



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



ANNEE : 2018

THESE N° : 363/2018

**PURPURA THROMBOPENIQUE
IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT :
A PROPOS DE 57 CAS
THÈSE**

Présentée est soutenue publiquement le :

PAR

Monsieur Mohamed HAFDAOUI

Né le 18 Décembre 1993 à Casablanca

Pour L'obtention du diplôme de

Docteur En Médecine

Mot clés : PTI, Enfant, Corticoïdes, Immunoglobulines, Anti CD-20, Thrombopoïétine.

Membres du jury :

Mme BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

PRESIDENTE

Professeur de Pédiatrie

M. EL KHORASSANI Mohamed

RAPPORTEUR

Professeur de Pédiatrie

M. ETTAIR Said

Professeur de Pédiatrie

Mme HESSISSEN Laila

Professeur de Pédiatrie

M. ABILKASSEM Rachid

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بسم الله الرحمن الرحيم

" وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ ^ط قُلِ الرُّوحُ

مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ

إِلَّا قَلِيلًا "

صدق الله العظيم

سورة الإسراء الآية ﴿٨٥﴾

*I*l y a 16 ans de cela, un père montait les escaliers de l'Hôpital des Enfants de Rabat, un mouchoir rempli de sang dans une main, le bras de son fils alors âgé de 9 ans dans l'autre. Son enfant avait saigné toute la matinée après s'être fait extraire ses deux incisives supérieures. Ce même matin, un médecin les accueillit en urgence pour l'examiner. Quelques jours plus tard, après avoir minutieusement recherché l'étiologie de cette hémorragie, il déclara au père que son fils était atteint du Purpura Thrombopénique Immunologique.

Ce médecin n'était autre que le Professeur El KHORASSANI, le rapporteur de la présente thèse. Ce père n'était autre que le mien. Et j'étais cet enfant.

Au-delà de l'intérêt purement scientifique et académique que représente cette thèse, elle renferme donc un caractère particulièrement personnel pour moi car elle m'a permis de beaucoup apprendre sur ma condition.

Je ne peux donc avoir plus l'honneur de vous présenter notre humble travail sur le Purpura Thrombopénique Immunologique.



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969	: Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC:
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. IKEN Ali

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOULE Yamina

Pr. MABROUK Hfid*

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RACHID Khalid *

Pr. RAISS Mohamed

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pr. RHOU Hakima

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. AZIZ Noureddine*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Chirurgie Générale

Rhumatologie

Ophthalmologie

Radiologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Pr. EL HAMZAOUY Sakina *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *

Microbiologie
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaïb*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. MEHSSANI Jamal *

Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine Interne

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Cardiologie

* Enseignants Militaires

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENNANA Ahmed*

Pr.BENSCHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr.BOUTARBOUCH Mahjoub

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.EL FATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLouFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SABRY Mohamed*
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI ElArbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

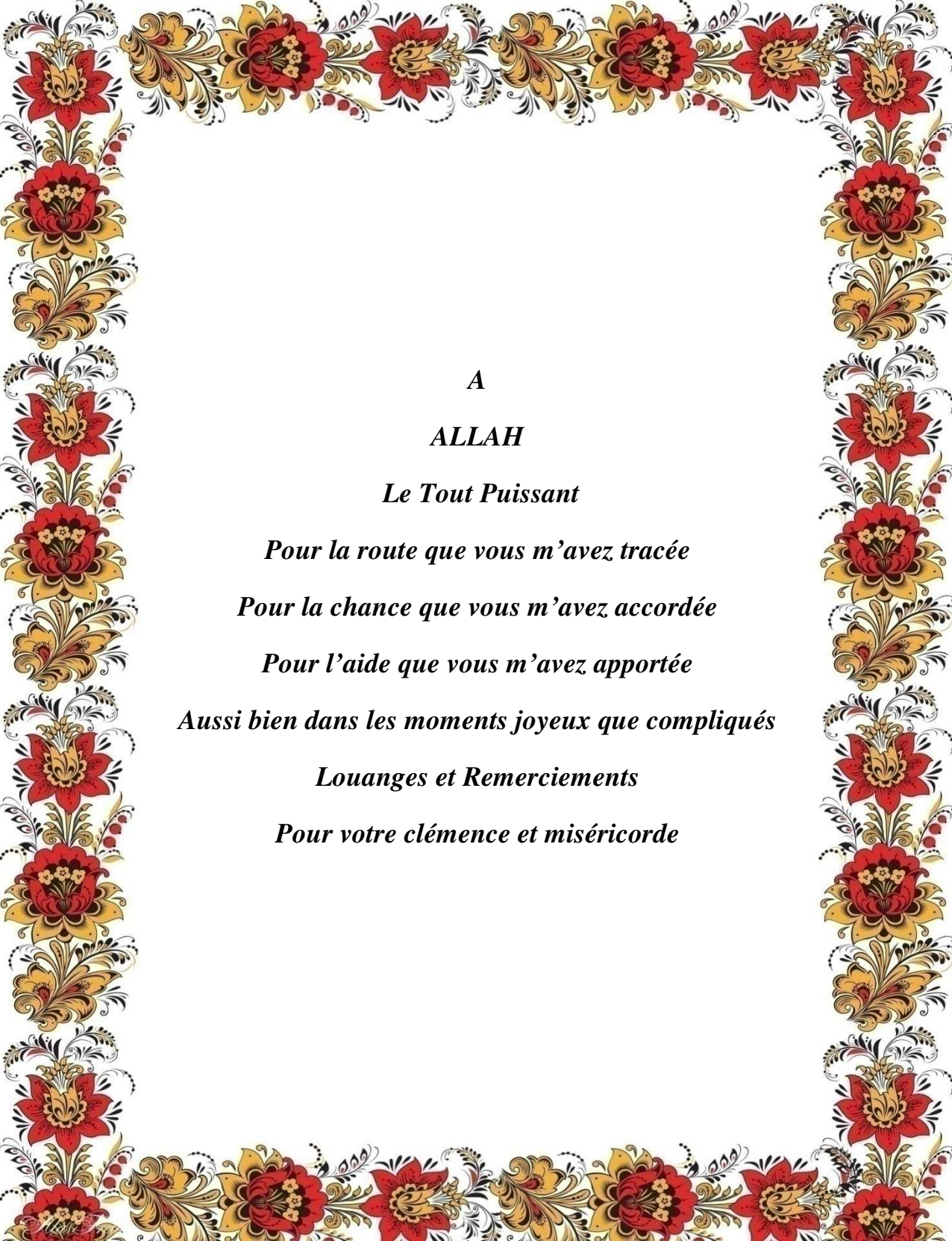
PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



DEDICACES



A

ALLAH

Le Tout Puissant

Pour la route que vous m'avez tracée

Pour la chance que vous m'avez accordée

Pour l'aide que vous m'avez apportée

Aussi bien dans les moments joyeux que compliqués

Louanges et Remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A

Mon cher père

HAFDAOUI Ahmed

Pour m'avoir conseillé de suivre cette voie

Pour avoir toujours été un modèle pour moi

Pour m'avoir soutenu et aidé à chaque fois

Pour avoir toujours fait passer ses enfants avant soi

J'espère te remplir de fierté

En ayant accompli ton rêve de voir un de tes enfants Médecin

Que DIEU t'accorde encore de longues années de vie

Pleines de santé, de bonheur et de bonnes actions



A

Ma chère mère

BARANDI Naïma

Un mental d'acier et une âme en or

Ton soutien inconditionnel et ton affection attentionnée

M'ont donné la force de surmonter les pires obstacles

Et la joie de partager avec toi mes meilleurs moments

Que DIEU puisse m'accorder la chance

de te rendre la pareille demain

Mais cela est bien impossible à réaliser

Car ce n'est pas juste mon avenir que tu portes entre tes mains

C'est tout le paradis qui gît sous tes pieds



A

HAFDAOUI Hind

Ma très chère sœur

Loin des yeux mais proche du cœur

Pour tout nos pleurs et nos rires

Pour ton soutien quand se multipliaient les soupirs

Je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur

Et qu'à l'avenir nous passions plus de temps ensemble



A

Mes feus mes chers grands-parents paternels

Mohamed et Hnia

Pour toute l'affection que vous m'avez donnée

quand j'étais enfant

Et votre bénédiction qui m'accompagne toujours

à chacun de mes pas

Même si de longues années sont passées

depuis que vous nous avez quittés

Votre sagesse et votre bonté résonnent à tout jamais dans nos cœurs

Que Dieu vous ouvre les portes de son paradis

Comme vous m'avez chéri quand j'étais petit



A

Toute la famille HAFDAOUI et BARANDI

Mes oncles et leur femme, mes tantes et leur mari

Mes cousins et leur petite famille

Pour tout l'amour et l'affection que vous me portez

Je vous remercie et vous souhaite tout le bonheur du monde

A

Feue ma grand-mère maternelle Houria

Qui nous a malheureusement quittés l'année dernière

Qui voulait plus que tout me voir Médecin

avant de rejoindre le Tout-Puissant

Dans l'espoir qu'elle me regarde depuis le ciel

Que son âme repose en paix



A

Tous mes amis

Ceux de Médecine et ceux d'ailleurs

Ceux d'aujourd'hui et ceux d'hier

Pour avoir fait de mes jours à la faculté

Les plus beaux jours de ma vie

A

Monsieur Kamal et sa femme

Pour leur incroyable et impérissable soutien

Et l'espoir de voir en moi un bon Médecin

A

Tous ceux qui, sans avoir aucun lien avec moi

M'ont soutenu dans ce long parcours

Ou m'ont tout simplement souhaité bonne chance

ne serait-ce qu'une fois

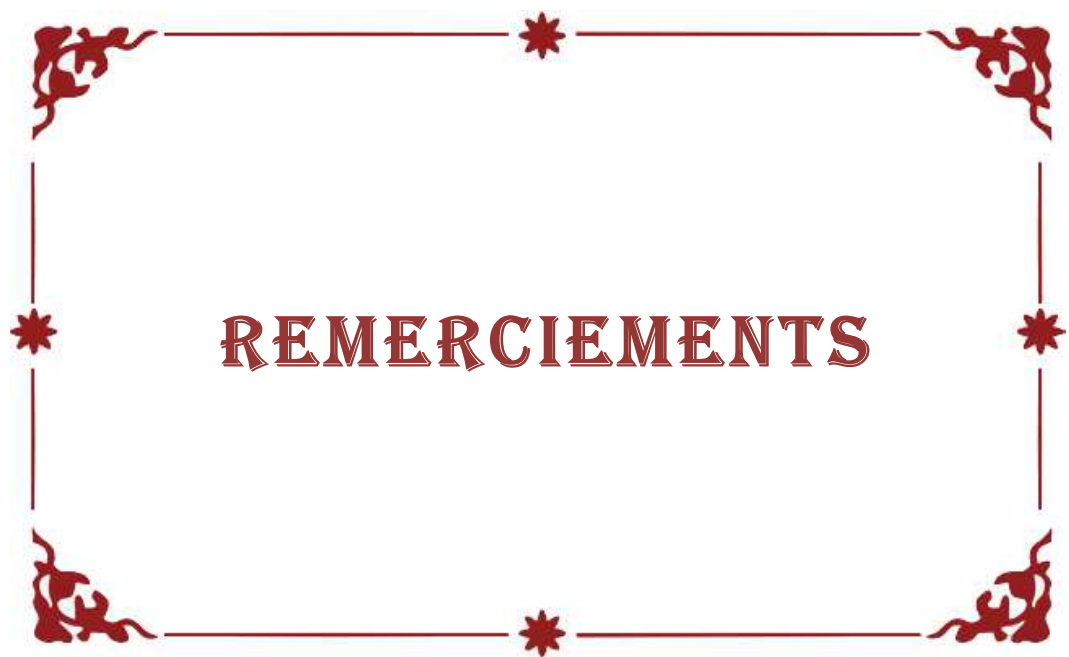


*Pour finir en beauté
Et dans tous les sens du terme*

A

Mlle MEZIANE Lamyae

*Qui m'a accompagné dans cette longue épopée
depuis le premier mois
Qui m'a aidé, soutenu et motivé inlassablement
Aujourd'hui j'aimerais partager ma réussite avec toi
Pour tous les chapitres que tu m'as appris
quand je ne pouvais plus lire un mot
Pour tous les résumés écrits de ta main
quand je ne pouvais plus rajouter une lettre
Pour ton soutien dans mes moments les plus sombres
De belles années sont derrière nous
Et de meilleures sont encore à venir*





A

Notre Maître, Président du jury

Madame le Professeur

BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter

la présidence de notre jury de thèse.

En plus d'être une figure maternelle pour tous vos étudiants

Votre compétence, vos connaissances et vos qualités humaines

Font de vous un modèle et un exemple à suivre

pour tout prochain Médecin.

Veuillez accepter, cher Maître,

l'assurance de notre profond respect.



A

Notre Maître, Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur

EL KHORASSANI Mohamed

Professeur de Pédiatrie

Pour avoir d'abord été le premier Médecin dont je me souviens

Pour m'avoir soigné quand j'étais petit

Pour m'avoir appris une fois grand

Vous avez mon éternelle gratitude pour avoir accepté

De m'encadrer et de m'aider lors de ce travail

Veuillez trouver ici, cher Maître,

l'expression de ma respectueuse considération



A

Nos Maîtres et Juges de thèse

Monsieur le professeur ETTAIR Said

Madame le professeur HESSISSEN Laila

Monsieur le professeur ABILKASSEM Rachid

Nous ne pouvions espérer un plus grand privilège

Que de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Veuillez accepter mon respect, mon admiration et remerciements

Envers votre compétence et votre qualité d'enseignement

LISTE DES FIGURES

Figure 1: L'hématopoïèse	13
Figure 2 :La mégacaryocytopoïèse et différents précurseurs des plaquettes	15
Figure 3: Schéma résumant la mégacaryocytopoïèse	15
Figure 4: Sites de production de la thrombopoïétine	18
Figure 5: Régulation de la mégaryocytopoïèse par thrombopoïétine.....	19
Figure 6: Frottis sanguin	22
Figure 8: Microscope électronique	23
Figure 7: Contraste de phase	23
Figure 9: Représentation schématique d'une plaquette sanguine	24
Figure 10: Systèmes membranaires plaquettaires	26
Figure 11: Plaquettes activées avec émission de pseudopodes.....	31
Figure 12: Rôle de la plaquette lors de l'hémostase primaire	32
Figure 13: Schéma d'un complexe immunitaire formé entre des antigènes et des anticorps ..	34
Figure 14: Localisation des systèmes HPA au niveau des glycoprotéines	37
Figure 15: Frottis sanguin montrant les éléments figurés du sang	40
Figure 16: Méthode d'Ivy Incision	42
Figure 17: Rôle de l'immunité humorale dans le PTI	50
Figure 18: La balance Th1 et Th2 et les conséquences de son déséquilibre	51
Figure 19: Schéma bilan montrant les différents mécanismes et acteurs	54
Figure 20: Pétéchies	60
Figure 21: Vibices	60
Figure 22: Ecchymoses à différents stades d'évolution	61
Figure 23: Hémorragie rétinienne au fond d'œil	61
Figure 24: Bulle hémorragique buccale	62
Figure 25: Epistaxis	62
Figure 26: Arbre thérapeutique décisionnel à l'issue du score hémorragique	64
Figure 27: Conduite diagnostique paraclinique devant une thrombopénie	72
Figure 28: Les formes de PTI et son évolution	73
Figure 29: Mécanisme et lieu d'action des agonistes de la TPO	99
Figure 30: Sièges d'action des différents moyens thérapeutiques du PTI	101
Figure 31: Stratégie de traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) en fonction du score hémorragique	103
Figure 32: Schéma thérapeutique du PTI	105
Figure 33: Graphe montrant la répartition des cas selon leur année d'admission...	116

<i>Figure 34: Camembert montrant la répartition proportionnelle des cas selon le sexe..</i>	<i>117</i>
<i>Figure 35: Répartition des cas selon l'âge d'admission.....</i>	<i>117</i>
<i>Figure 36: Répartition des cas selon l'âge d'apparition des symptômes</i>	<i>118</i>
<i>Figure 37: Répartition en pourcentage des cas selon l'âge d'apparition des symptômes</i>	<i>119</i>
<i>Figure 38: Carte du Maroc représentant la répartition géographique des cas étudiés.</i>	<i>120</i>
<i>Figure 39: Répartition des cas selon le type de couverture sociale.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 40: Répartition des patients selon leur état général.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 41: Répartition des cas selon leur taux initial de plaquettes sanguines.....</i>	<i>127</i>
<i>Figure 42: Fréquence de prise des différentes thérapeutiques</i>	<i>131</i>
<i>Figure 43: Répartition des cas selon la réponse immédiate à la corticothérapie orale à forte dose.....</i>	<i>134</i>
<i>Figure 44: Répartition des 29 dossiers exploitables selon leur réponse à la corticothérapie au long cours.....</i>	<i>135</i>
<i>Figure 45: Répartition des cas selon la répartition immédiate aux IgIV.....</i>	<i>137</i>
<i>Figure 46: Indications au traitement du PTI selon les recommandations du PNDIS</i>	<i>147</i>
<i>Figure 47: Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'enfant</i>	<i>149</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Evolution morphologique de la lignée mégacaryocytaire	17
Tableau 2: Principales protéines de la membrane plaquettaire et leur ligand	27
Tableau 3: Systèmes HPA, leur glycoprotéine et leurs antigènes	36
Tableau 4: Age de diagnostic du PTI et fréquence selon le sexe	55
Tableau 5: Mode de début du PTI dans différentes séries marocaines.....	56
Tableau 6: Taux de patients atteints de PTI avec antécédents infectieux	57
Tableau 7: Principaux médicaments incriminés dans le PTI.....	58
Tableau 8: Score hémorragique de Buchanan	63
Tableau 9: Interprétation des résultats du MAIPA	69
Tableau 10: Principales thrombopathies constitutionnelles	78
Tableau 11: Principaux purpuras vasculaires inflammatoires et non inflammatoires	79
Tableau 12: Arguments en faveur de l'origine probable d'une thrombopénie	80
Tableau 13: Principales thrombopénies constitutionnelles selon la taille des plaquettes	81
Tableau 14: Comparaison entre PTI et SAPL	85
Tableau 15: Objectifs du traitement du PTI selon sa phase d'évolution	88
Tableau 16: Effets indésirables observés dans l'essai contrôlé de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance d'Eltrombopag dans le PTI	100
Tableau 17: Répartition des cas selon leur année d'admission.....	116
Tableau 18: Répartition des cas selon l'âge d'apparition des symptômes	118
Tableau 19: Répartition des cas selon leur ville ou pays d'origine.....	119
Tableau 20: Signes cliniques relevés lors de l'interrogatoire et leur fréquence	124
Tableau 21 : Signes cliniques retrouvés dans le reste de l'examen clinique	126
Tableau 22: Répartition selon le taux initial de plaquettes.....	127
Tableau 23: Répartition des cas selon leur taux d'hémoglobine initial.....	128
Tableau 24: Répartition des cas selon leur taux de leucocytes initial	128
Tableau 25 : Sérologies effectuées et résultats obtenus	129
Tableau 26: Répartition des cas selon leur évolution	132
Tableau 27: Répartition des cas ayant eu une persistance de la thrombopénie selon la présence ou pas de syndrome hémorragique associée	132
Tableau 28: Répartition des cas selon le passage à la chronicité de leur PTI ou non...	133
Tableau 29: Répartition des cas selon la réponse à la corticothérapie durant les 15 premiers jours de traitement.....	134
Tableau 30: Evolution au long terme de la numération plaquettaire des 29 patients sous corticothérapie orale	136

<i>Tableau 31: Répartition des cas selon la réponse immédiate aux IgIV</i>	<i>137</i>
<i>Tableau 32: Détails concernant les deux patients ayant subi une splénectomie</i>	<i>138</i>
<i>Tableau 33: Comparaison du nombre de nouveaux cas de PTI par an</i>	<i>140</i>
<i>Tableau 34: Comparaison des données de l'interrogatoire entre notre étude et 8 séries marocaines</i>	<i>143</i>
<i>Tableau 35: Comparaison des données paracliniques entre notre étude et 8 séries marocaines</i>	<i>144</i>
<i>Tableau 36: Comparaison entre les traitements reçus dans notre série et celle de Khedraoui</i>	<i>145</i>
<i>Tableau 37: Comparaison entre l'évolution des patients de notre série et celle des patients d'autres séries marocaines</i>	<i>146</i>
<i>Tableau 38: Données recueillies à l'admission des patients I et II et les moyens thérapeutiques qui leur ont été administrés (avant et après admission).....</i>	<i>150</i>
<i>Tableau 39: Réponse des deux patients aux différents traitements proposés</i>	<i>152</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

*** * ***

- AAN** : Anticorps anti-nucléaires
- Ac** : Anticorps
- ACTH** : Adrénocorticotropique hormone ou hormone corticotrope.
- ADCC** : *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*
- ADP** : Adénopathie
- AHG** : Anti-Human Globulin
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AND** : Acide désoxyribonucléique
- APL** : Antiphospholipide
- ARTPO** : Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine
- ATCD** : Antécédent
- Auto-Ac** : Auto-anticorps
- BAFF** : *B-cell Activator Factor of the TNF family*
- BCR** : Récepteur pour le lymphocyte B
- BFU-MK** : Burst forming units – megakaryocytic
- CFU-GEMM** : *Colony Forming Unit* – Granulocytaire, Erythroblastique, Mégacaryocytaire, Monocytaire
- CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée
- CMV** : Cytomégalovirus
- CPA** : Cellules présentatrices d'antigène
- CRP** : Protéine C réactive
- CSH** : Cellule Souche Hématopoïétique
- CX3CR1** : *Chemokine (C-X3-C motif) receptor 1*
- DICV** : Déficit immunitaire commun variable
- EBV** : Epstein Barr Virus
- EDTA** : Ethylène diamine tétra-acétique
- ELISA** : Test immuno-enzymatique

FcγR : *Fc-gamma receptors*

FO : Fond d'œil

G6PD : Glucose 6 phosphate déshydrogénase

GB : Globule blanc

GM-CSF : *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*

GP : Glycoprotéine

GR : Globules rouges

Hb : Hémoglobine

HP : *Helicobacter Pylori*

HSMG: Hépato-splénomégalie

HTA : Hypertension artérielle

HTP : Hypertension portale

HVB : Hépatite virale B

HVC : Hépatite virale C

IFN-γ : Interféron gamma

IG : Immunoglobuline

IG IV : Immunoglobuline Intra veineuse

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par resonance magnétique

ITAM : *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs*

ITIM : *Immunoreceptor Tyrosine-based Inactivation Motifs*

IVD : Intraveineuse Directe

IVL : Intraveineuse Lente

LED : Lupus érythémateux disséminée

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non-hogkinien

MACE : *Modified Antigen-Capture Elisa*

MAIPA : *Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens*

MEP : Progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire

MK	: Mégacaryocyte
MNI	: Mononucléose infectieuse
MPV	: Volume moyen plaquettaire
PAIg	: Immunoglobulines liées aux plaquettes
PIFT	: <i>Platelet Immunofluorescence Test</i>
PTAI	: Purpura Thrombopénique Auto-Immun
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
PTIC	: Purpura thrombopénique immunologique chronique
PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
ROR	: Rubéole Oreillon Rougeole
RTX	: Rituximab
SAPL	: Syndrome des anticorps anti-phospholipides
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique.
SAP	: Syndrome des anti-phospholipides
SCF	: Stem cell factor
Sd	: Syndrome
SHIP	: Society of Pediatric Hematology and Immunology
SHU	: syndrome hémolytique et urémique
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SLP	: Syndromes lymphoprolifératifs.
SMG	: Splénomégalie.
Tab	: Tableau
TCA	: Temps de céphaline activée.
TDM	: Tomodensitométrie
TP	: Taux de prothrombine
TPO	: Thrombopoïétine
TS	: Temps de saignement
VHB	: Virus hépatite B.
VHC	: Virus hépatite C.
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine.

VS : Vitesse de sédimentation

vWF : Facteur von Willebrand

β2-GP : Béta 2 glycoprotéine.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE.....	6
LA PLAQUETTE SANGUINE	11
1. ORIGINE DES PLAQUETTES : LA MEGACARYOCYTOPOÏÈSE	12
1.1. Le compartiment des progéniteurs et prolifération	12
1.1.1. Le progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire (MEP)	13
1.1.2. Les progéniteurs spécialisés	14
1.2. L'endomitose : Une spécificité du Mégacaryocyte	14
1.3. Migration et fragmentation	15
1.4. Les différents stades morphologiques des mégacaryocytes.....	16
1.5. Régulation de la mégacaryocytopoïèse.....	18
1.5.1. Régulation positive	18
1.5.1.1. La thrombopoïétine	18
1.5.1.2. Autres facteurs de régulation positive.....	20
1.5.2. Régulation négative	20
2. CARACTERISTIQUES DES PLAQUETTES SANGUINES	21
2.1. Généralités.....	21
2.2. Morphologie des plaquettes	21
2.3. Structure et anatomie fonctionnelle des plaquettes.....	24
2.3.1. La membrane plaquettaire	24
2.3.1.1. Les lipides membranaires.....	24
2.3.1.2. Les systèmes membranaires intracellulaires	25
2.3.1.3. Les glycoprotéines de membrane.....	26
2.3.2. Le cytosquelette	28
2.3.3. Les granules	29
2.3.3.1. Les granules α	29
2.3.3.2. Les lysosomes	30
2.3.3.3. Les granules denses.....	30
2.3.3.4. Les microperoxysomes.....	30
3. FONCTION DES PLAQUETTES.....	30
3.1. Hémostase primaire.....	30

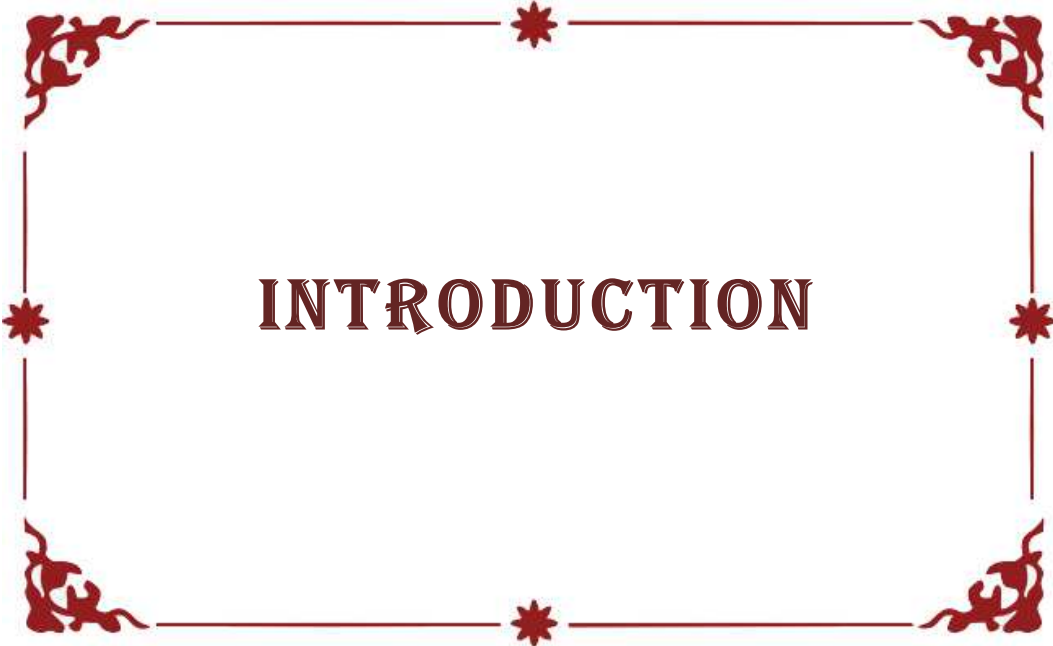
3.1.1. Adhésion et étalement.....	30
3.1.2. Activation et sécrétion	31
3.1.3. Agrégation plaquettaire	32
3.1.4. Activation de la coagulation	32
3.2. Autres fonctions	32
4. IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE : LES ANTIGENES	
PLAQUETTAIRES.....	33
4.1. Notions générales sur l'immunologie et l'immunohématologie.....	33
4.2. Le système HPA ou Human Platelet Antigen.....	35
5. Exploration plaquettaire.....	37
5.1. La numération plaquettaire	38
5.2. Le Volume Plaquettaire Moyen (VPM).....	39
5.3. Les plaquettes réticulées	39
5.4. Le frottis sanguin.....	39
5.5. Epreuves globales.....	41
5.5.1. Le temps de Saignement (TS)	41
5.5.2. Le Temps d'Occlusion Plaquettaire (TOP)	42
5.6. Test d'adhésion des plaquettes.....	43
5.7. Mesure de l'agrégation des plaquettes	44
5.8. Etude de la sécrétion plaquettaire	45
5.9. Etude des glycoprotéines de membrane.....	45
5.10. Etude du métabolisme plaquettaire	45
5.11. Test de l'activité coagulante des plaquettes (<i>ProCoagulant Activity</i>)	46
5.12. Immunologie plaquettaire et recherche d'anticorps antiplaquettaires	46
LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE.....	47
1. Physiopathologie	48
1.1. La destruction périphérique des plaquettes.....	48
1.1.1. Rôle de la réponse immunitaire humorale.....	49
1.1.2. Les lymphocytes T.....	50
1.1.3. Rôle des macrophages	52
1.1.4. Déclenchement de la réaction auto-immune	52
1.2. Défaut de production médullaire.....	53
1.3. Prédisposition génétique et système HLA	53
2. Epidémiologie.....	54

3. Etude clinique	55
3.1. Mode d'installation et circonstances de découverte	55
3.2. Interrogatoire.....	56
3.3. Examen clinique.....	58
4. Etude paraclinique	65
4.1. L'hémogramme	65
4.1.1. Taux de plaquettes (Numération plaquettaire)	65
4.1.2. Les autres lignées.....	66
4.2. Le frottis sanguin.....	66
4.3. Le bilan d'hémostase.....	67
4.4. Le myélogramme	67
4.5. La biopsie médullaire	68
4.6. Recherche d'anticorps anti-plaquettes	68
4.6.1. Tests immunologiques non spécifiques.....	68
4.6.2. Tests immunologiques spécifiques.....	69
4.7. Etude de la durée de vie des plaquettes et leur lieu de destruction.....	69
4.8. Electrophorèse des Protéines Sériques (EPS)	70
4.9. Sérologies virales et bilan hépatiques	70
4.10. Recherche d'autres anticorps	70
4.11. Dosage de la thrombopoïétine.....	70
4.12. Groupage sanguin.....	71
4.13. Autres examens en fonction du contexte	71
5. Evolution et pronostic	72
5.1. Evolution	72
5.2. Pronostic.....	73
6. Complications	74
7. Diagnostic différentiel	75
7.1. Les purpuras thrombopathiques (PTT)	76
7.1.1. La maladie de Bernard et Soulier	76
7.1.2. La thrombasthénie de Glanzmann	77
7.1.3. Autres thrombopathies.....	77
7.2. Les purpuras vasculaires	79
7.3. Les autres causes de thrombopénies	80
7.3.1. Les thrombopénies centrales.....	80
7.3.2. Les thrombopénies de consommation	82

7.3.3.Les thrombopénies de séquestration.....	83
7.3.4.Les autres causes de thrombopénies périphériques immunologiques	83
7.4. Les formes associées.....	84
7.4.1.PTI et Lupus	84
7.4.2.PTI et Syndrome des Antiphospholipides	84
7.4.3.PTI et Helicobacter Pylori	85
7.4.4.PTI et infections virales	86
8.Traitement.....	86
8.1. Principes et buts	86
8.2. Moyens thérapeutiques	88
8.2.1.Corticoïdes	88
8.2.2.Immunoglobulines Intraveineuses polyvalentes (Ig IV)	89
8.2.3.Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus (anti-D)	91
8.2.4.La splénectomie	91
8.2.5.Danazol	94
8.2.6.Dapsone	94
8.2.7.Les immunosuppresseurs.....	95
8.2.8.Les transfusions plaquettaires.....	95
8.2.9.Les nouvelles thérapeutiques prometteuses.....	96
8.2.9.1.Anticorps Anti-CD20	96
8.2.9.2.Les agonistes de la TPO	97
8.3. Stratégies, indications et protocoles thérapeutiques	102
8.3.1.L'abstention thérapeutique	102
8.3.2.Indications de traitement d'un PTI	102
8.3.3.Traitement de première ligne et en cas d'urgence.....	103
8.3.4.Traitement de seconde ligne ou de fond	104
8.3.5.Echec des traitements de seconde ligne et place des nouvelles thérapies	104
8.4.Suivi	105
ETUDE :.....	107
OBJECTIFS, MATERIEL.....	107
ET METHODE	107
1.Objectifs.....	108
2.Matériel et méthodes	108
2.1. Critères d'inclusion	108

2.2. Critères d'exclusion	108
2.3. Matériel	109
RESULTATS.....	115
1.Données épidémiologiques	116
1.1. Répartition selon l'année d'admission	116
1.2. Répartition selon le sexe	117
1.3. Répartition selon l'âge	117
1.4. Répartition selon l'origine géographique.....	119
1.5. Répartition selon le niveau socio-économique	121
1.6. Répartition selon le motif d'hospitalisation	122
1.7. Déroulement de la grossesse et de l'accouchement.....	122
1.8. Antécédents personnels.....	122
1.9. Antécédents familiaux.....	123
2. Histoire de la maladie.....	123
2.1. Mode de début.....	123
2.2. Symptomatologie clinique	124
3.Examen Clinique	124
3.1. Examen général.....	125
3.1.1.Etat général	125
3.1.2.Température corporelle.....	125
3.2. Examen cutanéomuqueux	125
3.3. Reste de l'examen	126
4.Données paracliniques.....	126
4.1. Numération Formule Sanguine	126
4.1.1.Taux de plaquettes initial.....	126
4.1.2.Taux d'hémoglobine.....	127
4.1.3.Le chiffre des leucocytes	128
4.2.Bilan d'hémostase : TP – TCA – Fibrinogène.....	128
4.3. Médullogramme	128
4.4. Autres examens hématologiques.....	129
4.4.1.Test de Coombs	129
4.4.2.VS et CRP	129
4.4.3.Sérologies	129
4.4.4.Autres.....	130

4.5. Explorations radiologiques	130
4.5.1. Radio thoracique.....	130
4.5.2. Echographie abdomino-pelvienne	130
4.5.3. TDM cérébrale.....	130
4.5.4. Autres explorations	130
5. Traitement.....	131
6. Evolution	132
6.1. Vue générale sur l'évolution des patients	132
6.2. Evolution selon les modalités thérapeutiques	133
6.2.1. Evolution sous corticothérapie	133
6.2.1.1 A court terme.....	133
6.2.1.2 A long terme.....	135
6.2.2. Evolution sous Immunoglobulines Intra-veineuses.....	137
6.2.3. Evolution après splénectomie	138
<i>DISCUSSION.....</i>	<i>139</i>
1. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE	140
2. LIMITES DE NOTRE ETUDE ET DIFFICULTES RENCONTREES.....	146
3. DISCUSSION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	147
<i>CONCLUSION.....</i>	<i>153</i>
<i>RESUMES.....</i>	<i>156</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE.....</i>	<i>160</i>



INTRODUCTION

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

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

Cette thrombopénie est due à la fixation d'auto-anticorps au niveau de glycoprotéines à la surface des plaquettes, puis la destruction périphérique de ces dernières par le système des phagocytes mononucléés au niveau splénique principalement, mais aussi au niveau du foie parfois voire de façon plus diffuse dans le corps. A cette destruction s'associe parfois selon certaines études une composante centrale selon laquelle une production médullaire inadaptée serait aussi existante, bien que l'on parle aussi dans la littérature de compensation médullaire de la thrombopénie par hyperproduction.

Le PTI peut apparaître chez une personne de façon complètement isolée, d'où l'utilisation du terme idiopathique, tout comme il peut être associé à d'autres maladies de système ou encore à un déficit immunitaire qu'il soit d'origine constitutionnelle (par exemple le Syndrome de Wiskott-Aldrich) ou acquise (SIDA, Immunosuppression post-allogreffe,...).

Bien que l'origine de l'apparition du PTI ne soit pas bien encore élucidée, certains facteurs ont été incriminés d'après de nombreuses études, dont on peut citer certains polymorphismes génétiques codant pour la réponse immunitaire ou encore certaines vaccinations ou infections virales qui présenteraient certaines similitudes antigéniques avec les plaquettes.

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

Concernant mon cas personnel, c'est à l'âge de 5 ans que j'ai fait la première NFS ayant montré une thrombopénie chiffrée à 80.000 plaquettes par mm^3 . Je ne fus cependant pas diagnostiqué du PTI à l'époque, bien que je présentais régulièrement un purpura cutanéomuqueux et des épistaxis. Ainsi, de l'âge de 5 ans à 9 ans, je n'étais sous aucun traitement ni suivi.

Cependant, en Mai 2002, j'ai présenté une gingivorragie massive après l'extraction de deux de mes incisives supérieures chez un dentiste. Le saignement dura plus de quatre heures. Je me suis donc immédiatement dirigé avec mon père vers l'Hôpital des Enfants de Rabat où le professeur EL KHORASSANI nous a reçus. Une NFS faite en urgence a montré un taux de plaquettes inférieur à 10.000 par mm^3 . J'ai donc été hospitalisé et transfusé de culots plaquettaires le soir même. Le lendemain, une NFS de contrôle a montré que les plaquettes transfusées étaient détruites et que la thrombopénie était toujours présente. Après un interrogatoire détaillé et un examen minutieux, le diagnostic de PTI a été évoqué. Je fus placé sous corticothérapie avec traitement adjuvant et j'effectuais une NFS de contrôle chaque semaine pendant près de 18 mois. Malheureusement, la réponse au traitement n'a jamais été complète, et bien que le chiffre de plaquettes ait augmenté, il ne s'était jamais normalisé et le taux maximum atteint sous corticothérapie était de 144.000 plaquettes par mm^3 .

C'est là que le professeur EL KHORASSANI, après avoir constaté l'échec de la corticothérapie au long cours et pris en considération ses effets secondaires particulièrement dangereux à cet âge (croissance, ostéopénie, diabète cortico-induit,...), nous proposa la splénectomie en nous expliquant les précautions qu'il fallait prendre, les éventuelles complications et la possibilité de ne pas avoir de réponse positive. Après mûre réflexion, nous avons décidé de ne pas la faire. Le professeur nous a expliqué alors que l'abstention thérapeutique était aussi une option, et que bien que je présentais une thrombopénie profonde, je pouvais avoir une vie tout à fait normale si je prenais mes précautions, même en termes d'activité physique.

A partir de 2004, je n'étais sous aucun traitement et sans suivi régulier. Cliniquement, je présentais toujours un purpura cutanéomuqueux et des épistaxis abondantes et régulières. Je

menais une vie normale et je pratiquais même beaucoup de sport, y compris de contact, sans problème.

En Septembre 2007 et Septembre 2008, j'avais eu deux double-fractures à l'avant-bras droit, au même endroit. La première fracture était ouverte mais sans saignement important. Dans les deux cas, je n'ai pas été opéré mais les fractures étaient réduites de façon orthopédique, après avoir avisé le traumatologue de ma condition.

En 2012, avec le stress des examens, je présentais pour la première fois de ma vie des bulles hémorragiques sur la face interne des joues, et une épistaxis bilatérale continue pendant 3 jours. Le Pr. EL KHORASSANI m'a vu en urgence devant ces signes de gravité. Mon taux de plaquettes était alors de 2.000 par mm^3 . Il m'a prescrit une corticothérapie à une posologie de 60 mg par jour de prednisone en attendant la perfusion d'IgIV. Ces dernières n'étaient pas disponibles. Après 4 jours de traitement, je montrais une amélioration clinique avec arrêt du syndrome hémorragique bien qu'une numération thrombocytaire de contrôle montra une thrombopénie chiffrée à 9.000 plaquettes par mm^3 . Suite à cela, j'arrêtai tout traitement.

2 ans après, je présentai des troubles digestifs à type de dyspepsie chronique principalement. Après quelques recherches sur le sujet, j'ai trouvé qu'il existerait un lien possible entre une infection à *Helicobacter Pylori* et la présence d'un PTI, l'éradication de la première pouvant entraîner la disparition du second. Devant cette bouffée d'espoir, je voulu faire une fibroscopie qu'on me refusa en premier lieu à cause de mon taux de plaquettes qui était de 5.000 par mm^3 à ce moment-là. Dans le but d'augmenter ce chiffre, je commençai alors tout seul une cure de corticothérapie à 60 mg de prednisone par jour, sans traitement adjuvant (potassium, vitamine D, ...) de plus. Alors que je commençais à présenter presque tous les effets secondaires de la corticothérapie (palpitations, fonte musculaire, troubles maniaques, appétit vorace, insomnie, prise de poids importante), aucune amélioration n'était visible au niveau du taux de plaquettes qui ne dépassa pas les 10.000 par mm^3 . Pour empirer les choses, j'effectuai un test respiratoire à l'urée et une sérologie à l'HP qui revinrent tous les deux négatifs. Piégé dans cette corticothérapie à forte dose et ayant réalisé que tout cela ne servit à rien, j'appelai encore une fois le professeur EL KHORASSANI à mon secours. Ce dernier, non sans me rappeler à quel point mon attitude était stupide vu que j'étais évidemment

corticorésistant, me donna le schéma de dégression de la corticothérapie. Arrivé à la dose de 10 mg par jour et devant le stress des examens, je plongeai dans une dépression qui dura deux mois et demi.

Depuis ce jour-là, je suis resté en abstention thérapeutique, et cliniquement bien portant. Grâce à ma foi en DIEU, ma volonté et le soutien de mes parents, ma famille et mes amis, je pus mener une vie tout à fait normale malgré que toutes les numérations que j'ai effectuées depuis ont toujours montré un seuil inférieur à 10.000 mm³.

J'ai pu, à travers mon propre cas, constaté que mon état clinique n'était pas toujours lié seulement au chiffre plaquettaire, mais aussi à mon humeur, à mon rythme de sommeil ou encore au stress physique et psychique, les bulles hémorragiques intra-buccales apparaissant principalement en période de surmenage ou d'examens.

Devant donc mon histoire de la maladie, j'essayais de comprendre les modalités d'évolution du PTI et les facteurs pouvant prédire une guérison par le traitement. J'ai retrouvé aussi dans mes recherches, que malgré les nombreuses études et essais effectués à propos du PTI, sa physiopathologie, ses manifestations cliniques parfois paradoxales entre une thrombopénie profonde et un patient cliniquement sain et la réponse irrégulière au traitement laissent de nombreux mystères dans sa compréhension et l'élaboration d'une stratégie thérapeutique unanime.

C'est donc à travers une étude rétrospective de 57 cas observés au Centre d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (CHOP) à l'Hôpital des Enfants de Rabat (HER) durant la période s'étendant de Janvier 2011 à Décembre 2016 associée à une revue approfondie de la littérature que nous allons essayer d'étudier les aspects cliniques de la maladie ainsi que son évolution selon les différents traitements proposés au CHOP durant la période citée, avant de comparer nos résultats avec les données retrouvées dans la littérature et de les discuter.



