thrombopoïétique devient une réalité dans les USIN, les transfusions de plaquettes restent le seul traitement pour les thrombocytopénies non-immune, et il y a très peu de preuves pour guider les décisions de transfusion. Pour cette raison, la puissance nécessaire des études multicentriques sont absolument nécessaires afin de déterminer ce qui constitue un comptage sûr des plaquettes chez les nouveau-nés, et d'aider les néonatalogistes à équilibrer les risques d'hémorragie importante par rapport à ceux de la thérapie des produits sanguins répétés dans les différentes situations.

Dans notre étude 60% des cas ont reçu au moins une transfusion de plaquettes.

La prévention occupe une place importante dans la prise en charge de la thrombopénie néonatale par la surveillance lors de la grossesse du taux plaquettaire maternel et fœtal, une numération systématique de dépistage doit être pratiquée. Il

ne faut pas négliger une thrombopénie même modérée au début, et lorsqu'elle est confirmée, il faut considérer que la grossesse est à risque, la surveiller et la traiter en évaluant le double risque, maternel et fœtal. D'autre part, la connaissance du taux fœtal des plaquettes permet en cas de thrombopénie sévère, d'opter pour un accouchement par césarienne pour minimiser le risque hémorragique pour l'enfant.

Le sérum maternel peut être étudié pour déterminer la présence d'anticorps réactifs avec l'antigène immunitaire, essentiellement quand un enfant dans la fratrie a déjà été atteint, surtout que la production d'auto-anticorps peut persister même après guérison apparente par correction de la thrombopénie, principalement après splénectomie [131].

La Surveillance échographique au cours de la grossesse à partir de la 20^{ème} SA permet le diagnostic d'une éventuelle porencéphalie congénitale, d'une hydrocéphalie ou d'une leucomalacie et de poser l'indication d'une césarienne préventive [44, 48].

L'évolution de la thrombopénie néonatale dépend de la sévérité initiale de l'atteinte, et de la précocité de la mise en œuvre d'un traitement adapté. Dès que des hémorragies viscérales ou d'hémorragies intracrâniennes existent, le pronostic est plus sévère avec 10 % de décès et 20 % de séquelles neurologiques [122]. Une étude récente n'a trouvé aucune relation entre le taux bas de plaquettes enregistré et le taux de mortalité. Toutefois, une relation directe était observée entre le nombre de transfusions de plaquettes reçu et la mortalité ainsi que la mortalité varie à la fois avec une incidence majeure sur hémorragies (32% chez ceux ayant une hémorragie grave contre 9% chez ceux sans hémorragie) et avec le nombre de transfusions de plaquettes (35% chez ceux recevant plus de 4 transfusions contre 6% chez ceux recevant moins d'une transfusion) [150]. Alors que l'évolution s'avère favorable en l'absence des hémorragies intracrâniennes ou viscérales, la thrombopénie se corrigeant spontanément en 8 à 15 jours environ [1,2].

Dans notre étude, 28 cas avaient eu une évolution favorable ce qui correspondait à 30,76% et 63 cas (69,23%) sont décédés malgré les mesures de réanimation dans un tableau de CIVD, l'hémorragie pulmonaire, l'hémorragie foudroyante. Parmi les décès, 50 nouveau-nés décédés sont des prématurés.

Malgré les limites de notre étude rétrospective, les résultats actuels indiquent clairement que la thrombopénie précoce est la plus fréquente modèle de la population de l'unité de soin intensive néonatale, le plus souvent associé avec des conditions compliquées par les pathologies maternelles et l'asphyxie périnatale nécessitant une collaboration et une prise en charge multidisciplinaire en cours de la grossesse et à l'accouchement entre l'équipe obstétricale, le pédiatre et l'hématologue sont indispensables et permettent une démarche étiologique, préventive et une prise en charge précoce.

CONCLUSION

Le syndrome hémorragique d'origine thrombopénique représente l'anomalie d'hémostase du nouveau né la plus fréquente.

Elle est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à $150000/\text{mm}^3$ et le risque d'hémorragie sévère anté, per et/ou post-natales est majeur pour un taux inférieur à $30000/\text{mm}^3$. La réalité de la thrombopénie devra toujours être contrôlée en réalisant un frottis sanguin pour éliminer une pseudo-thrombopénie liée au prélèvement sur tube EDTA (auto-agglutination).

Un grand nombre de thrombopénies néonatales modérées et isolées ne sont vraisemblablement pas diagnostiquées du fait de l'absence de manifestations cliniques.

En présence d'une thrombopénie néonatale, une pathologie maternelle préexistante ou contemporaine de la grossesse essentiellement le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) et la pré-éclampsie orientent initialement la démarche diagnostique et étiologique.

Une collaboration et une prise en charge multidisciplinaire en cours de grossesse et à l'accouchement entre l'équipe obstétricale, le pédiatre et les hématologues sont indispensables et permettent une démarche parfois préventive et une prise en charge précoce pour éviter les séquelles neurologiques lourdes et la mortalité non négligeable.

RÉSUMÉ

Notre travail a porté sur l'étude rétrospective à propos de 91 cas de syndrome hémorragique thrombopénique du nouveau-né, hospitalisés au service de néonatalogie et de réanimation néonatale de CHU Hassan II de Fès, durant une période de 18 mois s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 30 Juin 2010. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'incidence, la gravité, les causes précises et d'insister sur l'intérêt de la prise en charge précoce et adéquate de cette entité pathologique.

Durant la période d'étude, on a enregistré 91 cas de syndrome hémorragique thrombopénique néonatal ce qui représente 7,02% des nouveau-nés hospitalisés.

La consanguinité a été trouvée chez 23,07% des cas, 61,54% des grossesses étaient suivies dans les formations sanitaires.