HISTORIQUE

L'origine du terme Purpura utilisé au jour d'aujourd'hui en médecine dérive du grec *porphyra*, désignant un mollusque marin à partir duquel l'on extrait un pigment rouge, d'où l'analogie entre les deux termes. L'observation de taches rouges au niveau de la peau chez des malades fébriles avec infection a été décrite pour la première fois en 1555 par l'italien Girolamo Fracastorius qui les baptisa déjà du terme *puncticulæ* ou *peticulæ*, ancêtre du mot Pétéchie. [1]

Deux ans plus tard, en 1557, le médecin portugais Amatus Lusitanus, de son vrai nom John Rod de Castelbranco, ajoute que ces lésions peuvent apparaître en dehors du cadre fébrile, qu'il appela alors *Morbus Pulicaris absque Febre*, le terme Morbus Pulicaris étant utilisé à cause de la ressemblance entre les taches purpuriques et des morsures de puces. [1, 2, 3]

Ce n'est qu'en 1658 qu'Ewgalemus effectue une description clinique détaillée du purpura en utilisant au passage le terme *scurvey*, en relation avec le scorbut. Durant cette même année, Lazare de la Rivière, alors médecin du Roi de France, formule l'hypothèse selon laquelle la « *Macula Puerpereas* », autrement dit le purpura, est due à un épaississement du sang veineux sortant des vaisseaux capillaires de la peau [1, 3].

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

L'année suivante, en 1735, l'allemand Paul Werlhof, poète, compositeur, linguiste et physicien, décrit la pathologie sous le nom de « *Morbus Maculosus Haemorrhagicus* », autrement dit le Purpura Hémorragique. Dans son livre « *De Variolis et Anthracibus* », il évoque le cas d'une fille de 16 ans présentant des hémorragies cutanéomuqueuses au décours d'une infection. A cette époque là, la notion même d'hémostase primaire et secondaire n'était pas encore élucidée et leur physiologie pas encore explorée. [1, 3, 4]

Dans la dissertation de Willian en 1801, le terme de « *Morbus Maculosus Werlhofii* » est utilisé en référence justement à Paul Werlhof, et jusqu'au jour d'aujourd'hui, le terme *Morbus Werlhof* est utilisé afin de désigner le Purpura Thrombopénique Immunologique, notamment en Allemagne où l'on parle de *Werlhof-Krankheit*, littéralement maladie de Werlhof. [3, 5]

Durant le 19^{ème} siècle, les publications se sont multipliées concernant la description du purpura et ses variétés, sans apporter de grandes nouveautés toutefois. Puis, en 1883, et 1887, Krauss et Denys ont respectivement observé et décrit la diminution du taux de plaquettes chez les malades atteints du Purpura Hémorragique puis leur augmentation avec l'arrêt de l'hémorragie. Hayem confirma cela en 1895 grâce à une détermination plus précise du taux de plaquettes. [3]

En 1899, un professeur de pédiatrie à Berlin nommé Hénoc'h énonça la différence entre le purpura simplex avec saignement cutané seulement, aujourd'hui appelé purpura sec ou *dry purpura* en anglais, et le purpura hémorragique avec saignement muqueux, dit aussi *wet purpura*, littéralement purpura humide. [3, 4]

Ce n'est que vers le début du 20^{ème} siècle que la médecine a commencé à réellement s'intéresser au PTI et à essayer de mieux comprendre sa physiopathologie. C'est là alors que l'on découvrit que l'apparition de purpura pouvait résulter d'une réduction de plaquettes mais aussi de lésions pariétales vasculaires. Toutefois, le rôle de la rate dans cette pathologie demeurait encore flou à cette époque, et ce malgré la première splénectomie effectuée en 1916. [3, 6]

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

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

Harrington pensa alors à une expérience afin de prouver son hypothèse. Plus tard, il s'injecta en compagnie de 9 volontaires le sérum d'un patient atteint de PTI. Une thrombopénie apparût alors immédiatement chez 8 de ces personnes dont certaines développèrent même un purpura clinique. Une de ces personnes chez qui ont été observées ces manifestations était splénectomisé bien avant l'expérience. Harrington arriva donc à deux conclusions : la

présence d'un facteur plasmatique à l'origine de cette pathologie et le rôle secondaire de la rate dans le PTI vu que même son absence n'empêchait pas le purpura de se manifester au cours de l'expérience. [3, 7]

En 1965, Shulman et al. montrèrent l'association entre le facteur causal et la fraction 7S d'une Immunoglobuline de type IgG, ainsi que la fixation du facteur sur les plaquettes. [3]

Ce n'est qu'en 1982 que Van Leuwen et al. avancèrent les premières preuves d'existence d'auto-anticorps dans les formes chroniques de PTI, avant de montrer quelque temps plus tard que la principale cible de ces anticorps n'était autre que les glycoprotéines GP IIb et IIIa. Cette dernière affirmation a pu être démontrée grâce à une expérience durant laquelle les anticorps anti-plaquettes n'arrivaient pas à se lier à des thrombocytes chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann, pathologie due justement à un déficit en GP IIb et IIIa. [3]

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

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

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

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

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

C'est à partir de 1951 où l'augmentation du taux de plaquettes a été décrite suite à une prise de corticoïdes, d'ACTH ou encore d'autres agents immunosuppresseurs. Cependant, les nombreux effets secondaires ainsi que l'évolution irrégulière avec des résultats lents à obtenir empêchèrent ces médicaments de devenir le traitement de choix. Une étude randomisée en double-aveugle a par ailleurs prouvé que la différence d'évolution du taux de plaquettes entre un groupe chez qui l'on a administré du placebo par rapport à un autre qui prenait de la prednisolone n'était pas significative au long cours. (fig. 1) [3]

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

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

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



Les plaquettes sanguines, aussi dites thrombocytes (*thrombos* : caillot), font partie des éléments figurés du sang. Ce ne sont pas des cellules à proprement parler mais plutôt des fragments cytoplasmiques anucléés provenant des mégacaryocytes. Leur rôle est essentiel dans l'hémostase (*hémo* : sang, *stasis* : arrêt) grâce à notamment une forte capacité d'adhésion aux structures endothéliales. Dans cette première partie de notre thèse, nous allons d'abord définir et expliquer le processus de fabrication des thrombocytes, décrire la plaquette sanguine et son rôle avant de parler enfin de la notion d'immunologie plaquettaire et de l'exploration biologique des thrombocytes, très importantes au vu de notre sujet.

1. ORIGINE DES PLAQUETTES : LA MEGACARYOCYTOPOÏÈSE

Chaque jour, quelques 2×10^{11} plaquettes sont produites chez l'homme à travers un processus hautement régulé et unique en biologie cellulaire. Effectivement, les thrombocytes sont issus de la fragmentation cytoplasmique d'un précurseur, le **mégacaryocyte (MK)**, une cellule médullaire géante (*méga* : de grande taille, *caryo* : noyau, *cyte* : cellule), et ce à travers un déroulement précis. [8]

En tout, la genèse des plaquettes sanguines est le résultat de 2 étapes :

- La **mégacaryocytopoïèse** qui commence par la Cellule Souche Hématopoïétique (CSH), son orientation, sa prolifération, sa différenciation et enfin la maturation des progéniteurs mégacaryocytaires. Ensuite s'en suit la différenciation des MK marquée d'un processus appelé l'endomitose où la cellule va subir des mitoses répétées sans cytokinèse, aboutissant donc à cette cellule géante qu'est le mégacaryocyte. [8]
- La **thrombopoïèse** en second lieu, correspondant à la production des plaquettes sanguines à partir des MK matures par fragmentation. [8]

1.1. Le compartiment des progéniteurs et prolifération

La mégacaryocytopoïèse s'effectue principalement au niveau de la moelle osseuse (MO), cependant l'étape finale correspondant à la production de plaquettes est en partie sanguine et pulmonaire.[9]

1.1.1. Le progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire (MEP)

La cellule Souche Hématopoïétique (CSH) pluripotente se différencie en deux progéniteurs principaux : un précurseur lymphoïde d'une part et la CFU – GEMM (*Colony Forming Unit – Granulocytaire, Erythroblastique, Mégacaryocytaire, Monocytaire*) d'autre part. [10]

Cette dernière, la CFU – GEMM, va elle-même se différencier d'une part en progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire (MEP) sous l'influence de certains facteurs de transcription, et en CFU – GM d'autre part, à l'origine des lignées granulocytaire et monocytaire. Les cytokines responsables de cette différenciation particulières sont principalement l'Interleukine-11 (IL11) et la Thrombopoïétine (TPO) dont on reverra en détails le rôle par la suite. [8,,9,10]

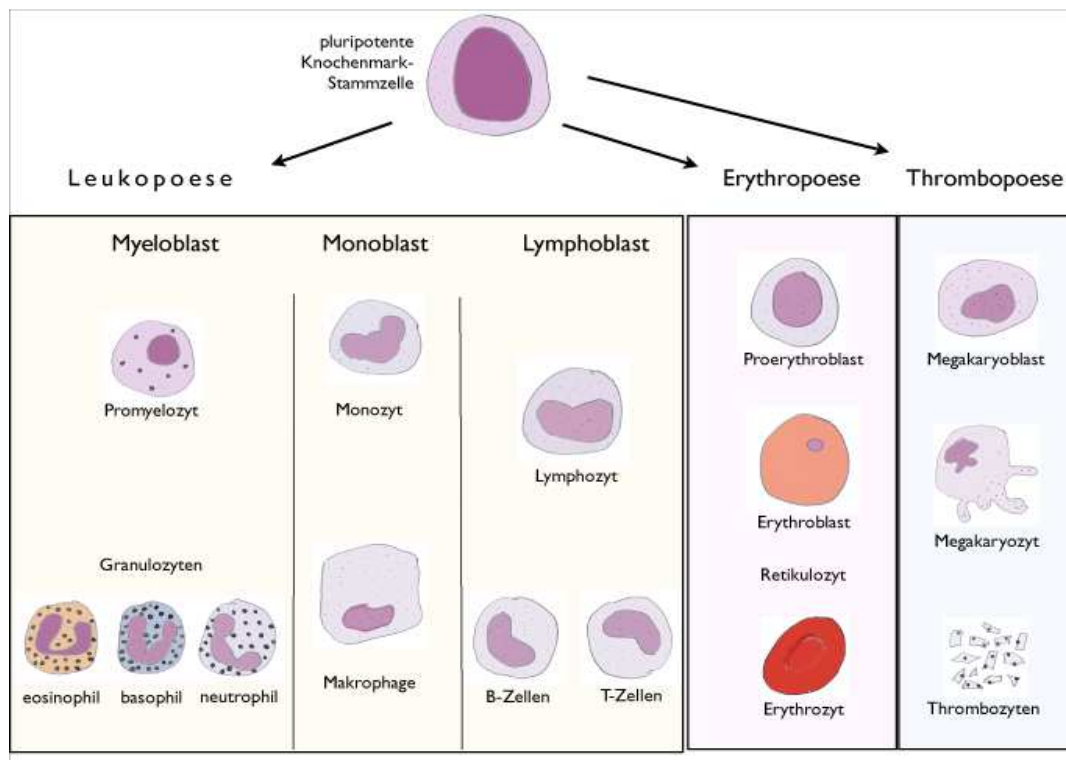


Figure 1: L'hématopoïèse [11]

1.1.2. Les progéniteurs spécialisés

Le progéniteur commun MEP va par la suite se différencier en deux nouvelles entités :

- Un progéniteur mégacaryocytaire précoce ou BFU-MK qui est une cellule diploïde (quantité d'ADN = $2n$) ;
- Un progéniteur érythroblastique précoce (BFU - E). [10]

L'orientation de la différenciation est dictée par les facteurs de transcription GATA-2, GATA-1, FOG1 et KLF1 (*Krüppel Like Erythroid Factor*). Le maintien de l'hyperexpression du premier (GATA-2) dans le MEP aboutira à la mégacaryocytopoïèse tandis que celle des trois autres (GATA-1, de FOG1 puis de KLF1) orientera vers l'érythropoïèse. [12] Le BFU-MK se différencie ensuite en progéniteur mégacaryocytaire tardif ou CFU-MK. Les cytokines contrôlant cette étape sont principalement: GM-CSF, IL3, IL8, IL11, TPO (thrombopoïétine) et SCF (stem cell factor). [12]

1.2.L'endomitose : Une spécificité du Mégacaryocyte

La CFU-MK se différencie en **promégacaryoblaste**. Ce dernier est une petite cellule d'aspect blastique (diamètre = 15-20 μm) diploïde $2n$ chromosomes. Avec la polyploïdisation la taille cellulaire augmente, à la fois par augmentation de la taille nucléaire et de la taille du cytoplasme (voir plus loin les aspects morphologiques) A ce stade là, le noyau entre en phase S puis M, mais se produit alors un phénomène spécifique : l'endomitose. Cela correspond à une mitose arrivant jusqu'aux stades tardifs sauf que l'anaphase et la cytokinèse (= séparation des cellules filles) ne s'effectuent pas : Les deux cellules filles vont fusionner suite à l'échec de la séparation. Il y aura alors naissance d'une cellule tétraploïde à $4n$. [8,10]

S'en suivront alors de nombreuses autres endomitoses qui engendreront une augmentation de la polyploïdisation, avec cependant des anomalies plus importantes : fuseau multipolaire, peu d'extension du fuseau en anaphase B et séparation moindre des cellules filles avant l'échec de la cytokinèse. Au fur et à mesure de ces cycles, le MK passera du stade de mégacaryoblaste (ou MK Stade I) au stade de mégacaryocyte Stade IV avec une quantité d'ADN pouvant arriver à $128n$, la majorité des MK présents chez le sujet sain étant à un mode à $16n$. Suite à ce processus complexes de mitoses incomplète, le mégacaryocyte Stade IV, dernier ancêtre du

thrombocyte, possède la forme d'une cellule géante à la morphologie bizarre, diposant d'un noyau plurilobé et d'une grande masse cytoplasmique. [10]

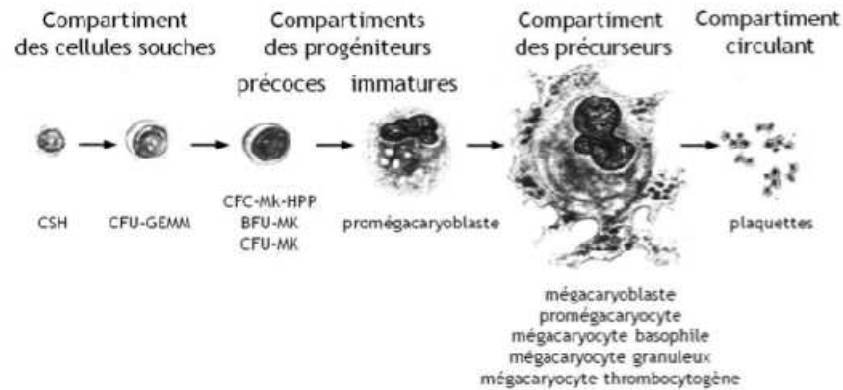


Figure 2 :La mégacaryocytopoïèse et différents précurseurs des plaquettes [13]

1.3.Migration et fragmentation

Au fur et à mesure de leur maturation, les MK migrent vers les sinusoides médullaires (capillaires spécialisés de la moelle osseuse) avant d'émettre des prolongements cytoplasmiques dans la lumière des vaisseaux. Ces prolongements, appelés *proplaquettes* ou *process plaquettaires*, vont se rompre et se fragmenter, donnant naissance aux plaquettes sanguines. Un seul MK peut être à l'origine de plusieurs milliers de plaquettes. [14]

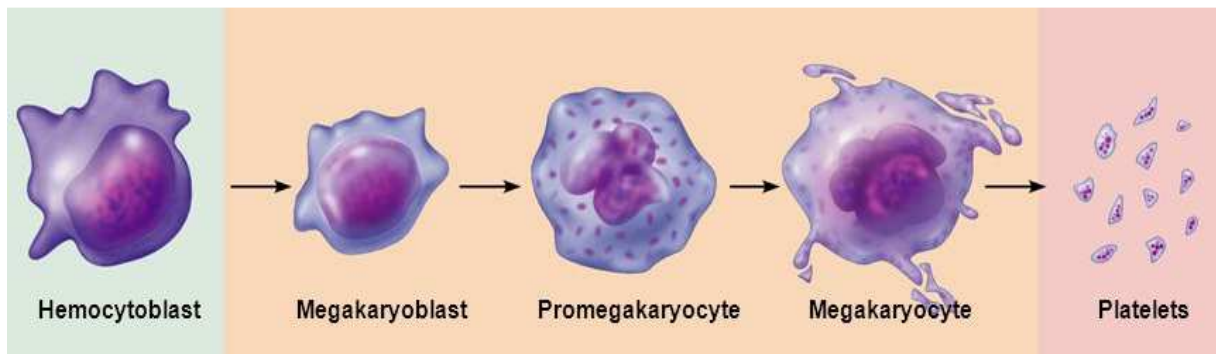


Figure 3: Schéma résumant la mégacaryocytopoïèse [15]

1.4. Les différents stades morphologiques des mégacaryocytes

Parallèlement à l'endomitose, de nombreuses modifications morphologiques vont apparaître :

- Les MK immatures sont de taille réduite avec un cytoplasme basophile ; [14]
- Le noyau et le cytoplasme gagnent en volume ; [14]
- Enfin, le processus aboutit à des cellules géantes (jusqu'à 120 μm de diamètre sur frottis, et 60 μm sur biopsie de moelle), avec un cytoplasme de couleur similaire à celle des plaquettes matures. [14]

Tableau 1: Evolution morphologique de la lignée mégacaryocytaire [8]

Promégacaryoblastes	Mégacaryoblastes ou MK stade I	Mégacaryocyte basophile ou MK stade II ou promégacaryocyte	Mégacaryocytes granuleux MK stade III	Mégacaryocytes matures ou MK stade IV ou plaquettoïdes ou thrombocytoïdes
Morphologie: petites cellules d'apparence lymphoïde souvent invisibles sur moelle normale. Environ 10% de l'ensemble des MK. Niveau de ploïdie faible (2n à 4n).	Morphologie : 20 à 30 µm de diamètre, rapport N/C élevé, noyau rond (souvent d'aspect bilobé), chromatine fine, cytoplasme très basophile (riche en ARN) sans granulations. La ploïdie augmente (4–8n), avec début de maturation cytoplasmique.	Morphologie: grandes cellules (40 – 80 µm de diamètre), le noyau se lobule ; le cytoplasme augmente de volume (le rapport N/C ↓) et devient plus abondant, basophile. Quelques granulations alpha et denses apparaissent. La ploïdie atteint son apogée à ce stade et la synthèse d'ADN cesse (la majorité des MK a une ploïdie = 16n)	Morphologie : grandes cellules (50-100 µm de diamètre voire plus); le noyau est multilobé et la chromatine plus dense; le cytoplasme perd de sa basophilie, devenant plus rosé (acidophile) et riche en granulations. Les granulations plaquettaires sont nombreuses et le système de membranes de démarcation délimitant des territoires plaquettaires commence à s'organiser.	Morphologie : le noyau est multilobé, dense, pycnotique, et le cytoplasme variablement abondant a une teinte qui évoque celle des plaquettes. Taille totale: 50 – 120 µm de diamètre, selon la quantité de cytoplasme qui persiste. Les granulations se regroupent en petits paquets dans le cytoplasme, ébauches des futures plaquettes.

1.5. Régulation de la mégacaryocytopoïèse

La thrombopoïèse est influencée par un ensemble de facteurs que l'on pourra classer selon leur effet régulateur positif ou négatif. [12]

1.5.1. Régulation positive

1.5.1.1. La thrombopoïétine

La thrombopoïétine (TPO), appelée aussi c-Mpl Ligand est le facteur de croissance le plus important de la mégacaryocytopoïèse. Son mécanisme ainsi que son rôle sont similaires à ceux de l'érythropoïétine (EPO). Cette dernière étant d'ailleurs à l'origine de la recherche d'un facteur stimulant la production plaquettaire, en analogie avec l'EPO et son rôle dans l'érythropoïèse, ce qui mènera plus tard à la découverte de la TPO. [15]

La TPO est une molécule hydrophobe de poids moléculaire situé entre 35 et 38 kilodaltons. C'est une protéine mature constituée de 332 acides aminés divisés en deux domaines : un domaine actif avec une forte homologie avec l'EPO, et un domaine glycosylé. Elle est codée par le gène THPO situé sur le bras long du troisième chromosome (3q27.1). La TPO est principalement sécrétée au niveau du foie, mais elle est produite aussi au niveau des cellules stromales, du rein, des testicules, du cerveau et des muscles. [15]

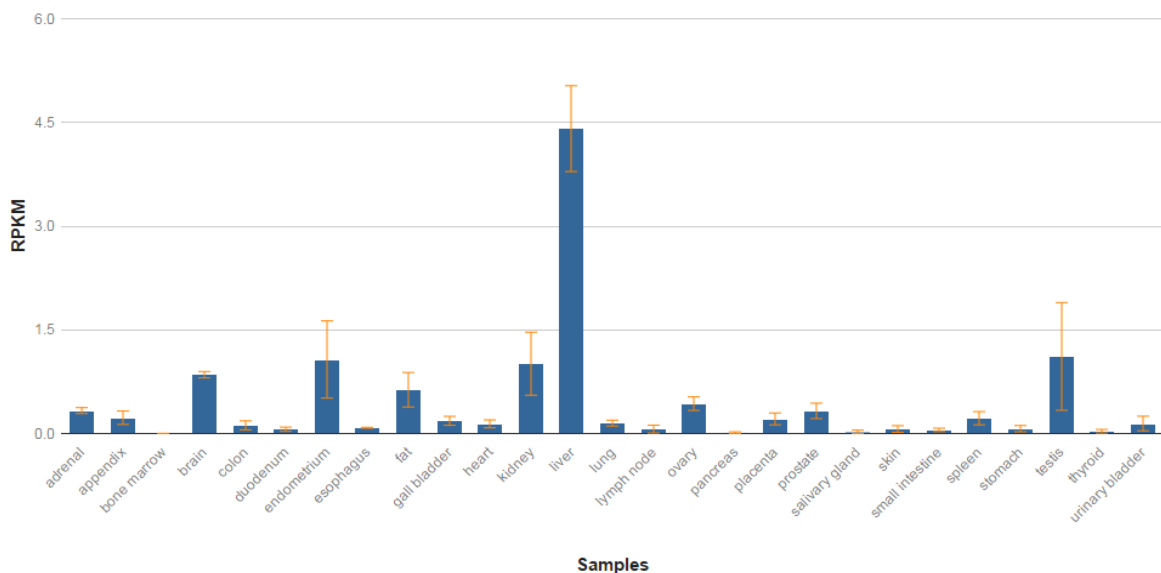


Figure 4: Sites de production de la thrombopoïétine [16]

La TPO possède une **action à tous les niveaux de la mégacaryopoïèse**. Elle stimule la prolifération des progéniteurs mégacaryocytaires (BFU-MK, CFU-MK), stimule la croissance et la différenciation des mégacaryocytes et augmente la production des plaquettes.[17]

Sa production est dite constitutive, c'est-à-dire qu'elle sera toujours libérée par le foie indépendamment d'une éventuelle thrombopénie ou thrombocytose. Cependant, même si la quantité produite ne dépend pas du nombre de plaquettes, la concentration plasmatique en TPO changera selon le taux de thrombocytes. Pour comprendre cela, il faudra tout d'abord se pencher sur le récepteur de la TPO : le TPO-R ou le c-Mpl. [12]

Le récepteur TPO-R est présent sur les progéniteurs MK CD34+, les précurseurs MK ainsi que les plaquettes. Ces dernières en possèdent entre 30 et 200 par plaquette. Lorsque le ligand se lie à son récepteur, il y a internalisation et dégradation du complexe TPO - TPO-R. [18]

Ainsi, on peut observer deux cas de figure :

- Lors d'une thrombopénie, le nombre de TPO-R libres susceptibles de fixer la TPO diminue et s'en suit alors une augmentation de la concentration plasmatique en TPO. Il y aura alors activation de la production de TPO par les cellules stromales et donc stimulation de la thrombocytopoïèse. [15]
- En cas de thrombocytose, le nombre de récepteurs est important, la quantité de TPO liée et internée est augmentée. De ce fait, la concentration en TPO circulante est diminuée et donc il y aura moins de stimulation de la thrombocytopoïèse. [15]

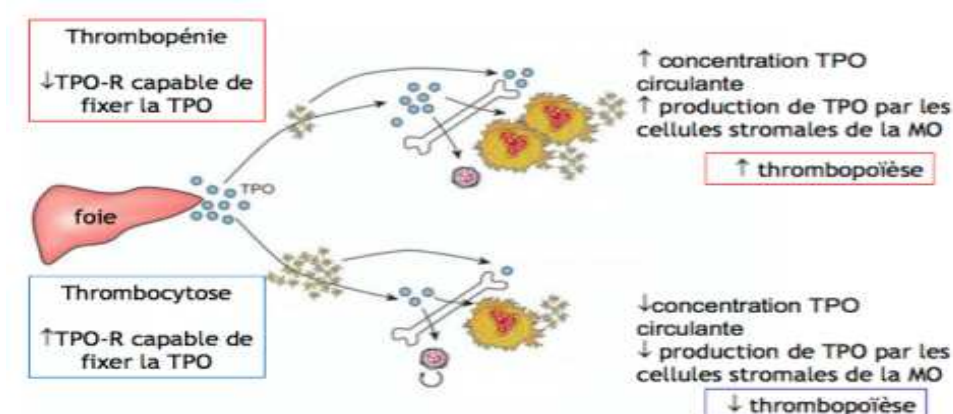


Figure 5: Régulation de la mégaryocytopoïèse par thrombopoïétine [19]

A noter que diverses anomalies génétiques concernant le gène codant pour la TPO sont à l'origine de désordres constitutionnels ou acquis à type de thrombocytose ou de thrombopénie par exemple. L'étude de la TPO a permis d'ailleurs d'ouvrir de nouvelles portes dans la prise en charge thérapeutique du PTI.

1.5.1.2 Autres facteurs de régulation positive

En plus de la TPO, plusieurs autres facteurs vont agir positivement sur la thrombopoïèse. Ainsi, plusieurs interleukines, dont on peut citer les IL3, IL8 et IL11 ont un rôle dans la différenciation des progéniteurs précoces de la thrombopoïèse. [12]

L'interleukine 3 va avoir par exemple un effet prolifératif avec augmentation de taille, du nombre de colonies, de la ploïdie et de la synthèse des protéines plaquettaires. Elle agit en synergie avec le Stem Cell Factor (SCF) qui oriente les progéniteurs vers la mégacaryocytopoïèse, le SCF agissant lui-même en synergie avec le GM – SCF parfois. [12]

1.5.2. Régulation négative

Il existe un mécanisme d'inhibition spécifique lié à la libération de certains produits par les plaquettes elles-mêmes. Parmi ces derniers on peut citer le Facteur 4 Plaquettaire (F4P), le TGF-bêta (Transforming Growth Factor) ou encore la thromboglobuline ou thrombine. Ces produits vont inhiber la prolifération et la maturation des progéniteurs MK et des mégacaryocytes.

D'autres molécules comme principalement l'Interféron α (IFN- α) ou encore le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) sont des inhibiteurs non spécifiques et agissent sur la croissance d'autres progéniteurs hématopoïétiques. [18]

2.CARACTERISTIQUES DES PLAQUETTES SANGUINES

2.1.Généralités

Les plaquettes sanguines sont des fragments cellulaires anucléés de forme discoïde. Le taux de plaquettes physiologique est de 150.000 à 450.000 plaquettes par mm³ de sang ou 150 à 450 G (milliards) par litre de sang et cette numération est indépendante de l'âge et du sexe de la personne. En dessous de la valeur normale on parle de thrombopénie, au-dessus de thrombocytose. Environ 30% de la masse totale plaquettaire est séquestrée au niveau splénique, de façon réversible toutefois. [14]

La durée de vie moyenne d'une plaquette est de 7 à 12 jours. Elles sont ensuite physiologiquement éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire au niveau de la rate, de la moelle osseuse mais également au niveau du foie. [14]

Les plaquettes occupent un rôle majeur et indispensable dans l'hémostase primaire, que nous verrons en détails par la suite. Ainsi, toute atteinte qualitative ou quantitative des thrombocytes laissent apparaître des signes hémorragiques dont la gravité peut aller jusqu'à menacer le pronostic vital de l'individu. [20]

2.2. Morphologie des plaquettes

Sur un frottis sanguin coloré au MGG (May-Grünwald Giemsa), les thrombocytes apparaissent comme de petits éléments hétérogènes en taille et forme, souvent arrondis ou ovalaires, de 2-3 µm de diamètre. [14]

Leur cytoplasme clair et légèrement basophile, contient quelques granulations azurophiles. Les granulations sont souvent regroupées en position centrale (granulomère) entourées d'un liseré clair périphérique agranulaire (hyalomère). Il existe physiologiquement une anisocytose plaquettaire, le volume des plaquettes variant d'un thrombocyte à l'autre, et ce du fait de leur mécanisme de production par fragmentation. Cependant, la majorité des plaquettes possède un volume compris entre 2 et 20 fl. Le calcul de la moyenne de taille définit le Volume Moyen Plaquettaire (VMP), qui est normalement de l'ordre de 7 à 12 fl selon la technique de mesure. [14]

Avec l'utilisation de la microscopie en contraste de phase, les plaquettes deviennent activées et leur forme est modifiée. Elles ne restent plus alors discoïdes et deviennent sphériques avec l'émission de prolongements ou pseudopodes. La plaquette possède dès lors des facultés d'étalement et d'adhésion. Les granules quant à eux se centralisent et apparaissent plus denses. [14]

En microscope électronique, les plaquettes apparaissent discoïdes. Les différents composants de la plaquette deviennent alors visibles : granulations de types différents, système membranaire connecté à la surface (système canaliculaire) apparaissant sous forme de vésicules intra cytoplasmiques, tubules, lysosomes, grains de glycogène, mitochondries...[14]

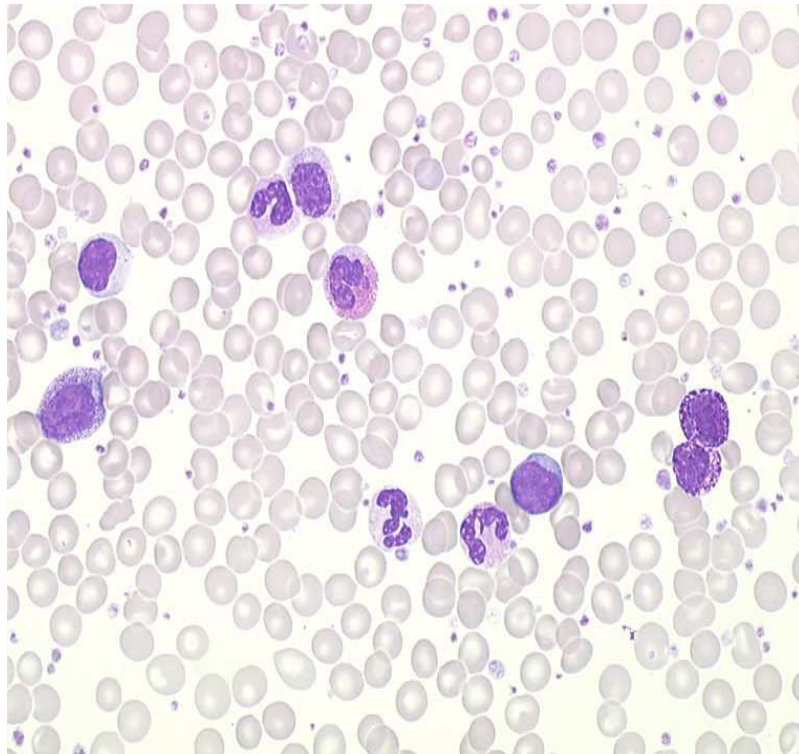


Figure 6: Frottis sanguin [21]



Figure 7: Contraste de phase [22]

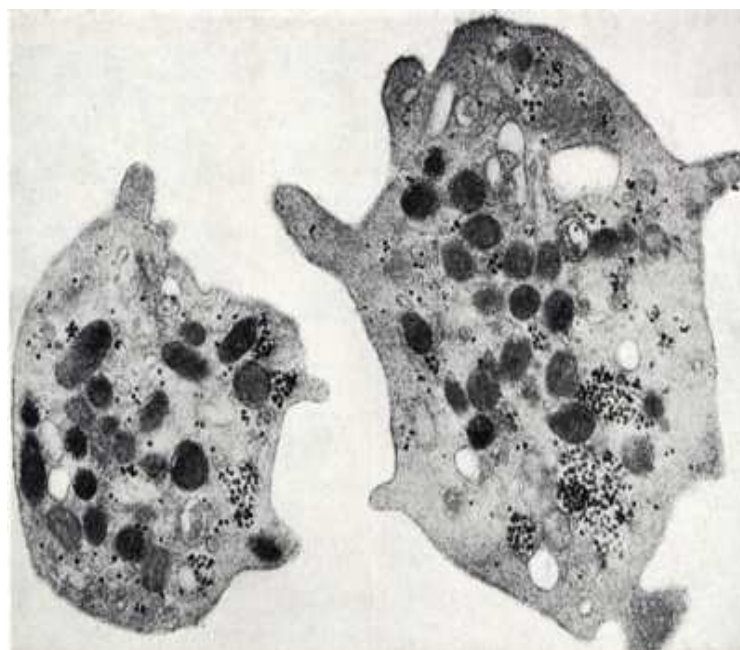


Figure 8: Microscope électronique [23]

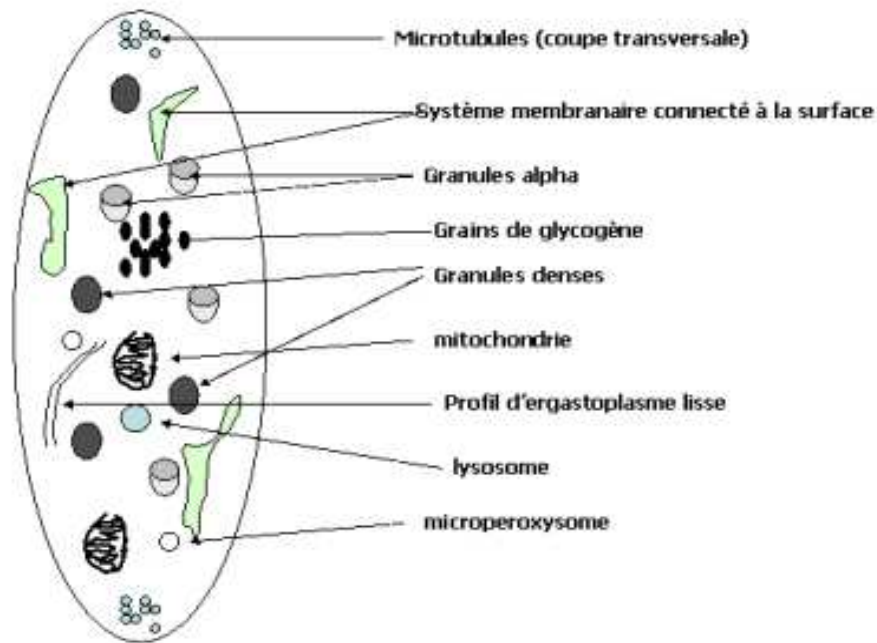


Figure 9: Représentation schématique d'une plaquette sanguine [24]

2.3. Structure et anatomie fonctionnelle des plaquettes

2.3.1. La membrane plaquettaire

La membrane plaquettaire présente la structure trilaminaire classique, avec une bicouche phospholipidique composée de 2 feuillets lipidiques (un externe et un interne) asymétriques et différents, maintenant une couche riche en glycoprotéines de membrane. [20]

La membrane plaquettaire est constituée de façon générale de 15% de lipides et de 60 % de protéines, voire même plus. [20]

2.3.1.1 Les lipides membranaires

Ils sont représentés majoritairement par des phospholipides qui constituent environ 80% du total de la composition lipidique membranaire. Le feuillet externe est essentiellement composé de Phosphatidylcholine (PC) et de Sphingomyéline (SM), tandis que le feuillet

interne contient principalement de la Phosphatidyléthanolamine (PE), de la Phosphatidylsérine (PS) et du Phosphatidylinositol (PI). [14]

L'asymétrie de distribution des lipides confère à la membrane une charge négative localisée essentiellement au niveau du feuillet interne. Suite à l'activation plaquettaire, ces charges négatives basculent du côté du feuillet externe, étape primordiale dans l'hémostase. [25]

Lorsque l'on s'intéresse à la composition moléculaire des phospholipides en acides gras, cette dernière est particulièrement riche en acide arachidonique. De la phospholipase A2 est libérée durant l'activation de la plaquette. Ensuite, une cyclo-oxygénase (la peroxydase plaquettaire) entraînera la formation d'endoperoxydes et une thromboxane synthétase permettra de produire des prostaglandines, du malondialdéhyde et de la thromboxane A2. Cette dernière étant par exemple directement impliquée dans le mécanisme d'action des AINS à dose d'antiagrégant plaquettaire, par inhibition de production de ces agents. [25]

Enfin, la membrane contient aussi des lipides neutres dont le cholestérol qui jouent un rôle dans la stabilité membranaire. Toute cette panoplie de lipides réalise une base essentielle à l'activation des facteurs de coagulation.

2.3.1.2. Les systèmes membranaires intracellulaires

Il existe deux systèmes membranaires plaquettaires : le système canaliculaire ouvert connecté à la surface et le système non connecté aussi appelé système tubulaire dense. [26]

Le système canaliculaire ouvert est une sorte d'ensemble de vacuoles ou d'invaginations profondes de la membrane externe réalisant une communication entre les milieux extra et intracellulaires. Il permet d'étendre la surface membranaire extérieure afin d'augmenter les zones de contact et d'échange. En effet, ce système rend plus facile l'étalement des thrombocytes, et permet d'exposer plus de glycoprotéines à la surface, ces dernières jouant un rôle nécessaire lors de l'activation plaquettaire. [25]

Le système tubulaire dense quant à lui correspond au vestige du réticulum endoplasmique lisse (REL) résiduel du mégacaryocyte. Son rôle est multiple et très important. Il contient les enzymes nécessaires à la production de nombreuses prostaglandines à l'origine de la cyclo-oxygénase (COX) et de la thromboxane A2. Le système tubulaire dense joue aussi un rôle

dans la régulation et le transport du calcium intracellulaire libéré lors de l'activation plaquettaire. [26]

▶ **Système canaliculaire ouvert**

- ▶ Grandes vacuoles et saccules organisés en réseau
- ▶ Réserve membranaire
- ▶ **Échange** entre contenu plaquettaire et milieu extérieur

▶ **Système tubulaire dense**

- ▶ Ensemble de tubules
- ▶ Dérive du RE
- ▶ PPO +
- ▶ Stockage actif du Ca^{++}
- ▶ Biosynthèse de **prostaglandines**
 - ▶ Précurseur : acide arachidonique
 - ▶ Enzyme clé : cyclo-oxygénase (COX)
 - ▶ Production de **thromboxane A₂**

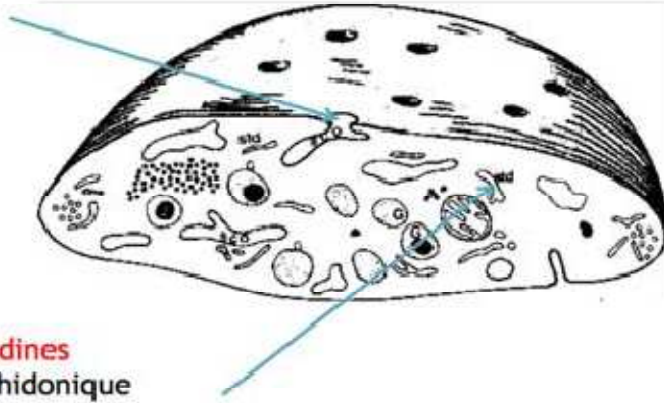


Figure 10: Systèmes membranaires plaquettaires [27]

2.3.1.3. Les glycoprotéines de membrane

Les glycoprotéines (GP) présentes à la surface des plaquettes possèdent le rôle le plus important dans la fonction thrombocytaire. En effet, certaines GP ont sont des médiateurs de l'adhésion plaquettaire à la matrice extracellulaire (MEC) tandis que d'autres interviennent dans l'agrégation plaquettaire après activation. [28]

Il n'existe pas moins de 40 protéines identifiées à la surface des thrombocytes, mais l'on retiendra surtout les plus importants en regard de leur fonction : les complexes GP Ib-IX-V, GP IIb-IIIa et GP Ia-IIa, mais aussi les molécules GP V et GP IV. [14]

- Le complexe GP Ib-IX-V constitue le récepteur du facteur von Willebrand (vWF), acteur indispensable lors de l'hémostase primaire et permettant l'adhésion plaquettaire. [28]

- Le complexe IIb-IIIa, qui est le complexe majeur de la membrane plaquettaire (50.000 par plaquette), fait partie de la famille des intégrines. Son rôle réside dans la reconnaissance des molécules à structure RGD (arginine, glycine, aspartique) : cela lui permettra de se lier à de nombreuses molécules dont on peut citer le fibrinogène, la fibronectine, la thrombospondine mais aussi le facteur vWf. Ce complexe intervient dans l'agrégation plaquettaire. [28]
- Le complexe GP Ia-IIa constitue le récepteur du collagène intervenant dans la phase initiale d'adhésion au sous-endothélium. [28]
- La molécule GP IV se lie au collagène et à la thrombospondine tandis que la GP V se lie à la thrombine. [28]

Tableau 2: Principales protéines de la membrane plaquettaire et leur ligand [29]

Protéine	Autre dénomination	Principal Ligand
Intégrine .2.1	CD49b	Collagène
GP VI	GMP 140, PADGEM	Collagène
GP IV	CD36	Collagène - Thrombospondine
Intégrine .5.1	CD49e	Fibronectine
Intégrine .6.1	CD49f	Laminine
Intégrine .IIb.3	GP IIb-IIIa	Fibrinogène (facteur vWF)
GP Ib-IX-V	CD42a,b,c	Facteur vWF (Thrombine)
PAR	Récepteur couplé à la protéine G	Thrombine
P2	Récepteur couplé à la protéine G	ADP

Il existe aussi de nombreuses autres molécules comme le facteur 3 plaquettaire (F3P), l'ICAM 2 pouvant interagir avec les leucocytes ou encore la P-selectine représentant un marqueur d'activation plaquettaire. Il y a aussi des récepteur tels que le TPO-R spécifique de la thrombopoïétine, des récepteurs PAR pour la thrombine ou encore P2 spécifiques de l'ADP.

La plaquette possède aussi à sa surface de nombreux antigènes plaquettaire spécifiques : de HPA 1 à HPA 13. Nous les détaillerons plus tard lorsque nous aborderons l'immunologie plaquettaire un peu plus bas.

2.3.2. Le cytosquelette

Le cytosquelette est la structure principale regroupant les composants essentiels au fonctionnement, à la forme ainsi qu'à l'activation de la plaquette. [26]

Il est majoritairement constitué de réseau de filaments d'actine enchevêtrés à des protéines diverses. Au niveau cytoplasmique, les filaments sont essentiellement liés à la myosine, la vinculine, la gelsoline, la tropomyosine ou encore l'Actin-Binding-Protein. Ils sont aussi reliés à la partie cytoplasmique du complexe membranaire GP IIb – IIIa, dont le rôle important dans l'agrégation plaquettaire réside dans sa fonction de récepteur du fibrinogène. [26]

Il existe aussi un autre cytosquelette membranaire fait d'enchevêtrement de filament d'actine et d'Actin-Binding-Protein. Ce dernier est relié quant à lui au complexe GP Ib – IX.

La forme discoïde de la plaquette au repos est maintenue grâce à un anneau circonférentiel de 8 à 24 microtubules (tubuline) situé dans la partie périphérique interne de la plaquette. Cette structure se désassemble après activation du thrombocyte. Lors de l'activation plaquettaire se passe une redistribution et une réorganisation des filaments d'actine et des protéines du cytosquelette, le tout s'associant à la myosine afin de créer l'activité contractile nécessaire à la sécrétion. [26]

Il est à noter aussi la présence de filaments intermédiaires de vimentine, structure dynamique jouant un rôle important dans la flexibilité de la cellule, mais aussi dans l'ancrage et le soutien de la position des différents organites au sein du cytoplasme. [26]

2.3.3. Les granules

Les granules constituent le réservoir intracellulaire des protéines qui seront libérées lors de l'activation plaquettaire. Ce sont donc des composants indispensables à la principale fonction plaquettaire: l'hémostase primaire. [26]

Il s'agit de structures sphériques ou allongées encadrées d'une membrane. Leur contenu renferme plusieurs protéines plaquettaires spécifiques issues d'une synthèse au stade de mégacaryocyte, ainsi que d'autres protéines produites ou captées par le mégacaryocyte, identiques à celle présentes au niveau du plasma. Il existe plusieurs types de granulations dans les thrombocytes. [26]

2.3.3.1 Les granules α

Ce sont les principales granules de la plaquette car elles contiennent les protéines les plus importantes du processus d'activation thrombocytaire. Leur nombre est d'environ 8 à 10 par plaquette. Visibles au microscope électronique, ils sont grisés, ovalaires avec quelques structures tubulaires et un nucléoïde. [30]

Les granules α renferment certaines protéines fabriquées au niveau du mégacaryocyte : le facteur 4 plaquettaire, le facteur von Willebrand ainsi que la β -thromboglobuline. Ils contiennent aussi d'autres éléments qui, à défaut d'être synthétisées par les précurseurs plaquettaires, sont incorporées depuis le plasma : thrombospondine, fibrinogène et une faible proportion de presque toutes les protéines plasmatiques. S'ajoutent à ce contenu des facteurs de régulation de mégacaryocytes et d'autres cellules en général : TGF β , PDGF. [30]

Quant à la membrane de ces granules, elle contient plusieurs éléments ayant un rôle dans la fonction plaquettaire : GP IIb – IIIa, CD9, PECAM-1, GMP-33 et la sélectine P. Ces deux dernières vont subir une translocation à la membrane externe plaquettaire, leur présence à la surface du thrombocyte étant un bon indicateur d'activation plaquettaire. [30]

2.3.3.2. Les lysosomes

De forme arrondie, ils contiennent des hydrolases acides, de la cathepsine D, de la collagénase, la proélastase et la phosphatase acide. Les lysosomes interviennent plus dans la lyse du thrombus que dans sa formation lors de l'hémostase primaire. [31]

2.3.3.3. Les granules denses

Ils sont de forme plutôt arrondie et au nombre de 4 à 5 par thrombocyte. Ils contiennent de l'ATP et ADP issues d'une synthèse locale, d'ions Calcium (Ca^{++}) et de sérotonine provenant du plasma. [26,30]

2.3.3.4. Les microperoxydases

Ce sont des micronodules de fonction encore méconnue, contenant de la catalase. Ils auraient un rôle dans l'utilisation de l'oxygène par la cellule. [30]

3.FONCTION DES PLAQUETTES

Les plaquettes sanguines possèdent plusieurs fonctions dont la principale réside dans l'hémostase. Elles sont impliquées plus précisément dans l'hémostase primaire et dans l'activation de la coagulation. [24]

3.1.Hémostase primaire

Lors d'une lésion endothéliale vasculaire, les thrombocytes, par l'intermédiaire d'une cascade de réactions biochimiques rapides et de modifications de leur structure cellulaire, forment un thrombus ou clou plaquettaire. Ce phénomène comporte différentes phases qui se succèdent : une phase d'adhésion et d'étalement, une phase d'activation et de sécrétion, une phase d'agrégation et enfin une phase d'activité coagulante. [29]

3.1.1.Adhésion et étalement

La GP Ib-IX est toujours exprimée à la surface des plaquettes au repos, mais lors d'une lésion vasculaire, elle se lie au facteur vonWillebrand après interaction avec la matrice sous-endothéliale. Le facteur vonWillebrand endothélial se lie à la GP Ib-IX et à la GP IIb-IIIa. Une fois ces éléments liés, la portion cytoplasmique du complexe GP Ib-IX entraîne une

activation des filaments d'actine avec contraction des plaquettes et formation de pseudopodes. [29]

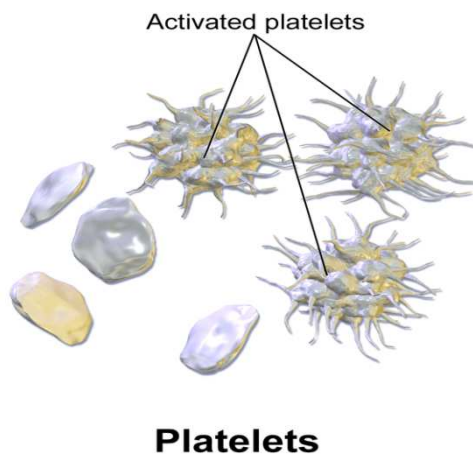


Figure 11: Plaquettes activées avec émission de pseudopodes [32]

3.1.2.Activation et sécrétion

Une fois le thrombocyte adhérent au vaisseau, on observe toute une cascade de réactions-activations entraînant à la fin un phénomène de sécrétion.

La plaquette s'active par le collagène sous-endothélial et la thrombine générée à sa surface. La thrombine active les plaquettes par l'intermédiaire de protéines G couplées au récepteur de la thrombine. L'augmentation du calcium cytosolique et l'activation de la protéine kinase C va activer la phospholipase A, qui clivera à son tour l'acide arachidonique des phospholipides membranaires en prostaglandines G₂, puis H₂ par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase (d'où le pouvoir antiagrégant plaquettaire des Anti-inflammatoires non stéroïdiens). La PGH₂ est convertie en thromboxane A₂, puis thromboxane B₂ inactive. [24,30]

Cet ensemble d'activation plaquettaire entraîne la contraction des microtubules puis libération du contenu des granulations endogènes. Les granules denses fusionnent avec la membrane avant de libérer leur contenu, notamment l'ADP, qui est un activateur secondaire et un agent agrégant dont le rôle est de recruter d'autres plaquettes naïves (non activées encore) au niveau de la lésion vasculaire. Les granules fusionnent en larges vacuoles qui libèrent leur contenu par le système canaliculaire ouvert à l'extérieur de la cellule. [30]

3.1.3. Agrégation plaquettaire

L'activation plaquettaire entraîne un changement conformationnel de la GP IIb-IIIa, qui fixe le fibrinogène ou Facteur I. L'abondance de ce dernier dans le sang permet de former un réseau de plaquettes agrégées, parfois liées à des hématies ou des leucocytes (formant ce qu'on appelle un thrombus rouge ou blanc). [30]

3.1.4. Activation de la coagulation

En surface, la redistribution des phospholipides anioniques de la partie interne de la membrane du thrombocyte sert de base à l'activation de facteurs de coagulation (Va et Xa), entraînant le début de la génération de la thrombine. [30]

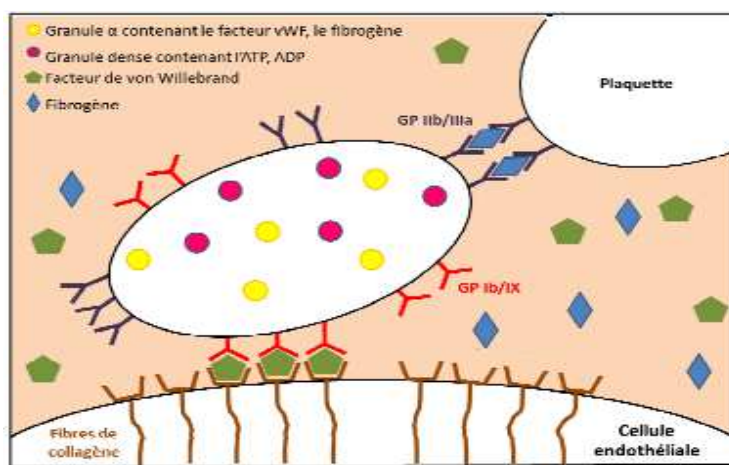


Figure 12: Rôle de la plaquette lors de l'hémostase primaire [33]

3.2. Autres fonctions

Hormis l'hémostase, les plaquettes possèdent aussi d'autres fonctions moins connues mais tout aussi importantes. [29]

Les plaquettes sécrètent des facteurs de perméabilité vasculaire, synthétisent des prostaglandines et accentuent le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles par l'intermédiaire de la P-sélectine. Tout ceci peut majorer les réactions inflammatoires. [29]

Les thrombocytes possèdent aussi des propriétés immunologiques que l'on reverra en détails par la suite. Ils possèdent notamment un récepteur à la surface pour les Immunoglobulines de type IgE. [34]

Les plaquettes jouent aussi un rôle dans la limitation de l'expansion des cellules cancérigènes. En effet, elles forment des microthrombi autour des cellules malignes, permettant en même temps leur immobilisation et leur pénétration dans les tissus. [34]

4.IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE : LES ANTIGENES PLAQUETTAIRES

4.1.Notions générales sur l'immunologie et l'immunohématologie

Avant d'aborder directement le volet de l'immunologie plaquettaire, qui représente au vu de notre sujet une partie importante dans notre thèse, il est nécessaire de présenter d'abord quelques notions générales sur l'immunologie et l'immunohématologie. [35-37]

L'immunologie est une branche de la biologie qui étudie le système immunitaire et les maladies liées à ce dernier.[35]

L'organisme humain possède un ensemble d'éléments coordonnés précis, le système immunitaire, lui permettant de distinguer les « corps », cellules, particules ou éléments lui appartenant, dits le « SOI », des autres éléments étrangers au corps, dits le « NON-SOI ». Grâce à ce mécanisme de reconnaissance, le système immunitaire défend le corps contre tout élément « NON-SOI » considéré comme pathogène et qui sera détruit par la suite. [37]

Les éléments pathogènes sont très nombreux et diversifiés par leur nature. Ainsi, on retrouve parmi eux par exemple les virus, les bactéries, les parasites, les PRIONS ou encore certaines particules ou molécules « étrangères ». Par ailleurs, certaines cellules humaines tout à fait inoffensives mais n'appartenant pas à l'individu lui-même sont détectées et reconnues comme pathogènes. C'est pour cela que le système immunitaire est responsable du phénomène de rejet de greffe et des accidents transfusionnels. [37]

La reconnaissance des éléments est possible par la présence de molécules à la surface de chaque cellule d'un organisme, appelées Antigènes. Ces derniers jouent le rôle de « Carte d'identité » du corps, grâce auxquels le système immunitaire arrive à reconnaître la cellule comme appartenant au « SOI » et non étrangère. [37]

Les antigènes sont donc la cibles des anticorps une fois reconnus comme étrangers. Les antigènes concernent également des substances extérieures et non vivantes (poussière, certains aliments, pollen...), contre lesquelles réagissent aussi les anticorps. Pour ce qui est des antigènes protéiques, la partie de ces derniers reconnue par le système immunitaire est appelée épitope ou déterminant antigénique. Un même antigène peut avoir plusieurs épitopes qu'ils soient identiques ou différents, provoquant ainsi une réponse immunitaire variée.

L'élément principal du système immunitaire responsable de la réaction avec les antigènes étrangers est l'anticorps. Les anticorps sont des molécules produites par les lymphocytes B. Ils s'attaquent au « NON-SOI » en liant à l'antigène de ce dernier, formant ainsi ce qu'on appelle un complexe immun. [35-37]

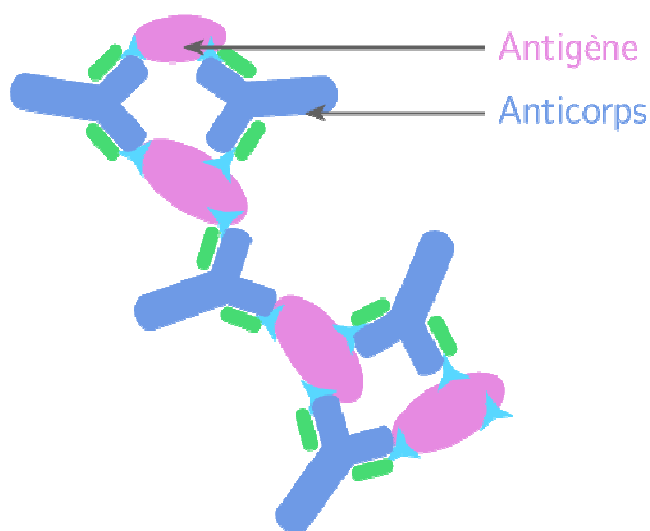


Figure 13: Schéma d'un complexe immun formé entre des antigènes et des anticorps [38]

Parfois le système immunitaire rencontre des antigènes provenant d'un individu de la même espèce, comme dans le cadre d'une greffe ou d'une transfusion sanguine par exemple. Si les de cet autre individu sont différents de ceux constituant le « SOI », il se produit alors une réaction dite « allo-immune », suite à quoi les éléments étrangers sont détruits. [36]

Mais parfois, dans des situations pathologiques, le système immunitaire identifie des éléments pourtant appartenant au « SOI » comme étant des éléments étrangers à l'organisme. Il commence donc à attaquer et à détruire des cellules propres au corps lui-même. Une réaction dite « auto-immune » se produit. C'est principalement ce volet des anomalies auto-immunes qui nous intéresse dans notre thèse, comme on le détaillera plus tard. [35,37]

De nos jours, l'application la plus célèbre de ces connaissances sur l'immunologie réside dans le groupage sanguin en observant la présence ou l'absence de molécules antigéniques génétiquement héritées à la surface des éléments figurés du sang. Ces antigènes sont soit des protéines, des glycoprotéines, des glucides ou encore des glycolipides selon le système de groupage sanguin. [35-37]

Enfin, et dans le cadre de notre thèse, lorsque les antigènes concernés par le groupage sont présents de manière spécifique sur les thrombocytes, on parle donc de groupe sanguin plaquettaire. Ce système est appelé « Human Platelet Antigen » (HPA) en analogie avec le système HLA. C'est ce système qui nous importe et que l'on va essayer de voir un peu en détails. [34]

4.2.Le système HPA ou Human Platelet Antigen

Les thrombocytes présentent à leur surface de nombreux antigènes en commun avec les autres éléments figurés du sang appartenant au système sanguin (ABO) ou encore au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA antigène de classe I). Mais les plaquettes sanguines possèdent aussi des antigènes spécifiques à elles, spécifiquement localisés au niveau des glycoprotéines (GP) membranaire. Ces antigènes appartiennent au système HPA (Human Platelet antigen). [34]

La première description d'un anticorps spécifique anti-plaquettes a été faite en 1959 par Van Loghem et al. Par la suite, de nombreux systèmes antigéniques plaquettaires et leurs anticorps correspondants ont été découverts, et en 1990, l'International Society of Blood Transfusion ou ISBT a opté pour la dénomination des antigènes spécifiques aux plaquettes, créant alors la nomenclature HPA, dernièrement révisée en 2003. [34]

Depuis 2003, on reconnaît 24 allo-antigènes antiplaquettaires. Parmi eux, 12 ont été groupés six systèmes bi-alléliques (HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 et HPA-15). Par convention, l'allèle le plus fréquent dans la population mondiale est appelé allèle « a », le moins fréquent allèle « b ». La lettre « w » est adressée au numéro de l'antigène lorsque l'anticorps dirigé contre l'antigène antithétique n'a pas encore été mis en évidence. [34]

Ces systèmes sont à l'origine de nombreuses pathologies congénitales (Maladie de Bernard-Soulier, Thrombasthénie de Glanzmann...) mais aussi immunologiques ciblant les plaquettes. Par exemple, les systèmes HPA-1 et HPA-5 présentent contre leurs antigènes des anticorps anti HPA-1a et anti-HPA-5b impliqués respectivement dans 80 % et 15 % des incompatibilités foeto-maternelles plaquettaires ou encore inversement impliqués dans 15% et 80% des états réfractaires à la transfusion. [34]

Dans les phénomènes d'immunisation plaquettaire, trois glycoprotéines (GP) appartenant à la famille des intégrines GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa et GP Ib/IX sont reconnues pour y avoir un rôle à jouer. [34]

Tableau 3: Systèmes HPA, leur glycoprotéine et leurs antigènes [39]

Système	Glycoprotéine	Antigène	Acide Aminé (Position)
HPA-1	Glycoprotéine IIIa (CD61)	HPA-1a	Leucine (33)
		HPA-1b	Proline (33)
HPA-2	Glycoprotéine Ib (CD42b)	HPA-2a	Threonine (145)
		HPA-2b	Methionine (145)
HPA-3	Glycoprotéine IIb (CD41)	HPA-3a	Isoleucine (843)
		HPA-3b	Serine (843)
HPA-4	Glycoprotéine IIIa (CD61)	HPA-4a	Arginine (143)
		HPA-4b	Glutamine (143)
HPA-5	Glycoprotéine Ia (CD49b)	HPA-5a	Acide glutamique (505)
		HPA-5b	Lysine (505)
HPA-15	CD109	HPA-15a	Sérine (703)
		HPA-15b	Tyrosine (703)

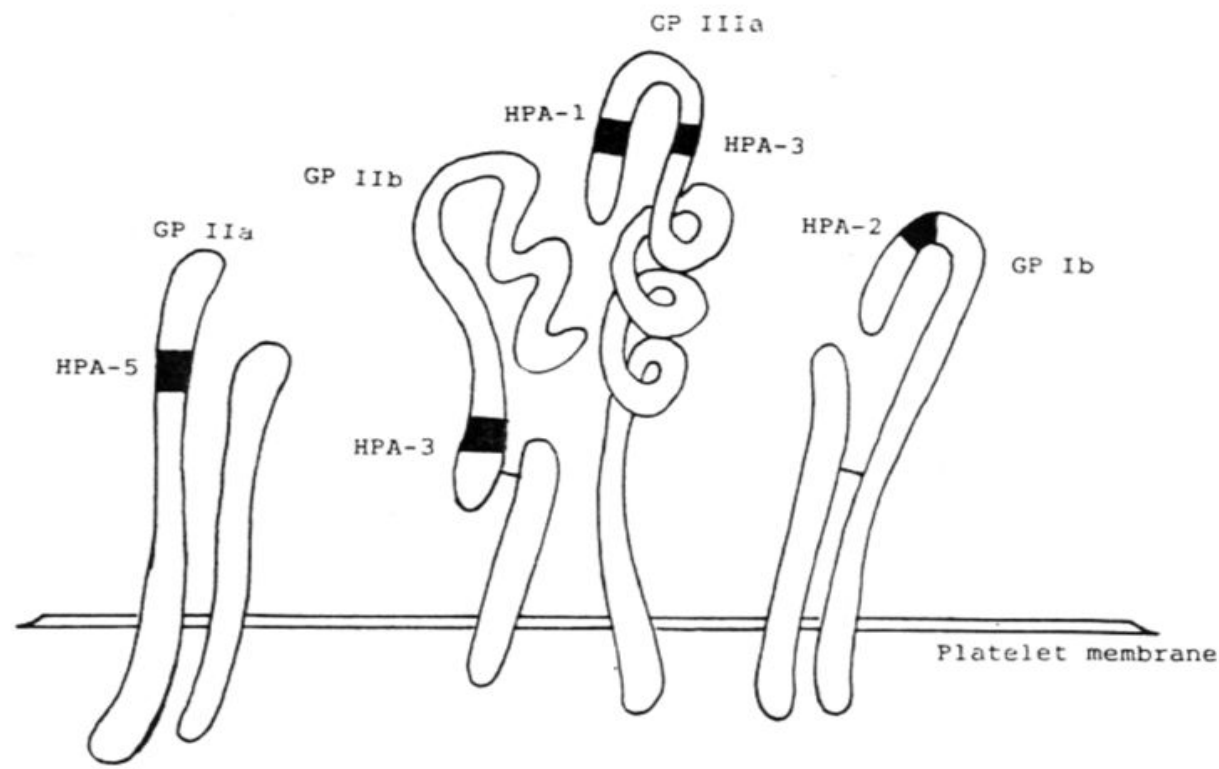


Figure 14: Localisation des systèmes HPA au niveau des glycoprotéines

5.EXPLORATION PLAQUETTAIRE

Les plaquettes possèdent un rôle primordial au côté du facteur vonWillebrand et du fibrinogène dans l'hémostase primaire. Toute atteinte quantitative ou qualitative de ces éléments, qu'elle soit congénitale ou acquise, peut se révéler dangereuse pour l'individu et menacer le pronostic fonctionnel voire parfois vital par l'intermédiaire de l'augmentation du risque hémorragique ou au contraire de manifestations thrombotiques. D'où l'intérêt d'une exploration profonde de tous les éléments de l'hémostase primaire pour déceler une anomalie.

Au vu de notre sujet de thèse, nous allons nous pencher spécialement sur l'exploration biologique des plaquettes. Cette dernière permettra, en pratique clinique :

- D'identifier la nature thrombopénique ou thrombopathique d'un syndrome hémorragique ;

- D'évaluer l'efficacité biologique d'un traitement antiplaquettaire ;
- De surveiller le traitement hémostatique dans le cadre d'une chirurgie ;
- De rechercher une hyperréactivité chez des malades montrant des problèmes récurrents de thrombose.

Ainsi, nous allons voir les principales explorations quantitatives et qualitatives des thrombocytes.

5.1.La numération plaquettaire

Elle correspond au nombre de plaquettes matures circulant dans le sang, et donc potentiellement fonctionnelles. Elle explore le volet quantitatif des thrombocytes. Le prélèvement se fait par ponction veineuse recueillie dans un tube contenant de l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), un anticoagulant. [41]

Une numération plaquettaire normale est comprise entre 150.000 et 400.000 voire 450.000 plaquettes par millimètre cube de sang, ou 150 à 400 voire 450 G par litre de sang. Un taux inférieur à la normale révèle une thrombopénie, et donc un risque hémorragique accru. A l'inverse, une augmentation franche du taux de plaquettes se nomme une thrombocytose, hyperplaquettose ou encore thrombocytémie, et expose à un risque thrombotique élevé.[41]

Parfois, l'EDTA est responsable de la formation in vitro d'agrégats plaquettaires, faussant ainsi la numération et induisant une fausse thrombopénie. D'où l'intérêt d'un contrôle sur lame pour toute numération inférieure à la normale à la recherche d'agrégats. On effectue alors une revérification du nombre de plaquettes avec comptage sur tube citraté (citrate trisodique) ou grâce à la technique de l'Unopette. D'autres anticoagulants peuvent être aussi utilisés comme l'ACD, l'oxalate de potassium ou encore l'héparine. [41]

Un deuxième facteur peut aussi induire une sous-estimation du nombre de plaquette : le fait que les plaquettes géantes ne soient pas comptabilisées car faussement considérées par certains automates comme étant des globules rouges. De l'autre côté, la présence de schistocytose ou de cryoglobuline peut engendrer une surestimation de la numération des plaquettes.[20,40]

La numération plaquettaire est importante car non seulement il est possible de diagnostiquer biologiquement un trouble quantitatif thrombocytaire grâce à elle, mais elle permet aussi d'assurer que les tests fonctionnels ultérieurs ne seront pas affectés par une éventuelle thrombopénie. Effectivement, un taux bas de plaquettes peut faussement altérer les résultats de leurs fonctions.[20]

5.2.Le Volume Plaquettaire Moyen (VPM)

Après avoir évalué le taux de plaquettes, l'étude du volume plaquettaire moyen, c'est-à-dire le volume d'une plaquette obtenu par moyenne, permet un peu d'orienter le diagnostic.

Le VPM normal se situe entre 6 et 11 femtolitre. Il est fréquent d'observer certaines variations physiologiques, particulièrement lors d'épisodes de régénération plaquettaire, par exemple après un saignement. [28]

Ceci peut s'expliquer par le fait que les plaquettes jeunes soient plus grandes. Il en résulte une augmentation du VPM lorsque la production médullaire plaquettaire augmente. Inversement, une anomalie de production peut entraîner une baisse du VPM.[28]

Ainsi, le VPM renseigne sur l'aspect qualitatif des plaquettes (leur taille), mais aussi sur l'aspect quantitatif en donnant une idée sur la production médullaire. [28]

5.3.Les plaquettes réticulées

Il s'agit d'un examen dont seuls quelques automates sont capables d'effectuer de nos jours. Les plaquettes réticulées sont l'équivalent des réticulocytes dans l'étude des globules rouges. Ce sont des plaquettes contenant de l'ARN, mis en évidence par du thiazole orange par exemple ou encore la cytométrie en flux. Cet examen permet lui aussi d'avoir une idée sur la capacité de régénération plaquettaire. [20]

5.4.Le frottis sanguin

L'examen morphologique des plaquettes grâce au frottis est une étape importante dans la validation d'une thrombopénie et permet aussi d'étudier la courbe de répartition de taille des plaquettes. [41,43]

Le frottis sanguin se fait en pratique à partir d'un tube de sang prélevé en présence d'EDTA et coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG), Wright ou Wright-Giemsa et doivent être effectués le plus tôt possible après pour éviter une augmentation de la taille des plaquettes à cause de l'EDTA, pouvant ainsi fausser la courbe de taille. [42]

Le microscope optique permet de détecter sur le frottis sanguin d'éventuelles anomalies morphologiques des lignées hématopoïétiques. Comme nous l'avons vu plus tôt dans la morphologie plaquettaire, les thrombocytes sont des cellules anucléées, hétérogènes en taille et forme, arrondis ou ovalaires, de 2-3 μm de diamètre.

Leur cytoplasme contient des granulations azurophiles ou pourpres (seuls les granules α sont colorés au MGG) disposées régulièrement ou regroupées en position centrale (granulomère), et un liseré clair périphérique agranulaire (hyalomère). [42]

Concernant l'étude de la taille des plaquettes, l'examen du frottis sanguin coloré au MGG reste la technique de référence. En fonction de leur taille, les plaquettes sont classées en plusieurs types : plaquettes normales, plaquettes de petite taille (ou microplaquettes), plaquettes de grande taille (macroplaquettes) et plaquettes géantes (taille supérieure à celle des hématies). [42]

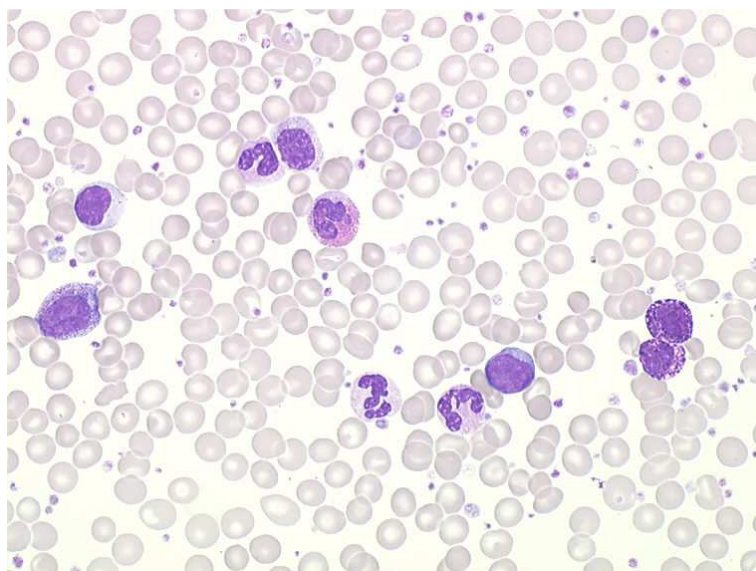


Figure 15: Frottis sanguin montrant les éléments figurés du sang [21]

En général, le frottis sanguin permet d'atteindre trois objectifs :

1. de confirmer ou non la numération plaquettaire ;
2. de rechercher des agglutinats plaquettaires, un phénomène de satellisation des plaquettes autour des neutrophiles, plaquettes géantes, etc ;
3. d'observer des anomalies morphologiques orientant vers une thrombopathie, comme l'absence de granules alpha dans le syndrome des plaquettes grises ou la présence de nombreux schizocytes associés à une thrombopénie suggérant une anémie hémolytique avec microangiopathie par exemple. [41-45]

5.5.Epreuves globales

Certaines épreuves explorent l'hémostase primaire en totalité, mais elle peuvent être à l'origine de la détection d'une anomalie plaquettaire trouvée par la suite. Ce sont en effet des tests dont le résultat dépend de tous les facteurs de l'hémostase primaire, à savoir le facteur vonWillebrand, le fibrinogène et les thrombocytes. Certains déficits de la voie de coagulation peuvent aussi altérer la fonction des plaquettes.

5.5.1.Le temps de Saignement (TS)

Actuellement abandonné au profit du PFA100, il s'agit d'un test global *in vivo* de l'hémostase primaire. La méthode est appelée Ivy, et décrite pour la première fois en 1901 par Milian. La première technique se nommait « Ivy trois points » et consistait en la mise en place de trois brèches ponctuelles sur l'avant-bras et de chronométrer le temps nécessaire pour que le saignement s'arrête au niveau de deux points d'incision. Par la suite, une autre méthode plus ou moins similaire est devenue la méthode de référence, la méthode « Ivy incision ». Cette dernière consiste à pratiquer une incision sur la face antérieure de l'avant-bras et de maintenir une pression constante de 40 mmHg au niveau du bras pendant 60 secondes. Ensuite, on absorbe le sang écoulé par un papier buvard toutes les trente secondes, sans toucher la plaie pour ne pas fausser le temps de saignement. Ce dernier est exprimé en minutes et est défini par le temps nécessaire à l'arrêt de l'hémorragie. Il peut être considéré comme normal jusqu'à 10 minutes. [42]

Le temps de saignement reste opératoire dépendant, lié à beaucoup de variables du patient (aucune valeur avec un taux de plaquettes inférieur à 50 G par litre) et peu reproductible. Aussi, aucune corrélation claire n'a été démontrée entre le TS et la numération plaquettaire et ce test ne constitue pas un facteur prédictif fiable du risque hémorragique. En effet, une simple prise d'aspirine ou toute autre cause iatrogène de thrombopathie peut fausser l'intérêt diagnostique du test. De nos jours, le temps de saignement est de plus en plus remplacé par d'autres tests plaquettaires. [42]

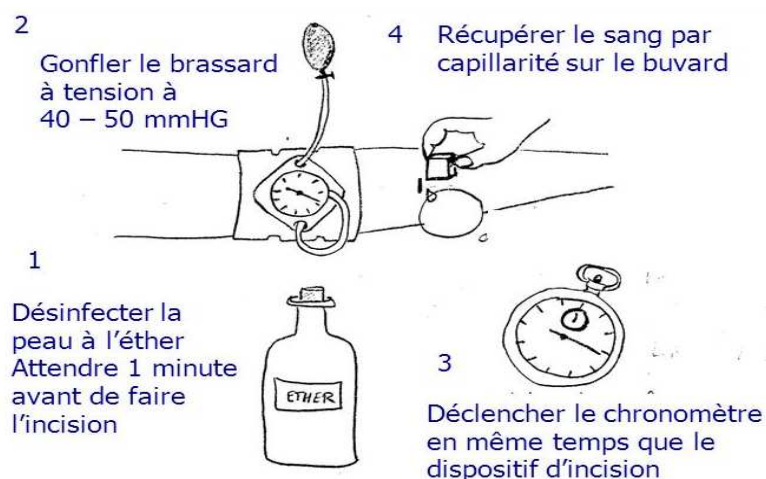


Figure 16: Méthode d'Ivy Incision

5.5.2. Le Temps d'Occlusion Plaquettaire (TOP)

Comme nous l'avons indiqué, le test d'Ivy tend à être remplacé peu à peu par une technique *in vitro*, moins invasive : la mesure du temps d'occlusion grâce à un appareil, le PFA-100y (Platelet Function Analyser). Il peut être pratiqué chez tout patient ayant des signes ou antécédents hémorragiques mais présentant une numération plaquettaire supérieure à 100G par litre de sang et un hémocrite normal pour qu'il soit valide. [46]

La mesure du temps d'occlusion est une évaluation rapide et automatisée de la capacité d'activation des plaquettes en sang total. Pour effectuer cette simulation de l'hémostase

primaire, un écoulement forcé de l'échantillon sanguin dans un tube capillaire aboutissant à une membrane couverte de collagène et d'adénosine disphosphate (ADP), ou de collagène et d'épinéphrine. L'appareil PFA-100y permet alors de mesurer le débit en fonction du temps et de déterminer le délai nécessaire à l'arrêt de l'écoulement sanguin. [47]

Tout comme le temps de saignement, le TOP est fortement lié à la prise d'aspirine (allongé sur épinéphrine, mais normal sur ADP). Il est aussi allongé dans diverses thrombocytopathies (thrombasthénie de Glanzmann, maladie de Bernard et Soulier). [47]

Le TOP demeure cependant particulièrement utile pour l'exploration des pathologies liées au facteur vonWillebrand, dépistant en effet la plupart des types de maladie de Willebrand. Plus précisément, le PFA-100y explore l'accrochage de la glycoprotéine GPIb plaquettaire au facteur von Willebrand (vWF), suivi de celui de la GPIIbIIIa au complexe vWF - collagène. [46,47]

Bien qu'il soit prometteur, cet examen reste délicat à interpréter et ses résultats doivent être pris avec des pincettes en prenant bien en compte le contexte clinique du malade.

5.6. Test d'adhésion des plaquettes

In vivo, les plaquettes adhèrent à la matrice extracellulaire en présence d'autres cellules sanguines et dans des conditions de cisaillement élevées. Plusieurs systèmes d'adhérence en flux ont été développés pour simuler ces conditions. La méthode la plus simple évaluant l'adhérence plaquettaire est de compter les thrombocytes avant et après passage du sang hépariné à travers une colonne remplie de billes de verre. [42]

Comme les conditions physiologiques d'adhésion plaquettaire sont difficiles à reproduire de façon exactes *in vitro*, les résultats sont donc mal corrélés avec l'activité hémostatique *in vivo*. Un automate CPA (Cone and Platelet Analyzer) a été créé pour mesurer l'adhérence et l'agrégation plaquettaires en présence de composés de la matrice extracellulaire (ECM), en utilisant le sang total exposé à des conditions de cisaillement élevé. Une analyse par caméra couplée à l'ordinateur permet alors de déterminer plusieurs paramètres comme le nombre

estimé d'agrégats plaquettaires, la taille moyenne des agrégats et un histogramme de distribution de plaquettes adhérentes. [42]

L'intérêt de l'examen réside dans le fait qu'aucune adhérence plaquettaire ne peut se produire dans des échantillons de patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann ou d'afibrionogénémie. L'utilité clinique et diagnostique de ce test reste encore à argumenter et le système n'est pas encore largement disponible. [45]

5.7.Mesure de l'agrégation des plaquettes

Le calcul du rapport entre le nombre de plaquettes avant et après activation dans un échantillon fixé par mélange d'EDTA-formaldéhyde permet l'estimation de l'agrégation plaquettaire.

Pour effectuer cette évaluation de l'agrégation, des techniques photométriques mesurent le taux d'agrégation en plasma riche en plaquettes grâce à l'utilisation de différents inducteurs. Les principaux inducteurs utilisés sont l'ADP, le collagène, l'épinéphrine, l'acide arachidonique ou encore la ristocétine. Cependant, et comme les tests spécifiques précédents, un nombre de plaquettes supérieur à 100 G/L est nécessaire pour que cette mesure soit possible. [44]

Ce test s'effectue comme suit : les plaquettes sont placées en agitation constante à 37°C. Un agrégamètre enregistre continuellement les modifications de transmission lumineuse provoquées par l'agrégation des plaquettes induite par l'agoniste. Les courbes obtenues dans des conditions normales dépendent de l'agent agrégant (ou agoniste) utilisé.

Toute anomalie fonctionnelle ou absence du complexe des glycoprotéines IIb/IIIa (dans le cas de la thrombasthénie de Glanzmann par exemple), les plaquettes perdent leurs capacités d'agrégation à tous les inducteurs sauf à la ristocétine. [44,45]

Cette dernière est utile pour le diagnostic de la maladie de Jean Bernard et Soulier (absence de GP Ib et présence de plaquettes géantes) et pour le typage de la maladie de Willebrand.

Dans les déficits granulaires, on recherchera des anomalies de la sécrétion induite par des agents tels que l'ADP, l'épinéphrine et le collagène. [45]

Lors de suspicion d'une anomalie de synthèse du thromboxane A₂, les plaquettes seront testées en présence d'arachidonate de sodium et d'un analogue des endoperoxydes de prostaglandines.

L'intérêt de ce test réside donc dans la grande panoplie de thrombopathies qu'il permet d'explorer.

5.8. Etude de la sécrétion plaquettaire

La sécrétion plaquettaire peut être déterminée *in vitro* par plusieurs méthodes : dosage de la b-thromboglobuline, mesure par réaction de bioluminescence de la quantité d'ATP libérée par la plaquette, mesure de l'excrétion de la sérotonine marquée au ¹⁴C ou encore dosage de mépacrine incorporée aux granules denses par fluorimétrie ou cytométrie en flux. Cette dernière permet aussi d'évaluer l'expression de la GMP-140 (CD-62P) des granules α. [42]

5.9. Etude des glycoprotéines de membrane

Plusieurs méthodes biochimiques sont possibles pour déterminer les GP de membranes, dont on peut citer l'électrophorèse, les techniques immunochimiques, les techniques ELISA ou encore Western blot. Cependant, la méthode la plus facile, rapide et pratique reste la cytométrie en flux qui, de plus, permet la quantification de la densité des glycoprotéines membranaires plaquettaires, ceci par l'utilisation d'une série d'anticorps monoclonaux spécifiques. [42]

La cytométrie en flux peut être complétée par l'étude des glycoprotéines grâce à l'électrophorèse puis identification avec des anticorps spécifiques (Western blot) dans certains cas (protéines tronquées ou protéines dégradées lors du diagnostic de thrombopathies constitutionnelles).

5.10. Etude du métabolisme plaquettaire

L'étude du métabolisme plaquettaire est très spécialisée et pas encore disponible dans tous les laboratoires. Elle se constitue de différents tests comme la mesure des variations de

concentrations intracellulaires du Ca^{2+} , l'exploration du métabolisme de l'acide arachidonique, la mesure des variations du taux d'AMPc intraplaquettaire et l'étude des phosphorylations des protéines plaquettaires. [28]

Toutefois, cette batterie de tests n'a pas beaucoup d'indications en pratique courante, dans le cadre de la stratégie diagnostique.

5.11. Test de l'activité coagulante des plaquettes (*ProCoagulant Activity* ou PCA)

La PCA peut être évaluée par l'étude de la consommation de la prothrombine ou par le test d'affinité à l'annexine V par cytométrie en flux. L'intérêt de ce test permet par exemple de diagnostiquer le syndrome de Scott, une thrombopathie caractérisée par une anomalie isolée de l'activité procoagulante plaquettaire. Cependant, un déficit isolé de PCA peut être observé chez des patients présentant un syndrome hémorragique. [44]

5.12. Immunologie plaquettaire et recherche d'anticorps antiplaquettaires

Cette exploration est particulièrement importante dans le cas de notre thèse. Elle consiste donc en la recherche d'iso-anticorps, d'allo-anticorps ou encore d'auto-anticorps comme dans le cas du PTAI. Ces derniers ont pour la plupart comme cible les complexes GP Ib-IX et IIb-IIIa. [34]

Plusieurs techniques sont utilisables, comme les tests de Coombs plaquettaires direct et indirect et les techniques cytométriques. Cependant, le meilleur moyen de rechercher les anticorps spécifiques reste le test MAIPA (*Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigen*) ou Western Blot. [34]

Maintenant que nous avons terminé cette introduction sur la plaquette sanguine, nous passerons à la description détaillée du **Purpura Thrombopénique Auto-Immun** ou **PTAI**.

**LE PURPURA
THROMBOPENIQUE
IMMUNOLOGIQUE**

Après avoir traité de la plaquette sanguine en détails afin de mieux comprendre la pathologie, nous allons nous pencher sur le PTI et explorer tous ses aspects afin de mieux orienter notre étude sur la série de cas. Ainsi, nous passerons en revue sa physiopathologie, son épidémiologie, l'étude clinique, l'étude paraclinique, les formes associées, l'évolution, les complications, le diagnostic différentiel et enfin le Traitement.

1.PHYSIOPATHOLOGIE

Au début de l'exploration de la maladie et de ses causes, le PTI était considéré comme étant une maladie exclusivement auto-immune, c'est-à-dire que les plaquettes étaient produites normalement et suffisamment au niveau médullaire et que la thrombopénie ne s'expliquait que par la destruction périphérique au niveau sanguin.

Effectivement, le système immunitaire du patient atteint présentait des anticorps dirigés contre ses propres plaquettes, induisant leur destruction, notamment au niveau splénique.

De nos jours, le PTI est considéré comme étant une maladie multifactorielle qui ne se résume pas à une réponse immunitaire inadaptée. En effet, des études au milieu des années 1980 ont montré qu'il n'y avait pas de réponse compensatrice adaptée à la destruction périphérique. Ainsi, chez la plupart des gens atteint de PTI, la production médullaire n'était pas augmentée pour équilibrer le taux de plaquettes.

On peut donc étudier la physiopathologie du PTI en explorant les points suivants :

- Le mécanisme de destruction périphérique des plaquettes ;
- La diminution de la production médullaire ;
- Les facteurs qui peuvent potentiellement déclencher le PTI ;
- Les facteurs environnementaux ;
- La prédisposition génétique.