L'âge de survenue est prédominant dans la première semaine avec 82 cas (90,1%), le sexe ratio est de 2,03, les prématurés présentent plus le syndrome hémorragique thrombopénique (68,13%) que les nouveau-nés à terme. L'hypotrophie est rencontrée chez 27 nouveau-nés ce qui correspondait à 29,67%, 17 d'entre eux étaient des prématurés. La détresse respiratoire, la prématurité, la souffrance néonatale et l'hypotrophie sont les principaux motifs d'hospitalisation.

Sur le plan biologique, 37 cas soit 40,65% présentaient une thrombopénie sévère avec un taux $<30000/\text{mm}^3$, 13 cas soit 14,28% avaient un taux entre $30000/\text{mm}^3$ et $50000/\text{mm}^3$, 25 cas soit 27,47% avaient un taux entre $50000/\text{mm}^3$ et $100000/\text{mm}^3$ qui sont des thrombopénies modérées et 16 cas soit 17,58% avaient un taux de plaquettes entre $100000/\text{mm}^3$ et $150000/\text{mm}^3$. Les perturbations hématologiques observées sont une leucopénie chez 49 cas, 4 cas avaient une hyperleucocytose et 18 cas ayant une anémie associée à une

thrombopénie et 63 cas avaient une CRP>20mg/l soit 69,23%. L'hémoculture était positive chez 36 cas.

ETF réalisée chez nos patients avait montré une hémorragie intra ventriculaire chez 2 nouveau-nés, 2 cas d'hydrocéphalie tri ventriculaire, 3 cas d'œdème cérébral. La TDM cérébrale réalisée chez 2 cas montrant une hémorragie intra ventriculaire avec une atrophie cérébrale et cérébelleuse dans un cas, et une ventriculite avec hypodensité temporoparietale d'origine vasculaire chez le 2^{ème} cas.

Les étiologies du syndrome hémorragique d'origine thrombopénique étaient dominées par l'infection néonatale dans 68 cas soit 74,72%, l'asphyxie périnatale dans 12 cas soit 13,18%, l'hypertension artérielle gravidique a été noté dans 10 cas soit 10,89% et l'allo-immunisation materno-fœtale dans un cas soit 1,09%.

L'évolution était favorable chez 28 cas ce qui correspond à 30,76% et 63 cas sont décédés soit 69,23%.

Le syndrome hémorragique thrombopénique du nouveau-né est une pathologie fréquente et grave nécessitant une collaboration et une prise en charge multidisciplinaire en cours de grossesse et à l'accouchement entre l'équipe obstétricale, le pédiatre et l'hématologue sont indispensables et permettent une démarche étiologique, préventive et une prise en charge précoce.

SUMMARY

Our study has focused on the retrospective study of 91 cases of thrombocytopenic hemorrhagic syndrome of the newborn hospitalized in the NICU of CHU Hassan II of Fez, during a period of 18 months ranging from 1 January 2009 to 30 June, 2010. The objective of our study was to evaluate the incidence, severity, specific causes and to emphasize the interest of early and adequate care for this disease entity.

During the study period, there were 91 cases of neonatal thrombocytopenic hemorrhagic syndrome which represents 7.02% of hospitalized neonates. Consanguinity was found in 23.07% cases, 61.54% of pregnancies were followed in health facilities.

The age of onset is predominant in the first week with 82 cases (90.1%), the sex ratio is 2.03, premature infants are thrombocytopenic hemorrhagic syndrome (68.13%) more than newborn term, low birth weight is found in 27 newborns which corresponded to 29.67%, 17 of them were premature. Respiratory distress, prematurity, neonatal suffering and hypotrophy are the main reasons for hospitalization.

Biologically, 37 cases or 40.65% had severe thrombocytopenia with a rate $< 30000/\text{mm}^3$, 13 cases or 14.28% with a rate between $30000/\text{mm}^3$ and $50000/\text{mm}^3$, 25 cases or 27.47% had a rate between $50000/\text{mm}^3$ and $100000/\text{mm}^3$ thrombocytopenia which are moderate and 16 cases or 17.58% had a platelet count between $100000/\text{mm}^3$ and $150000/\text{mm}^3$.

Hematological disturbances are observed leucopenia in 49 cases, 4 cases had leukocytosis and 18 patients with anemia associated with thrombocytopenia, and 63 patients had a $\text{CRP} > 20\text{mg} / \text{l}$ or 69.23%. Blood culture was positive in 36 cases.

ETF we performed in a patient who showed ventricular hemorrhage in two newborns, 2 cases of triventricular hydrocephalus, and 3 cases of cerebral edema. A CT scan performed in two cases showing a ventricular hemorrhage with cerebral and cerebella atrophy in one case and ventriculitis with temporoparietale hypo density of vascular origin in the second case.

The etiologies of hemorrhagic syndrome of thrombotic origin were dominated by neonatal infection in 68 cases or 74.72%, perinatal asphyxia in 12 cases or 13.18%, the pregnancy-induced hypertension was noted in 10 cases with 10.89% and allo-immunization in a materno-fetal cases or 1.09%.

The outcome was favorable in 28 cases corresponding to 30.76% and 63 cases died or 69.23%.

Thrombocytopenic hemorrhagic syndrome of the newborn is a serious and common disease requiring collaboration and multidisciplinary care during pregnancy and child birth between the obstetric team, the pediatrician and the hematologist are required and allow process etiological, preventive and early care.

ملخص

يرتكز عملنا على دراسة رجعية تخص 91 حالة من المتلازمة النزفية الناتجة عن نقص في الصفائح الدموية في مصلحة حديثي الولادة بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال مدة 18 شهرا ممتدة من 1 يناير 2009 إلى 30 يونيو 2010.

الهدف من دراستنا هذه هو تقييم نسبة المرض، خطورته، تحديد أسبابه الدقيقة والتشديد على أهمية الرعاية السريعة والكافية لهذا المرض.