1.1.La destruction périphérique des plaquettes

Elle résulte dans l'ensemble d'une réponse immunitaire inadaptée, et ce par le biais de plusieurs composants du système immunitaire. L'épitope le plus souvent incriminé dans cette destruction se localise soit sur le complexe GP IIb-IIIa ou sur le GP Ib-IX. Ainsi, ce dernier

peut être non seulement la cible d'anticorps dans la réponse humorale, mais aussi celle de lymphocytes T ou encore des cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

1.1.1. Rôle de la réponse immunitaire humorale

Parmi les mécanismes incriminés dans le cadre du PTI, nous retrouvons la présence d'auto-anticorps antiplaquettes dirigés contre certains épitopes présents à la surface des thrombocytes, ce qui a été prouvé par Harrington et al. en 1951. [48]

Ces anticorps sont dirigés contre des antigènes principalement situés au niveau des complexes GP IIb-IIIa (récepteurs du fibrinogène) et plus rarement au niveau de GP Ib-IX ou GP Ia-IIa. Ces anticorps sont produits par des lymphocytes B (LB) ayant subi une mutation somatique sous l'influence des lymphocytes T (LT), notamment dans leur processus de maturation et de stimulation au niveau des organes lymphoïdes. [48]

Une fois l'auto-anticorps fixé sur la plaquette, la destruction de cette dernière se fera alors par différents mécanismes possibles : phagocytose par les macrophages spléniques, hépatiques ou médullaires, destruction par cytotoxicité dépendante des anticorps ou parfois même dépendante du complément. [48]

Par ailleurs, il est utile de préciser que cette interaction Ac-Ag n'altère pas beaucoup les fonctions des plaquettes et leur rôle dans l'hémostase primaire. Ceci est associé au fait que les plaquettes circulantes sont toujours jeunes et de plus gros volume, ainsi qu'à la présence d'un seuil de stimulation des granules α (permettant la libération des substances essentielles à l'hémostase primaire) plus bas que la normale. Il en résulte donc un risque hémorragique relativement faible par rapport aux chiffres parfois impressionnants de la thrombopénie.

La connaissance de volet humorale de la physiopathologie est très importante dans le cadre de la thérapeutique car l'inhibition spécifique des LB par des Ac monoclonaux Anti-CD20 (Rituximab) permet d'observer chez plus de la moitié des patients une augmentation de leur numération plaquettaire. [48]

De plus, les lymphocytes B sont influencés par de nombreuses cytokines dans leur processus de maturation et de stimulation. Par ces dernières, on retrouve le BAFF ou *B cell-Activating*

Factor. Les taux sériques de ces derniers sont élevés au cours du PTI mais se normalisent lorsque la pathologie est inactive ou régulée par des immunosuppresseurs. Actuellement, la recherche d'Ac anti-BAFF est en train d'ouvrir de nouveaux horizons thérapeutiques. [48]

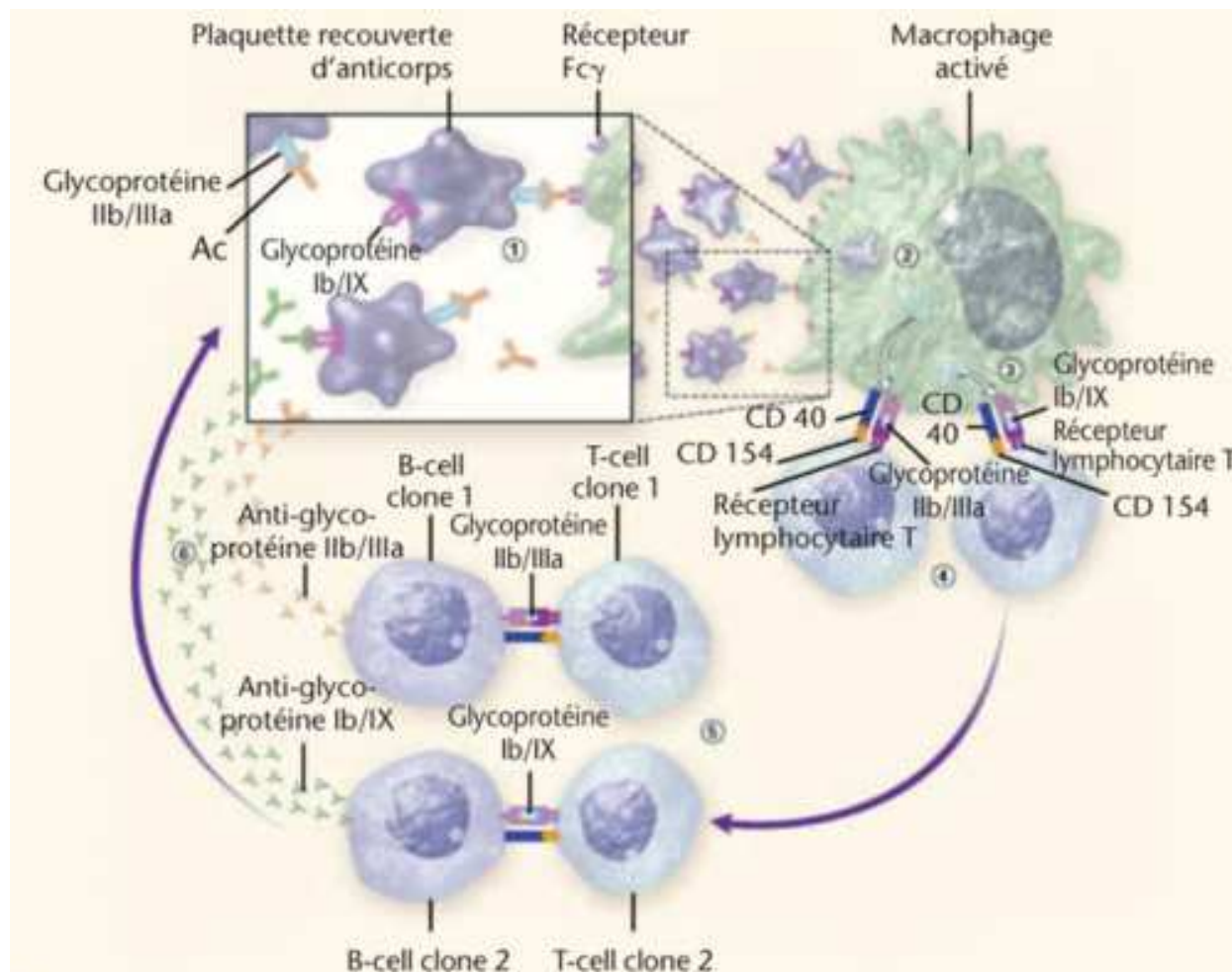


Figure 17: Rôle de l'immunité humorale dans le PTI [49]

1.1.2. Les lymphocytes T

Les LT, plus principalement les LT CD4⁺ ou LT auxiliaires, seraient directement incriminés dans le PTI par un déséquilibre de la balance entre les populations de LT auxiliaires à réponse Th1 par rapport aux LT à réponse Th2. Le déséquilibre se fait en faveur des Th1, ce qui

s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'interleukine 2 (IL-1) et d'interféron gamma (IF- γ) et la diminution de sécrétion d'IL-4. S'ajoutent à cela la stimulation de la voie anti-apoptotique des LT avec l'augmentation du taux intracellulaire de Bcl-2 (*B-cell Lymphoma 2*), une molécule anti-apoptotique, et la diminution du taux de la molécule pro-apoptotique Bax (*Bcl-2 associated X protein*). Tous ces phénomènes favoriseraient l'émergence et l'activation de la réponse auto-immunitaire. [48]

Cependant, d'autres mécanismes impliquant les LT peuvent être aussi responsables de cette réponse auto-immunitaire. En effet, les travaux d'Olsson et al. en 2003 suggèrent la présence de LT CD8+ pouvant directement détruire des plaquettes autologues dans le cadre du HLA.[48]

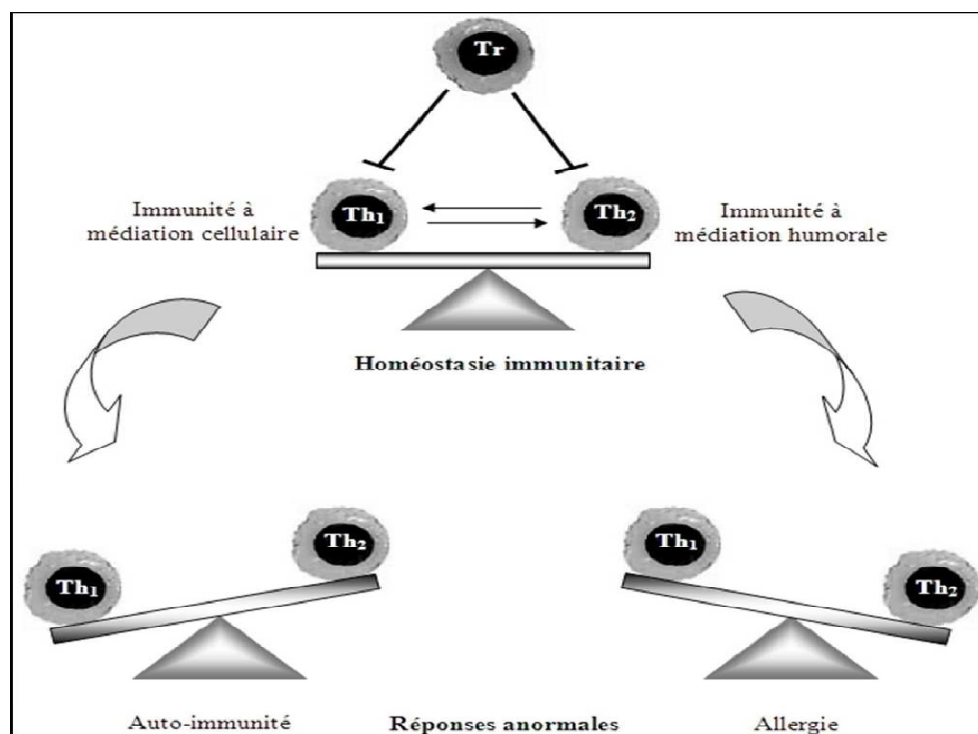


Figure 18: La balance Th1 et Th2 et les conséquences de son déséquilibre [48]

1.1.3.Rôle des macrophages

La destruction des plaquettes après leur liaison aux anticorps se fait essentiellement par le biais des macrophages spléniques. Cependant, ces derniers joueraient un rôle plus important dans la chronicité du PTI car ils auraient un effet stimulant de la réponse immunitaire au cours de la pathologie. [48]

En effet, on observe une hyper-activation des cellules dendritiques (DC), des macrophages ainsi que des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) au cours du PTI. Les macrophages participent à la diversification des épitopes et leur reconnaissance par le système immunitaire comme ceux du complexe GP IIb-IIIa. [48]

1.1.4.Déclenchement de la réaction auto-immune

Ce phénomène auto-immun ne possède pas de cause précise. Pour essayer de déterminer cette dernière, de nombreuses recherches se sont penchées sur les éléments déclencheurs du PTI. La théorie la plus vraisemblable reste cependant celle du mimétisme antigénique : certains éléments pathogènes ou étrangers au corps peuvent induire en erreur le système immunitaire à cause de la similarité entre leurs déterminants antigéniques et ceux des plaquettes. [48,50]

Ainsi, le PTI peut être observé dans le cadre de certains syndromes ou pathologies impliquant l'immunité, qu'elles soient auto-immunes (le lupus érythémateux systémique par exemple) ou non (Syndrome d'Immunodéficience Humaine « SIDA », *Helicobacter Pylori*, hépatites B ou C). [50]

Parfois, le PTI peut apparaître au décours d'une vaccination ou d'une prise médicamenteuse. Parmi les principaux médicaments incriminés, nous pouvons citer notamment l'héparine, la quinine et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine. Parfois, la cause du PTI reste inconnue et le lien direct entre un élément déclencheur et la pathologie reste très difficile à affirmer.

1.2.Défaut de production médullaire

Pendant de longues années, la production médullaire des plaquettes au cours du PTI était considérée comme normale voire augmentée par effet compensateur de la destruction périphérique.

Mais de nombreuses études et travaux effectués *in vitro* ont démontré qu'en réalité, la mégacaryocytopoïèse était paradoxalement inadaptée au contexte thrombopénique, voire même diminuée par rapport à la normale. Ceci a été expliqué par deux mécanismes. [51-54]

D'une part, le taux de TPO libre circulant dans le sang chez des patients atteints de PTI est plus faible par rapport aux patients présentant une thrombopénie d'origine centrale. Ceci peut s'expliquer par le fait que les plaquettes étant détruites en périphérie, la masse plaquettaire atteignant le secteur vasculaire est proche de celle d'un sujet sain. La fraction libre de TPO demeure donc basse, n'aboutissant pas donc à une réponse médullaire suffisante et compensatrice. [53]

D'autre part, des études *in vitro* ont pu démontrer que les anticorps anti-plaquettes pouvaient reconnaître des épitopes propres aux thrombocytes mais s'exprimant à des stades précoces de la mégacaryocytopoïèse. Ainsi, les MK possèdent eux aussi à leur surface les complexes GP IIb-IIIa et GP Ib-IX, les rendant ainsi cibles comme les plaquettes. De plus, une série d'études effectuées sur biopsies médullaires de patients atteints de PTI ont trouvé des signes marqués d'apoptose et de para-apoptose des MK. Il a aussi été démontré que les plaquettes étaient aussi détruites au niveau de la moelle osseuse par cytotoxicité directe des LT cytotoxiques (LT CD8+). [52,53]

L'intérêt de ce volet de la physiopathologie réside dans la possibilité de traiter le PTI en empruntant la voie de la stimulation de la production médullaire des plaquettes pour compenser leur destruction périphérique.

1.3.Prédisposition génétique et système HLA

Actuellement, peu d'arguments sont en faveur d'une prédisposition génétique au PTI. Cependant, le PTI a été décrit dans des groupes familiaux voire chez jumeaux monozygotes. Mais l'analyse du système HLA et plus précisément du groupe HLA-DR des cellules T a

cependant trouvé certains allèles associés à la pathologie. Ainsi, un taux élevé des allèles HLA-DRw2 et DRB1*0410 serait incriminés dans la prévalence du PTI chez certains groupes ethniques, en particulier la population japonaise. [56,59]

Concernant la réponse au traitement, une prédisposition génétique serait liée d'après certaines études à l'évolution du PTI sous certains traitements. En effet, les allèles HLA-DR4 et DRB1*0410 ont été respectivement incriminées comme prédisposants à une mauvaise ou à une bonne réponse à la corticothérapie. Quant au groupe HLA-DRB*1501, il serait responsable d'une mauvaise réponse à la splénectomie. [57,58]

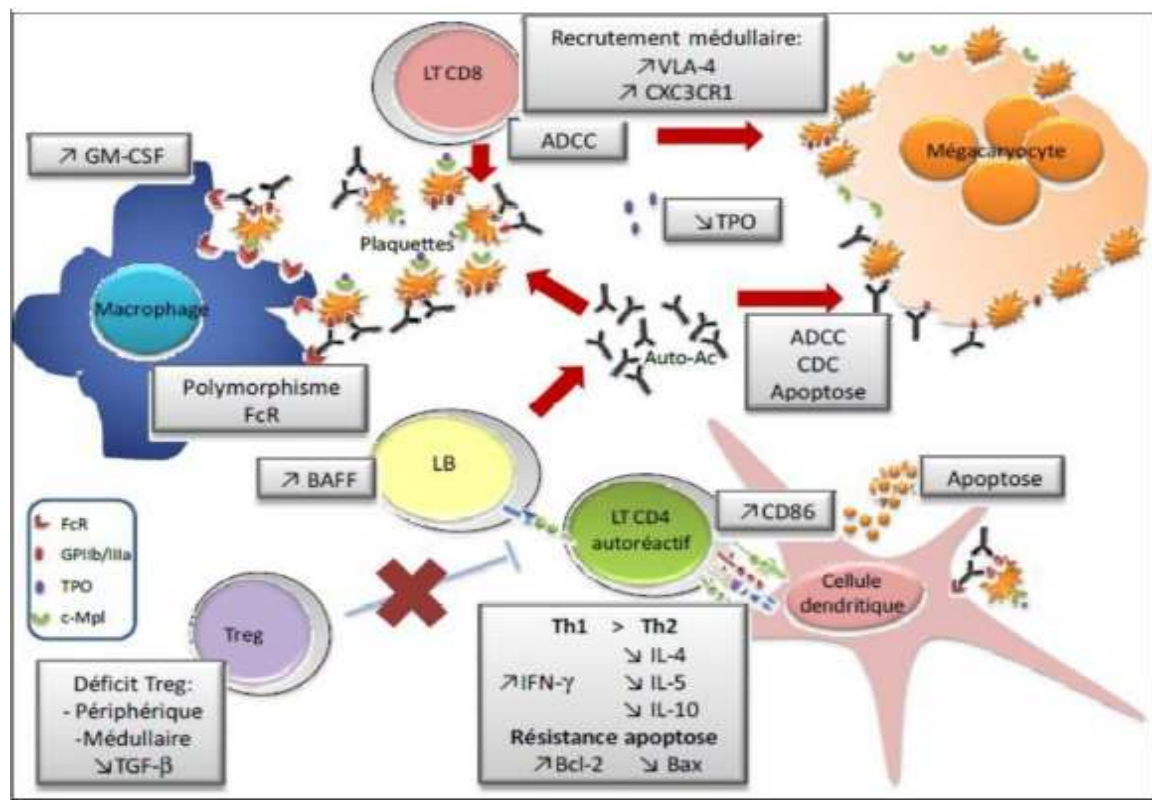


Figure 19: Schéma bilan montrant les différents mécanismes et acteurs

2.EPIDEMIOLOGIE

Bien que le PTI puisse toucher l'adulte aussi et se déclencher à n'importe quel âge, le pic d'incidence est situé vers 5 ans, nous allons nous concentrer uniquement sur l'incidence et la fréquence de la maladie en pédiatrie. A l'échelle internationale, une étude faite par le

Intercontinental Childhood ITP Study Groupe (ICIS) a montré une incidence des PTI aigu située entre 4 et 5 cas pour 100.000 enfants par année. Des professeurs de l'hôpital Armand Trousseau à Paris ont publié des chiffres d'incidence situés entre 2,2 et 5,3 cas par 100 000 enfants par an. En Royaume-Uni, une étude d'un échantillon de population trouve une incidence annuelle de 4,2 pour 100 000 enfants de moins de 18 ans. [61-63]

Au Maroc, les études faites jusque là montrent elles aussi une incidence moyenne vers l'âge de 5 ans approximativement. Quant à la fréquence selon le sexe, le ratio Garçon/Fille obtenu lors des séries marocaines est aux alentours de 1/1. [64-71]

Tableau 4: Age de diagnostic du PTI et fréquence selon le sexe [64-71]

Série	Khedraoui	Zahraoui	Belkhairi	Lahlou	Boutayeb	Belbachir	Walfi	Fatouh
Age moyen au Dc	4 ans 2 mois	5 ans 4 mois	5 ans	N.P	N.P	6 ans 7 mois	N.P	5 ans 8 mois
Agès extrêmes au Dc	9 mois / 12 ans	4 / 6 ans	2 / 8 ans	N.P	3 / 5 ans	2 / 8 A	3/8 A	2 / 4 ans
Garçons	30,8 %	59 %	53 %	53 %	44 %	49 %	54 %	58 %
Filles	69,2 %	41 %	47 %	47 %	56 %	51 %	46 %	42 %
Ratio G/F	0,44	1,4	1,1	1,1	1,2	0,9	1,2	1,4

3.ETUDE CLINIQUE

3.1. Mode d'installation et circonstances de découverte

Le Purpura Thrombocytopénique Immunologique possède la particularité d'avoir un mode d'installation brutale plutôt qu'insidieuse. La plupart des enfants atteints sont en bon état général, leurs parents n'ayant parfois jamais rapporté de signe indicateur ou alarmant, jusqu'à la découverte du PTI. Ainsi, l'analyse des séries marocaines montre une prédominance du mode d'installation brutal par rapport au mode progressif.

Tableau 5: Mode de début du PTI dans différentes séries marocaines [64-71]

Série	Zahraoui 22 cas	Lahlou 15 cas	Boutayeb 32 cas	Belbachir 100 cas	Walfi 37 cas	Fatouh 99 cas	Belkheiri 67 cas	Khedraoui 26 cas
Brutal	75 %	N.P	N.P	65 %	84 %	67 %	53 %	73 %
Progressif	25 %	N.P	N.P	35 %	16 %	33 %	47 %	27 %

Le PTI peut être découvert après apparition de signes hémorragiques qui sont la plupart du temps de gravité moyenne à importante. Ainsi, une hémorragie anormalement durable suivant un geste banal comme une extraction de dent par exemple ou spontanée tel une épistaxis peut aboutir au diagnostic. Dans certains cas, le syndrome hémorragique est d'emblée grave, pouvant même menacer le pronostic vital. C'est le cas par exemple des hémorragies viscérales, comme l'hémorragie méningée, rétinienne ou encore hémorragie digestive. [72]

Cependant, la découverte peut être tout à fait fortuite après une numération formule sanguine (NFS) de routine ou en préopératoire par exemple. L'exploration systématique d'une splénomégalie ou d'une adénopathie dans le cadre d'un syndrome tumoral peut aussi aboutir à la découverte d'un PTI.

3.2. Interrogatoire

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

En revanche, l'absence totale d'indices d'ancienneté du PTI peut orienter vers un début récent de la maladie. Dans ce cas là, l'intérêt de l'interrogatoire est de rechercher tout événement pouvant déclencher un purpura : prise médicamenteuse, vaccination récente, syndrome

grippal, virose récente, pathologie auto-immune, etc. Il est à noter que dans ce cas, le PTI est considéré comme aigu et donc potentiellement curable, le caractère chronique de ce dernier n'étant affirmé qu'après 6 mois d'évolution documentée.

Concernant les infections ayant eu lieu dans les semaines précédant le potentiel déclenchement du PTI, plusieurs séries ont montré une présence accrue d'infections virales non spécifiques avant la découverte de la maladie. Il peut s'agir par exemple de la rougeole, la rubéole, la varicelle ou encore une hépatite. Dans la série de Berward, 57,7% des patients avaient présenté une infection virale dans les 4 semaines précédant le diagnostic du PTI. Parmi les 43,3% restants, un nombre non précisé avaient connu une infection bactérienne avant le début du PTI (otite, sinusite,...). Pour ce qui est des statistiques marocaines, les séries trouvent des fréquences d'antécédents variables mais significatifs. [73-76]

Tableau 6: Taux de patients atteints de PTI avec antécédents infectieux [64-71]

Série	Zahraoui 22 cas	Lahlou 15 cas	Boutayeb 32 cas	Belbachir 100 cas	Walfi 37 cas	Fatouh 99 cas	Belkheiri 67 cas	Khedraoui 26 cas
Pourcentage des antécédents infectieux	9 %	7 %	75 %	79 %	35 %	59 %	24 %	0 %

A noter que ces chiffres, comme l'ont fait remarqué Paul et Bierling, sont la plupart du temps sous-estimés car les épisodes infectieux passent parfois inaperçus.

Par ailleurs, plusieurs séries décrivent aussi la probable implication de vaccins dans le déclenchement du PTI mais aucune relation causale directe n'a pu être établie, d'autant plus que les vaccins incriminés sont variés (oreillons, rougeole, grippe, vaccins combinés, rubéoles...). Toutefois, Miller et al. ont pu trouver un lien entre le vaccin R.O.R et le PTI. Selon leurs études, le risque absolu dans les 6 semaines suivant l'injection du vaccin est de 1/22.300 doses, les deux tiers des PTI survenant dans la semaine suivante. Par contre, l'injection ne provoquait pas de rechute chez un patient antérieurement atteint de PTI. [77]

Il est aussi intéressant de chercher toute prise médicamenteuse, même unique, pouvant éventuellement expliquer l'origine de la pathologie. Nous pouvons dresser la liste suivante des principaux médicaments pouvant être responsables d'une thrombopénie. [78]

Tableau 7: Principaux médicaments incriminés dans le PTI
par mécanisme immunologique [78]

Aspirine	Quinine	Sulfamides	Ampicilline	Diurétiques thiazidiques
Furosémide	Chlorthalidone	Alpha-Méthyle Dopa	Héparine	Digitaliques
Acide valproïque	Ranitidine	Cimétidine	Danazol	Procainamide
Carbamazépine	Acétaminofène	Phénylbutazone	P-aminosalicylate	Rifampicine
Acétazolamide	Anazoline	Composés arsenicaux		Zidovudine

Enfin, il faut rechercher la présence de comorbidités, de maladie auto-immune associée ou d'une transfusion récente. Parfois, un élément peut orienter vers un des diagnostics différentiels du PTI que l'on verra par la suite.

3.3. Examen clinique

Bien que l'examen clinique soit remarquablement pauvre parfois, il n'en demeure pas moins extrêmement important, et ce pour plusieurs raisons. Premièrement il peut retrouver les signes majeurs du PTI, à savoir surtout le syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Deuxièmement, il permet d'estimer la gravité de la maladie en recherchant les hémorragies graves ou en établissant le score de Buchanan que l'on verra plus tard. Enfin, rechercher des signes cliniques pouvant orienter vers une cause probable ou au contraire vers un diagnostic différentiel.

Le purpura cutané pétéchial ou ecchymotique est caractérisé par des atteintes planes, ne s'effaçant pas à la vitropression, prédominant aux membres inférieurs et parfois associés à des

hématomes survenus lors de traumatismes banals passés inaperçus. Les formes de purpura sont les pétéchies, des tâches ponctuelles, des ecchymoses, larges tâches hémorragiques cutanées, et les vibices, des lignes hémorragiques fines. La couleur du purpura correspond à l'évolution de la biligénie : **noir** → **violet** → **bleu** → **vert** → **jaune**. La présence d'hématomes spontanés extensifs relève de la gravité. Au niveau muqueux, il faut rechercher des bulles hémorragiques dans la bouche, des épistaxis, gingivorragies ou encore ménométrorragies.

La gravité ultime du PTI réside dans les hémorragies viscérales graves, la plupart du temps annoncées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué. Il faut donc rechercher une hématurie, une hémorragie digestive mais par-dessus tout les hémorragies cérébro-méningées. Bien que leur incidence soit basse (entre 0,1 et 1% des patients), le pronostic vital grave de ces hémorragies (plus de 50% de décès) fait que toute anomalie de l'examen neurologique doit les faire évoquer. L'hémorragie rétinienne est parfois annonciatrice d'une hémorragie cérébro-méningée, d'où l'intérêt particulier d'un fond d'œil. [72]



Figure 20: Pétéchies [80]



Figure 21: Vibices [81]



Figure 22: Ecchymoses à différents stades d'évolution [82]

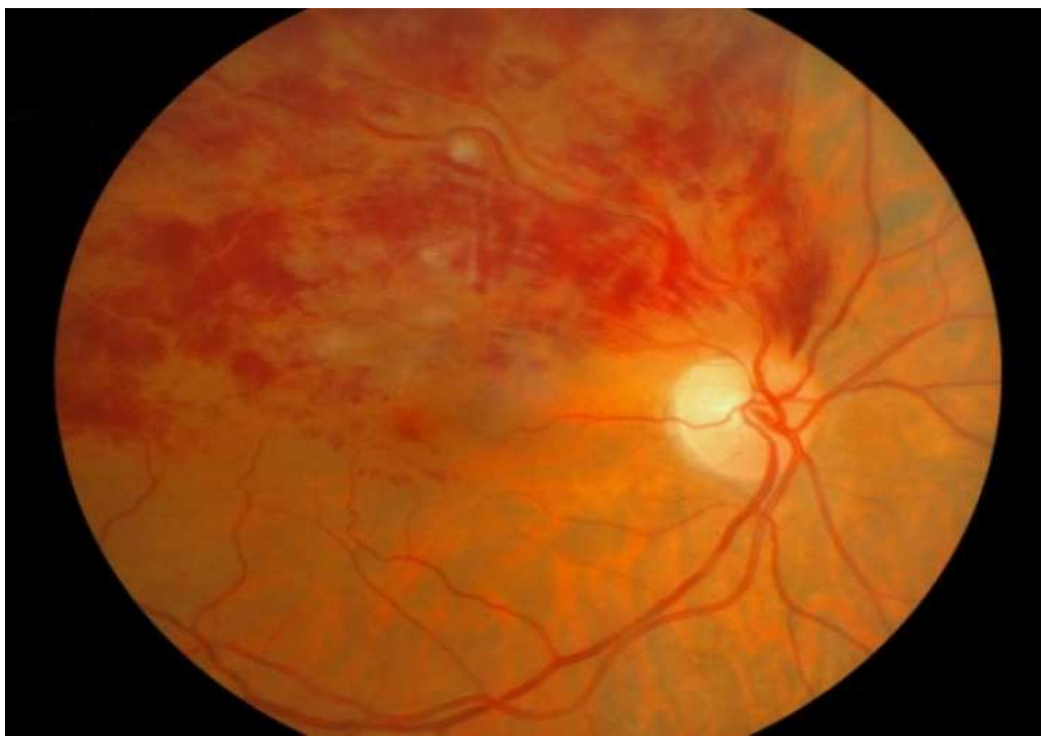


Figure 23: Hémorragie rétinienne au fond d'œil [83]



Figure 24: Bulle hémorragique buccale [84]



Figure 25: Epistaxis [85]

Un examen clinique minutieux permet par ailleurs de déterminer le score hémorragique de Buchanan, ce qui orientera la prise en charge immédiate du patient.

Tableau 8: Score hémorragique de Buchanan [79]

Syndrome hémorragique	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital mis en jeu)
Cutané	-	Pétéchies ou ecchymoses rares	Pétéchies ou ecchymoses présentes	Nombreux pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	Sang dans une seule narine	Durée ≤ 15 min	Durée ≥ 15 min	Répétées	-
Buccal	-	Pétéchies palatines	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif et continu	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées mais pas muqueuses	Lésions cutanées modérées à sévères mais pas muqueuses	Saignement muqueux ne nécessitant pas d'intervention	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention	Saignement documenté du SNC ou hémorragie fatale n'importe où

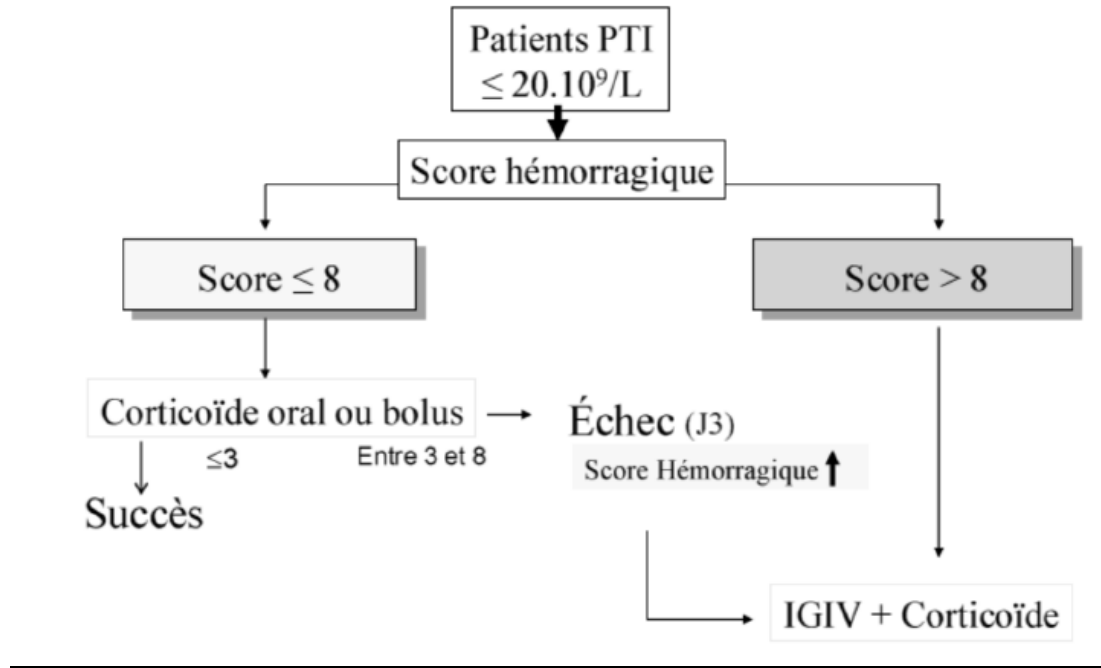


Figure 26: Arbre thérapeutique décisionnel à l'issue du score hémorragique [86]

Par ailleurs, et comme nous l'avons souligné plus haut, le PTI est une pathologie marquée par un tableau clinique pauvre où le syndrome hémorragique est rarement accompagné d'adénopathie ou d'hépto-splénomégalie.

La présence de ces dernières peut être utile dans le diagnostic différentiel. La thrombopénie peut donc être d'origine leucémique par exemple en présence d'un syndrome tumoral (adénopathie, splénomégalie, douleurs osseuses,...), ce qui explique aussi la batterie d'examens demandés systématiquement lors d'un syndrome hémorragique pour éviter tout erreur diagnostique fatale.

4.ETUDE PARACLINIQUE

L'examen clinique étant la plupart du temps pauvre, mis à part le syndrome hémorragique, le diagnostic ne peut être posé qu'après plusieurs examens paracliniques. Ces derniers doivent trouver une thrombopénie isolée et confirmer son aspect immunologique tout en écartant toute autre étiologie de purpura, en particulier centrale. A noter que tous les examens suivants ne sont pas indispensables. Nous allons toutefois tous les citer et les détailler ci-dessous.

Avant toute chose, trois examens doivent être effectués en urgence pour éliminer certaines pathologies graves qui se manifestent par un purpura ou syndrome hémorragique et pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel telles que la leucémie aigue ou une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) : il s'agit de l'hémogramme (ou Numération Formule Sanguine – NFS), du frottis sanguin et du bilan d'hémostase.

4.1. L'hémogramme

Il s'agit du principal examen pour le diagnostic. L'hémogramme ou Numération Formule Sanguine est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : plaquettes sanguines, hématies et leucocytes. Il est habituellement effectué sur tube EDTA, mais il y a un intérêt à le reconstrôler sur tube citraté comme nous le verrons. [87]

Dans le cas du PTI, la lignée plaquettaire est bien sûr la plus importante à nos yeux, mais l'étude des autres lignées est tout aussi importante afin d'écarter une autre étiologie ou de mesurer l'impact de l'hémorragie.

4.1.1. Taux de plaquettes (Numération plaquettaire)

C'est le paramètre clé du PTI. La numération plaquettaire est forcément inférieure à la limite physiologique inférieure : 150.000 plaquettes par mm^3 ou 150 Giga par litre de sang. Dans le cas du Purpura thrombopénique immunologique, la thrombopénie est généralement profonde : inférieure à 50.000 plaquettes par mm^3 voire même moins. Certaines études montrent un taux initial médian (au diagnostic) de 18.329 / mm^3 (Série de Kouhen) ou encore 9.000 / mm^3 (série de Benabdejlil). Bien que la thrombopénie soit toujours présente dans le cas du PTI et que la profondeur de celle-ci ne soit pas toujours corrélée au tableau clinique, il est important

d'apprécier cette dernière. Ainsi, un taux inférieur à 30.000 par mm³ est considéré comme alarmant et facteur de gravité nécessitant une intervention thérapeutique. [87]

La numération plaquettaire peut cependant se révéler inexacte et sous-estimer ou surestimer le taux de plaquettes, spécialement dans le cas où le compte est effectué par un automate. En effet, certains d'entre eux peuvent ne pas compter les thrombocytes de petit volume en les considérant comme des débris ou encore confondre des schyzocytes ou des microcytes avec des thrombocytes. [87]

Une fausse thrombopénie doit aussi être éliminée, survenant parfois lors d'une coagulation dans le tube, un satellitisme leucoplaquettaire causée par l'EDTA ou encore une agglutination à cause des agglutinines d'où l'intérêt de vérifier le taux de plaquettes sur tube citraté et de contrôler manuellement (comptage par le biologiste) la numération plaquettaire afin d'éviter toute erreur de diagnostic. [88]

4.1.2. Les autres lignées

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

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

4.2. Le frottis sanguin

Il permet de réaliser une meilleure analyse qualitative des éléments figurés mais ne retrouve habituellement pas d'anomalies concernant les plaquettes hormis la présence d'un nombre plus élevé de plaquettes géantes ou au contraire de taille très réduite. [89,90]

Il est important de rechercher dans le frottis la présence de blastes ou de schyzocytes dans le cadre de l'élimination de diagnostics différentiels tels que la leucémie aigue par exemple ou les micro-angiopathies thrombotiques (MAT).

En plus de ces trois examens important, les explorations paracliniques suivantes peuvent être aussi demandées.

4.3. Le bilan d'hémostase

Devant tout syndrome hémorragique, une étude de l'hémostase s'impose afin d'en trouver l'étiologie. Normalement, dans un PTI isolé, les paramètres de l'hémostase secondaire ou coagulation proprement dite, à savoir le Temps de Céphaline Activée (TCA) et le Taux de Prothrombine (TP), doivent être normaux, le trouble de l'hémostase dans le PTI résidant exclusivement en la thrombopénie.

Cependant il est nécessaire d'évaluer le TP et le TCA afin d'éliminer toute CIVD, en complétant éventuellement par un dosage des D-dimères et du fibrinogène. [91] En tout cas, un bilan d'hémostase normal est en faveur du diagnostic du PTI.

4.4. Le myélogramme

Le myélogramme n'est pas un examen systématique et indispensable pour le diagnostic d'un PTI, spécialement en pédiatrie. En principe, son intérêt réside dans la différenciation entre une thrombopénie périphérique et centrale en cas de doute. [92,93] En tous cas, les indications claires d'un myélogramme dans le cadre d'une thrombopénie chez l'adulte sont les suivantes :

- Patient âgé de plus de 60 ans ;
- Présence d'un syndrome tumoral : splénomégalie, adénopathie, hépatomégalie ;
- Anomalie d'une autre lignée en plus des thrombocytes ;
- Mauvaise réponse à la corticothérapie ou aux immunoglobulines ;
- Avant d'effectuer une splénectomie en guise de traitement.

Pour ce qui est de la pédiatrie par contre, cet examen n'est vraiment pas systématiquement réalisé mais peut ôter tout doute de thrombopénie centrale. Dans le cas de cette dernière, la moelle est pauvre en mégacaryocytes, peut présenter des anomalies qualitatives de sa

composition cellulaire orientant vers une dysplasie ou une leucémie (blastes, précurseurs de taille anormale...), être le siège d'un envahissement solide ou encore d'une myélofibrose avec modification du tissu de soutien. [92]

Lors d'un PTI, la moelle est riche en mégacaryocytes présents à tous les stades de leur maturation sans perturbation des autres lignées.

4.5. La biopsie médullaire

Elle permet d'écarter une thrombopénie d'origine centrale lorsque le myélogramme n'est pas concluant. Cependant c'est un examen très rarement effectué compte tenu du risque élevé de complication grave, en l'occurrence un hématome. Il nécessite donc une précaution supplémentaire quant à la préparation du patient, particulièrement lorsque la thrombopénie est profonde.

4.6. Recherche d'anticorps anti-plaquettes

En général pas nécessaire au diagnostic du PTI, la recherche des anticorps anti-plaquettes peut cependant se révéler utile dans certains cas où la nature immunologique de la thrombopénie est difficile à affirmer. Plusieurs tests sont disponibles et peuvent être classés en deux catégories : non spécifiques et spécifiques.

4.6.1. Tests immunologiques non spécifiques

D'une sensibilité importante mais d'une spécificité médiocre, ils permettent de détecter la présence d'immunoglobulines dirigées contre les plaquettes sans pour autant préciser leur cible. Il s'agit des tests suivants : Test de Dixon, Coombs plaquettaire, Chimiluminescence, PIFT (Platelet Immunofluorescence Test),... Ces derniers peuvent être un argument en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie mais en aucun cas affirmer un PTI. En effet, des résultats positifs peuvent être obtenus lors d'une hypergammaglobulinémie, une virose... Parfois, ces tests reviennent négatifs alors que le patient est atteint de PTI, d'où leur intérêt diagnostique limité. [94]

4.6.2. Tests immunologiques spécifiques

Peu nombreux, coûteux et difficiles à réaliser, ils présentent une bonne sensibilité et spécificité. Il s'agit d'une technique dérivée de l'ELISA, le MAIPA (Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigens) et du test d'immunobilles où les anticorps monoclonaux sont fixés sur des billes de polystyrène. Ils permettent de détecter un complexe antigène-anticorps après avoir dirigé un anticorps monoclonal d'origine animale contre un autre épitope de l'antigène plaquettaire. [94]

Les résultats sont assez intéressants à étudier par exemple dans le cas du MAIPA (voir tableau ci-dessous).

Tableau 9: Interprétation des résultats du MAIPA [28]

Glycoprotéine	Auto - Ac	Allo - Ac	Ac – Drogue-dépendant	Complexes immuns
Ib - IX	+	+	+++	-
IIb – IIIa	+++	+++	+/-	-
Ia – IIa	+	++	-	-
Fc RII	-	-	-	+++ (ex : héparine)

Il existe également des tests d'immunofluorescence, d'immunoprécipitation ou de biologie moléculaire, mais ils ne sont pas utilisés en routine.

4.7. Etude de la durée de vie des plaquettes et leur lieu de destruction

Il s'agit de la scintigraphie aux plaquettes marquée à l'Indium¹¹¹. Il permet non seulement de trouver une durée de vie raccourcie (inférieure à 3 jours par rapport à la normale de 8 jours), mais aussi le lieu de destruction des thrombocytes qui peut être utile surtout pour évaluer avant la splénectomie l'intérêt et le pronostic de cette dernière lorsque la destruction des plaquettes est par exemple purement splénique. [89]

Cependant, devant le risque non négligeable de transmission d'agents infectieux à cause de l'allo-transfusion, cet examen n'est que très rarement demandé, surtout vu que son intérêt diagnostique n'est pas important.

4.8. Electrophorèse des Protéines Sériques (EPS)

Elle permet d'écarter une hypogammaglobulinémie ou encore de détecter un Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) qui associe parfois une thrombopénie auto-immune et des infections à répétitions.

L'EPS permet aussi dans le cas d'un déficit en IgA de contre-indiquer le traitement par immunoglobulines polyvalentes pouvant entraîner l'apparition d'Ac anti-IgA.

4.9. Sérologies virales et bilan hépatiques

Une thrombopénie d'origine immunologique pouvant apparaître au décours d'une hépatite B ou C ou encore d'une primo-infection à VIH, la recherche de leurs sérologies est indispensable car elle peut entièrement réorienter l'attitude thérapeutique à suivre. [95]

Le bilan hépatique est quand à lui nécessaire pour écarter une hépatopathie chronique à l'origine de la thrombopénie. Là aussi la démarche thérapeutique n'est pas la même que dans un PTI isolé, d'où l'intérêt de cet examen. [95]

4.10. Recherche d'autres anticorps

Une thrombopénie d'origine immunologique peut-être associée à d'autres maladies auto-immunes dans certains tableaux. C'est le cas par exemple chez certains patients atteints de Lupus Erythémateux Disséminé, d'un syndrome Sec (Gougerot-Sjögren) ou encore d'un Syndrome des AntiPhospholipides. Il convient donc de rechercher des anticorps anti-nucléaires, anti-phospholipides ou encore anti-Thyroïde par exemple. [89]

4.11. Dosage de la thrombopoïétine

Pendant longtemps considéré comme inutile, il lui a été récemment trouvé un intérêt dans le cadre du PTI. Il permettrait apparemment de distinguer une destruction accrue des plaquettes (TPO normale) d'une réduction de production des thrombocytes (TPO élevée).

4.12. Groupage sanguin

Ne présentant aucun intérêt diagnostique, il n'en demeure pas indispensable et obligatoire. Et ce pour une raison évidente, faciliter et rendre plus facile une éventuelle transfusion au besoin.

4.13. Autres examens en fonction du contexte

De nombreux autres examens peuvent être prescrits selon le contexte de consultation du patient, et ce pour évaluer généralement une éventuelle hémorragie active et trouver son siège et son étendue. Parmi ces examens que l'on ne détaillera pas, on peut notamment citer le fond d'œil, une échographie abdominale, une TDM cérébrale ...

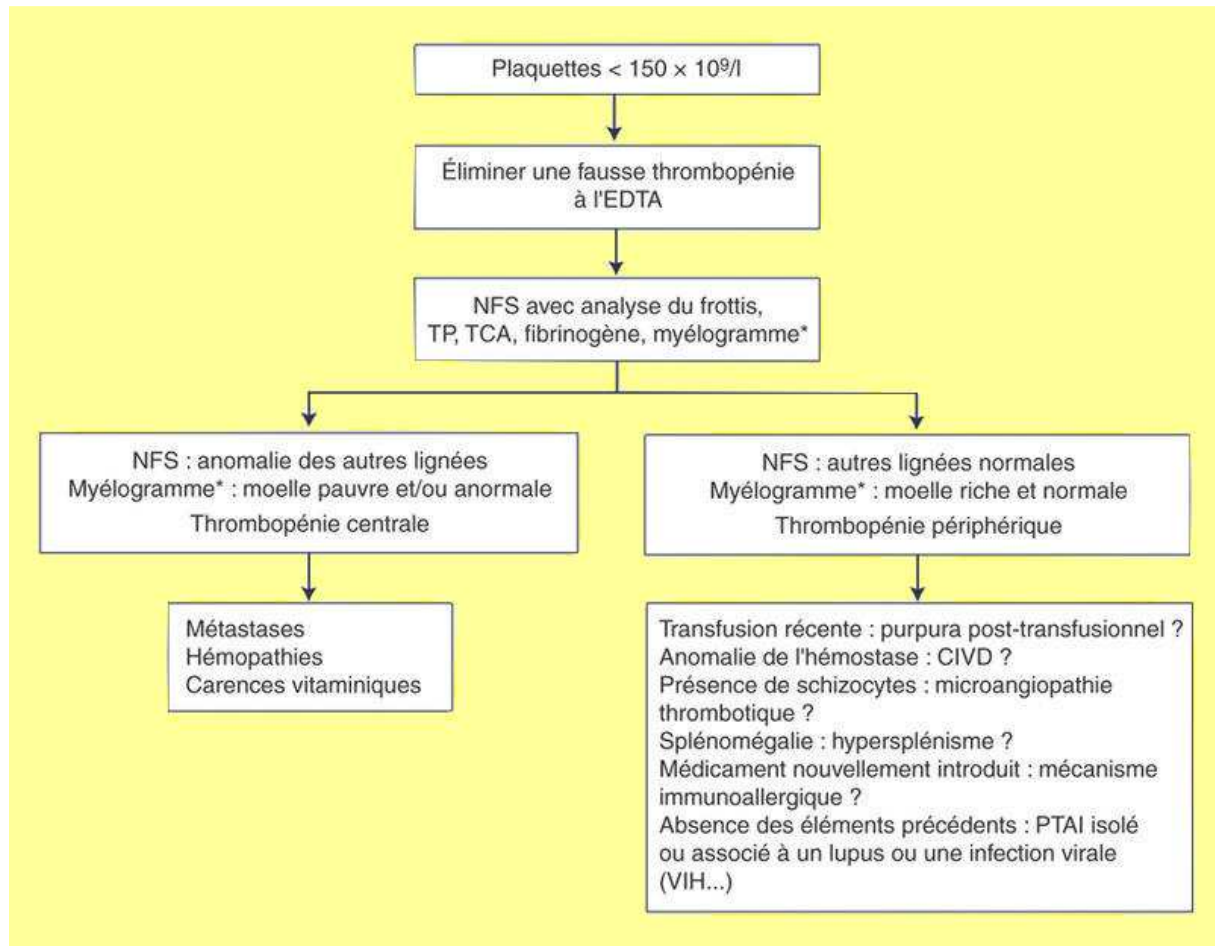


Figure 27: Conduite diagnostique paraclinique devant une thrombopénie [96]

5.EVOLUTION ET PRONOSTIC

5.1. Evolution

Le purpura thrombopénique immunologique est une pathologie dont l'évolution est assez imprévisible, rien ne laissant en effet présager une guérison certaine ou au contraire un passage à la chronicité. Cependant, nous pouvons séparer de façon objective deux formes d'évolution du PTI : la forme aigüe et la forme chronique.

La forme aigüe du purpura est très fréquente chez l'enfant (80% des cas), et est presque toujours précédé par un évènement la plupart du temps passé inaperçu ou considéré banal

mais que doit rechercher l'anamnèse : vaccination, infection virale, grippale, ... Dans ce cas là, une évolution favorable spontanée avec disparition de la thrombopénie peut s'observer après 2 à 6 semaines, voire quelques mois. Cependant, la forme aigüe guérissable ne doit pas être confondue avec un PTI nouvellement diagnostiqué et dont on ne connaît pas encore l'évolution à long terme. [97-99]

Nous parlons de PTI persistant lorsque l'évolution de la maladie se fait sur les 3 à 12 mois suivants la découverte du diagnostic. Une guérison spontanée est possible dans ce délai, tout comme un passage à la chronicité est observable.

Enfin, on parle de PTI chronique lorsque la thrombopénie a persisté plus de 12 mois en dehors de tout traitement. Un PTI contrôlé par traitement mais qui rechute à l'arrêt de ce dernier entre aussi dans cette catégorie lorsqu'il dépasse un an au mois après sa découverte. Dans ce cas là, les chances de guérison spontanée deviennent très faibles.

Il est intéressant aussi de souligner la notion de PTI réfractaire, qui est une forme particulièrement résistance à tout type de traitement, et en particulier la splénectomie. Ce dernier est assez fréquent : 30 % des enfants diagnostiqués sont atteints du PTI réfractaire.



Figure 28: Les formes de PTI et son évolution [100]

5.2. Pronostic

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

Ainsi, la durée de la thrombopénie, l'efficacité et la réponse thérapeutiques du patient et sa tolérance vis-à-vis de la thrombopénie (absence d'anémie par ailleurs) sont tous des facteurs influençant le pronostic. [101]

Cependant, le PTI est globalement considéré comme une affection bénigne vu que les complications mettant en danger le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie cérébro-méningée, digestive, ...) sont relativement rares par rapport aux thrombopénies d'origine centrale par exemple. De plus, elles sont presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux plus marqué et habituellement annonciateur qui permet de donner un laps de temps pour une prise en charge précoce, améliorant ainsi le pronostic. [101]

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

6.COMPLICATIONS

Dans le cas du PTAI, la notion de complications paraît quelque peu absurde car la maladie réside justement dans la présence d'une thrombopénie isolée. Il est donc évident que « la » principale et seule complication qui peut résulter directement du PTAI est la présence d'une hémorragie grave menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. [102]

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

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

Dans ce dernier cas de l'hémorragie cérébro-méningée, considérée comme la complication la plus redoutée, le risque d'HTIC présente un pronostic très sombre. Ce siège de saignement représente même une des causes les plus fréquentes de décès chez les patients atteints de PTI selon quelques séries. Toutefois, la cause de cette complication ne diffère pas de l'individu normal, et la survenue d'hémorragies intracrâniennes spontanées est quasi-inexistante. Un bon interrogatoire rétrograde et des investigations paracliniques pourront mettre en évidence par la suite un traumatisme crânien, une malformation vasculaire ou encore un trouble de l'hémostase associé. En tout cas, la prise en charge rapide et adéquate doit être présente impérativement (corticoïdes, évacuation de l'hématome, hospitalisation en Unité de Soins Intensifs,...). [102]

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

7.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le Purpura Thrombopénique Immunologique n'est pas un diagnostic obtenu avec certitude dans la mesure où aucun examen ne permet d'objectivement affirmer le PTI. Il reste donc un diagnostic d'élimination obtenu sur un faisceau d'arguments et après avoir exclu bon nombre de diagnostics différentiels. D'autant plus que certaines causes de thrombopénie peuvent être bien plus graves avec une évolution foudroyante tandis que le PTI est considéré tout de même comme une hémopathie bénigne. Les principaux diagnostics différentiels à éliminer sont donc les purpuras thrombopathiques, les purpuras vasculaires, ainsi que les autres causes de thrombopénie pouvant se révéler parfois assez grave. [96]

Il est important aussi de noter que nous nous intéressons seulement au PTI dans sa forme isolée, et non pas associé à une autre pathologie et déclenchée secondairement à cette dernière. Nous traiterons donc des formes associées de PTI comme étant des diagnostics différentiels.

Nous allons donc aborder les diagnostics différentiels du PTI en essayant de trouver les caractères distinctifs de chacun. Nous détaillerons d'abord les purpuras thrombopathiques, puis vasculaires, les autres causes de thrombopénie avant de parler enfin des formes associées.

7.1. Les purpuras thrombopathiques (PTT)

Clinique, les purpuras thrombopéniques et thrombopathiques sont à peu près identiques. La différence réside en fait dans la nature même de l'anomalie. En effet, le PTI est une anomalie quantitative des plaquettes tandis que le PTT est une anomalie qualitative. Cette dernière peut être constitutionnelle tout comme elle peut être acquise. Les PTT sont trop souvent diagnostiqués à tort comme étant des PTI. Cependant, un ensemble d'arguments tels qu'une mauvaise réponse aux corticoïdes ou à la splénectomie, l'existence de cas familiaux, des anomalies morphologiques plaquettaire ou encore l'association à des syndromes malformatifs doit faire penser à une origine thrombopathique de la pathologie, la plupart du temps étant constitutionnelle. Les PTT les plus connus étant la maladie de Bernard et Soulier et la thrombasthénie de Glanzmann. [103]

7.1.1. La maladie de Bernard et Soulier

La maladie de Jean Bernard et Soulier, également dénommée dystrophie thrombocytaire hémorragipare, est une maladie extrêmement rare : seulement 100 cas ont été rapportés dans la littérature. Il s'agit d'une pathologie héréditaire à mode transmission autosomique récessif associant une thrombopénie à une thrombopathie.[104]

Elle se caractérise par un déficit quantitatif ou fonctionnel en GP Ib (récepteur du facteur de vonWillebrand), provoquant donc aussi un déficit de la même nature du complexe GP Ib-V-X. Biologiquement, la maladie de Bernard et Soulier donne une thrombopénie, un temps de saignement allongé, la présence de plaquettes géantes (macro-thrombocytopénie), l'absence d'agglutination plaquettaire induite par ristocétine et une expression réduite voire absente du complexe GP Ib-V-IX. Une consommation nettement diminuée de la prothrombine a aussi été remarquée. [104]

Il s'agit d'une pathologie présentant un pronostic généralement bon lorsque le patient est traité de façon appropriée. La survenue d'épisodes hémorragiques sévères reste toutefois possible, notamment lors des menstruations, de traumatismes ou d'interventions chirurgicales.

7.1.2. La thrombasthénie de Glanzmann

La thrombasthénie de Glanzmann est une maladie héréditaire rare (environ 500 cas sont recensés en France) de transmission autosomique récessive. Les patients atteints de cette maladie présentent une anomalie quantitative ou qualitative du complexe membranaire plaquettaire GP IIb-IIIa, provoquant ainsi un déficit d'agrégation des plaquettes. Il existe plusieurs formes et variantes de la pathologie. Les types I et II sont liés à l'anomalie quantitative : le type I, le plus grave, présente un déficit accru en complexe ($< 5\%$ de complexes présents). Quant au type II, les traces de complexe sont légèrement plus importantes (entre 5 et 20%). Les variantes sont caractérisées par des anomalies qualitatives du complexe, l'analyse quantitative de ce dernier montrant des taux proches de la normale. [104]

Le syndrome hémorragique est présent dès la naissance contrairement au PTI, mais ses manifestations sont les mêmes : purpura, épistaxis, gingivorragies ou encore ménorragies. La gravité reste elle aussi assez importante comme toute atteinte profonde de l'hémostase primaire.

7.1.3. Autres thrombopathies

Il existe d'autres thrombopathies constitutionnelles causées par différents mécanismes, comme par déficit de synthèse des prostaglandines ou encore le syndrome des plaquettes grises par exemple.

Des thrombopathies peuvent être aussi acquises lors de différentes pathologies ou induites par une prise médicamenteuse.

Lors des leucémies aiguës et aplasie médullaires, une hypoagrégabilité plaquettaire peut être observée parfois. A l'inverse, les syndromes myéloprolifératifs, et en particulier la thrombocytemie essentielle, peuvent quant à eux provoquer une hyperagrégabilité, tout comme ils peuvent être à l'origine une agrégation spontanée ou diminuée.

Les cirrhoses hépatiques provoquent une thrombopathie par déficit des facteurs de coagulation. Un défaut d'interaction plaquettes-vaisseaux peut être observé lors d'une insuffisance rénale. Enfin, certains médicaments provoquent eux aussi des anomalies de l'hémostase primaire. Parfois, il s'agit de l'effet recherché pour les antiagrégants plaquettaires (Aspirine, Ticlopidine). Dans d'autres cas, il s'agit d'un effet indésirable (AINS, certaines Pénicillines...).

Tableau 10: Principales thrombopathies constitutionnelles

THROMBOPATHIE	ANOMALIE MOLECULAIRE	ANOMALIE FONCTIONNELLE
TROUBLE DE L'ADHESION		
Syndrome de Bernard et Soulier	GPIb, GPV et GPIX ou complexe GPIb-IX-V anormal	Adhésion plaquettaire aux microfibrilles du sous endothélium et liaison au VWF diminuées
Syndrome Pseudo-vonWillebrand	Déficit en GP Ib	Déplétion plasmatique en VWF par captation plaquettaire accrue: adhésion au sous endothélium diminuée
Anomalie de réactivité au collagène	Déficit en GP Ia	Adhésion au collagène du sous endothélium diminuée
TROUBLE DE L'ACTIVATION		
Anomalies des flux calciques	-	Défaut des réactions enzymatiques de l'activation plaquettaire: libération granulaire et agrégation diminuées
Syndrome de Montréal	Déficit en calcium protéase	Anomalie fonctionnelle probable du cytosquelette
Défaut de synthèse des prostaglandines Défaut de réactivité à l'ADP Défaut de réactivité à l'épinéphrine	Déficit en cyclooxygénase ou en thromboxane synthétase Diminution des récepteurs à l'ADP Diminution des récepteurs b2 adrénergiques	Défaut des réactions enzymatiques de l'activation plaquettaire: libération granulaire et agrégation diminuées Pas de réponse à l'épinéphrine
DEFICIT DE SECRETION DES GRANULES α		
Syndrome des plaquettes grises	Déficit en granules α et de leurs constituants	Défaut de libération in situ des constituants des granules α . Adhésion et agrégation diminuées
Déficit en multimérine	Déficit en multimérine et facteur V plaquettaire	Défaut de libération du facteur V in situ
DEFAUT DE LIBERATION DES GRANULES DENSES		
Syndrome du pool vide	Déficit en granules denses ou non fonctionnels	Défaut de libération de l'ADP. Agrégation diminuée
DEFAUT D'AGREGATION		
Thrombasthénie de Glanzmann	GPIIb et GPIIIa	Défaut de fixation du fibrinogène plasmatique. Agrégation diminuée
Variants de thrombasthénie	Complexe GPIIb-IIIa absent ou anormal	Défaut de fixation du fibrinogène plasmatique. Agrégation diminuée
AUTRES		
Déficit en facteur 3 plaquettaire	Anomalie des sites de liaison du Va et Xa par anomalie du flip-flop phospholipidique	Défaut d'activation in situ des facteurs de la coagulation plasmatique

7.2. Les purpuras vasculaires

Contrairement au PTI, les purpuras vasculaires sont des manifestations hémorragiques indépendantes de l'aspect quantitatif ou qualitatif des plaquettes. La thrombopénie est absente et il n'a aucune anomalie observée lors des tests de coagulation.

Cliniquement, ils se caractérisent par un purpura d'aspect infiltré, le plus souvent pétéchial. Comme leur nom l'indique, ils sont causés par une atteinte vasculaire, qui peut aller de la fragilité à la vascularite en passant par le *purpura fulminans*, ce dernier étant un diagnostic d'extrême urgence menaçant le pronostic vital dans les heures suivant son évolution. [105]

Nous pouvons établir une classification des purpuras vasculaires selon leur origine inflammatoire ou non.

Tableau 11: Principaux purpuras vasculaires inflammatoires et non inflammatoires [106]

PURPURA VASCULAIRE INFLAMMATOIRE	PURPURA VASCULAIRE NON INFLAMMATOIRE
➔ Purpura d'origine infectieuse : attention au <i>purpura fulminans</i> (méningocoque !!), extrême urgence. Tout purpura fébrile et surtout extensif chez l'enfant est un purpura fulminans jusqu'à preuve du contraire. ➔ Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch ou purpura allergique : association à des arthralgies et douleurs abdominales, purpura déclive, touche surtout les jeunes femmes. ➔ Purpuras dysprotidémiques : purpura dysglobulinémique de Waldenstrom ou purpura cryoglobulinémique.	➔ Purpura vasculaire de Bateman : fragilité capillaire excessive, chez les personnes âgées hypertendues ou diabétiques, ou en cas d'hypercorticisme. ➔ Purpura vasculaire héréditaire. ➔ Syndrome de Garnier Diamond. ➔ Purpura annulaire.

7.3. Les autres causes de thrombopénies

Les diagnostics différentiels d'un PTI peuvent être causés par une atteinte qualitative ou vasculaire comme nous venons de voir, mais les purpuras peuvent être aussi issus d'une thrombopénie comme lors d'un PTI sans que le mécanisme ne soit immunologique. La différence entre les différentes pathologies de cette catégorie repose sur un faisceau d'arguments aussi bien cliniques que biologiques et paracliniques. [96]

D'ores et déjà nous pouvons établir une liste d'arguments pouvant orienter vers tel ou tel diagnostic d'une thrombopénie, aucune certitude ne pouvant bien évidemment être dégagée de ces points seuls.

Tableau 12: Arguments en faveur de l'origine probable d'une thrombopénie [97]

Origine de la thrombopénie	Hépto - Splénomégalias	Schizocytes	Hémostase	Anomalies des autres lignées	Myélogramme
Immunologique	Très rares voire absentes	NON +++	NORMALE +++	NON +++	NORMAL +++
Centrale	Possible	Non (rarement)	Normale ou CIVD	OUI +++	ANORMAL +++
Consommation	Possible	Oui si MAT	CIVD	Variable	Normal
Séquestration	Oui (SMG importante)	Non	Normale ou Insuffisance hépto-cellulaire	OUI +++	Normal

7.3.1. Les thrombopénies centrales

Les thrombopénies centrales font partie des premiers diagnostics différentiels à rechercher et à écarter. En effet, les différences importantes avec le PTI au niveau de la numération formule sanguine ainsi qu'au myélogramme rendent la distinction assez facile.

Cependant, il faut distinguer deux grandes classes d'origine centrale : acquise et constitutionnelle. La première est assez facile à déterminer car toutes les lignées sanguines sont atteintes. La NFS est assez perturbée avec parfois des bicytopénies voire pancytopénies.

Ce type de tableau peut être remarqué lors des leucémies, aplasies médullaires, syndrome myélodysplasique ou encore syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, thrombocytemie essentielle,...). Lors des hémopathies par exemple, l'évolution de la numération formule sanguine est importante. Ainsi, les leucémies sont souvent des pathologies où la lignée blanche prédomine avec une hyperleucocytose parfois isolée au début avant d'observer une thrombopénie et anémie par la suite. Le syndrome tumoral clinique (adénopathies, SMG, douleurs osseuses,...) est aussi à rechercher. Pour ce qui est des syndromes myéloprolifératifs, une ou plusieurs lignées myéloïdes sont produites de manière excessive dans un premier temps, mais le passage en phase *acute* entraîne une cytopénie au niveau des autres représentants de la lignée myéloïde. L'aplasie médullaire se manifeste quant à elle par une pancytopenie profonde la plupart du temps. La carence aigue en folates peut elle aussi provoquer une thrombopénie isolée parfois inauguratrice. [97]

Les causes constitutionnelles et héréditaires de thrombopénies restent plus difficiles à déterminer de part leur rareté et les limites des connaissances sur leur description. Pour faire la part des choses, il faut bien rechercher des cas similaires dans la fratrie ou la famille proche, examiner le frottis sanguin et les anomalies morphologiques plaquettaires ainsi que bien détailler l'interrogatoire auprès des parents pour rechercher des éventuels signes hémorragiques présentés dès la naissance.

Tableau 13: Principales thrombopénies constitutionnelles selon la taille des plaquettes

THROMBOPENIES CONSTITUTIONNELLES		
Microcytaire	Normocytaire	Macrocytaire
• Thrombopénie liée à l'X • Syndrome de Wiskott-Aldrich	• Amégacaryocytose congénitale • Thrombopénie familiale liée au chromosome 10 • Thrombopénie de Québec • Thrombopénie familiale avec prédisposition à la leucémie • Syndrome oculo-oto-radial • Thrombopénie avec absence de radius (TAR) • Amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale	• Syndrome de DiGeorge • Thrombopénie de Paris-Trousseau • Syndrome MYH9 • Thrombopénie méditerranéenne • Syndrome de Bernard et Soulier • Syndrome des plaquettes grise • Pseudo-Willebrand plaquettaire

7.3.2. Les thrombopénies de consommation

Les thrombopénies de consommation sont une catégorie où le nombre des plaquettes diminué est dû à un engagement anormal de ces dernières dans une activation et agrégation inappropriées : les plaquettes sont « consommées » de façon inadaptée. Ce phénomène s'observe essentiellement lors des Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) et des MicroAngiopathies Thrombotiques (MAT).

Les CIVD s'accompagnent généralement d'un contexte évocateur, comme lors d'un cancer, d'un accident transfusionnel, d'un sepsis grave ou encore de pathologies obstétricales. Le diagnostic biologique reste assez facile à déterminer devant les importants désordres des marqueurs de la coagulation : thrombopénie, diminution du taux de la prothrombine (TP), diminution du (souvent inférieur à 1 g/l) et présence de produits de dégradation de la fibrine avec un taux élevés des D-dimères. [107]

Les MAT quant à eux regroupent le Syndrome Urémique et Hémolytique (SHU) et le syndrome de Moschowitz ou Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT). Le SHU est une pathologie de l'enfant déclenchée par une toxi-infection alimentaire (généralement à *Escherichia coli* entéro-hémorragique). La maladie est causée par les toxines libérées par les bactéries lors de la réaction immunitaire contre ces dernières. Après leur passage dans le sang, ces toxines altèrent les cellules endothéliales vasculaires, provoquant une activation, adhésion et agrégation plaquettaire : une consommation des plaquettes. S'ajoutent à cela une fragmentation des globules rouges sur les parois vasculaires altérées et une nécrose tubulaire rénale provoquant une insuffisance rénale aiguë, d'où le terme de syndrome hémolytique et urémique.

Le PTT est quant à lui très rare. Sa physiopathologie est similaire à celle du SHU. Un déficit en protéase clivant le facteur vonWillebrand cause le phénomène de consommation plaquettaire avec microthromboses, hémolyse intravasculaire et présence de schizocytes. Une fièvre modérée chronique est aussi observée.

7.3.3.Les thrombopénies de séquestration

Toute splénomégalie ou hypersplénisme importants peuvent provoquer une pancytopénie modérée, non pas par diminution réelles des lignées sanguines mais par hémodilution. La cause la plus fréquente de ces anomalies par répartition ou séquestration reste l'hypertension portale (HTP). En général, la thrombopénie n'est pas aussi profonde que lors d'un PTI (jusqu'à 50 G par litre) et on observe également une anémie et une neutropénie par mécanisme de dilution. Il s'agit d'un diagnostic relativement facile à évoquer devant toute SMG importante à l'examen clinique ou devant tout signe clinique ou anamnestique d'atteinte hépatique ou d'HTP.

7.3.4.Les autres causes de thrombopénies périphériques immunologiques

Le PTI est la cause principale de thrombopénie immunologique mais n'est pas la seule dans cette catégorie. D'autres phénomènes de destruction plaquettaire par réaction immunitaire s'observent dans certaines situations comme les transfusions, la grossesse ou lors de prises médicamenteuses. Cette destruction est temporaire et ne surgit que pendant la présence de l'élément déclencheur. La thrombopénie disparaît une fois éviction de la cause faite.

Lors de certaines prises médicamenteuses, des anticorps peuvent s'attaquer aux plaquettes par mécanisme immuno-allergique, mais seulement pendant le traitement, l'arrêt de ce dernier entraînant la disparition de la thrombopénie après une dizaine de jours généralement. Cette thrombopénie est sévère, brutale et parfois grave, d'où l'importance de rechercher toute prise de médicament lors de l'interrogatoire pour immédiatement arrêter le traitement incriminé. Dans cette catégorie de thrombopénies, il est nécessaire de parler de la Thrombopénie Induite par Héparinothérapie (TIH), principale complication du traitement par héparine. Selon le type de TIH (1 ou 2), la gravité varie et il faut là aussi évaluer le risque hémorragique qui varie en fonction de la profondeur de la thrombopénie. [108]

Certaines personnes présentent un phénotype plaquettaire rare, il en découle l'apparition possible d'allo-anticorps lors d'une transfusion (purpura post-transfusionnel) ou lors d'une grossesse (thrombopénie néonatale allo-immune).

7.4. Les formes associées

La thrombopénie peut se voir chez un patient de façon isolée tout comme elle peut être associée à d'autres comorbidités. Certaines maladies se sont distinguées par une fréquence un peu plus élevée en association au PTI, ce qui pourrait expliquer le mécanisme ou l'origine du PTI, voire parfois ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

7.4.1.PTI et Lupus

Parmi les associations les plus fréquentes, on retrouve le Lupus Erythémateux Disséminé (LED). La fréquence de cette forme est non négligeable, ce qui poussa même l'American Rheumatism Association à considérer le PTI comme un critère diagnostique du lupus.[109]

Le plus souvent, la thrombopénie apparaît lors l'évolution du lupus mais certaines formes sont révélées d'emblée par le PTI. Dans ce de cas là, l'association de la thrombopénie avec une anémie hémolytique auto-immune dans le cadre d'un syndrome d'Evans est possible. [109]

Si cette association est reconnue comme fréquente, son mécanisme physiopathologique reste cependant mal connu et de nombreuses discussions à son sujet sont en cours. Mais il semblerait que la physiopathologie soit expliquée par l'existence d'auto-anticorps dirigés contre les thrombocytes voire la TPO, comme pour le PTI dans sa forme isolée.

7.4.2.PTI et Syndrome des Antiphospholipides

Une thrombopénie est observable dans le cadre d'un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL). Cette association est surtout l'apanage des adultes mais peut-être vue chez des enfants. Sur le plan clinique, un patient atteint de SAPL peut présenter des accidents thrombotiques veineux ou artériels voire avortements à répétition chez les femmes en grossesse. Biologiquement, on retrouve la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticorps antiprothrombinase et anti B2GP1). Dans le cas d'une association

avec une thrombopénie, le mécanisme supposé de la thrombopénie est périphérique et immunologique. En effet, il existe peu d'arguments en faveur d'une origine centrale ou de trouble de la répartition et les traitements habituellement proposés en cas de PTI se sont révélés parfois efficaces. Là aussi, le mécanisme précis de la thrombopénie reste encore discuté : certains pensent qu'elle est directement due aux anticorps antiphospholipides, d'autres disent que ce sont des auto-anticorps anti-plaquettes propres dirigés contre les GP spécifiques de la plaquette qui sont à l'origine. [110,111]

Tableau 14: Comparaison entre PTI et SAPL [112]

		PTI	SAPL
EPIDEMIOLOGIE	Enfant / Adulte	Enfant : PTI aigu 80% Adulte : PTI chronique	Enfant : SAPL souvent transitoire Adulte : SAPL I ^{aire} et II ^{aire}
	Age	Enfants et femmes jeunes	Femmes jeunes et personnes âgées
	Sexe	F > M	F > M
BIOLOGIE	Thrombopénie	100 % par définition	20 à 30 % des cas
	Présence d'APL	30 à 70 % des cas	100 % par définition
	Détection par MAIPA	75 % sur plaquettes 50 % dans sérum	40 – 60 % 55 – 100 % si thrombopénie
CLINIQUE	Sd hémorragique	Fréquent	Rare
	Sd thrombotique	Rare	Fréquent

7.4.3.PTI et Helicobacter Pylori

Helicobacter pylori (HP) est une bactérie à Gram négatif colonisant la muqueuse gastrique. En plus d'être reconnu comme un facteur majeur impliqué dans les ulcères gastriques, certaines gastrites, l'adénocarcinome de l'estomac et le lymphome de MALT, l'HP est aussi rattachée à plusieurs manifestations extradigestives dont on peut citer le PTI ou encore la maladie de Biermer.

Le lien entre PTI et infection à HP relève plus de la statistique que du lien direct. En effet, des études italiennes et japonaises ont montré un lien fort entre la présence de PTI et celle de l'HP. Une étude italienne a même décrit la correction de la thrombopénie et la disparition des anticorps anti-plaquettes chez des patients atteints de PTI après éradication de l'HP. Ceci aurait été possible par la présence anticorps dirigés contre l'HP, notamment l'anti-CagA, qui, par phénomène de mimétisme moléculaire, pourrait reconnaître certaines glycoprotéines plaquettaires comme cible. [108,113]

Cependant, de nombreuses études ont réfuté ce lien direct et ont montré des résultats négatifs et contradictoires. Cette association reste donc encore à prouver. En attendant, la recherche d'HP est recommandée en cas de PTI et son éradication entre même dans le protocole thérapeutique du PTI chez certains praticiens. [113]

7.4.4.PTI et infections virales

L'association d'une thrombopénie et d'une infection virale est assez fréquemment observée. C'est le cas par exemple lors d'infections par VIH ou encore virus de l'hépatite C. Les mécanismes incriminés dans le premier cas sont nombreux et complexes : infections opportuniste, toxicité médicamenteuse ou encore infiltration médullaire. Un traitement antiviral précoce permet de limiter l'incidence de cette thrombopénie dans ces cas là. [114]

8.TRAITEMENT

8.1. Principes et buts

Le PTI est une hémopathie bénigne auto-immune à la physiopathologie compliquée et pas encore parfaitement maîtrisée. De ce fait aucun traitement efficace à 100 % n'existe pour l'instant. Cependant la gravité de la maladie et son évolution ne sont pas très importantes et sa mortalité globale est estimée entre 2 et 3 %. Ce qui permet d'avoir une approche thérapeutique plus souple et étroitement liée à l'état clinique du patient et sa qualité de vie plutôt que purement aux chiffres de la numération sanguine. [115]

Les moyens thérapeutiques que nous allons voir ne sommes pas exempts d'inconvénients, tant au niveau pharmaceutique (effets secondaires ...) qu'au niveau économique, spécialement dans un pays en voie de développement comme le Maroc.

En général, le principe et objectifs du traitement du PTI peuvent être résumés comme suit : l'abstention thérapeutique est de règle chez un patient chronique cliniquement sain ne présentant pas de menace hémorragique. Le traitement médical ou chirurgical est par contre obligatoirement indiqué en cas de complication ou de risque hémorragique grave, ou en la présence d'une thrombopénie sévère mal tolérée. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), on pourrait donc résumer les objectifs par les points suivants : [116-118]

- Obtenir une hémostase primaire suffisante pour mettre le patient à l'abri du risque de saignement.
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements.
- Améliorer ou du moins maintenir une qualité de vie la meilleure possible.
- Maintenir l'insertion familiale, scolaire et/ou socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité scolaire et/ou professionnelle.

Le choix thérapeutique se fait usuellement en fonction du contexte clinique mais aussi en respectant une stratégie par paliers ou lignes, en commençant par les moyens thérapeutiques ayant le moins d'effets secondaires. C'est aussi pour éviter ces derniers que le traitement doit être le plus bref possible sauf si nécessaire. [118]

Concernant les objectifs proprement dits du traitement, ils dépendent eux aussi du contexte clinique et de la phase d'évolution de la maladie. En urgence, le but est de sauver le pronostic vital ou fonctionnel du patient avec une augmentation rapide du taux de plaquettes. En phase chronique, le traitement médical vise un taux constant et durable supérieur à 30.000 plaquettes par mm^3 , seuil considéré comme protégeant des complications graves, à défaut d'obtenir une guérison. La splénectomie quant à elle est effectuée dans le but unique d'obtenir une guérison complète et irréversible et n'a aucun autre intérêt, d'où l'importance d'une bonne évaluation du pronostic de réussite avant de l'effectuer car elle présente elle aussi un nombre non négligeable d'inconvénients. [116,117]

Tableau 15: Objectifs du traitement du PTI selon sa phase d'évolution [118]

Au moment du diagnostic	Obtenir rapidement un taux sécuritaire de plaquettes et une bonne qualité de vie avec le minimum d'effets indésirables
Chronique	Maintenir un bon état clinique en évitant le maximum les traitements nocifs (splénectomie, l'immunosuppression ou la corticothérapie au long terme). L'abstention thérapeutique étant souhaitable.
Réfractaire ou Résistant	Maintenir un taux de plaquettes permettant de prévenir les saignements cliniquement significatifs, toujours en essayant de limiter les effets indésirables.

Toutefois, le taux de PTI réfractaire reste très élevé malgré les protocoles thérapeutiques classiques. Au jour d'aujourd'hui, de nouveaux médicaments et principes actifs sont très prometteurs et explorent de nouvelles voies thérapeutiques. Ces nouvelles thérapies ne sont pas encore très utilisées car coûteuses et n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité totale, mais ils n'en restent pas moins une piste prometteuse de recherche.

8.2. Moyens thérapeutiques

8.2.1. Corticoïdes

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

Leur mode d'action concernant le PTI n'est pas tout à fait élucidé, ce qui paraît d'ailleurs à travers les résultats très variables obtenus. Ils agiraient en diminuant la phagocytose des plaquettes opsonisées, en augmentant la production médullaire de la lignée thrombocytaire et en diminuant le taux d'auto-anticorps anti-plaquettes. Parfois ils parviennent à diminuer la

symptomatologie hémorragique même sans entraîner une augmentation significative du taux de plaquettes, grâce à notamment leur action sur la résistance capillaire.

Concernant le protocole, le traitement est habituellement administré à pleine dose (équivalent à 1mg/kg/j de prednisone) pendant 3 semaines puis de commencer la dégression progressive jusqu'à arrêt. Les résultats sont généralement obtenus rapidement, 60% des patients montrant une augmentation significative du taux des plaquettes entre 7 et 20 jours après le début du traitement. Une réponse tardive est beaucoup plus rare. Cependant, maintenir une corticothérapie au long court, spécialement chez l'enfant, présente plus d'inconvénients et de danger que de bénéfices : une rechute est généralement observée dès l'arrêt du traitement (effet rebond) alors que le risque de diabète cortico-induit ou de retard de croissance est certain. [87]

Ainsi, une corticothérapie à plus forte dose (4mg/kg/j) pendant une durée plus courte serait plus efficace et mieux tolérée. Bien évidemment, la présence de contre-indications prohibe l'usage de ces molécules (infection active, vaccination, hypersensibilité...) et le traitement adjuvant de la corticothérapie ainsi que les mesures hygiéno-diététiques doivent être toujours respectés, d'autant plus que la durée du traitement et la dose sont importantes. [120]

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

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

8.2.2.Immunoglobulines Intraveineuses polyvalentes (Ig IV)

Il s'agit de l'injection intraveineuse d'Immunoglobulines polyvalentes Humaines (IgIV), comme la TEGELINE par exemple qui est le plus souvent utilisé au Maroc. Ce traitement onéreux est utilisé dans les situations d'urgences car il parvient à obtenir des résultats rapides. Son mode d'action n'est pas encore clairement élucidé, mais il a été démontré que la rapidité

de son effet est due à la diminution de la phagocytose des plaquettes par saturation ou modulation de la fonction des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines des macrophages spléniques.[126]

Le schéma habituel de son utilisation repose sur une posologie de 0,4g/kg/j pendant 5 jours mais un dosage plus lourd et plus bref peut se révéler plus rapidement efficace. En effet, pour une dose d'1 g/kg/j pendant 48 heures, 70 % des patients, selon une étude, ont pu augmenter leur chiffre de plaquettes au-dessus de $50.000/\text{mm}^3$ 1 à 2 jours après le début du traitement. [122-128]

Cependant, les études ont montré que ce traitement n'assure en aucun cas une guérison complète, une rechute survenant en moyenne entre 2 et 4 semaines une fois la perfusion arrêtée, ce qui correspond à peu près au même effet rebond après corticothérapie. La différence donc entre les IgIV et un traitement basé sur les corticoïdes (bolus de méthylprednisolone puis relai par corticothérapie orale) réside principalement dans le taux de réponse et sa rapidité plus élevés pour les IgIV, mais la corticothérapie reste tout aussi protectrice des complications hémorragiques graves. [122,123]

Malgré les essais thérapeutiques à visée curative (injections Ig Iv toutes les 3 à 4 semaines pendant 6 mois), une rémission complète par Ig Iv est statistiquement exceptionnelle et le coût de ce schéma thérapeutique reste particulièrement onéreux. Ce moyen de traitement est donc en règle réservé aux formes les plus sévères (PTI symptomatique résistant ou réfractaire) ou aux situations d'urgence car cher et à effet transitoire, d'où l'intérêt d'utiliser un score hémorragique afin d'adapter au mieux l'approche thérapeutique des patients. [122-128]

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

8.2.3.Immunoglobulines polyclonales anti-Rhésus (anti-D)

Plus connu pour être le traitement préventif de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus foeto-maternelle, les Anti-D peuvent être utilisés dans le cadre du PTI chez les enfants Rh-Positif (Rh^+) pour créer une diversion immunologique phagocytaire en déclenchant une hémolyse modérée pouvant déclencher une destruction préférentielle des hématies Rh^+ par les macrophages splénique au lieu de celle des plaquettes opsonisées. [129,132] L'intérêt de cette alternative réside dans son faible coût (presque 10 fois moins chère que les Ig IV) et ses résultats globalement satisfaisants : 50 % des patients ayant pris une dose de 25 à 50 μ g/kg ont vu leur taux de plaquettes augmenter, mais toutefois moins rapidement qu'avec les IgIV. Une posologie plus élevée pourrait se révéler aussi efficace et rapide que les IgIV. [129-133]

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

8.2.4.La splénectomie

Il s'agit du traitement considéré par la plupart des hématologues comme le « Gold Standart » et le seul traitement à but purement curatif visant guérison complète et définitive. Ceci s'explique par le rôle central de la rate dans la physiopathologie du PTI puisqu'il s'agit tout simplement non seulement d'un site important de production des auto-anticorps anti-plaquettes mais aussi du lieu principal de destruction des thrombocytes opsonisés. Cela explique la réussite du traitement par splénectomie qui avoisine les 70% selon des études. La réponse peut être observée durant les heures suivant l'opération mais est habituellement obtenue dans les 2 semaines en postopératoire. [134,135]

Etant un traitement radical à point de non-retour et non dépourvu de complication, il serait bien sur souhaitable de pouvoir prédire son efficacité. La scintigraphie aux plaquettes autologues marquées à l'indium 111 permet plus ou moins d'effectuer cette tâche en analysant les lieux de destruction plaquettaire : une destruction exclusivement splénique induirait une

efficacité plus importante de la splénectomie. Cependant, un effet favorable non négligeable a pu être observé chez 30 % à 40 % des malades chez qui la destruction des plaquettes est entièrement ou partiellement extra-splénique et certains auteurs ont même rapportés des résultats contradictoires par rapport à la scintigraphie, remettant en cause le pouvoir prédictif de cette dernière et son intérêt. Enfin, même en cas d'échec ou de rémission partielle, il a été prouvé que le patient pouvait s'avérer sensible aux traitements auxquels il était résistant auparavant (corticothérapie par exemple), diminuant encore plus donc l'intérêt de la scintigraphie à but prédictif. [136]

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

La première est exceptionnelle, et même en la présence d'un taux très faible de plaquettes, la normalisation de ce dernier avant l'opération n'est pas indiquée, la mortalité liée directement à la splénectomie étant inférieure à 1% d'après certaines séries intéressant la laparotomie et la laparoscopie. Cette dernière quant à elle serait encore meilleure, avec un taux de complications plus faible, et permettant une hospitalisation plus brève. Cependant, il est préférable d'administrer durant les jours précédents la splénectomie un traitement par corticothérapie ou Ig IV chez les patients ayant montré auparavant une bonne réponse à ces thérapeutiques, dans le but d'optimiser les taux de plaquettes pour diminuer la probabilité d'hémorragie. Actuellement, certaines équipes vont même jusqu'à emboliser l'artère splénique ou à irradier la rate en pré-opératoire chez des patients à haut risque hémorragique. Des études supplémentaires doivent prouver l'intérêt de cette pratique. [139]

Concernant le risque infectieux, considéré comme la principale crainte de la splénectomie vu le rôle immunologique important de la rate, de nombreuses mesures doivent être prises avant et après l'opération. La splénectomie est même déconseillée avant l'âge de cinq ans pour respecter le calendrier de vaccination le plus possible. En tout cas, en pédiatrie, la vaccination contre l'*Haemophilus Influenzae*, le méningocoque (*streptococcus pneumoniae*) et le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est obligatoire et systématique pendant les 2 semaines précédant la splénectomie. En postopératoire, un traitement par pénicilline V (Oracilline®) doit être suivi pendant au moins cinq ans chez l'enfant. La durée de l'antibioprophylaxie n'est pas clairement déterminée, et certains vont jusqu'à la maintenir à

vie. A Cette antibioprophylaxie doit s'ajouter la vaccination avec des rappels à vie afin de diminuer efficacement les infections à germes encapsulés. Les vaccins contre la fièvre typhoïde ou la grippe saisonnière peuvent être prescrits aussi mais ne sont pas systématique.[137]

Concernant les résultats, environ 70% des patients obtiennent une rémission complète dans les jours voire semaines suivant la splénectomie. Parmi ceux-là, certains (15% selon certaines études) vont faire l'objet d'une rechute quelque mois voire années plus tard. Ceci peut s'expliquer par la présence d'une ou de plusieurs rates surnuméraires passées inaperçues durant l'intervention, et qui se sont hyperplasiées avec le temps. La confirmation de cette possibilité est facile : une scintigraphie ou une tomодensitométrie mettent en évidence la rate, tandis que l'observation de corps de Jolly sur frottis sanguin fait suspecter son existence. [136]

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

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

8.2.5.Danazol

C'est un stéroïde synthétique à faible pouvoir androgénique. Il est principalement utilisé en traitement de seconde ligne pour les patients ayant un PTI chronique réfractaire. Il a permis de montrer des résultats assez satisfaisants chez les adultes, cependant il ne semble pas présenter de réels avantages par rapport aux autres thérapeutiques chez l'enfant en temps que traitement de première intention. De plus, le Danazol n'est pas dépourvu d'effets secondaires : virilisation, risque de thrombose et toxicité hépatique en sont les principaux. Ceci remet en cause encore plus sa place dans la stratégie thérapeutique du PTI chez l'enfant, des études plus approfondies devant montrer un peu plus l'intérêt de son utilisation en première ligne. Mais il n'en demeure pas moins une solution temporaire chez les patients réfractaires aux traitements de première ligne en attendant la splénectomie, ce qui justifie son choix en deuxième ligne. En revanche, certaines études ont montré son efficacité limitée après patient réfractaire à la splénectomie. [140]

8.2.6.Dapsone

Ce sulfamide antilépreux agirait au cours du PTI de la même manière que les Anti-D : en créant une hémolyse modérée en guise de diversion phagocytaire occupant les macrophages spléniques au lieu de détruire les plaquettes opsonisées. Le délai d'action est habituellement de 2 à 3 semaines, ce qui l'empêche d'être lui aussi un traitement d'urgence. Mais tout comme le Danazol, elle peut s'avérer être une solution temporaire après échec du traitement de première ligne dans l'attente d'une éventuelle splénectomie. Si cette dernière n'aboutit pas à de bons résultats, la Dapsone s'avère être peu efficace après, tout comme la Danazol.[141]

Et tout comme ce dernier, la Dapsone ou DISULONE[®] présente beaucoup de contre-indications et d'effets secondaires non négligeables. Il est formellement contre-indiqué en cas de déficit congénital en G6PD et d'intolérance connue aux sulfones. Le patient doit être avisé du risque d'allergie à cette famille médicamenteuse, chose pouvant survenir en début de traitement. Sa prise doit être immédiatement arrêtée en d'apparition de fièvre, prurit, rash cutané ou sensation de malaise anormal. [140,141]

Une surveillance biologique doit être maintenue en parallèle avec le traitement pour détecter toute apparition d'hémolyse ou de cytolyse hépatique importantes (transaminases). La Dapsone contenant du fer, le contrôle de la ferritinémie doit lui aussi être envisagé régulièrement. [140]

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

8.2.7. Les immunosuppresseurs

Leur mode d'action est simple : provoque une immunodépression délibérée et donc diminuer la production d'anticorps circulants, et ce de façon non sélective. Le traitement par immunosuppresseurs s'avère efficace chez près de 50 % des malades selon une étude, mais n'assure qu'une rémission temporaire pendant la prise du traitement, une rechute étant presque certaine à l'arrêt de ce dernier. La principale molécule ayant montré des résultats prometteurs est l'azathioprine (Imurel[®]). Elle montre une réponse positive dans plus de 50 % des cas mais seulement après plusieurs mois de traitement. Une rémission persistante peut être espérée mais seulement après plusieurs mois de traitement continu (plus de 12 mois). Les autres molécules pouvant être utilisées sont principalement le cyclophosphamide et la ciclosporine. [142-144]

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

8.2.8. Les transfusions plaquettaires

D'aucun intérêt curatif, leur emploi n'est justifié qu'en cas de mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Dans ce cas, les transfusions doivent être associées à une corticothérapie IV et

à une perfusion d'IgIV pour arrêter l'hémorragie. En dehors du cadre d'urgence la destruction périphérique des plaquettes transfusées est rapide et inévitable.