خلال مدة البحث، سجلنا 91 حالة من المتلازمة النزفية الناتجة عن نقص في الصفائح الدموية عند حديثي الولادة حيث تمثل 7,02% من الحالات المسجلة خلال هذه المدة.

تم العثور على زواج الأقارب لدى 23.07% من الحالات وتمثل الحوامل التي تراقب حملها في الوحدات الصحية 61,51%.

يهيمن هذا المرض في الأسبوع الأول من حياة الوليد لدى 82 حالة (90,1%) ، نسبة الذكور على الإناث تمثل 2.03 ، المواليد الخدج يمثلون أكبر نسبة في هذه الدراسة ب 68,13% مقارنة مع المواليد العاديين. انخفاض وزن المواليد حسب عمرهم عند 27 حالة والذي يقابل 27,67% من بينهم 17 مولود خدج.

يمثل الإجهاد الرئوي ، المواليد الخدج ، الاختناق أثناء الولادة وانخفاض وزن الوليد عند الولادة من أهم أسباب الاستشفاء.

من الناحية البيولوجية 37 حالة (40,65%) لديها نقص حاد في الصفائح الدموية حيث عندها أقل من 30000 صفيحة دموية ، 13 حالة عندها ما بين 30000 و 50000 صفيحة دموية ، 25 حالة (27,47%) عندها ما بين 50000 و 100000 صفيحة دموية والذي يمثل نقص متوسط في الصفائح الدموية ، بينما 16 حالة لديها ما بين 100000 و 150000 صفيحة دموية.

الاختلالات الدموية التي لوحظت في هذه الدراسة هي نقص في الكريات البيضاء لدى 74 حالة ، ارتفاع في الكريات البيضاء لدى 4 حالات ، فقر الدم لدى 18 حالة و 63 حالة لديها البروتين التفاعلي س أكبر من 20 مغ في اللتر. نتائج زرع الدم كانت إيجابية لدى 36 حالة.

الفحص بالصدى للمخ الذي اجري للمرضى بين وجود نزيف البطين لدى حالتين ، حالتين من استسقاء البطين الثلاثي و وذمة دماغية لدى ثلاث حالات. أجريت الأشعة المقطعية للدماغ لدى حالتين والتي بينت وجود نزيف داخل البطين مع ضمور المخ والمخيخ في الحالة الأولى والتهاب في البطين مع نقص الكثافة الصدى الجدارية الناتجة عن خلل في الأوعية الدموية في الحالة الثانية.

من أهم أسباب النزيف الناتج عن نقص في الصفائح الدموية نجد تعففات حديثي الولادة في 68 حالة (74,72%) ، الاختناق أثناء الولادة عند 12 حالة (13,18%)، ارتفاع الضغط الدموي عند الحوامل عند 10 حالات (10,89%) و مرض المناعة المستضادة الخيفية في حالة واحدة (1,09%).

فيما يخص التطورات الناتجة عن المرض لاحظنا في دراستنا ان 28 حالة (30,76%) كانت لها تطور إيجابي فيما سجلنا 63 حالة وفاة عند البقية.

تعتبر المتلازمة النزيفية الناتجة عن نقص في الصفائح الدموية عند حديثي الولادة مرض شائع وخطير يتطلب تعاوناً ورعاية متعددة الاختصاصات بين أخصائي التوليد ، أخصائي طب الأطفال وأخصائي علم الدم اثناء الحمل والولادة وذلك لمعرفة أسباب المرض ، الوقاية منه والرعاية السريعة له.

Conduite à tenir

On propose des conduites à tenir diagnostic et thérapeutique pour faciliter la prise en charge adéquate et précoce de la thrombopénie néonatale.

CAT n°1 : Classification selon le moment d'apparition

Foetale

1. Allo Imm +++
2. Auto Imm (PTI, SLE, HIV, médts)
3. Infection congén. (CMV - Toxo. - Rub.)
4. Maladie hémolytique Allo Imm
5. Aneuploïdie
6. Congén.