8.2.9. Les nouvelles thérapeutiques prometteuses

Devant l'énigme thérapeutique présentée par le PTI et l'absence de traitement curatif efficace à 100 %, de nombreuses recherches et études visent de nos jours à remédier à ce problème. Ainsi, deux nouvelles perspectives de traitement paraissent très prometteuses : **les anticorps anti-CD20** et **les agonistes de la Thrombopoïétine (TPO)**.

8.2.9.1. Anticorps Anti-CD20

De son nom commercial Mabthera[®], le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. La CD20 est une molécule de surface exprimée sur les lymphocytes B matures uniquement, et absente de la surface des lymphocytes B mémoires. C'est pour cela que le rituximab n'entraîne pas de risque infectieux grave, vu qu'il épargne le pool des Ly B mémoires. Il provoque par contre une importante diminution des Ly B matures circulants. [145]

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

C'est donc devant ces résultats satisfaisants et la bonne tolérance du rituximab que ce dernier prend une place de plus en plus importante dans le traitement du PTI, que ce soit en première ligne ou après échec ou contre-indication à la splénectomie. [146]

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

Pour ce qui est des effets indésirables, cet aspect représente un des points fort du rituximab. En effet, contrairement aux immunosuppresseurs, le risque infectieux est relativement faible, la fonction des lymphocytes T étant entre autres préservées. Des effets secondaires légers à type de fièvre, urticaire et frissons se voient chez 50% des patients après la première injection mais s'estompent à la poursuite du traitement sur le long terme. D'autres complications graves ont été décrites dans les autres indications du rituximab (perforation intestinale en cas de lymphome digestif par exemple), mais jamais au cours du traitement du PTI. Mais des études ultérieures prospectives n'en demeurent pas moins nécessaires afin de bien étudier la sécurité du rituximab. [145,146]

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

8.2.9.2. Les agonistes de la TPO

Nous avons vu un peu plus haut lors de l'étude de la physiopathologie du PTI qu'il existait une production médullaire inadaptée en plus de la destruction périphérique des plaquettes. Ceci a donc conduit les laboratoires à bien explorer cette voie de la production médullaire dans le cadre du PTI. Nous avons aussi vu que cette production dépend de la thrombopoïétine, un facteur de croissance produit principalement au niveau du foie, qui se fixe sur le récepteur MPL à la surface des plaquettes et des mégacaryocytes. [147,152]

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

Deux molécules ont vu ainsi le jour : le romiplostim (Nplate® Amgen Inc. Thousand Oaks, CA, USA) et l'eltrombopag (Revolade®, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA). Les

deux sont commercialisées et ont obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe. [147]

Le romiplostim est une molécule liant quatre copies identiques d'un même peptide à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine (IgG1). Il agit en se liant à la portion extra-membranaire du récepteur MPL, entraînant une prolifération, une différenciation et donc une survie de la lignée mégacaryocytaire grâce à une cascade de phosphorylation empruntant la voie Jak/Stat. [147,152]

D'après de nombreuses études chez l'adulte, il a été convenu de l'administrer par injection hebdomadaire sous-cutanée avec une dose initiale de 1 µg/kg puis en augmentant cette posologie progressivement à raison de 1 µg/kg par semaine jusqu'à obtenir une numération plaquettaire minimale de 50.000/mm³ sans toutefois dépasser la dose maximale de 10 µg/kg chez l'adulte. [149]

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

L'eltrombopag est quant à lui une molécule à principe similaire mais à mécanisme légèrement différent. Il s'agit d'une petite molécule non peptidique agissant au niveau de la portion transmembranaire du récepteur MPL et non pas dans sa partie extra-membranaire comme le romiplostim. [148]

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

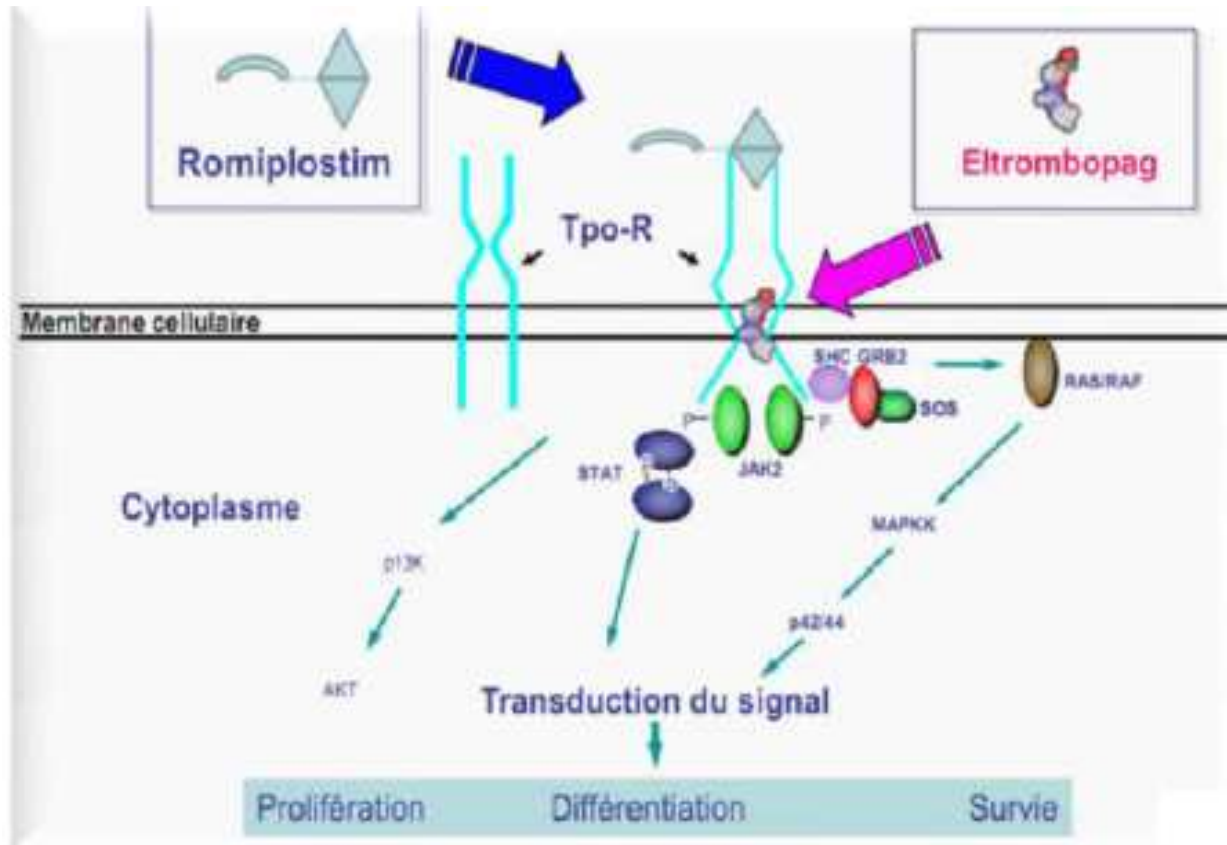


Figure 29: Mécanisme et lieu d'action des agonistes de la TPO [147]

Concernant leur efficacité, des études ont pu montrer une efficacité globale à court terme située entre 70 et 80 % et de 50 % de réponses positives durables, et ce en se basant sur des critères assez stricts. Une étude sur la tolérance et l'efficacité du romiplostim chez des patients avec moins de 50.000 plaquettes/mm³ a trouvé une réponse positive chez 85% des patients, avec un taux normal (plus de 150.000/mm³) chez 79% des patients. La moitié des patients sous corticoïdes ont pu stopper ce traitement et 25% ont pu diminuer la posologie de corticothérapie de 50%. [150]

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

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

Tableau 16: Effets indésirables observés dans l'essai contrôlé de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance d'Eltrombopag dans le PTI [150]

Effet Indésirable	Placebo	30 mg	50 mg	75 mg
Tout événement indésirable confondu	58 %	44 %	48 %	58 %
Céphalées	15 %	7 %	7 %	21 %
Dysgeusie	8 %	-	-	-
Fatigue	19 %	-	4 %	4 %
Oedèmes	8 %	-	4 %	4 %
Constipation	8 %	7 %	-	8 %
Diarrhée	8 %	-	-	4 %
Hémorroïdes	8 %	-	-	-
Arthralgies	8 %	-	-	-
Augmentation ALAT	-	7 %	-	4 %
Augmentation ASAT	-	7 %	-	8 %

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

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

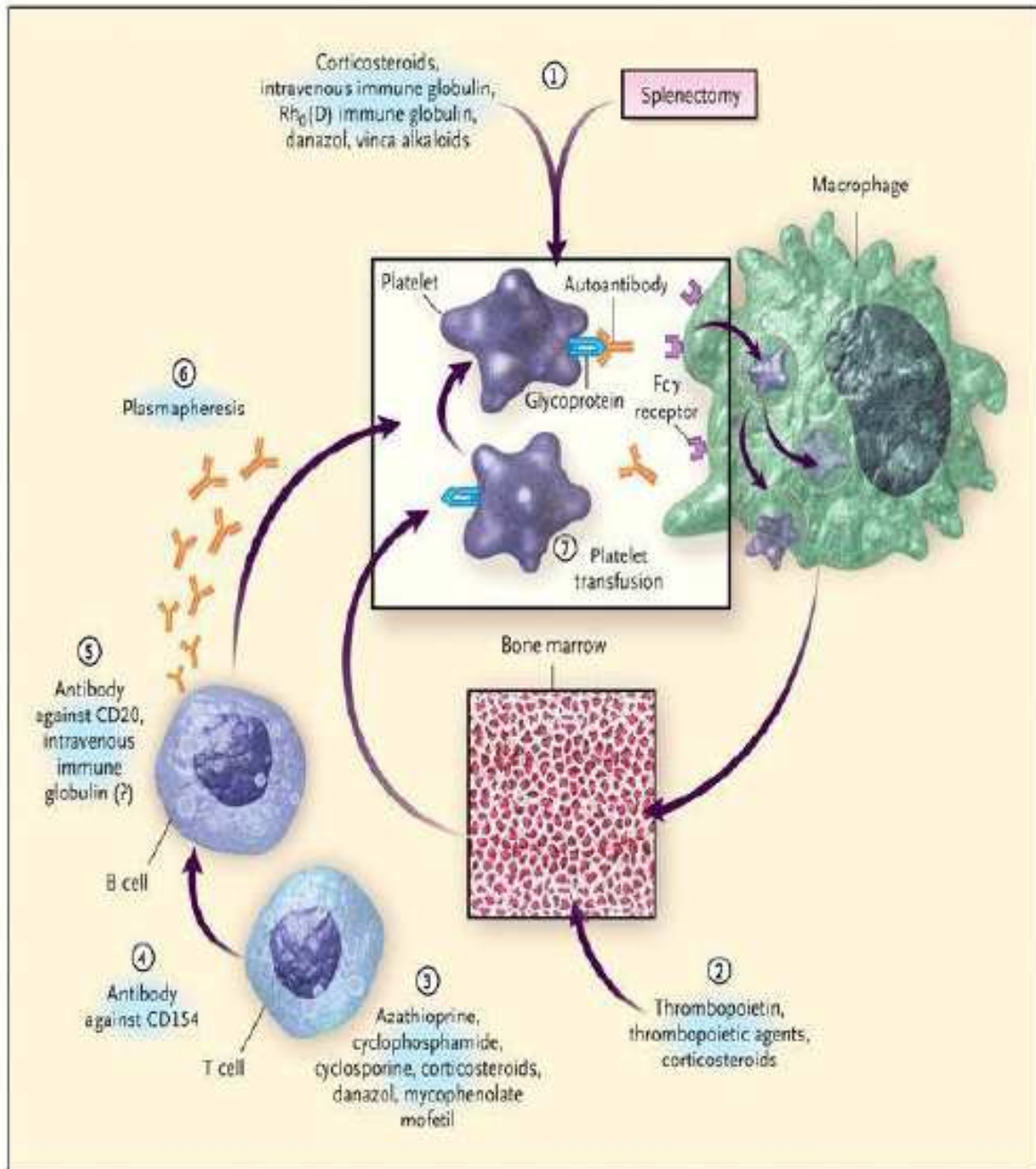


Figure 30: Sièges d'action des différents moyens thérapeutiques du PTI [152]

8.3. Stratégies, indications et protocoles thérapeutiques

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

8.3.1.L'abstention thérapeutique

En général, à l'apparition d'un PTI considéré dès lors comme aigu, un taux de plaquettes supérieur à $30.000/\text{mm}^3$ et asymptomatique pourrait indiquer une **simple abstention thérapeutique**, une guérison spontanée pouvant survenir dans les semaines suivantes. Ce seuil peut être revu à la hausse en cas de comorbidités, de nécessité d'acte chirurgical ou de prise médicamenteuse agissant sur l'hémostase.

L'abstention thérapeutique peut être aussi indiquée dans le cas des PTI chroniques asymptomatiques avec faible risque hémorragique si la volonté du patient en est ainsi, parfois même avec des taux de plaquettes très faibles allant jusqu'à moins de $10.000/\text{mm}^3$ du moment que le patient est asymptomatique.

8.3.2.Indications de traitement d'un PTI

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

- ➔ Taux de plaquettes inférieur à $30.000/\text{mm}^3$ avec risque hémorragique ;
- ➔ Risque hémorragique évident ou situation d'urgence (bulles hémorragiques, hémorragie viscérale, ...) ;
- ➔ Avant un acte chirurgical ou soins dentaires ;
- ➔ Patient symptomatique avec saignement non grave mais continu.

8.3.3. Traitement de première ligne et en cas d'urgence

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

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

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

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

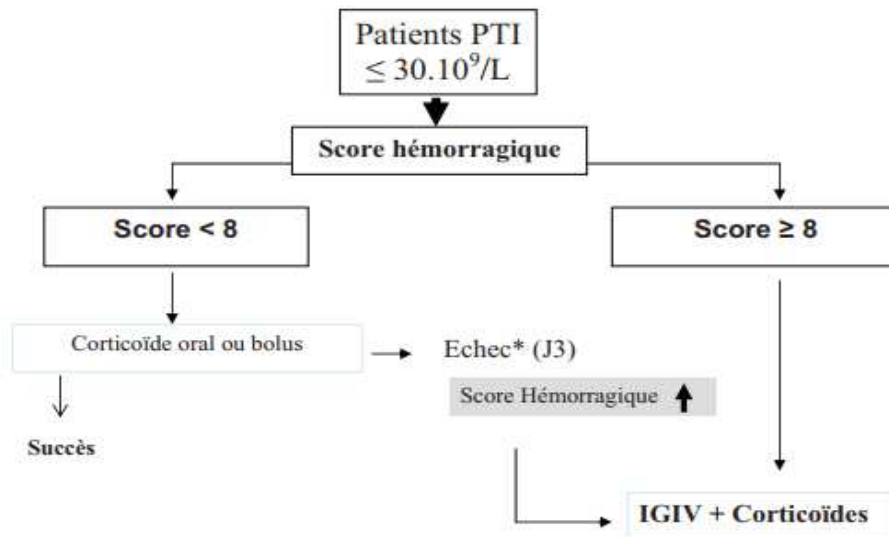


Figure 31: Stratégie de traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) en fonction du score hémorragique [86]

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

En cas d'urgence vitale avec déglobulisation, état de choc ou hémorragie intracrânienne par exemple, une combinaison de tous les traitements pouvant assurer l'hémostase et augmenter le taux des plaquettes doit être effectuée en urgence, dans la mesure du possible : association de bolus de corticoïdes, IgIV, transfusion plaquettaire, voire même administration de facteur VII activé. Cela peut se révéler très onéreux mais nécessaire pour sauver le patient.

8.3.4.Traitement de seconde ligne ou de fond

Le but du traitement de seconde ligne est d'assurer un taux de plaquettes mettant le patient à l'abri des accidents hémorragiques graves en dehors des situations d'urgence : taux supérieur à 30.000/mm³. La corticothérapie en cas de sensibilité à cette dernière est un bon moyen thérapeutique de fond mais son utilisation à long terme n'est pas conseillée à cause de ses nombreux effets secondaires, encore plus chez l'enfant (retard de croissance notamment). [87]

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

8.3.5.Echec des traitements de seconde ligne et place des nouvelles thérapies

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

A ce niveau, les nouvelles thérapies à base d'agonistes de la TPO et d'anti-CD20 selon les posologies recommandées (voire « Les nouvelles thérapeutiques prometteuses » 8.2.9 prennent tout leur intérêt compte tenu de l'efficacité dont ils ont fait preuve. L'existence de ces derniers a remis en cause l'indication des immunosuppresseurs et même celle de la splénectomie parfois. Il n'est pas surprenant de voir de nos jours de plus en plus de praticiens en France les proposer parfois en première ligne durant les 12 premiers mois d'évolution du PTI. Malheureusement, au Maroc, leur utilisation est encore limitée aujourd'hui compte tenu du contexte socio-économique. [147,152]

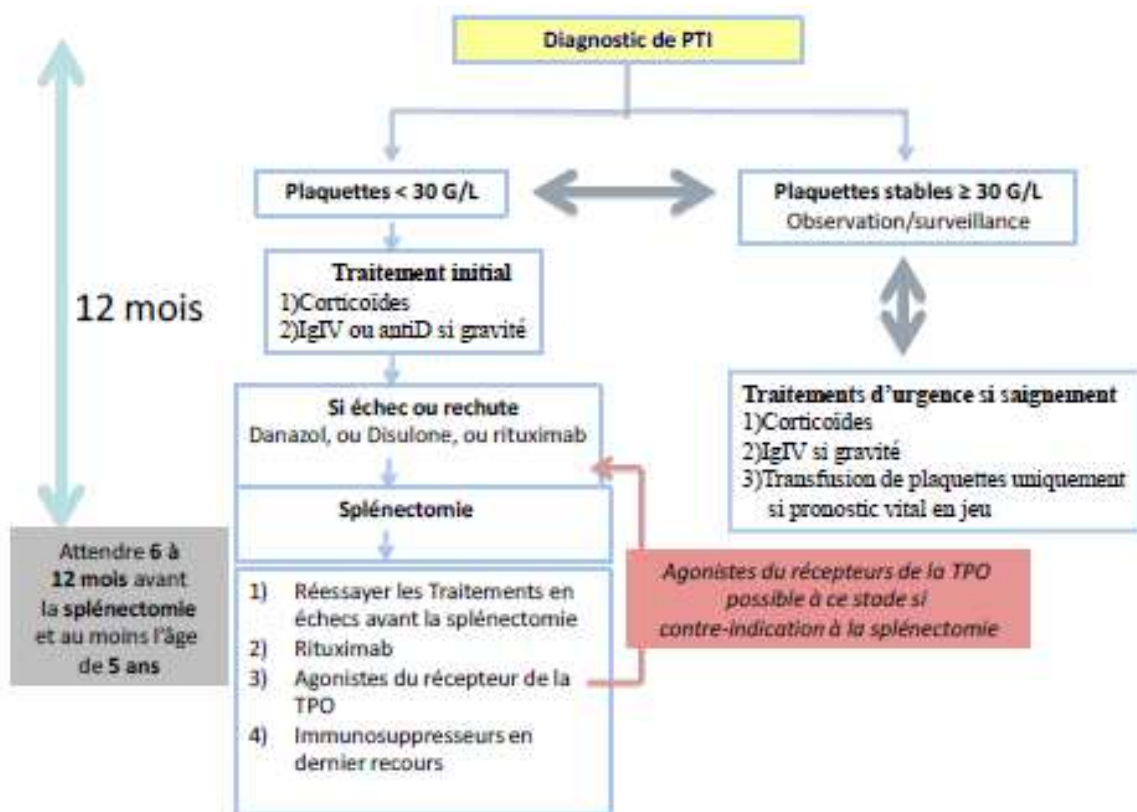


Figure 32: Schéma thérapeutique du PTI [153]

8.4.Suivi

Le suivi de l'efficacité et la tolérance du traitement se fera bien sûr sur la base de l'évolution biologique et clinique du patient. Une numération plaquettaire doit être effectuée

quotidiennement voir plusieurs fois par jour en cas d'urgence, et de façon plus espacée en cas de traitement de fond : hebdomadaire voire mensuelle.

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

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

**ETUDE :
OBJECTIFS,
MATÉRIEL
ET MÉTHODE**

1.OBJECTIFS

Les objectifs proprement dits de notre thèse sont les suivants :

- Etudier les aspects épidémiologiques, socio-économiques, cliniques et paracliniques du PTAI en pédiatrie au CHOP ;
- Suivre l'évolution du PTAI et la réponse aux différents traitements proposés au CHOP ;
- Comparer et discuter nos résultats avec les données de la littérature ;
- Discuter l'intérêt et la place que pourrait avoir les nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de PTAI au CHOP.

2.MATERIEL ET METHODES

Dans le cadre des objectifs de notre thèse, nous avons effectué une étude rétrospective sur 57 cas observés (consultation ou hospitalisation) au Centre d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (CHOP) à l'Hôpital des Enfants de Rabat (HER) pendant la période s'étendant de Janvier 2011 à Décembre 2016.

Nous avons donc étudié les dossiers des patients en recueillant plusieurs informations selon une fiche d'exploitation préalablement conçue. Le choix des dossiers s'est fait sur une base de critères d'inclusion et d'exclusions précis.

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les dossiers regroupant les critères suivants :

- Enfants âgés de 17 ans ou moins;
- Thrombopénie isolée avec ou sans purpura, ou PTAI déjà diagnostiqué ;
- Dossiers contenant suffisamment d'informations pour être exploité.

2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude tous les dossiers répondant à un ou plusieurs des critères suivants :

- Thrombopénie d'origine non immunologique (tout diagnostic différentiel du PTAI) ;
- Dossiers ne contenant pas assez d'informations et donc inexploitable.

En respectant ces critères, et avec une base de dossiers initiale concernant 57 cas, nous avons éliminé 3 dossiers dont le diagnostic était différentiel (une aplasie médullaire, une anémie de Fanconi et une thrombopénie toxique) et 4 dossiers inexploitable.

Nous avons donc au final effectué notre étude rétrospective sur 50 dossiers de patients, tous issus des archives du CHOP.

2.3. Matériel

Nous avons recueilli les informations selon une fiche d'exploitation précise (voir page suivante) et nous avons traité et analysé les données grâce aux logiciels Microsoft Excel 2007 et IBM SPSS Statistics 23.

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro d'entrée (NE) :

Date d'admission :

Identité :

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age :

Origine :

Profession des parents :

Mère :

Père :

Couverture sociale :

Motif d'hospitalisation :

Antécédents :

a. Personnels

Grossesse

Pathologies maternelles :

Suivi :

Anamnèse infectieuse :

Autres :

Accouchement

Voie d'accouchement :

Poids de naissance :

Autres :

Médicaux :

Infection virale

Prise médicamenteuse récente

Transfusion sanguine

Exposition à un produit toxique

Notion de trauma. Récent

Autres

Chirurgicaux :

b. Familiaux :

Médicaux :

Notion de thrombopénie familiale
Notion de maladie hémorragique
Consanguinité :
Autres

Chirurgicaux :

Histoire de la Maladie :

Date de début :	Mode de début :
Manifestations cliniques :	
Purpura :	
type :	localisation :
Hémorragie muqueuse :	
Gingivorragie :	Epistaxis :
Hémorragie viscérale :	
Hémorragie digestive	Hématurie :
Autres :	

Examen clinique

Examen général

Etat général :

Taille : Poids : Température :

Examen cutanéomuqueux

Purpura :
Hématome : - type : - localisation :
Pâleur cutanéomuqueuse: Oui : Non :
Autres :

Examen abdominal

HMG: Oui Non

SMG: Oui Non

Examen des aires ganglionnaires :

Adénopathies : Oui Non

Si Oui : - Nombre : - Siège : - Caractère :

Examen ophtalmologique

Examen ORL :

Hémorragie de la muqueuse buccale: Oui Non

Autres :

Examen ostéo-articulaire

Arthralgie : Oui Non

Douleurs osseuses : Oui Non

Notion de traumatisme: Oui Non

Examen neurologique :

Examen cardiovasculaire :

Examen pleuro-pulmonaire :

Autres :

Examens para cliniques :

a. Biologie :

Hémogramme + plaquettes

Médullogramme

Bilan d'hémostase : TP: TCA: TS:

Fibrinogène:

Test de Coombs direct

Sérologies : HVB HVC VIH

Autres (MNI, CMV...)

VS : CRP :

Anti-corps :

b. Radiologie

Rx thoracique

Echographie abdominale

Autres

Traitement et Evolution :

a. Traitement médical

Reçu : Oui Non

Si reçu, préciser:

Corticothérapie :

Immunoglobulines intraveineuses :

Culots plaquettaires :

Culots globulaires :

Autres :

b. Evolution après traitement médical:

- Favorable avec normalisation du taux de plaquettes

- Persistance d'une thrombopénie :

sans syndrome hémorragique (purpura) :

avec syndrome hémorragique :

- Passage à la chronicité (thrombopénie > 1an) :

c. Traitement chirurgical :

Splénectomie:

Oui

Non

Indication : Taux de plaquettes Syndrome hémorragique PTAI réfractaire

Technique :

Laparotomie

Coelio-chirurgie

d. Evolution de la thrombopénie après la splénectomie

e. Décès :

Oui

Non

Cause du décès :

DATE									
PLAQUETTES									
TRAITEMENT									

DATE									
PLAQUETTES									
TRAITEMENT									

DATE									
PLAQUETTES									
TRAITEMENT									

EVOLUTION DE LA NUMERATION PLAQUETTAIRE



RESULTATS

1.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1.1. Répartition selon l'année d'admission

Les 50 dossiers étudiés ont tous une date d'admission comprise entre Janvier 2011 et Décembre 2016. La répartition selon leur année d'admission est comme suit :

Tableau 17: Répartition des cas selon leur année d'admission

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de cas	8	9	9	8	5	11

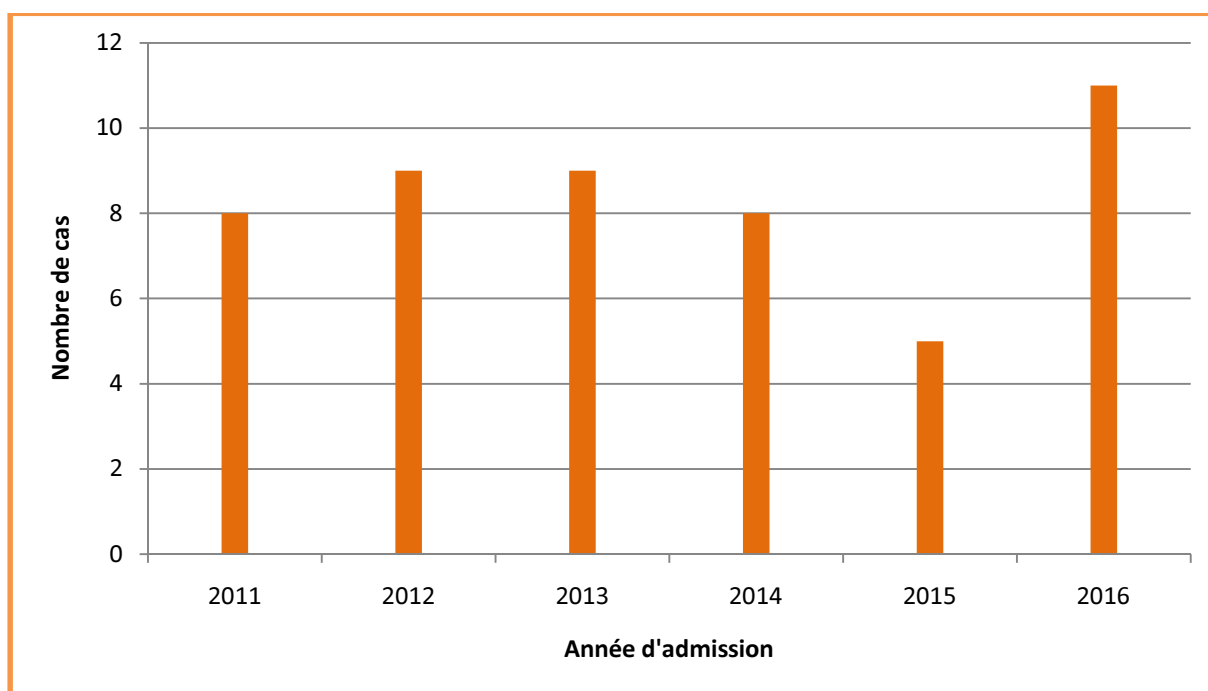


Figure 33: Graphe montrant la répartition des cas selon leur année d'admission

La valeur moyenne de nouveaux cas par année admis au CHOP est de 8,33 patients par an.

1.2. Répartition selon le sexe

Dans notre série de cas, il y avait 27 filles et 23 garçons. Cela représente un pourcentage de 54 % de filles et 46 % de garçons. Il en résulte donc un sex-ratio (garçons / filles) de 0,85.

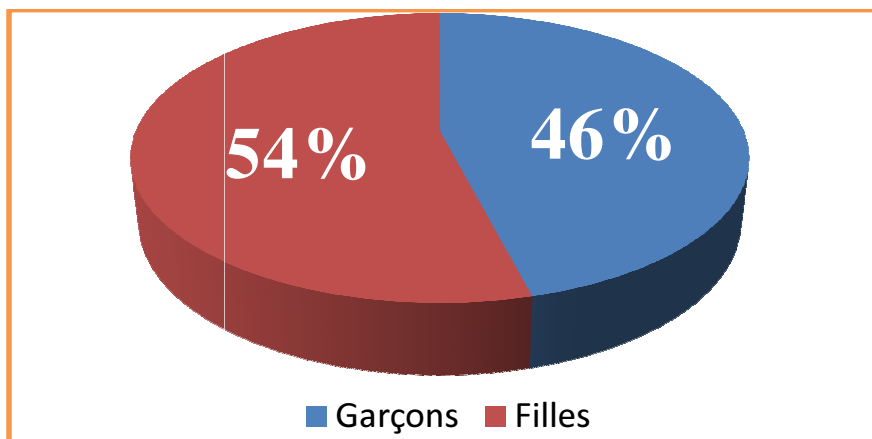


Figure 34: Camembert montrant la répartition proportionnelle des cas selon le sexe

1.3. Répartition selon l'âge

Dans notre étude nous avons distingué l'âge d'apparition des premiers symptômes de l'âge des patients à leur admission au CHOP. Concernant ce dernier, il a varié dans notre série d'un minimum de 10 mois à un maximum de 17 ans avec un âge médian de 6 ans et 2 mois.

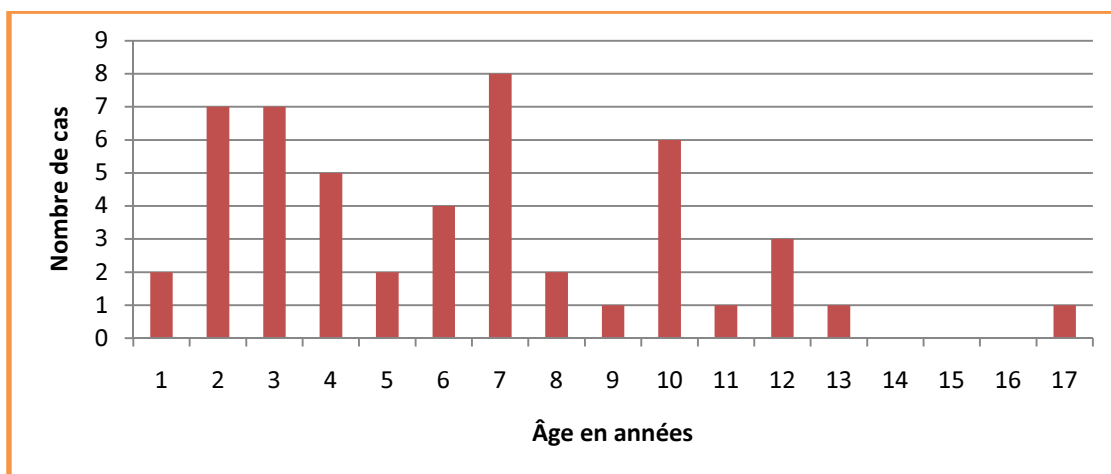


Figure 35: Répartition des cas selon l'âge d'admission

Concernant l'âge des premiers symptômes du PTI, nous avons essayé de chercher dans l'histoire de la maladie son début, de trouver la numération formule sanguine la plus ancienne documentée montrant une thrombopénie ou tout document médical mentionnant des symptômes ou le diagnostic de PTAI et dont la date est antérieure à son admission au CHOP. Cette deuxième statistique nous permet d'apprécier de façon plus précise le pic de fréquence de la maladie ainsi que l'âge moyen de son diagnostic.

Ainsi, notre série nous a permis de trouver des valeurs extrêmes de diagnostic du PTAI allant d'un minimum de 4 mois à un maximum de 17 ans, avec un âge médian de diagnostic d'approximativement 5 ans. Nous avons donc noté un pic de fréquence dans l'intervalle d'âge de 2 à 3 ans avec 15 cas, soit un pourcentage de 30%.

Tableau 18: Répartition des cas selon l'âge d'apparition des symptômes

Age d'apparition des symptômes (années)	0-1	2-3	4-5	6-7	8-10	10 et plus
Nombre de cas	7	15	7	9	11	1

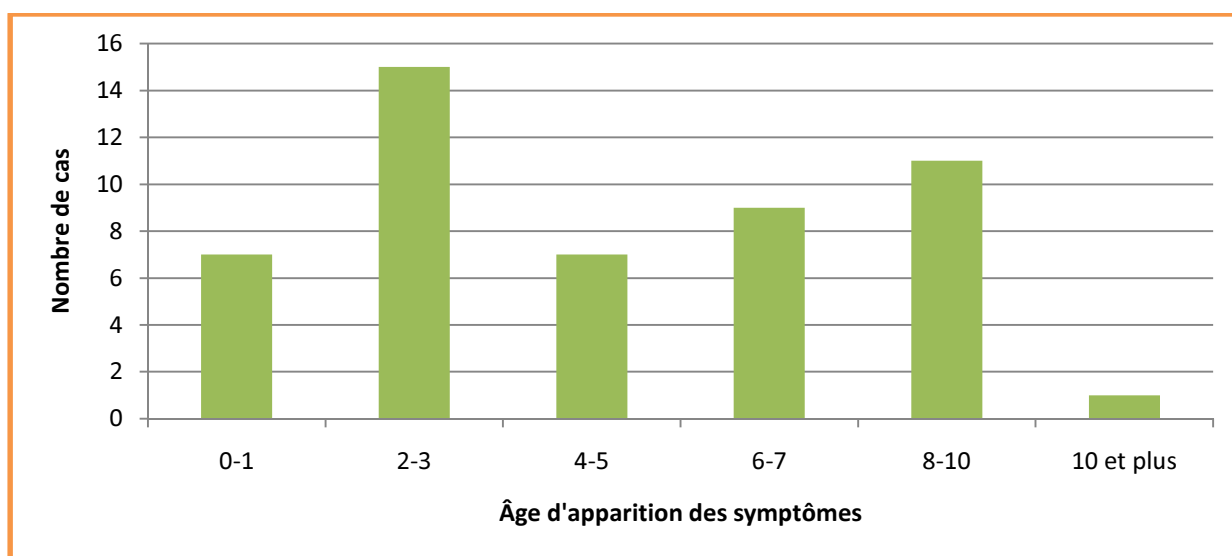


Figure 36: Répartition des cas selon l'âge d'apparition des symptômes

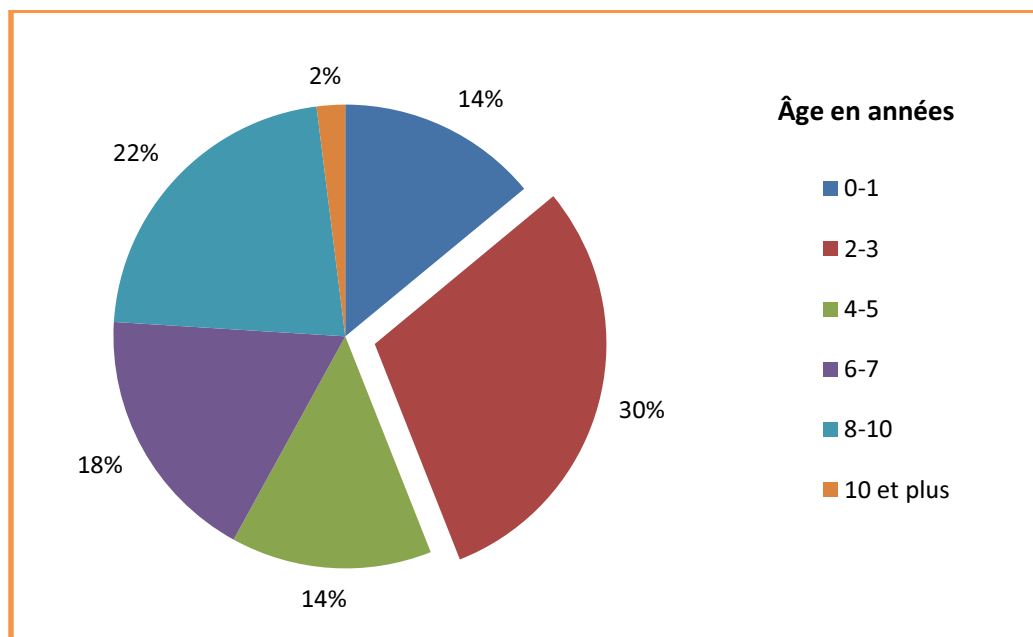


Figure 37: Répartition en pourcentage des cas selon l'âge d'apparition des symptômes

1.4. Répartition selon l'origine géographique

Bien qu'aucun lien ou prédisposition génétique n'ait été prouvé, il est quand même intéressant d'analyser la répartition géographique des cas que nous avons étudiés pour alimenter les statistiques nationales marocaines.