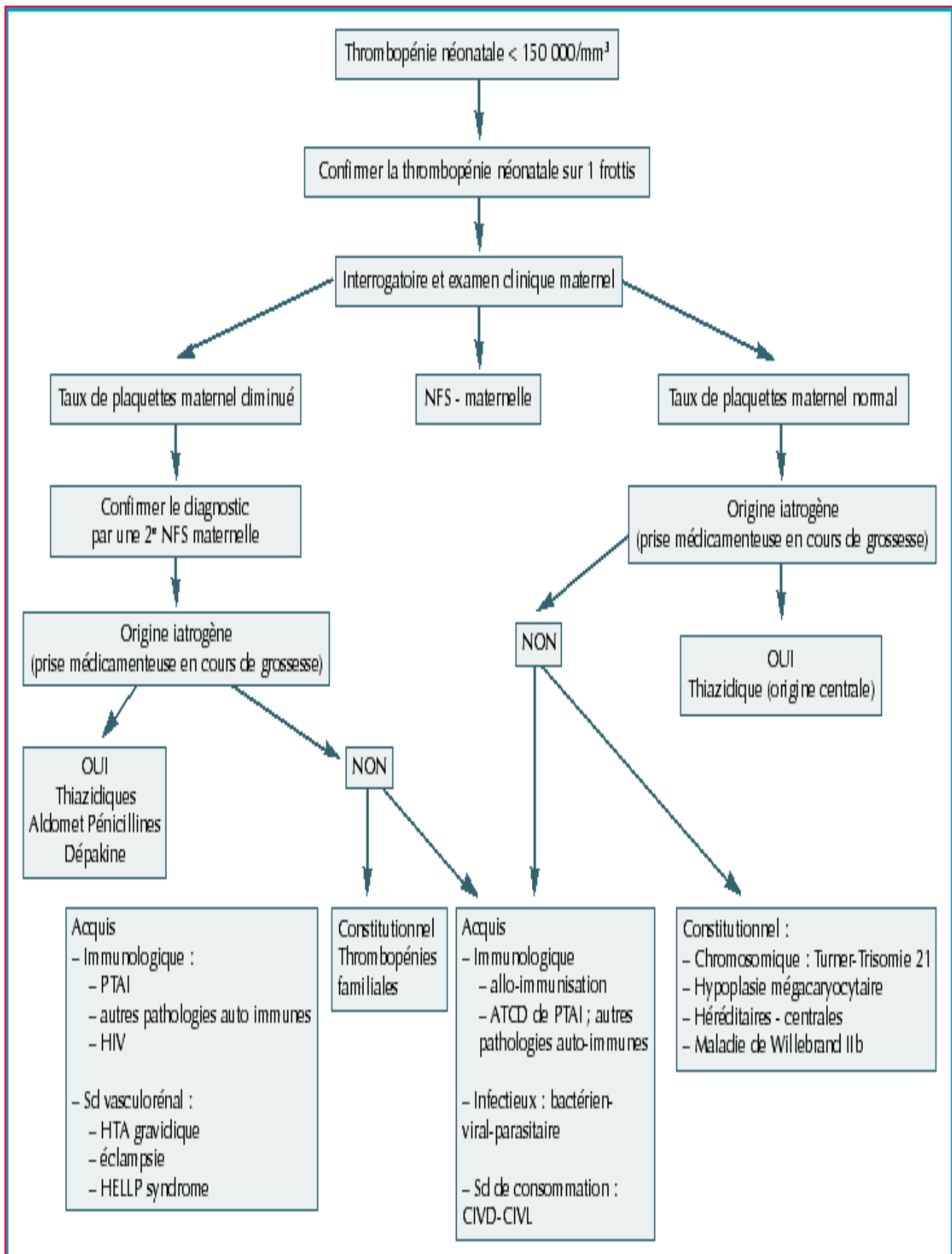
< 72 h

> 72 h

1. Insuff. placentaire (préécl-RCIU-Diabete)
2. Asphyxie néonatale
3. Infection périnat (strepto B/Ecoli/list.)
4. Infection congén. (CMV-Toxo-rub.)
5. Auto Imm
6. Allo Imm
7. Thrombose (v. rénale - aort.)
8. Congén.

1. Sepsis - ECN.
2. Auto Imm
3. Infection congén.
4. Congén.

CAT n°2 : Diagnostic étiologique d'une thrombopénie néonatale



CAT n°3 : Indication de transfusion de culots plaquettaires.

Taux des plaquettes	Indication de la transfusion
< 30000 éléments/mm ³	Toujours transfuser
30-49000 éléments/mm ³	Transfusion en cas : <ul style="list-style-type: none">-poids<1000g ou âge<7 jours-bébé cliniquement instable-Saignement actif mineur ou majeur-Antécédents de saignement majeur (hémorragie intra ventriculaire stade3-4, Hémorragies pulmonaires...)-coagulopathie associée- avant une intervention chirurgicale ou exsanguino-transfusion
50_99000 éléments/mm ³	Ne transfuser que si hémorragie
>99000 éléments/mm ³	Ne pas transfuser

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Homans A. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:737-56
- [2] Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *JPediatr* 1986;108:749-55
- [3] Cohen DL, Baglin TP: Assessment and management of immune thrombocytopenia in pregnancy and in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995 Jan; 72(1): F71-6.
- [4] Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot Jd, Daffos F. Fetal thrombocytopenia : retrospective survey of 5.194 fetal blood samplings. *Blood* 1994; 84: 1851-6
- [5] Y. Gruel .Specificities of neonatal hemostasis and implications in pathologic situations. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:S93-S100
- [6] Forestier F, Daffos F, Galacteros F, et al. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1986;20:342-6.
- [7] Gruel Y, Boizard B, Daffos F, et al. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 1986;68:488-92.
- [8] Saxonhouse MA, Sola MC. Platelet function in term and preterm neonates. *Clin Perinatol* 2004;31:15-28.
- [9] Michelson AD. Platelet function in the newborn. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:507-12.
- [10] Roschitz B, Sudi K, Kostenberger M, et al. Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. *Acta Paediatr* 2001;90:664-70.

- [11] Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, et al. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr* 2001;138:116-9.
- [12] Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res* 2005;115(Suppl 1):55-63.
- [13] Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the health human fetus. *Blood* 1996;88:900-6.
- [14] Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165-72.
- [15] Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80:1998-2005.
- [16] Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V, et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica* 2008;93:1256-9.
- [17] Forestier F, Daffos F, Rainaut M, ET AL. Vitamin K dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1985;53:401-3.
- [18] Mandelbrot L, Guillaumont M, Leclercq M, ET AL. Placental transfer of vitamin K1 and its implications in fetal hemostasis. *Thromb Haemost* 1988;60:39-43.
- [19] Grieninger G, Lu X, Cao Y, et al. Fib420, the novel fibrinogen subclass: newborn levels are higher than adult. *Blood* 1997;90:2609-14.
- [20] Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:341-56.
- [21] Malm J, Bennhagen R, Holmberg L, ET AL. Plasma concentrations of C4b-binding protein and vitamin K-dependent protein S in term and preterm infants: low levels of protein S-C4b-binding protein complexes. *Br J Haematol* 1988;68:445-9.

[22] Schwarz HP, Muntean W, Watzke H, ET AL. Low total protein S antigen but high protein S activity due to decreased C4b-binding protein in neonates. Blood 1988;71:562-5.

[23] Roberts I, Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003, 88: 359-364.

[24] Murray NA, Watts TL, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. Pediatr Res 1999,46:28-32.

[25] Van den Hof M.C., Nicolaides K.H. 1990. Platelet count in normal, small and anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 162 : 735-9.

[26] PR NAIMA LMDOWAR BOUZAOU. PR SOUAD HAMDANI , PR AYACHI CHEBRAOUI, YOUSFI EL RALKI : Purpura thrombopénique neonatal. Faculté de medecine Rabat, thèse n°324/1999.