Tableau 19: Répartition des cas selon leur ville ou pays d'origine

Ville	Cas	Ville	Cas	Ville	Cas
Ain Aouda	1	Larache	1	Sidi Kacem	1
Beni-Mellal	1	Marrakech	1	Sidi Slimane	2
Benslimane	1	<i>Nouakchott</i>	2	Skhirate	2
Boulemane-Dadès	1	Ouarzazate	2	Tanger	4
Fes	2	Ouazzane	3	Taza	1
Kenitra	1	Rabat	2	Témara	5
Khemisset	3	Rissani	1	Tétouan	3
Khnichet	1	Rommani	1	Tifelt	1
Khouribga	1	Salé	5	Zagora	1

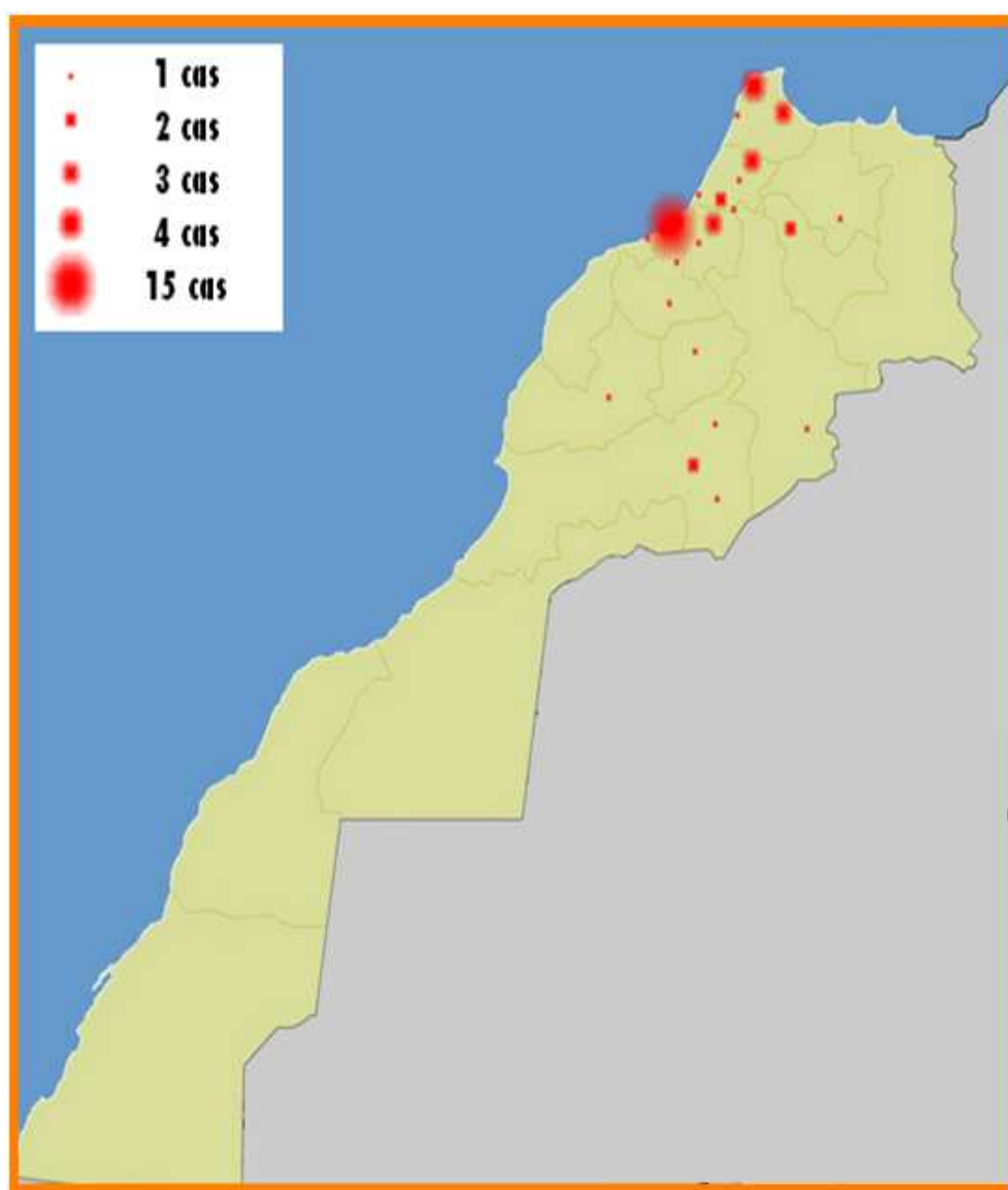


Figure 38: Carte du Maroc représentant la répartition géographique des cas étudiés

1.5. Répartition selon le niveau socio-économique

Nous avons essayé d'analyser le niveau socio-économique des parents des patients car il a un lien direct avec l'évolution de la maladie, son suivi, ainsi que l'attitude thérapeutique choisie. En effet, le coût du traitement couplé à la chronicité de la maladie et son aspect réfractaire ont une grande influence sur le suivi du patient atteint du PTI, surtout lorsque l'on sait que ce dernier est une atteinte bénigne qui peut très bien être muette cliniquement. Ainsi, nous avons essayé d'approximer le niveau socio-économique en connaissant la nature des métiers des parents ainsi que leur couverture sociale et leur niveau d'éducation lorsqu'il était disponible.

Concernant la profession des parents, nous avons trouvé que :

- 39 patients n'ont que leur père qui travaille ;
- 9 patients ont leurs deux parents qui travaillent ;
- 2 patients ont leurs deux parents sans emploi.

Pour ce qui est de la couverture sociale, très importante lorsque l'on connaît le coût des explorations paracliniques et du traitement (par exemple les immunoglobulines), il est à noter qu'en 2011 le RAMED n'était pas encore entré en vigueur, les patients n'ayant pas de couverture durant cette période étant considérés comme « indigents ». Les différents types de couvertures sociales étaient donc : Mutualiste (CNOPS ou CNSS), RAMED, Indigent ou Assurance privée. Nous avons donc obtenu la répartition suivante.

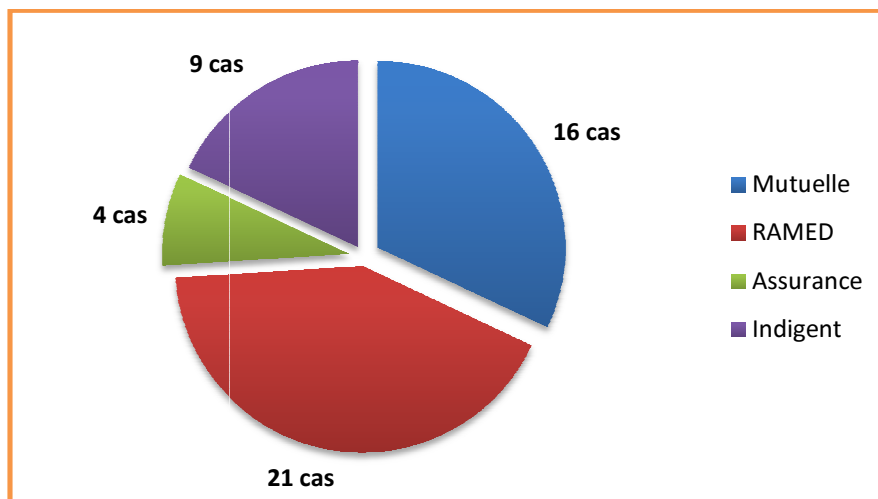


Figure 39: Répartition des cas selon le type de couverture sociale

1.6. Répartition selon le motif d'hospitalisation

Concernant le motif d'hospitalisation ou de consultation, nous avons obtenu les résultats suivants :

- 23 patients sont venus au CHOP avec le diagnostic de PTAI déjà établi. Parmi eux, 15 avaient consulté la première fois pour purpura, 6 avaient pour premier motif de consultation le purpura et 2 n'avaient pas de motif de première consultation évoqué dans le dossier ;
- 14 patients ont consulté pour syndrome hémorragique ;
- 8 patients ont consulté pour thrombopénie ;
- 5 patients n'ont pas de motif d'hospitalisation précisé dans le dossier.

Le CHOP étant donc une structure spécialisée dans l'hématologie pédiatrique connue au niveau national, la plupart des patients sont donc redirigés vers le CHOP après une ou plusieurs consultations préalables, ce qui explique le fait que 46% des patients viennent avec le diagnostic déjà posé.

1.7. Déroulement de la grossesse et de l'accouchement

Le manque de données dans les dossiers concernant cette ne permet pas d'en ressortir des résultats significatifs pour élaborer une quelconque relation avec le PTI.

1.8. Antécédents personnels

Dans notre étude, nous avons essayé de rechercher des antécédents médicaux, chirurgicaux, médicamenteux et toxiques pouvant avoir une relation avec l'apparition d'un PTI. Nous avons pu obtenir les résultats suivants :

- 31 malades n'ont aucun antécédent notable ;
- 6 patients ont eu une infection virale dans le mois précédent les symptômes du PTI ;
- 10 patients ont eu une vaccination récente précédant la symptomatologie du PTI ;
- 1 patient souffrait d'angines à répétition ;
- 1 patient a eu une méningite à l'âge de 4 ans ;

- 1 patient a présenté un syndrome dysmorphique, une souffrance néonatale, un mauvais développement psychomoteur et des otites à répétition ;
- 1 patient présente la notion de rhinite allergique.
- Pour les antécédents chirurgicaux, 3 malades ont déjà été opérés dans le passé : une amygdalectomie, une fente palatine et une péritonite appendiculaire.

1.9. Antécédents familiaux

Concernant les antécédents familiaux, il est d'abord important de souligner que sur les 50 enfants, 15 possédaient des parents issus d'un mariage consanguin. Toutefois, la corrélation est difficile à établir vu le taux élevé de mariage consanguin au Maroc.

Concernant les pathologies, nous avons trouvé que :

- 4 patients présentaient la notion de maladie hémorragique dans la famille, dont 2 étaient des thrombopénies ;
- 1 enfant possédait deux tantes ayant une thrombopénie centrale, dont une splénectomisée, ainsi qu'une sœur de 6 ans atteinte elle aussi de PTI.

2. HISTOIRE DE LA MALADIE

Nous allons traiter essentiellement dans cette partie du mode de début et des principaux symptômes hémorragiques relevés lors de l'interrogatoire en excluant les données de l'examen clinique qui seront analysées plus tard.

2.1. Mode de début

Nous avons distingué deux principaux modes d'apparition des signes cliniques : brutal et progressif. Nous avons trouvé que :

- 35 patients ont présenté un mode de début brutal ;
- 2 patients ont présenté un mode de début progressif ;
- 13 malades n'ont pas de mode de début précisé dans leur dossier.

2.2. Symptomatologie clinique

Nous avons essentiellement recherché les signes cliniques liés directement au PTI. Ainsi, nous avons recherché le purpura sous ses trois formes (pétéchies, vibices et ecchymoses) et sa topographie, mais aussi les hémorragies muqueuses, digestives ou encore urinaires. Par ailleurs, la présence d'autres signes cliniques a été aussi recherchée.

Nous avons donc obtenu les données suivantes :

Tableau 20: Signes cliniques relevés lors de l'interrogatoire et leur fréquence

Signe clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Pétéchies	40	80 %
Vibices	2	4 %
Ecchymoses	27	54 %
Gingivorragie	11	22 %
Epistaxis	19	38 %
Hémorragie digestive	4	8 %
Hématurie	4	8 %
Hémorragie cérébro-méningée	0	0 %
Hémorragie rétinienne	0	0 %
Méno-métrorragies	1	2 %
Hémorragie per-opératoire	1	2 %
Fièvre	1	2 %

Concernant l'étude de la topographie du purpura, il a été constaté que 42 patients ont un purpura au niveau des membres inférieurs, 19 au niveau du dos, 37 au niveau des membres supérieurs, 31 au niveau du thorax et 21 au niveau du visage. Parmi ces patients, 10 avaient rapporté un purpura généralisé dans toutes ces parties du corps.

3.EXAMEN CLINIQUE

Dans cette partie, nous allons donc rapporter les données obtenues lors de l'examen clinique de la première consultation des patients au sein du CHOP.

3.1. Examen général

Concernant cette partie, nous nous sommes intéressés à l'état général du patient, sa taille, son poids ainsi que son état d'apyrexie ou de fièvre. Cependant, devant l'inconstance des données concernant la taille et le poids, nous n'allons traiter que des deux autres paramètres.

3.1.1. Etat général

Sur les 50 patients étudiés, 47 patients étaient en bon état général (conservé), soit 94 %, tandis que les 6 % restants (3 patients) avaient un état général altéré.

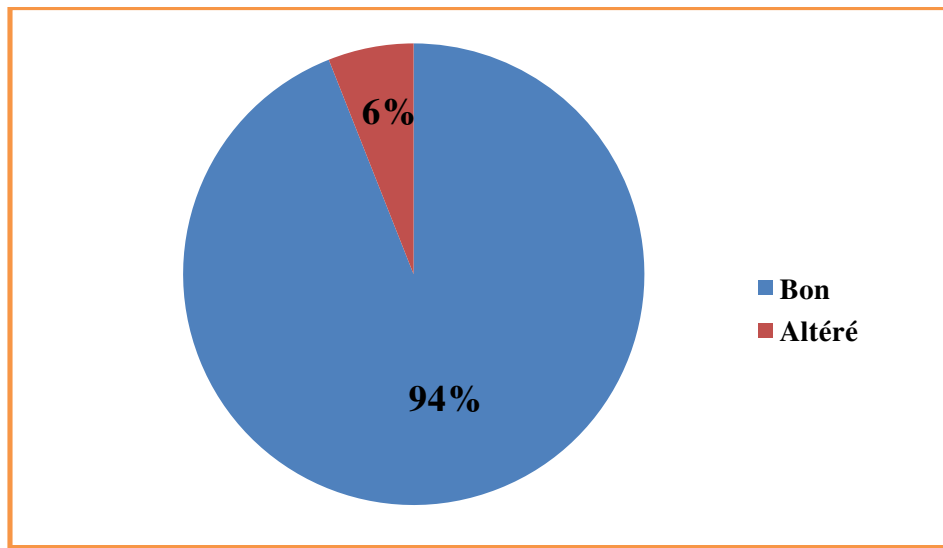


Figure 40: Répartition des patients selon leur état général

3.1.2. Température corporelle

Sur les 50 patients, un seul présentait une notion de fièvre à l'examen clinique, fièvre qui a été chiffrée à 40° C.

3.2. Examen cutanéomuqueux

A l'examen, 100 % des patients présentaient un purpura quel que soit son type. 2 malades avaient des hématomes. 8 enfants présentaient une pâleur cutanéomuqueuse. Enfin, un enfant avait un faciès cushinoïde (corticothérapie avant de consulter au SHOP).

3.3. Reste de l'examen

Devant la pauvreté du reste de l'examen clinique, nous avons décidé de le regrouper en entier dans cette rubrique. Il contient ainsi les données de l'examen abdominal, des aires ganglionnaires, de l'examen rhumatologique, ophtalmologique, ORL, pleuro-pulmonaire et cardio-vasculaire.

Tableau 21 : Signes cliniques retrouvés dans le reste de l'examen clinique

Signe clinique ou données de l'examen	Nombre de cas	Pourcentage
Splénomégalie	0	0 %
Hépatomégalie	0	0 %
Adénopathie	2	4 %
Gingivorragie ou bulles dans la face interne des joues	10	20 %
Angines	1	2 %
Signe à l'examen rhumatologique	0	0 %
Signe à l'examen neurologique	0	0 %
Signe à l'examen Cardio-vasculaire	0	0 %
Signe à l'examen pleuro-pulmonaire	0	0 %

Ces données confirment la pauvreté de l'examen clinique dans le cadre du Purpura Thrombopénique Immunologique.

4.DONNEES PARACLINIQUES

4.1. Numération Formule Sanguine

4.1.1.Taux de plaquettes initial

Pour le taux de plaquettes, nous avons choisi à titre de référence la première numération plaquettaire obtenue après la consultation au CHOP, en ne tenant pas compte des traitements ultérieurement reçus. Ainsi, nous avons pu obtenir les résultats suivants (voir page suivante) :

Tableau 22: Répartition selon le taux initial de plaquettes

Taux initial de plaquettes (par mm ³)	Nombre de cas	Pourcentage
< 10.000	22	44 %
10.000 – 30.000	19	38 %
30.000 – 50.000	4	8 %
50.000 – 100.000	5	10 %
> 100.000	0	0%
Total	50	100 %

Sur les 50 patients étudiés, aucun ne s'est présenté avec un taux de plaquettes initial supérieur à 100.000 /mm³, 41 avaient un taux inférieur au seuil de 30.000 /mm³ considéré comme « critique » par certains auteurs. La moyenne de la numération plaquettaire initiale était de 18.010 /mm³. Les extrêmes étaient de 1000 /mm³ pour le taux le plus bas, retrouvé chez 6 patients, et 68.000 /mm³ comme valeur maximale.

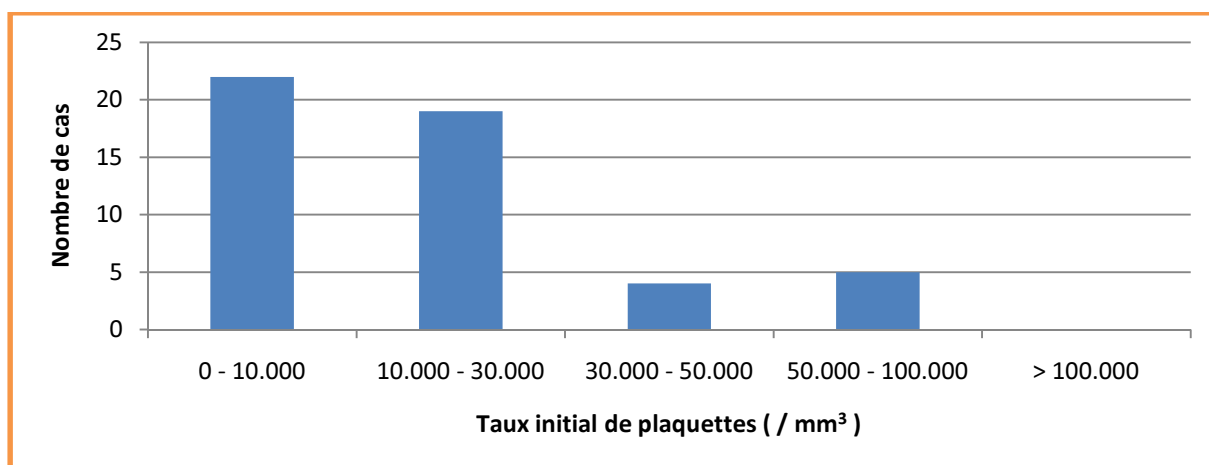


Figure 41: Répartition des cas selon leur taux initial de plaquettes sanguines

4.1.2.Taux d'hémoglobine

17 patients avec une anémie, soit un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dL de sang. Parmi eux, 3 avaient un taux inférieur à 9g / dL. Les valeurs extrêmes sont de 13,8 comme maximale et 5,7 pour le taux le plus bas d'hémoglobine retrouvé. La moyenne calculée est de 10,9 g d'hémoglobine par dL de sang.

Tableau 23: Répartition des cas selon leur taux d'hémoglobine initial

Taux d'hémoglobine	Nombre de cas	Pourcentage
< 9 g/dL	3	6 %
9 – 11 g/dL	13	26 %
≥ 11 g/dL	26	52 %
Données manquantes	8	16 %
Total	50	100 %

4.1.3. Le chiffre des leucocytes

Sur les 50 patients étudiés, nous avons pu retrouver 40 numérations leucocytaires initiales. Sur ces dernières, 16 patients présentaient une hyperleucocytose (taux de leucocytes supérieur à 10.000 / mm³). Par contre, aucun patient n'avait de leucopénie. Les valeurs extrêmes retrouvées étaient de 5.440 / mm³ comme minimum et 19.120 / mm³ comme valeur maximale. La valeur moyenne calculée était de 9481 / mm³.

Tableau 24: Répartition des cas selon leur taux de leucocytes initial

Taux de leucocytes (/mm ³)	Nombre de cas	Pourcentage
< 4.000	0	0 %
4.000 – 10.000	24	48 %
≥ 10.000	16	32 %
Données manquantes	10	20 %
Total	50	100 %

4.2. Bilan d'hémostase : TP – TCA – Fibrinogène

Le Taux de Prothrombine et le Temps de Céphaline Activée ont été recherchés chez 20 patients (40 %), 19 (38 %) d'entre eux revenus normaux. Seul un patient a présenté un TP légèrement bas et un TCA légèrement allongé, sans aucun contexte précis. Le taux de fibrinogène a été recherché chez 7 patients, dont un seul avait un taux bas (1,0 g/L), les autres étant revenus normaux.

4.3. Médullogramme

Le médullogramme a été demandé chez 37 patients (74 %). Chez tous ces malades, il est toujours revenu en faveur d'une thrombopénie d'origine périphérique, avec une moelle

osseuse riche, parfois réactive, avec un taux de mégacaryocytes normal ou élevé sans présence de cellules blastiques.

4.4. Autres examens hématologiques

4.4.1. Test de Coombs

Le test de Coombs a été effectué chez 6 patients (12 %) et revenu positif chez un seul malade.

4.4.2. VS et CRP

La VS a été recherchée chez 2 patients (4 %) et est revenue dans les deux cas normale. La CRP a été étudiée chez 7 cas (14 %), elle était positive chez 6 patients, sans contexte retrouvé.

4.4.3. Sérologies

L'étude de sérologie pour divers virus, bactéries ou molécules a été faite chez un nombre non négligeable de patients. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 25 : Sérologies effectuées et résultats obtenus

Sérologie	Nombre de cas testés	Nombre de négatifs	Nombre de positifs
HVB	10	10	0
HVC	9	9	0
VIH	11	11	0
MNI	3	3	0
CMV	6	6	0
EBV	1	1	0
HP	2	0	2
Anti-TPO	1	1	0
Anti-GP IIb - IIIa	1	0	1
Anti-ASLO	1	1	0
Anti-DNA	4	4	0
Anti-ACAN	1	1	0
Anti-PL	1	1	0
Anti-AAN	2	2	0
Anti-Muscle lisse	1	0	1

4.4.4. Autres

Un seul dosage pondéral des protéines a été effectué et est revenu normal.

4.5. Explorations radiologiques

4.5.1. Radio thoracique

Elle a été effectuée chez 4 patients (8%) et revenue anormale dans un seul des cas, montrant un élargissement médiastinal.

4.5.2. Echographie abdomino-pelvienne

Elle a été demandée à 12 patients. Chez 8 d'entre eux, elle n'a objectivé aucune anomalie. Pour ce qui est du reste, les résultats sont les suivants :

- 1 patient avait une splénomégalie homogène, disparue à une échographie de contrôle 10 jours après ;
- 1 patient avait des adénopathies profondes à l'échographie abdominale ;
- 1 patient avait une hypertrophie du segment I du foie, une splénomégalie et le tronc spléno-mésaraïque dilaté, le tout sans contexte clinique retrouvé dans le dossier ;
- 1 patient avait un hématome péritesticulaire bilatéral suite à un traumatisme des organes génitaux externes.

4.5.3. TDM cérébrale

Elle a été demandée chez 4 patients. Chez un seul patient nous avons retrouvé un hématome pariéto-temporal droit avec un œdème péri-lésionnel légèrement compressif avec début d'engagement falcorien.

4.5.4. Autres explorations

Les autres explorations qui ont été effectuées sont les suivantes :

- 1 IRM cérébrale ayant retrouvé un hématome pariéto-temporel ;
- 1 IRM mandibulaire ayant objectivé une améloblastose ;
- 1 TDM abdominale revenue normale.

5. TRAITEMENT

Sur les 50 patients étudiés, deux (4 %) n'ont visiblement pas de traces de prise de traitement dans leur dossier. Ils ont par ailleurs été perdus de vue et aucun suivi n'a été effectué pour voir leur évolution. Les 48 autres malades (96%) ont tous reçu au moins un traitement.

45 patients (90%) ont reçu de la corticothérapie, en une seule cure ou plusieurs cures parfois.

21 patients (42%) ont reçu au moins une cure d'immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) en plus de la corticothérapie, nous détaillerons par la suite leurs indications et effets.

15 malades (30%) ont reçu des culots plaquettaires, soit pour syndrome hémorragique marqué, soit en première intention devant une thrombopénie profonde. 12 patients (24%) ont reçu des culots globulaires.

Concernant les autres thérapies, seulement 1 patient a reçu de l'anti-CD20 (Rituximab) et 1 seul autre a pris de la Dicynone. 2 patients ont quant à eux été splénectomisés, sans qu'aucune trace de l'indication précise à la splénectomie n'ait pu être retrouvée dans le dossier.

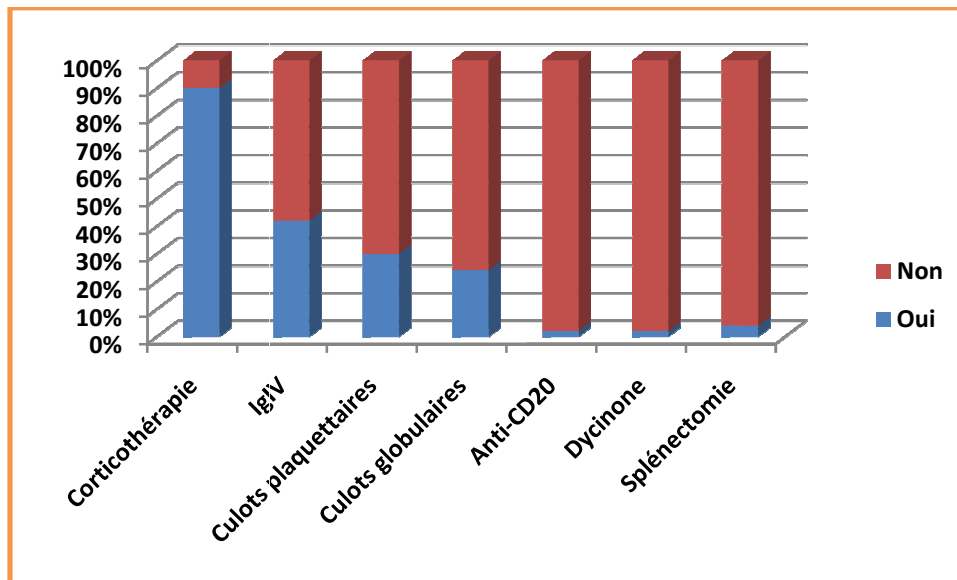


Figure 42: Fréquence de prise des différentes thérapeutiques

6. EVOLUTION

6.1. Vue générale sur l'évolution des patients

Avant de détailler l'évolution selon le traitement reçu en prenant en compte la durée, la posologie et la sensibilité, nous allons voir en général l'évolution des 50 patients étudiés.

Nous avons considéré toute normalisation du taux de plaquettes ($> 150.000/\text{mm}^3$) en tant que favorable. Nous avons aussi recherché la notion de persistance d'une thrombopénie avec ou sans syndrome hémorragique et le passage à la chronicité, à savoir un PTI ayant évolué plus d'une année.

Sur les 50 dossiers, 4 (8%) ne possèdent pas assez d'éléments de suivi pour analyser leur évolution. Ces patients ont été considérés comme non exploitables.

Deux patients sont décès : l'un par hémorragie cérébrale et l'autre par choc hémorragique dont l'origine est abdominale. Dans les deux cas la cause du décès était liée directement au PTAI.

Tableau 26: Répartition des cas selon leur évolution

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
Favorable	19	38 %
Non favorable	27	54 %
Données insuffisantes	4	8 %
Total	50	100 %

Tableau 27: Répartition des cas ayant eu une persistance de la thrombopénie selon la présence ou pas de syndrome hémorragique associée

Persistance d'une thrombopénie	Nombre de cas	Pourcentage
Avec syndrome hémorragique	31	62 %
Sans syndrome hémorragique	6	12 %

Tableau 28: Répartition des cas selon le passage à la chronicité de leur PTI ou non

Passage à la chronicité (> 1 an)	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	31	62 %
Non	11	22 %
Données insuffisantes	8	16 %
Total	50	100 %

6.2. Evolution selon les modalités thérapeutiques

Nous avons essayé de suivre l'évolution de la numération plaquettaire des patients selon le type de traitement reçu, la posologie ainsi que la durée de la prise, et cela aussi bien au cours qu'au long terme.

Pour cela, nous n'avons intégré dans notre analyse que les dossiers des patients ayant suffisamment de données et notamment d' NFS pour les exploiter.

6.2.1. Evolution sous corticothérapie

Concernant la posologie, les 45 patients ayant débuté leur corticothérapie orale au CHOP commençaient avec une dose de 4mg/kg/j de prednisone pendant 4 jours puis maintien d'une dose d'entretien entre 1 à 2 mg/kg. Quatre patients ont reçu des bolus de Solumédrol. Ils avaient tous un taux de plaquettes inférieur à 10.000 / mm³ avant le bolus.

6.2.1.1 A court terme

A court terme, c'est-à-dire en prenant en compte la numération plaquettaire de contrôle effectuée maximum dans les 15 jours ayant suivi le début de la corticothérapie orale et sachant que tous les patients concernés avaient une numération initiale inférieure à 30.000 plaquettes par mm³.

Nous avons considéré un taux supérieur à 150.000/mm³ en tant que rémission en phase aigue, un taux compris entre 30.000 et 150.000 comme réponse incomplète et un taux inférieur à 30.000 comme une absence de réponse à la corticothérapie orale.

Tableau 29: Répartition des cas selon la réponse à la corticothérapie durant les 15 premiers jours de traitement

Numération plaquettaire de contrôle (mm ³)	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 30.000	19	42,2 %
30.000 – 150.000	14	31,1 %
≥ 150.000	5	11,1 %
Données insuffisantes	7	15,6 %
Total des patients mis sous corticothérapie	45	100 %

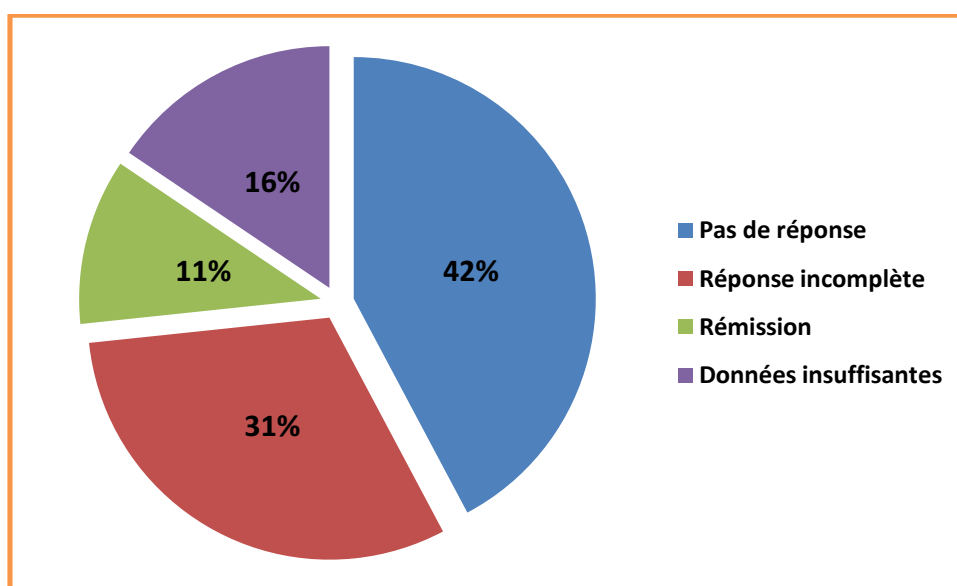


Figure 43: Répartition des cas selon la réponse immédiate à la corticothérapie orale à forte dose

Concernant les 4 patients ayant reçu un bolus de Solumedrol, leur de plaquettes avant l'administration de moins de 10.000/mm³. Les critères de réponses sont les mêmes que pour la corticothérapie (voir ci-dessus).

- 1 patient n'a pas répondu au bolus ;
- 2 patients ont eu une réponse incomplète ;
- 1 dossier ne contenait pas de numération de contrôle pour l'exploiter.

Aucun des patients n'a répondu au bolus de corticoïdes en urgence.

6.2.1.2 A long terme

Sur les 45 patients ayant reçu de la corticothérapie orale, nous avons pu établir un suivi au long terme pour 29 patients (Tableau 30). Cela signifie que nous avons pu avoir des numérations plaquettaires régulières durant la période de traitement ayant au moins dépassé 3 mois. Nous avons rassemblé les données sous forme de tableau puis représenté sous forme d'un graphique à courbes (voir page suivante).

Nous avons constaté que sur ces 29 patients :

- 5 patients seulement (17,2%) avaient eu une bonne réponse à la corticothérapie, à savoir une normalisation précoce et durable du taux de plaquettes même après arrêt de la corticothérapie ;
- 2 patients (6,8%) avaient développé une cortico-dépendance : leur taux se normalisait à forte dose de corticoïdes mais chutait dès qu'il y avait tentative de dégression : c'est l'effet rebond ;
- 3 patients (10%) ont montré une bonne réponse initiale à la corticothérapie durant les 2 premiers mois d'administration mais le taux de plaquettes a rechuté après malgré le maintien de la même dose au long cours ;
- Les 19 patients restants (65,5%) ont eu soit une réponse insuffisante soit pas de réponse du tout et ont été considérés comme cortico-résistants.

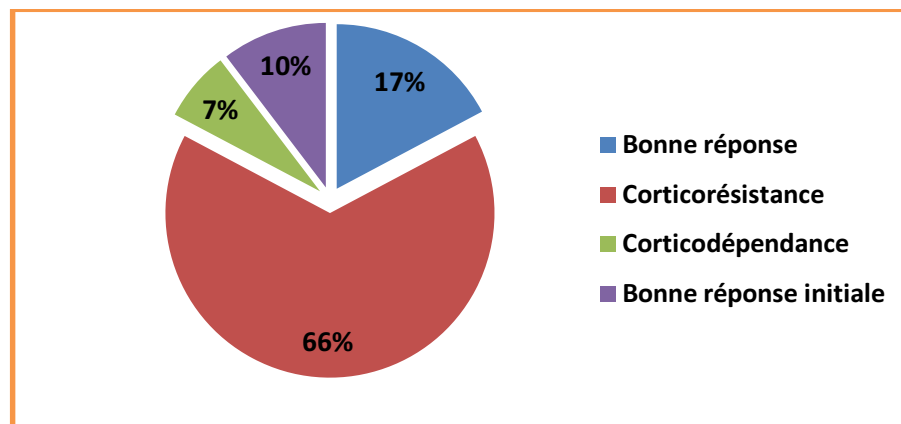


Figure 44: Répartition des 29 dossiers exploitables selon leur réponse à la corticothérapie au long cours

Purpura Thrombopénique Immunologique de l'enfant : à propos de 57 cas

Tableau 30: Evolution au long terme de la numération plaquettaire des 29 patients sous corticothérapie orale

J0	1 semaine	2 semaines	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	1 an
6000	42000		73000	24000	11000	14000	36000	8000	95000
14000	31000	25000	18000	16000	25000	25000	9000	10000	14000
6000	101000	4000	229000	130000			390000	471000	291000
27000	8000	22000	60000					13000	
6000	9900	5000	5000	33000					
5000	1000	44000							101000
13000	219000	512000	180000					499000	342000
40000			86000	21000	32000	24000	25000		
46000	93000	46000	262000	19000	128000	282000	157000	47000	231000
11000	162000	100000	48000	21000	15000	9000	12000	2000	15000
4000			17000	12000				5000	
68000	130000	62000	75000	5000	80000			39000	79000
8000	2000	45000	537000				88000	161000	5000
6000	3000	23000		290000					
2000	21000	14000	35000	4000	5000				
5000	8000	31000	8000			139000	12000	7000	
118000	172000	11000	10000	20000	26000	46000			
7000	14000	24000	18000	8000	58000	36000	18000	56000	125000
68000	1600		15000	14000	10000			17000	24000
1000	1000	8000	3000	1000			6000	115000	4000
8000	66000	54000	46000	40000	35000	33000	9000	24000	53000
4000	3000	4000	9000	3000		9000	8000	10000	25000
6000		5000	65000	51000	78000	14000	10000	26000	14000
1000	1000	14000	8000	28000	55000	225000	310000		
13000	9000	28000	8000	7000	6000	6000	3000	30000	5000
1000	1000	75000					366000	321000	335000
1000	1000	129000	154000	11900	358000	34000			
7000	46000		62000			83000	5000	48000	25000
13000	24000	78000	5000	72000	5000	3000			118000

Normalisation du taux de plaquettes

6.2.2. Evolution sous Immunoglobulines Intra-veineuses

Sur les 50 patients étudiés, 21 ont reçu au moins une cure d'IgIV. Nous avons essayé de détailler les résultats concernant leur effet immédiat, à savoir la numération plaquettaire de contrôle effectuée maximum dans les 7 jours suivant la perfusion. Les résultats obtenus sont les suivants :

Tableau 31: Répartition des cas selon la réponse immédiate aux IgIV

Numération plaquettaire de contrôle (mm ³)	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 30.000	5	23,8 %
30.000 – 150.000	8	38,1 %
≥ 150.000	7	33,3 %
Données insuffisantes	1	04,8 %
Total des patients mis sous IgIV	21	100 %

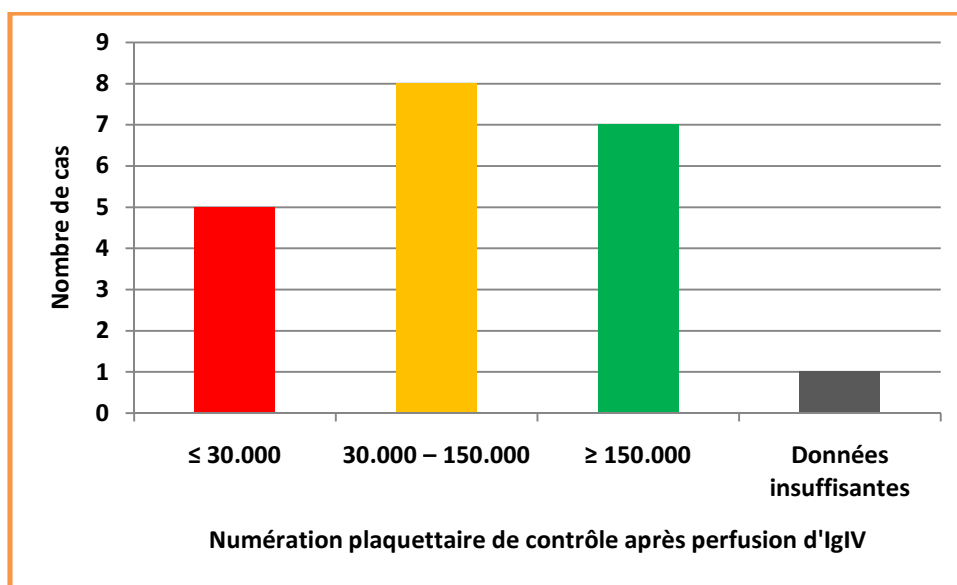


Figure 45: Répartition des cas selon la réponse immédiate aux IgIV

6.2.3. Evolution après splénectomie

Dans le cadre de notre série, deux enfants ont été splénectomisés. Les données les concernant sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 32: Détails concernant les deux patients ayant subi une splénectomie

	Patient n° 1	Patient n°2
Sexe	Féminin	Masculin
Age à l'admission	7 ans	12 ans
Age de début des symptômes	6 ans et 9 mois	10 ans
Age à la splénectomie	8 ans et 9 mois	14 ans
Taux de plaquettes initial (mm³)	13.000	2000
Réponse à la corticothérapie	-	-
Réponse aux IgIV	-	+++ (Complète)
Réponse aux Anti CD-20		
Réponse aux autres TTT		
Réponse à l'abstention	-	
Indication à la splénectomie	Non précisée	Non précisée
Délai entre TTT et splénectomie	17 mois	48 mois
Taux de plaquettes post-splénectomie (mm³)	42.000	216.000
Evolution	REPONSE NEGATIVE	FAVORABLE
Traitement post-splénectomie si échec	Corticothérapie	
Evolution sous TTT post-splénectomie	REPONSE NEGATIVE	



DISCUSSION

1. COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

Pour effectuer une discussion fructueuse, il faut tout d'abord comparer les résultats de notre étude avec ceux retrouvés lors de notre revue de la littérature. Concernant les données recherchées, nos résultats ne diffèrent pas beaucoup des résultats obtenus dans les séries marocaines.

Dans notre revue de la littérature, la série de Khedraoui avait intéressé 26 cas de PTI au niveau du service de Pédiatrie IV à l'hôpital des enfants, suivis entre 2012 et 2015. [71] Il avait enregistré en moyenne 6,5 cas par année. Nous avons trouvé au niveau du CHOP une moyenne de 8,33 nouveaux patients hospitalisés au CHOP par an durant la période s'étendant de 2011 à 2016.

Le Children's National Health System recense quant à lui une incidence aux Etats-Unis située entre 4 et 8 enfants atteints de PTI pour 100.000 habitants de moins de 15 ans. [154] En France, ce chiffre est estimé à 2,89 nouveaux cas annuellement par 100.000 enfants de moins de 18 ans. [118]

Tableau 33: Comparaison du nombre de nouveaux cas de PTI par an entre notre série et la série de Khedraoui [71]

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Notre série	8	9	9	8	5	11
Série de Khedraoui		6	4	6	10	

Concernant la répartition des patients selon le sexe, nous avons trouvé dans la littérature marocaine un sex-ratio à peu près similaire et équitable entre garçons et filles dans presque toutes les séries marocaines. A part la série Khedraoui qui retrouve un ratio de 0,44, les séries de Zahraoui, Belkheiri, Lahlou, Boutayeb, Belblachir, Walfi et Fatouh trouvent toutes un sex-ratio compris entre 0,9 et 1,4. [64-71] Dans notre série, nous avons calculé un ratio de 0,85. Dans la littérature française, le sex-ratio retrouvé est de 1,3. [118]

Dans les données de la littérature marocaine, l'âge moyen de diagnostic était de 4 ans et 2 mois pour la série de Khedraoui, 5 ans et 4 mois pour la série de Zahroui, 5 ans pour celle de Belkhairi et respectivement 6 ans et 7 mois et 5 ans et 8 mois dans les séries de Belbachir et Fatouh. [64-71]. Concernant notre étude, l'âge médian de diagnostic retrouvé était de 5 ans. Un article publié en Suisse situe le pic pédiatrique entre 1 et 6 ans. [155]

Concernant les antécédents infectieux retrouvés, les chiffres varient beaucoup dans la littérature marocaine : Khedraoui n'a trouvé aucun patient avec un antécédent infectieux, alors que la série de Belbachir en trouve 79 sur 100 cas. [65 ; 71] Dans notre série, 12 % des patients avaient un antécédent infectieux, à savoir 6 patients sur 50. En France par exemple, il existe un gradient nord-sud d'incidence et un pic hivernal, laissant supposer le rôle de l'infection virale dans l'apparition de la maladie. [156]

Le mode d'apparition des symptômes était le plus souvent brutal dans la littérature. Dans notre série, il était brutal dans 70 % des cas. Le symptôme le plus fréquent dans les séries marocaines était le purpura. Dans notre étude, il était présent chez 100 % des patients. L'ensemble des données épidémiologiques et de l'interrogatoire retrouvées dans la littérature marocaine et dans notre série est regroupé dans le tableau 34.

Concernant les données de l'examen clinique, notre étude a confirmé ce que l'on a trouvé dans notre revue de la littérature, aussi bien marocaine qu'internationale, à savoir un examen clinique pauvre hormis l'examen cutanéomuqueux retrouvant le purpura. [64-71]

Pour ce qui est des données paracliniques, toutes les séries marocaines que nous avons étudiées mentionnent un taux de patients avec une thrombopénie initiale de moins de 50.000 plaquettes par mm^3 supérieur à 80 %, à l'exception de la série de Boutayeb qui en a trouvé 62% sur les 32 cas étudiés. Dans notre étude, 90 % des 50 malades présentaient un taux initial de plaquettes inférieur à 50.000 plaquettes par mm^3 .