[27] ROPERT JC ; DREYFUS M. ; DEHAN M. ; TCHERNIA G. Thrombopénies néonatales sévères: analyse des données étiologiques de 64 cas

[28] Les purpura thrombopéniques de l'enfant ; thèse n°100/80 Faculté de medecine Rabat.

[29] Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS, Hogan VA, Trudel E, Décary F. Alloimmunization to the PIA1 platelet antigen: results of a prospective study. Br J Haematol. 1990 Feb;74(2):209-15.

[30] BLANCHETTE V, IMBACH P, ANDREW M ET AL: Randomised trial of intravenous immunoglobuling, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura lancet 1997;344 :703-6.

[31] Sharif U, Kuban K. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. J Child Neurol 2001;16:838-42.

[32] KAPLAN. DEHAN M, TCHERNIA G : Fetal and neonatal thrombocytopenia Platelets. J. Med 1992 ; 3 : 61-7.

- [33] TCHERNIA. G, DREYFUS. M, HUCHET. J :Hématologie néonatale, Edition techniques- EMC- 13050 A²⁰ , 1990 pages 9-10.
- [34] MAJ BYRON C. CALHOUM, USAF MC, ALLAN T. BOMBARD, MD WALTER BREHM, MS, WILLIAM E, ROBERTS, MD : Management of immune thrombocytopenia purpura at a military Medical center : Military Medecine, 160, 12 : 620, 1995.
- [35] M.D. Douglas Y. Tate ,B.S. Gregory T. Carlton,M.D. Dana Johnson,Ph.D. Robert L. Sorenson,M.D. Mark Nesbit ,M.D. James White,M.D. Theodore Thompson,M.D., Ph.D. William Krivit Immune thrombocytopenia in severe neonatal infections ;,Volume 98, Issue 3, March 1981, Pages 449-453.
- [36] KAPLAN C, DAFFOS F, FORESTIER. F, COXWL, LYON-CAEN D, DUPUY-MONTBRUN MC ET AL : Management of allo-immune thrombocytopenia : anténatal diagnostic and in utero transfusion of maternal platelets. Blood 1998 : 72 : 340-3.
- [37] Gururangan S, McFarland JG, Cines DB, Skupski D, Bussel JB :BRa (HPA-5b) incompatibility may cause thrombocytopenia in neonates of mothers with immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol. 1998 May-Jun; 20(3):202-6.
- [38] VALENTIN N. VERGRACHTA, BI GNON-JD ET AL : HLA-DRW52 a is involved in allo-immunisation against PLA antigen. Hum immunal 1990 ; 27 : 73-79.
- [39] Mc Crae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. Blood. 1992 Dec 1;80(11):2697-714.
- [40] Menell JS, Bussel JB. Antenatal management of the thrombocytopenias. Clin Perinatol. 1994 Sep;21(3):591-614.
- [41] Philip Samuels, M.D., James B. Bussel, M.D., Leonard E. Braitman, Ph.D., Anne Tomaski, M.T., Maurice L. Druzin, M.D., Michael T. Mennuti, M.D., and Douglas B. Cines, Estimation of the Risk of Thrombocytopenia in the Offspring of Pregnant Women with Presumed Immune Thrombocytopenic Purpura. M.D. N Engl J Med 1990; 323:229-235 July 26, 1990.

- [42] Dr. Rivka Sharon*, TATARSKY I. Low fetal morbidity in pregnancy associated with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura . American Journal of Hematology, Volume 46, Issue 2, pages 87-90, June 1994.
- [43] Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. Br J Haematol. 1993 Jul;84(3):457-63.
- [44] Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. Obstet Gynecol. 1991 Oct;78(4):578-83.
- [45] George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996 Jul 1;88(1):3-40.
- [46] P Noris, S Simsek, LG de Bruijne-Admiraal, L Porcelijn, E Huiskes, GJ van der Vlist, EF van Leeuwen, CE van der Schoot, and AE von dem Borne: Max(a), a new low-frequency platelet-specific antigen localized on glycoprotein IIb, is associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia: the american society of hematology: 1995.
- [47] Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Obstet Gynecol. 1990 Oct;163(4 Pt 1):1147-50.
- [48] Mazzucconi MG, Petrelli V, Gandolfo GM, Carapella E, Chistolini A, Puorger CC, De Sanctis V, Paesano R, Pachi A. Autoimmunity. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy: maternal risk factors predictive of neonatal thrombocytopenia. 1993;16(3):209-14.
- [49] Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of non immune thrombocytopenia in neonates. Semin Perinatol 2009, 33(1):43-51.
- [50] LETSKY E: Maladies hématologiques, Médecine de la femme enceinte, Paris, Ed Flammarion, 1990, 272-322.

- [51] Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. Clin Perinatol 1984,11 :359-81.
- [52] Zipursky A, Jaber HM. The haematology of bacterial infection in newborn infants. Clin Haematol 1978, 7: 175-193.
- [53] Maury B, Lachassinne E, Eclache V, Aurousseau M et coll. Diagnostic d'une thrombopénie néonatale. Médecine thérapeutique/Pédiatrie 2002,5(1): 59-64 .
- [54] Niederer AJ, Loeffler AM. Fever, thrombocytopenia and splenomegaly in neonate. Ped Inf Dis 1999, 18 : 78-81.
- [55] Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. Transfus Med 2002, 12: 35-41.
- [56] Jones CW. Platelet disorders. Saunders 2004, 4:181-190.
- [57] Dreyfus M, Magury JF, Bridey F. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with purified protein C concentrate. N Engl J Med 1991, 325: 1565-1568.
- [58] Burrows RF and al. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1990, 76 : 234-8.
- [59] Bedu A, Mattioli C, Aujard Y. Thrombopénie associée à un retard de croissance intrautérin. Flammarion 1998. Paris : 201-11.
- [60] KAPLAN C ET GENETET B : Incompatibilités sanguines foeto-maternelles ; Editions techniques. EMC (Paris-France), Pédiatrie, 4002 R25, 1991, p10.
- [61] DAFFOS F. ; KAPLAN C. ; MOREL-KOPP M.C. ; FORESTIER F. ; DREYFUS M. ; TCHERNIA G. ; les thrombopénies foetales-neonatales d'origine immune : aspects actuels Pathologie et biologie. 1994 ; 42. NO8, 783-789.

- [62] Burrows R.F., Kehon J.G. 1990 Thrombocytopenia ai delà very a prospective survey of 6715 delivenes. Am J Obstet Gynecol, 162:731734.
- [63] Aster R.H. 1990. Gestational, thrombocytopenia a plea for conservative management. N Engl J Med, 323:264266.
- [64] N.A. Murray, New concepts in the etiology and management of neonatal thrombocytopenia, Semin Neonatol 4 (1999), 27– 40.
- [65] Bellucci S. 1989. Auto immune thrombocytopenia. Baillere's Clinical Haematology. Vol. 2:695718.
- [66] Bussel JB. Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. Semin Thromb Hemostasis 2001, 27: 245-252
- [67] Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1998;103:397-401.
- [68] Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2003;102: 4306-11.
- [69] HAIDI H.A., FIRLEY J., MELETTE J.Q., STRICK LAND D. : Perinatal diagnosis of cerebellar hemorrhage : medico-legal implications. -Am. J. Obstet. Gynecol. 1994 ; 170 : 1392-5.
- [70] Cines D., Dusak B., Tomaski A., Menutti M., Schreiber A.D. 1982. Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy. N Engl J Med, 306:826831.
- [71] Marie Dreyfus, Cecile Kaplan, Elizabeth Verdy, Nicole Schlegel, Isabelle Durand-Zaleski, Gil Tchernia, Frequency of Immune Thrombocytopenia in Newborns: A Prospective Study, 1997 by The American Society of Hematology

[72] Williamson LM, Hackett G, Rennie J et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998;92:2280-7.

[73] Shibata Y, Matsui K, Ohsaki E, Goto A, Koresawa M, Kigasawa H. Perinatal intracranial hemorrhage due to severe neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura (NAITP) associated with anti-Yukb (HPA-4a) antibodies. *Brain Dev.* 1995 Sep-Oct;17(5):352-5.

[74] Nay Win: Provision of Random-Donor Platelets (HPA-1a Positive) in Neonatal Allo-immune Thrombocytopenia Due to Anti HPA-1a Allo-antibodies. *Vox Sanguinis* .Volume 71, Issue 2, pages 130-131, August 1996.

[75] Norton A., Allen D.L and Murphy M.F. (2004). Platelet alloantigens and antibodies and their clinical significance. *Review Immuno Hematology*, 20: 89-101.

[76] VAN LOGHEM J.J, DORFMEIJER H. AND VAN DER ART M.: Serological and genetical studies on platelet antigen (ZW). *Vox. Sang.* 1959; 4: 161-169.

[77] KROLL H., KIEFEL V., SANTASO S. AND MULLER-ECKARDT C. : Sra, a private latelet antigen on glycoprotein IIIa associated with neonatal allo-immune thrombocytopenia- *Blood*, 1990 ; 76 : 2296-2302.

[78] M-C. Morel-Kopp ,B. Blanchard ,V. Kiefel , C. Joly , C. Mueller-Eckhardt , C. Kaplan: Anti-HPA-4b (anti-Yuk^a) neonatal alloimmune thrombocytopenia: first report in a Caucasian family. *Transfusion Medicine*. Volume 2, Issue 4, pages 273-276, December 1992

[79] S Lyman, RH Aster, GP Visentin, and PJ Newman: Polymorphism of human platelet membrane glycoprotein IIb associated with the Baka/Bakb alloantigen system *Blood* June 15, 1990 vol. 75 no. 12 2343-2348.

[80] JM Friedman and RH Aster : Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura and congenital porencephaly in two siblings associated with a "new" maternal antiplatelet antibody *Blood* June 1, 1985 vol. 65 no. 6 1412-1415

- [81] Shibata Y, Matsuda I, Miyaji T, Ichikawa Y :Yuka, a new platelet antigen involved in two cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.*1986; 50:177-80.
- [82] K Furihata, DJ Nugent, A Bissonette et al.: On the association of the platelet specific alloantigen, Pena, with glycoprotein IIIa. Evidence for heterogeneity of glycoprotein IIIa. *Journal of Clinical Investigation*, 80 (1987), pp. 1624-1630
- [83] Tanaka S, Ohnoki S, Shibata K, Okubo Y, Yamaguchi H et Shibfata. (1995). Genes frequencies of human platelet antigens on glycoprotein IIIa in Japanese. *Transfusion*, 36, 813-817.
- [84] Kiefel, V; Santoso, S; Katzmann, B; Mueller-Eckhardt, C. (1988). A new platelet specific alloantigen Br(a): report of 4 cases with neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang*, 54,101-106.
- [85] Mérieux Yves, Debost M, Bernard J, Raffiss A ,Meyer F, Rigal D. (1997). Human platelet antigen frequencies of platelet donors in the French population determined by polymerase chain reaction with Sequence specific primers. *Path Biol*, 45: 697-700
- [86] Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Kroll H and Mueller-Eckhardt G. (1989a). HLA DRw6, a new immune response marker for immunization against the platelet alloantigen Br^a. *Vox Sang*, 57: 90-91
- [87] Juji T, Saji H, Satake M, Tokunaga K. (1999). Typing for human platelet allo antigens. *Rev Immunogenet*, 1: 239-54.
- [88] Juji T., Watanable Y., Ishikawa Y., Fuujiwara K., Tonami H., Tanaka H., Satake M., Akaza T., Tadokoro K., Kodera Y., Sasazuki., Morishima Y., Takaku F. (1999). Human platelet alloantigen (HPA)-5a/b mismatch decreases disease-free survival in unrelated bone marrow transplantation. *Tissue Antigens*. 54: 229-234
- [89] Santoso S, Kiefel Volker, Richter Ina G, Ulrich J. H. Sachs, Abdul Rahman, Bettina Carl, and Harmut Kroll. (2002). A functional platelet fibrinogen receptor with a deletion in the cysteine-rich repeat region of the $\alpha 3$ integrin: the Oe^a alloantigen in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*, 99: 1205-1214.

- [90] Kuijpers, R. W. A. M.; Simsek, S.; Faber, N. M.; Goldschmeding, R.; vanWermerkerken, R. K. V.; von dem Borne, A. E. G. K. (1993). Single point mutation in human glycoprotein IIIa is associated with a new platelet-specific alloantigen (Mo) involved in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*, 81: 70-76.
- [91] Kekomäki S., Jouhikainen T., Ollikainen J., Westman P., Laes M.A. (1993). New platelet alloantigen, Tu^a, on glycoprotein IIIa families. *Br.J. Hematol.* 83(2): 306-310.
- [92] Wang, R., McFarland, J.G., Kekomäki, R. & Newman, P.J. (1993). Amino acid 489 is encoded by mutational hot spot on the integrin chain: the Ca/Tu human platelet alloantigen system. *Blood*, 82, 3386-3391.
- [93] KAPLAN C, PATEREAU C, Reznikoff Etievant MF et al. Antenatal PLA1 typing and detection of GP IIb-IIIa complex. *Br J Haematol* 1985; 60: 586-588.
- [94] Daffos F, Forestier F, Muller JY et al. Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 299-302.
- [95] Gruel Y, Biozard B, Daffos F et al. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood*. 1986; 68: 488-492.
- [96] Waters AH, Murphy M, Hambley H, Nicolaidis K: Management of alloimmune thrombocytopenia in the fetus and neonate in: Nance S, ed. *Clinical and basic science Aspects of immunohematology*. Arlington VA.: American Association of Blood Banks 1991: 155-177.
- [97] Kaplan C. Platelet alloimmunity: The fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 2002, 83: 289-291
- [98] Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H et al. HPA-5b (Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia- clinical and immunological analysis of 39 cases. *Br J Haematol.* 1991; 78 : 425-429.

- [99] Shulman NR, Aster RH, Leitner A, Hiller MC, Bethesda MD. A new syndrom of post-transfusion immunologic purpura. *J Clin Invest* 1960 ; 39 : 1028-9.
- [100] Mueller-Eckhardt C, Kroll H, Kieffel V, et al. Post-transfusion purpura. In : Kaplan-Gouet C, Schlegel N, Salmon C, McGregor J, eds. *Platelet imunology : clinical and fundamental aspects*. Paris : INSERM/John Libbey, 1991 : 249-55.
- [101] Kaplan C, Daffos F, Forestier F and al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990, 1: 979-82.
- [102] Edstrom CS, Christensen RD, Andrew M. Developmental aspects of blood hemostasis and disorders of coagulation and fibrinolysis in the neonatal period. Saunders 2000: 239-271.
- [103] Jones CW. Platelet disorders. Saunders 2004, 4:181-190.
- [104] Ram SP. Kasabach-Merritt syndrome and Down syndrome. *J R Soc Med* 1997, 90:159-160.
- [105] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:18-24.
- [106] Brochstein JA, Gillio AP, Ruggiero M. Marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical or haploidentical donors for correction of Wiskott Aldrich syndrome. *JPediatr* 1991, 119: 907-913.
- [107] Faivre L, Guardiola P, Lewis C et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood* 2000;96:4064-70.
- [108] Landmann E, Bluettters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in a neonate with pancytopenia. *J Pediatr* 2004;145:125-7.
- [109] Hall JG. Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. *J Med Genet* 1987;24:79-83

- [110] Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii: A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10:51–64.
- [111] Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnani D et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott- Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995;9:414–7.
- [112] Lutskiy MI, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. Genotype proteotype linkage in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Immunol* 2005;175:1329–36.
- [113] Ochs H. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Semin Hematol* 1998;35:332–45.
- [114] Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana- Calvo M, Le Deist F et al. Autoimmunity in Wiskott- Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111. 5 Pt 1.
- [115] Noris P, Spedini P, Belletti S et al. Thrombocytopenia, giant platelets, and leukocyte inclusion bodies (May- Hegglin anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Med* 1998;104:355–60.
- [116] Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998;91:4397–418.
- [117] Fujimori K, Ohto H, Honda S, Sato A. Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage due to maternal Bernard- Soulier syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94:817–9.
- [118] Burlina AB, Bonafe L, Zacchello F. Clinical and biochemical approach to the neonate with a suspected inborn error of amino acid and organic acid metabolism. *Semin Perinatol* 1999;23:162–73.
- [119] Gilbert-Barness E, Barness LA. Isovaleric acidemia with promyelocytic myeloproliferative syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:286–91.

- [120] Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood* 1994;84:1851–6.
- [121] J.L. CHBERNAUD, TLACAZE, V.ZUPA, C. BOITHIAS, E. GROSS, M. DEHAN: Transfusion plaquettaires en néonatalogie ; service de réanimation néonatale ; Hopital Antoine-Béclère. Clamart.1995.
- [122] M.C. Sola, A. Del Vecchio and L.M. Rimsza, Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit, *Clin Perinatol* 27(2000),655–679.
- [123] Abdelkarim Belefkih : Thrombopénies néonatales ; Thèse n°129 ; faculté de médecine Rabat ; 2008.
- [124] Mohammad Al Ghamdi, Khalid Al Umran and Waleed Albuali :A practical approach to assessment of neonatal thrombocytopenia in NICU Division of Neonatology, Department of Pediatrics, King Faisal University, AL-Khobar, Saudi Arabia *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 1 (2008) 175–180.
- [125] M.E. Beiner, M.J. Simchen, E. Sivan, A. Chetrit, J. Kuint and E. Schiff, Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants, *Am J Perinatol* 20 (2003), 49–54.
- [126] I.A. Roberts and N.A. Murray, Thrombocytopenia in the newborn, *Curr Opin Pediatr* 15 (2003), 17–23.
- [127]. Murray NA, I.A Roberts, management of thrombocytopenia in neonate, *Br J Haematol* 105 (1999), 864–870.
- [128] Bussel JB, Druzin ML, Cines DB, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet* 1991 ; 337 : 251
- [129] CHIBANI. M, MABROUK, H, M'SADEK. F, BASLY. M, DOAGI. M, MESSAOUDI L, BAHRI. M, RACHDI. R : Purpura thrombocytopéniques idiopathiques et grossesse. *Expansions scientifique française* 1996.

- [130] Kroll H., Giers G., Bald R. et al. 1993. Intravenous IgG during pregnancy for fetal alloimmune (ZWa) thrombocytopenic purpura? Meeting of Subcommittee on Platelet Immunology, 41st July 1993, New York (unpublished).
- [131] Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 149-55.
- [132] Pachi A., Caparella E., Mazzuconi et al. 1992. Autoimmune thrombocytopenic purpura: maternal and fetal disease. *Early Human Development*, 29:143-147.
- [133] Berchtold P., Mc Millan R. 1989 Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *blood*, 74:2309-2317.
- [134] Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000 ; 37 : 275-89.
- [135] Bussel J.B. 1986. Intravenous immunoglobulin therapy for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Progress in hemostasis and thrombosis*, 103-126.
- [136] Morgenstern GR, Measday B, Hegde UM Autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: new approach to management. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Aug 27;287(6392):584.
- [137] Lunch L., Bussel J.B., Chitkara U., Berkowitz R.L. 1992. Antenatal Treatment of Alloimmune Thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*, 80:677-1
- [138] A Lienhardt, J boulesteix, D Ronayette : Traitement d'une thrombopénie néonatale : service de pédiatrie II France 1996.
- [139] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. août 2002.

- [140] Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 2000;136(2):220–4.
- [141] Ministère de la santé. Arrêté du 3/12/91 relatif à l'utilisation du plasma frais congelé. *Journal officiel* 1991 ; 12 décembre : 16217.
- [142] Van de Bor M, Briet E, Van Bel F, Ruys JH. Hemostasis and periventricular-intraventricular hemorrhage of the newborn. *Am J Dis Child* 1986;140:1131–1134.
- [143] Amato M, Fauchere JC, Hermann Jr. U. Coagulation abnormalities in low birth weight infants with peri-intraventricular hemorrhage. *Neuropediatrics* 1988;19(3):154–7.
- [144] Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. août 2002.
- [145] Transfusions de plaquettes: produits, indications. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. août 2002.
- [146] Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol* 1997;15(1):35–61 (37).
- [147] Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:365–90.
- [148] Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337(1):22–6.
- [149] Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Inter-NICU variation in rates and management of thrombocytopenia among very low birth-weight infants. *J Perinatol* 2003;23:312–6.

[150] Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123:285–91.

[151] Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433–53.

[152] Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, et al. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child* 1991;145:787–96.

[153] M. Sola-Visner et al. Neonatal thrombocytopenia : what we do and don't know *Early Human Development* (2008) 84, 499–506.

[154] Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2004;44:1220–5.

[155] Allen DL, Samol J, Benjamin S, Verjee S, Tusold A, Murphy MF. Survey of the use and clinical effectiveness of HPA-1a/5b negative platelet concentrates in proven or suspected platelet alloimmunization. *Transfus Med* 2004;14:409–17.

[156] Bussel JB, Mukherjee R, Stone AJ. A pilot study of rhIL-11 treatment of refractory ITP. *Am J Hematol* 2001;66:172–7.

[157] Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:628–38.

[158] Watts TL, Murray NA, Roberts IAG. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr Res* 1999;46:28–32.

[159] Albert TSE, Meng G, Simms P, et al. Thrombopoietin in the thrombocytopenic term and preterm newborn. *Pediatrics* 2000;105:1286–91.

[160] Murray NA, Watts TL, Roberts IAG. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res* 1998;43:148-51.

[161] Murray NA, Roberts I: Neonatal thrombocytopenia; causes and management. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2003; 88.

ANNEXE

Annexe n°1 : Fiche d'exploitation.

N°d'entrée/ Année

Date d'entrée

Données épidémiologiques : âge, sexe, poids, Niveau socio-économique

Motif d'hospitalisation

Age maternel

Gestation et Parité

ATCD maternels

ATCD familiaux (cas similaire dans la famille, consanguinité des parents)

Déroulement de la grossesse :

Grossesse suivie ou non

Sérologies

Leucorrhées fétides

Infection urinaire

Traitement ou médicament reçus au cours de la grossesse

Déroulement de l'accouchement :

Corticothérapie

Rupture prématuré de la poche des eaux

Couleur du liquide amniotique

Nature de la présentation et mode d'accouchement

Notion de souffrance fœtale aigue

Examen clinique :

Examen général

Examen cutaneo-muqueux

Examen neurologique

Examen abdominal

Examen cardio-vasculaire

Examens paracliniques :

Groupage sanguin-rhésus

NFS-plaquettes

Coombs direct

CRP

Hémoculture, prélèvement et germes isolés

Radio thoraco-abdominale

Echographie transfontanellaire : ETF

Echographie abdominale

TDM cérébrale

Autres examens

Complications

Traitement :

Oxygénothérapie

Antibiotiques

Transfusion

Remplissage

Vitamine K

Autres

Evolution : Bonne, Séquelles, Décès.