Concernant le taux d'hémoglobine, toutes les séries marocaines ont trouvé moins de 40% de patients anémiques, à part Walfi qui a trouvé dans sa série 81% de ses 37 cas étudiés avec une

anémie. Dans notre série, 32 % des malades avaient une anémie. Dans notre revue de la littérature marocaine, une hyperleucocytose a été retrouvée dans 19 à 41 % des cas, tandis que dans notre série, 32 % des patients avaient un chiffre de leucocytes élevés. Toujours dans les séries marocaines, tous les myélogrammes effectués étaient normaux en faveur d'une origine périphérique de la thrombopénie, sauf dans la série de Belbachir où 2 des 100 patients n'avaient pas de moelle riche au myélogramme. Dans notre étude, tous les myélogrammes effectués étaient normaux aussi. L'ASH ne trouve pas nécessaire d'effectuer un myélogramme dans les formes typiques de PTI. [157] En effet, une étude rétrospective concernant 332 enfants et adolescents montrant des manifestations typiques du PTI a montré qu'aucun d'eux ne présentait de leucémie aigüe ou d'aplasie médullaire. [158]

L'ensemble des données paracliniques comparées aux séries marocaines est regroupé dans le tableau 35.

Tableau 34: Comparaison des données de l'interrogatoire entre notre étude et 8 séries marocaines [64-71]

Paramètre	Notre série 50 cas	Khedraoui 26 cas	Zahraoui 22 cas	Belkheiri 67 cas	Lahlou 15 cas	Boutayeb 32 cas	Belbachir 100 cas	Walfi 37 cas	Fatouh 99 cas
Sex-Ratio	0,85	0,44	1,4	1,1	1,1	1,2	0,9	1,2	1,4
Age médian de diagnostic	5 ans	4 ans et 2 mois	5 ans et 4 mois	5 ans	N.P	N.P	6 ans et 7 mois	N.P	5 ans et 8 mois
ATCD infectieux	12 %	0 %	09 %	24 %	07 %	75 %	79 %	35 %	59 %
Début brutal	70 %	73 %	75 %	53 %	N.P	N.P	65 %	84 %	67 %
Début progressif	04 %	27 %	25 %	47 %	N.P	N.P	35 %	16 %	32 %
Purpura	100 %	100 %	96 %	87 %	72 %	97 %	80 %	100 %	N.P
Epistaxis	38 %	26,7 %	23 %	39 %	60 %	60 %	47 %	84 %	N.P
Gingivorragie	22 %	20 %	32 %	27 %	46 %	53 %	36 %	43 %	N.P
Hémorragie digestive	08 %	10 %	20 %	33 %	03 %	45 %	N.P	47 %	N.P
Hématurie	08 %	06,7 %	18 %	N.P	N.P	N.P	N.P	N.P	N.P
Ménométrorragie	02 %	00 %	00 %	01 %	N.P	01 %	05 %	02 %	N.P
Hémorragie cérébro-méningée	00 %	3,4 %	00 %	N.P	N.P	N.P	N.P	N.P	N.P

Tableau 35: Comparaison des données paracliniques entre notre étude et 8 séries marocaines [64-71]

Paramètre	Notre série 50 cas	Khedraoui 26 cas	Zahraoui 22 cas	Belkheiri 67 cas	Lahlou 15 cas	Boutayeb 32 cas	Belbachir 100 cas	Walfi 37 cas	Fatouh 99 cas
Taux plaquettaire initial < 50.000/mm ³	90 %	88,5 %	86 %	80 %	N.P	62 %	84 %	94 %	87 %
Présence d'anémie	32 %	23 %	18 %	45 %	N.P	22 %	56 %	81 %	31 %
Présence d'une hyperleucocytose	32 %	27 %	41 %	27 %	N.P	19 %	30 %	27 %	37 %
Myélogramme riche (sur myélogramme effectué)	100 %	100 %	100 %	100 %	N.P	100 %	98 %	100 %	100 %

Pour ce qui est du traitement prescrit, la comparaison avec la série de Khedraoui de 2016 est intéressante. [71] Concernant la corticothérapie, elle a été prise dans notre étude par 90 % des patients par rapport à 61,5% dans la série de Khedraoui. Alors que le pourcentage de personnes de cas ayant bénéficié d'IgIV est similaire (42 % dans notre cas pour 38,5% dans l'étude de Khedraoui), aucun des patients dans sa série n'a bénéficié ni de splénectomie, ni d'anti-CD20, contrairement à 2 et 1 patients respectivement dans notre étude. Par contre, seul 4% de nos malades ont été sous abstention thérapeutiques tandis que c'était le cas dans 15,4% pour Khedraoui. Enfin, 30 % de nos patients avaient fait l'objet d'une transfusion plaquettaire à un certain moment, contre seulement 11,5% chez Khedraoui. Pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique dans les autres pays, voir 3. Discussion de la prise en charge thérapeutique, page 147. Le tableau ci-dessous regroupe la comparaison entre les traitements reçus entre notre série et celle de Khedraoui.

Tableau 36: Comparaison entre les traitements reçus dans notre série et celle de Khedraoui [71]

Traitement reçu	Notre série 50 cas	Khedraoui 26 cas
Abstention thérapeutique	04 %	15,4 %
Corticothérapie	90 %	61,5 %
IgIV	42 %	38,5 %
Splénectomie	04 %	00 %
Anti-CD20	02 %	00 %
Dicynone	02 %	00 %
Culots plaquettaires	30 %	11,5 %

Concernant la splénectomie en particulier, nous avons eu dans notre série 2 enfants l'ayant effectué sans que l'on puisse retrouver une indication précise dans le dossier, avec un taux de réussite de 50 %. Mais ce chiffre reste peu significatif au vu du nombre peu important de splénectomisés. Dans la série de Belkheiri, trois patients ont été splénectomisés : deux d'entre eux ont obtenu une rémission complète (66 %), le troisième a eu une rechute au bout

d'un mois et demi. Dans 16 séries effectuées à peu près partout dans le monde, 271 enfants ont été splénectomisés avec un taux de réussite (rémission complète) de 72 %. [100]

Dans notre revue de la littérature, nous avons essayé de comparer nos résultats concernant l'évolution de nos patients par rapport à celle des autres séries marocaines.

Pour ce qui est de la rémission complète, la plupart des séries ont montré un taux allant de 38 à 58%, notre étude incluse. Seules les séries de Belbachir et Walfi ont trouvé un taux de rémission complète de respectivement 70% et 81%. Quant à la réponse incomplète, toutes les séries marocaines consultées ont trouvé des taux à peu près similaires, entre 7 et 18%. Quant à notre étude, elle a trouvé un taux de réponse incomplète de 31%.

Cette comparaison de l'évolution de la maladie est regroupée dans le tableau suivant.

Tableau 37: Comparaison entre l'évolution des patients de notre série et celle des patients d'autres séries marocaines [64-71]

Evolution	Notre série 50 cas	Khedraoui 26 cas	Zahraoui 22 cas	Belkheiri 67 cas	Belbachir 100 cas	Walfi 37 cas	Fatouh 99 cas
Rémission complète	38 %	30,8 %	32 %	43 %	70 %	81 %	58 %
Réponse incomplète	31 %	11,5 %	11 %	07 %	18 %	11 %	14 %

2. LIMITES DE NOTRE ETUDE ET DIFFICULTES RENCONTREES

Durant notre l'élaboration notre thèse, nous avons rencontré quelques difficultés, principalement liées au caractère rétrospectif de l'étude. Ce dernier repose donc sur la récolte de données dans les dossiers archivés du CHOP. Les principales limites retrouvées sont :

- 1) Certains dossiers sont incomplets, notamment au niveau des données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, du traitement et de son suivi. Ceci rend leur exploitation difficile voire impossible dans certaines parties ;
- 2) Notre étude concerne certains cas hospitalisés ou vus en consultation il y a plusieurs années (jusqu'à 7 ans pour les patients de 2011), ce qui rend le suivi de leur évolution difficile pour les patients perdus de vue ;

- 3) Les cas les plus récents étudiés datent de Décembre 2016, date où les nouvelles thérapeutiques (Anti-CD20, agonistes de la TPO) n'étaient pas encore présentes dans la prise en charge thérapeutique des patients du CHOP.

3. DISCUSSION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients au sein du CHOP pendant la période allant de 2011 à 2016 reposait en particulier sur la corticothérapie à forte dose (4mg/kg/j) et les perfusions d'immunoglobulines chez des patients ayant tous une numération plaquettaire inférieure à $10.000 /mm^3$ et un syndrome hémorragique clinique. Le traitement de première ligne et ses indications ont donc respecté les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) soutenu par la Société Française d'Hématologie (SFH), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP) :

- Syndrome hémorragique marqué (score de Buchanan ≥ 3 chez l'enfant) quel que soit le nombre de plaquettes, contexte ou comorbidité augmentant le risque hémorragique;
- Nombre de plaquettes < 30 G/L avec saignement ou en cas de risque hémorragique chez l'adulte mais ce seuil peut occasionnellement être abaissé (voir supra);
- Nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ et prise d'un traitement perturbant l'hémostase : anti-aggrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 70 ans;
- Chez l'enfant, en l'absence de manifestations hémorragiques, certaines équipes ne proposent un traitement que lorsque le nombre de plaquettes est < 10 G/L.
- Avant un geste chirurgical (voir tableau supra);
- En fin de grossesse pour préparation à l'accouchement (voir paragraphe correspondant).

Figure 46: Indications au traitement du PTI selon les recommandations du PNDS [118]

Aux Etats-Unis, les indications de traitement ne sont plus basées sur la numération plaquettaire, et ce depuis les dernières recommandations de l'American Society of Hematology publiées en 2011 [157] :

- **Abstention thérapeutique pour tous les patients asymptomatiques ou avec purpura mineur quelque soit leur taux de plaquettes ;**
- **Chez un patient symptomatique ou avec un taux de plaquettes inférieur à 10.000 par mm³ :** Une seule dose d'IgIV (0,8 à 1 g par kg) ou une courte cure de corticothérapie en tant que traitement de première ligne. Les IgIV peuvent être utilisées si une augmentation rapide du taux de plaquettes est désirée. La corticothérapie au long cours doit être évitée chez l'enfant à cause de ses nombreux effets secondaires;
- **Pour le traitement de seconde ligne :**
 - Le Rituximab peut être indiqué chez les enfants atteints de PTI avec un saignement important actif sans réponse au traitement à base d'IgIV, de corticothérapie à dose normale ou d'anti-D. Il peut être aussi proposé comme alternative à la splénectomie chez les patients avec un PTI chronique, ou ceux qui n'ont pas répondu à la splénectomie.
 - La dexaméthasone à forte dose peut être indiquée dans les même cas cités pour le Rituximab ;
 - Pas de recommandation concernant les agonistes de la TPO en 2011, en attente d'études plus approfondies à l'époque.
- **La splénectomie est indiquée chez les enfants atteints de PTI chronique ou persistant, patients qui souffrent d'un syndrome hémorragique persistant, patients n'ayant pas répondu correctement ou ont montré une intolérance aux autres traitements cités plus haut et qui nécessitent l'amélioration de leur qualité de vie.**

C'est par rapport aux traitements de seconde ligne que réside le problème dans notre étude. En effet, de 2011 à 2016, seulement 4 patients en ont bénéficié, à savoir 8 % seulement. Parmi ces quatre patients, 1 seul a reçu de l'anti-CD20 et deux patients ont été splénectomisés. Or, le PNDS recommande l'administration de traitement de seconde ligne dès que le PTI est considéré comme persistant (voir Figure 49).

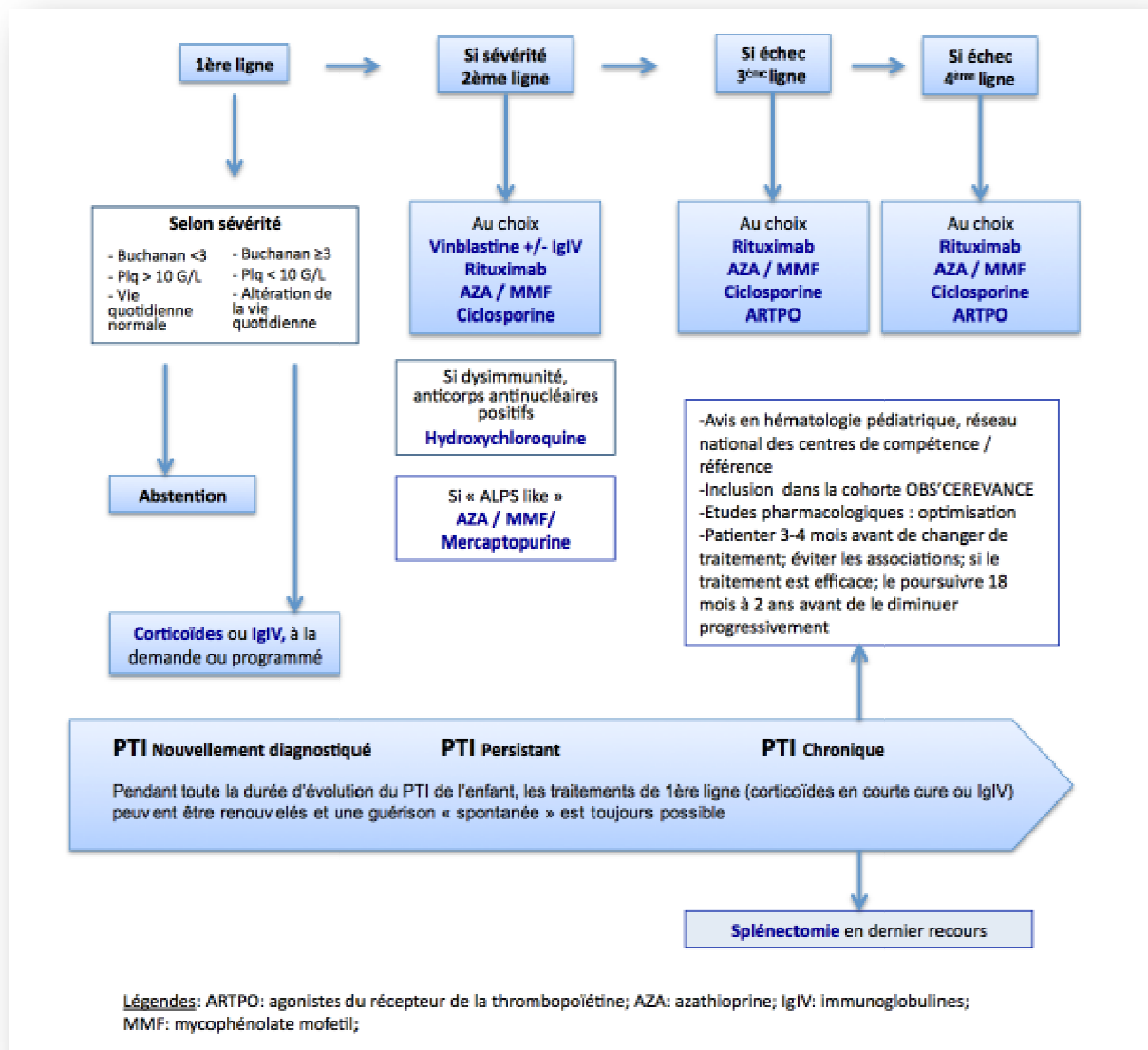


Figure 47: Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'enfant

Mais depuis 2017, de nombreux patients du CHOP ont bénéficié de traitements de 2^{ème} ligne. Nous retiendrons surtout deux cas de PTI chronique (nommés patient I et II) traités avec de l'anti-CD20 et un analogue de la TPO. Après étude de leur dossier pour suivre leur évolution sous ces traitements et évaluer leur efficacité, nous avons regroupé les données trouvées sur l'anamnèse, l'histoire de la maladie, l'examen clinique, paraclinique et les traitements reçus.

Tableau 38: Données recueillies à l'admission des patients I et II et les moyens thérapeutiques qui leur ont été administrés (avant et après admission)

	PATIENT I	PATIENT II
Sexe	Féminin	Masculin
Âge à l'admission	5 ans	8 ans
Consanguinité des parents	Oui	Non
Antécédents		
<i>Personnels</i>	Non	Non
<i>Familiaux</i>	Non	Non
Histoire de la maladie		
<i>Début</i>	Brutal	Brutal
<i>Purpura</i>	Oui	Oui
<i>Epistaxis</i>	Oui	Non
<i>Gingivorragies</i>	Non	Non
<i>Hémorragie digestive</i>	Oui (Hématémèse)	Non
<i>Hémorragie uro-génitale</i>	Non	Non
<i>Autre hémorragie</i>	Non	Non
Examen clinique		
<i>Purpura</i>	Oui	Oui
<i>Autre signe</i>	Non	Non
Paraclinique		
<i>Plaquettes</i>	6.000/mm³	4.000/mm³
<i>Hémoglobine</i>	9,8 g/dL	15 g/dL
<i>Leucocytes</i>	10.170/mm³	11.800/mm³
<i>Médullogramme</i>	Normal	Normal
<i>Anti-corps</i>	Anti-muscles lisses	-
	Anti-GP IIbIIIa	-
	Anti-GP IbIX	-
<i>Autres</i>	-	-
Traitement reçu	Corticoïdes oraux Bolus de Solumédrol IgIV Culots plaquettaires Culots globulaires Rituximab Eltrombopag	Corticoïdes oraux Bolus de Solumédrol IgIV Culots plaquettaires Rituximab Eltrombopag Splénectomie

Concernant les traitements de première ligne reçus pour les deux patients, les schémas thérapeutiques utilisés sont les suivants :

- Corticothérapie orale : 4mg/kg/jour pendant 4 jours, puis 3mg/kg/jour pendant 3 jours, puis 2mg/kg/jour pendant 15 jours puis dégression pour totaliser 28 jours ;
- IgIV : Tegeline 1g/kg.

Chez les deux patients, le traitement de première ligne s'est toujours avéré inefficace, avec soit une réponse incomplète, soit pas de réponse du tout. Ce qui a motivé l'administration de Rituximab en premier lieu. Ce dernier était administré selon le schéma suivant :

- Prémédication :
 - ⇒ Perfalgan 500 mg en 20 minutes ;
 - ⇒ Solumedrol 60 mg en IVD ;
 - ⇒ Atarax 25 mg.
- Rituximab : 300 mg à diluer dans 500 cc de Sérum Salé 0,9% à passer en 5 heures selon le schéma suivant :
 - ⇒ 20 cc/h pendant 1 heure ;
 - ⇒ Puis 40 cc/h pendant 1 heure ;
 - ⇒ Puis 60 cc/h pendant 1 heure ;
 - ⇒ Puis 100cc/h pendant 2 heures.

Les deux patients n'ont pas répondu à 4 cures de Rituximab. L'administration de l'eltrombopag (Revolade 50 mg) a été décidée. Le schéma de prise de Revolade 50 mg était le suivant :

- 1 comprimé un jour sur deux puis contrôle après 15 jours ;
- Si pas de réponse ou réponse insuffisante : 1 comprimé par jour puis contrôle après 15 jours ;
- Si pas de réponse ou réponse insuffisante : alterner entre 1 et 2 comprimés par jour (J1 : 1 comprimé, J2 2 comprimés, J3 : 1 comprimé, J4 : 2 comprimé, etc.) puis contrôle.
- Demander à chaque consultation de contrôle un bilan d'ASAT – ALAT en plus de la NFS.

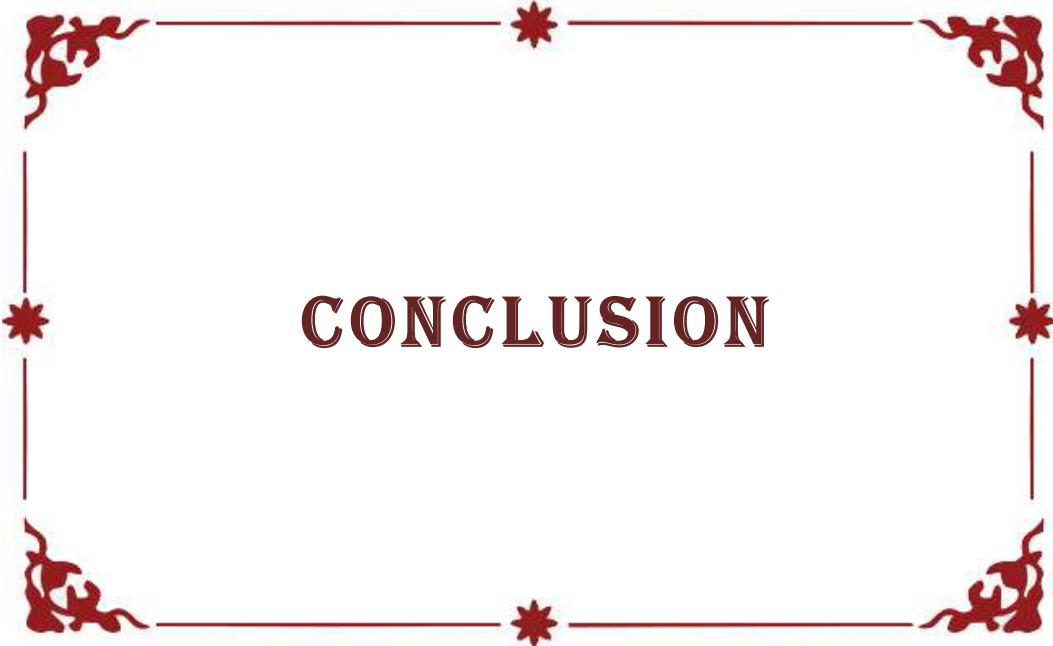
Nos deux patients n'ont pas répondu de manière correcte à l'analogue de la TPO, ce qui a entre autres motivé le patient II à subir une splénectomie suite à la résistance au traitement médicale, qui s'est révélée efficace selon la dernière NFS de contrôle (937.000 plaquettes par mm^3), datant du 09/10/2018, soit 27 jours après sa splénectomie, effectué le 12/09/2018.

Nous avons regroupé dans le tableau ci-après les réponses aux différents traitements administrés à nos deux patients :

Tableau 39: Réponse des deux patients aux différents traitements proposés

	PATIENT I		PATIENT II	
	Réponse	Numération de contrôle ($/\text{mm}^3$)	Réponse	Numération de contrôle ($/\text{mm}^3$)
Corticothérapie	Négative	9.900	Négative	4.000
IgIV	Incomplète	35.000	Négative	15.000
Rituximab	Négative	1.000	Négative	3.000
Eltrombopag 50 mg	Négative -	1.000	Négative	9.000
1 cp 1j/2		16.000		9.000
1cp/j		37.000		3.000
1cp J1 // 2 cp J2...	Incomplète			
Splénectomie			FAVORABLE	1.320.000

Ces deux cas ne permettent pas d'évaluer à eux seuls l'efficacité des nouvelles thérapeutiques chez les patients atteints de PTI chronique. Cependant, l'évolution favorable chez le patient II semble confirmer la splénectomie comme étant toujours une alternative thérapeutique pouvant être efficace chez les patients avec un PTI résistant avec un taux de réussite ayant atteint 66,6% chez les patients splénectomisés que nous avons étudiés tout au long de notre recherche (2 cas sur 3).



CONCLUSION

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) constitue l'hémopathie bénigne la plus fréquente chez l'enfant.

Elle se caractérise par une thrombopénie isolée par destruction périphérique des plaquettes par des auto-anticorps, parfois associée à une production médullaire paradoxalement faible et non compensatrice. Bien que la physiopathologie du PTI soit assez bien connue, les facteurs déclenchant exacts du PTI n'ont toujours pas été clairement définis et un lien de cause à effet ne peut être déterminé.

Cliniquement, cette affection se manifeste principalement par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux principalement fait de purpura (ecchymoses, pétéchies, vibices), d'épistaxis et de gingivorragies, la plupart du temps ces signes ne menaçant pas le pronostic vital même chez des patients avec une thrombopénie profonde. Cependant, la survenue d'hémorragies graves, qu'elles soient viscérale, cérébro-méningée ou urogénitale, est tout à fait possible et peut dès lors relever de l'extrême urgence thérapeutique voire même de réanimation. Heureusement ce genre de complications reste assez grave et la mortalité liée au PTI chez l'enfant reste très faible, de l'ordre de 1 à 2 pour 1000.

Le PTI est un diagnostic facile à évoquer, mais il demeure un diagnostic d'élimination, et il est nécessaire d'écarter toute autre cause de thrombopénie pouvant parfois être plus grave. Aucun examen paraclinique ne permet d'affirmer clairement un PTI, ce dernier étant déclaré sur faisceau d'arguments cliniques et biologiques après une enquête étiologique difficile.

Contrairement à ce qu'on pourrait croire, le pronostic du PTI n'est pas fortement lié au taux de plaquettes, certains patients étant en parfait état clinique avec moins de 1.000 plaquettes par mm³. L'évolution peut même être qualifiée de favorable compte tenu de la rareté des complications graves et la qualité de vie normale sont peuvent en bénéficier les malades, avec une activité physique et sportive normale. Ceci pousse à se poser des questions sur les plaquettes sanguines des patients atteints du PTI et leur activité. On peut même aller jusqu'à se questionner sur l'existence de « cellules miracle ».

Par contre, la gravité du syndrome hémorragique peut directement menacer le pronostic vital ou fonctionnel. Dès lors, un traitement s'impose.

La stratégie thérapeutique du PTI est très difficile et la réponse aux traitements est imprévisible. Le traitement est établi en fonction de l'évolution de la maladie et de l'état du malade, cliniquement et biologiquement. Ainsi, le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie à forte dose et les immunoglobulines intraveineuses dans les formes sévères. En cas d'échec ou de passage à la chronicité, l'abstention thérapeutique peut être indiquée, en évitant toutefois les comportements à risque et en préconisant une prévention avant tout acte chirurgical ou soins dentaires. D'autres moyens thérapeutiques médicaux de deuxième ligne peuvent être utilisés en cas de PTI persistant, tels que les immunosuppresseurs, la dapsone, la dycinone ou encore les nouvelles thérapeutiques prometteuses que sont les anti-CD20 et les agonistes des récepteurs de la Thrombopoïétine. La splénectomie reste cependant le traitement curatif de choix ayant jusqu'à présent obtenu les meilleurs résultats avec une efficacité avoisinant les 70%.

Lors de notre étude au niveau du CHOP à propos de 50 cas atteints de PTI traités entre 2011 et 2016, nous avons remarqué l'importante fréquence des PTI résistants aux thérapies usuelles (corticothérapie et IgIV). Cela nous pousse à réfléchir à la place que peuvent prendre les nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des enfants atteints du PTI, bien que les résultats obtenus sur deux patients après administration de Rituximab et d'Eltrombopag ne soient pas très rassurants.

Des études au Maroc sur des échantillons plus élargis semblent être nécessaires afin d'établir à long terme une stratégie propre dans la prise en charge du Purpura Thrombopénique Immunologique chez l'enfant.



RESUMES

Résumé

Titre : Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant : à propos de 57 cas

Auteur : M. HAFDAOUI Mohamed

Rapporteur : Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Mots-clés : PTI, Enfant, Corticoïdes, Immunoglobulines, Anti CD-20, Thrombopoïétine

Le Purpura Thrombopénique Immunologique ou PTI est l'hémopathie bénigne la plus fréquente en pédiatrie. Il s'agit d'une thrombopénie isolée d'origine destructive périphérique. C'est un diagnostic d'élimination retenu une fois toute autre origine de thrombopénie écartée.

Le traitement repose sur une stratégie prenant en compte l'évolution de la maladie et sa gravité. Le traitement de 1^{ère} ligne consiste en la corticothérapie, les perfusions d'IgIV ou l'abstention thérapeutique. En cas de PTI sévère, persistant ou chronique, un traitement à base d'Anti-CD20, d'analogues de la TPO ou d'immunosuppresseurs peut être proposé. La splénectomie reste aussi une alternative thérapeutique du PTI.

Notre étude a concerné 50 cas de PTI, tous vus au CHOP durant une période de 6 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2016. Notre objectif est d'explorer la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de PTI dans les données de la littérature et de les comparer à nos résultats. L'âge médian de nos patients était de 6 ans et 2 mois avec un sex-ratio de 0,85. Le mode d'apparition brutal des symptômes est majoritaire, le purpura était le symptôme constant et prépondérant à l'évaluation clinique.

45 patients ont été mis sous corticothérapie, 21 sous IgIV, 2 ont été splénectomisés, 1 patient a reçu de la Dicynone et 1 patient de l'Anti-CD20. Nous avons retrouvé 19 rémissions complètes, 27 évolutions non favorables et 4 sans suivi. Un seul des deux splénectomisés a obtenu une rémission complète. Nous avons trouvé deux décès : l'un par hémorragie cérébrale et l'autre par choc hémorragique d'origine abdominale.

Une étude approfondie sur les nouvelles thérapeutiques au Maroc reste nécessaire pour une meilleure prise en charge des enfants atteints de PTI.

Abstract

Title : Immune thrombocytopenic purpura in children: about 57 cases
Author : Mr. HAFDAOUI Mohamed
Reporter : Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Key-words : ITP, Child, Corticosteroids, Immunoglobulin, Anti CD-20, Thrombopoietin

Immune-Thrombocytopenic Purpura or ITP is the most common benign hematological disorder in pediatrics. It is an isolated thrombocytopenia of peripheral destructive origin. It is a diagnosis of elimination retained once all other origin of thrombocytopenia removed.

The treatment is based on a strategy that takes into account the evolution of the disease and its severity. The first-line treatment consists of corticosteroid therapy, IVIg infusions or therapeutic abstention. In case of severe, persistent or chronic ITP, a treatment based on Anti-CD20, TPO analogues or immunosuppressive drugs may be proposed. Splenectomy also remains a therapeutic alternative to ITP.

Our study concerned 50 cases of ITP, all seen at the CHOP during a period of 6 years from January 2011 to December 2016. Our goal was to explore the pathology, physiology, diagnosis and management of patients with ITP in the literature's data and to compare them to our results.

The median age of our patients was 6 years and 2 months with a sex ratio of 0.85. The mode of sudden appearance of symptoms is predominant, purpura was the constant symptom and preponderant to the clinical evaluation. 45 patients were placed on steroids, 21 under IVIg, 2 were splenectomized, 1 patient received Dicynone and 1 patient received Anti-CD20. We found 19 complete remissions, 27 unfavorable evolutions and 4 without follow-up. Only one of the two splenectomized patients achieved complete remission. We found two deaths: one by cerebral hemorrhage and the other by haemorrhagic shock of abdominal origin.

An in-depth study on new therapies in Morocco is still needed for better management of children with ITP.

ملخص

العنوان

: فرغرية قليلة الصفيحات المناعية عند الطفل : متعلقة بـ 57 حالة.

صاحب الأطروحة

: محمد حفصاوي.

المؤطر

: الأستاذ محمد الخرساني.

الكلمات الأساسية

: فرغرية قليلة الصفيحات المناعية، الطفل، كورتيكوستيرويدات، الغلوبولين المناعي الوريدي، الأجسام وحيدة النسلية المضادة لـ 20CD ، ثرومبوبيوتين.

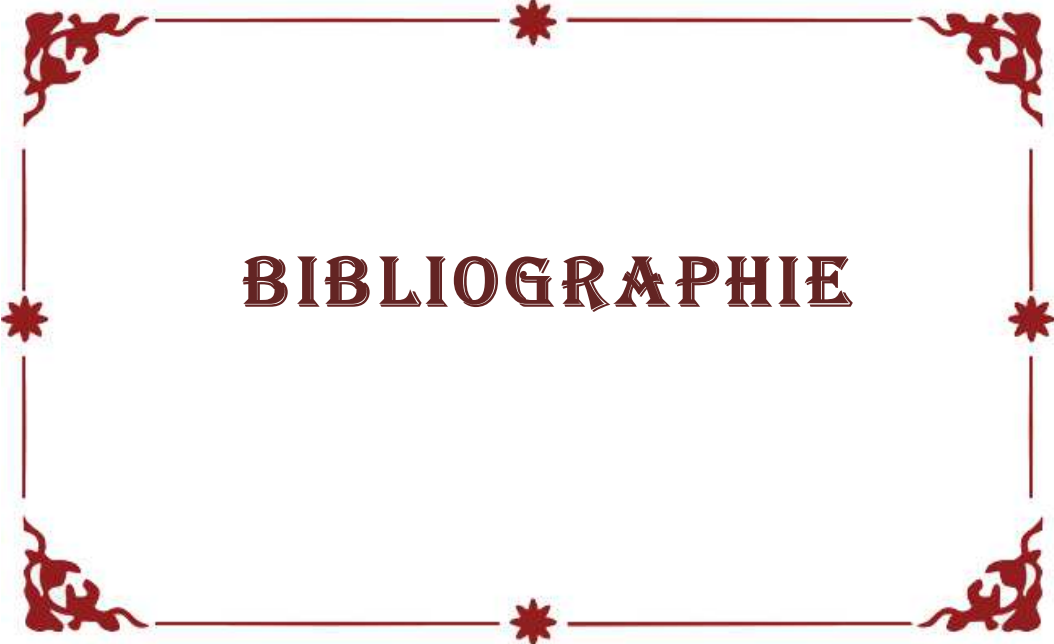
تعتبر الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية (ف.ق.ص.م) أكثر الإضطرابات الدموية الحميدة المتواترة في طب الأطفال. تتجلى من خلال قلة معزولة لصفائح سببها تدمير محيطي يتم تشخيصها بعد إستبعاد كل الأسباب الأخرى التي قد تفسر قلة الصفائح عند الطفل.

علاجها يعتمد على إستراتيجية تتماشى مع تطور المرض وشدته. ففي المراحل الأولية من المرض، يعتمد العلاج على الكورتيكوستيرويد، ودفعات الغلوبولين المناعي الوريدي أو حتى على الإمتناع عن العلاج في بعض الأحيان. وفي الحالات الخطيرة أو الدائمة أو المزمنة، يقترح علاج قائم على أخذ الأجسام وحيدة النسلية المضادة لـ 20CD، مماثلات TPO أو مثبطات المناعة. ويضلل إستئصال الطحال بديلا علاجيا ممكنا لذوي الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية المزمن.

تناولت دراستنا 50 حالة من (ف.ق.ص.م) فحصت بمركز الأمراض الدموية والأورام الخاص بالأطفال بمدينة الرباط خلال الفترة التي دامت 6 سنوات و تراوحت من يناير 2011 إلى دجنبر 2016. والهدف من دراستنا هو استكشاف الفيزيولوجيا المرضية والتشخيص والعناية بالمرضى الذين يعانون من (ف.ق.ص.م) من خلال بيانات أدبية ثم مقارنة ذلك بالنتائج التي توصلنا إليها. العمر المتوسط لمرضاينا موضوع دراستنا هو 6 سنوات وشهرين و بنسبة جنسية 0.85. الظهور المفاجئ للأعراض كان غالبا في دراستنا، وكانت الفرغرية عرضا ثابتا عند جميع المرضى خلال الفحص السريري.

فيما يخص العلاج، تم وضع 45 مريضا تحت الكورتيكوستيرويدات، و 21 مريضا تحت الغلوبولين المناعي الوريدي، ومريضين خضعا إلى عملية إستئصال الطحال، في حين مريض واحد تلقى العلاج بـ Dicynone وأخرا بالأجسام وحيدة النسلية المضادة لـ 20CD. من خلال دراستنا، خلصنا لما يلي: حالة 19 مريضا تميزت بخمود كامل للمرض، و 27 حالة شهدت تطورات غير مواتية و 4 حالات ظلت بدون متابعة، فيما مريض واحد من بين الإثنين الذين أجريت لهما عملية إستئصال الطحال عرف خمودا كاملا للمرض. كما سجل وفات مريضين: واحد بسبب نزيف دماغي والآخر بسبب صدمة نزفية من أصل بطني.

في ظل هذه المعطيات، يتبين أن دراسة متعمقة حول العلاجات الجديدة في المغرب أصبحت ضرورية من أجل تحسين عناية وعلاج الأطفال ذوي الفرغرية قليلة الصفيحات المناعية.



BIBLIOGRAPHIE

- [1]- Frascatorius H.: De Morbiscontagiosis. Lib.II, Opera Omnia, Venezia 1555.
- [2]-Ecole de médecine de Paris ; Histoire de la Société royale de médecine de 1776 à 1785: avec les Mémoires de médecine et de physique médicale... tirés des registres de cette société.
- [3]-Lmbach.P, Kuhne.T, Signer.E.Historical aspects and present Knowledge of ITP.British Journal of Hematology 2002, 119: 894-900.
- [4]- Thomas Kühne, Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: faits et questions, Paediatrica, Vol. 19 No. 1 2008.
- [5] - Lehndorff Heinrich, Blutungskrankheiten, Volume 42, Springer-Verlag, 2013.
- [6]-Bierling Ph. le PTAI chronique de l'adulte physiopathologie, pronostic et traitement. Ann. Med. Intern 1989; 133, N° 6: 425-436.
- [7]- Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV (July 1951). "Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura". J. Lab. Clin. Med.38 (1): 1–10. PMID 14850832.
- [8]- G. Sébahoun. Mégacaryocytopoïèse. Hématologie clinique et biologique, Arnette, 1998, pp163-166.
- [9]- G. Sébahoun. Plaquettes, dans Hématologie clinique et biologique, Arnette, 1998, pp167-169.
- [10]- Lee GR et al Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Platelets and megakaryocytes. Wintrobe's clinical hematology, 1999. pp615-660.
- [11]- EDUCALINGO. Hématopoïèse [en ligne]. Repéré à <<https://educalingo.com/fr/dic-fr/hematopoiese>>. Oct 2018.
- [12]- Dore LC et Crispino JD. Transcription factor networks in erythroid cell and megakaryocytic development. Blood 2011;118:231-239.
- [13]- Prow D, Vadhan-Raj S., BFU-MK, burst-forming unit-megakaryocyte; CFU-MK, colony-forming unit-megakaryocyte. Adapted from: Oncology1998;12:1597-1614.
- [14]- G. Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. Chapitre 3: lignées mégacaryocyto-plaquettaire et pathologie. 2005; 2ème édition : 167-193.
- [15]- Kellie R. Machlus et Joseph E. Italiano, « The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation », The Journal of Cell Biology, vol. 201, 6 octobre 2013, p. 785-796 (ISSN 0021-9525 et 1540 8140, PMID 23751492, DOI 10.1083/jcb.201304054.

- [16]-Kaushansky K. Thrombopoietin : the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995 ; 86 : 419-31.
- [17]- Lordier L., Jalil A., Aurade F., Larbret F. et al. — Megakaryocyte endomitosis is a failure of late cytokinesis related to defects in the contractile ring and Rho/Rock signaling. *Blood*, 2008, 112, 3164-3174.
- [18]- Patel S.R., Hartwig J.H., Italiano J.E. — The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 3348-3354.
- [19]- Alexander WS, Begley CG. Thrombopoietin in vitro and in vivo. *Cytokines Cell Mol Ther* 1998 ; 4 : 25-34.
- [20]- R. Handin Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Life of the Blood platelet. *Blood, principles and practice of hematology*, 2003, pp1050-1079.
- [21] <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=37>
- [22]- Spencer Diamond at the Biological Imaging Facility in Koshland Hall on the campus of UC Berkeley. Spencer Diamond, 2007.
- [23] <https://facmed.univ-rennes1.fr/resped/hemato/CC/CD/cd/fr/dossiers/pltf/pltf.htm>
- [24]- Mhamed Harif, Hémostase: de la physiologie à la pathologie .
- [25]- . Lee GR et al Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Platelets in hemostasis and thrombosis Wintrobe's clinical hematology 1999. Pp 661-683.
- [26]- . Lee GR et al Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Platelets and megakaryocytes. Wintrobe's clinical hematology 1999. Pp 615-660.
- [27]- <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/sang1.htm>
- [28]- JP Levy , B Varet et coll, Les plaquettes sanguines et leur pathologie quantitative. Hématologie et transfusion; collection Abrégés Masson, , Eds, Paris, 2001
- [29]- Cahier de formation Bioforma n°20, « Hémostase et Thrombose », septembre 2000.
- [30]- Heemskerk, J.W., Bevers, E.M. & Lindhout, T. (2002) Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost*, 88, 186-193.
- [31]- Marc Maillet, Biologie Cellulaire. Abrégés. 9ème édition, Masson, 2002.
- [32]- Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436.

- [33]- Christophe Nougier, Comprendre la coagulation, Congrès « actualités en réanimation » 2013.
- [34]- Cécile Kaplan. Immunologie plaquettaire et allo-immunisation post-transfusionnelle. *Hématologie*. 1997;3(1):45-51.
- [35]- De Boeck, Immunologie, Aide mémoire illustré, 3ème édition.
- [36] - Janeway's Immunobiology, Garland Science, 8ème édition 2012.
- [37]- Weather De Boeck, Atlas d'histologie fonctionnelle, 2008.
- [38] <https://www.kartable.fr/ressources/svt/cours/l-immunite-adaptative/19333>
- [39]- Suat Simsek, N.M Faber, P.M.M Bleeker, A.E von dem Borne, Determination of human antigen frequencies in the Dutch population by immunophenotyping and DNA (allele-specific restriction enzyme) analysis, *Mars* 1993.
- [40]- Eudon Jung, Thrombopénie allo-immune fœtale (TAIF), 2015.
- [41]- PTI de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS. Octobre 2009 (téléchargeable sur le site HAS).
- [42]- Elsevier Masson, Hématologie pour l'ECN. Abrégés, 2011, p166 et p 176.
- [43]- Provan D et al. International consensus report on management of primary ITP. *Blood* 2010;115:168-86.
- [44]- Rhodoghiero F et al. International workshop on ITP. *Blood* 2009;113:2386-93.
- [45]- Grimaldi - Bensouda L, et al. PTI in adults. *Haematologica* 2016;101:1039-1045.
- [46]- Reber G, Boehlen F, Fontana P. Investigation de l'hémostase primaire in vitro à l'aide du PlateletFunction Analyzer (PFA-100™). *Revue médicale de la Suisse romande* 2003;123:491-4.
- [47]- Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100®. *Curr Opin Hematol* 2002;9(5):407-15.
- [48]-Dash S., Marwaha R.K., Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71(6): 505-7.
- [49]- I. CLaudet, Purpura thrombopénique idiopathique : vers une attitude raisonnée (1ere partie), 21 Octobre 2007.

- [50]- Sylvain Audia. Etude physiopathologique de la reponse immunitaire au cours de la thrombopenie immunologique (purpura thrombopenique immunologique). Sciences agricoles.Uni- versite de Bourgogne, 2010.Francais.
- [51]- McMillan R,Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364–9.
- [52]- Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and paraapoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500–6.
- [53]- Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 2008;112:1078–84.
- [54]- Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-56.
- [55]- Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, et al. Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes. *Tissue Antigens* 1985;26:132–7.
- [56]- Maia MH, Peixoto R de L, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa P do S, et al. Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A. *Hum Immunol* 2009;70:179–83.
- [57]- Castro V, Oliveira GB, Origa AF, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Thromb Haemost* 2000;84:360–1.
- [58]- Thude H, Gatzka E, Anders O, Barz D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang* 1999;77:149–53.
- [59]- Wu KH, Peng CT, Li TC, Wan L, Tsai CH, Lan SJ, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immunothrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005;128:849–52.
- [60]- S. Audia et al. / *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 350–357
- [61]- Bourillon A. et coll. Titre du chapitre : purpura thrombocytopenique immunologique. *Pédiatrie pour le praticien*. 5ème édition. Paris -Masson. 2008; 384-386.

- [62]- Leblanc T., Schaison G. Titre du chapitre: Pathologie des plaquettes. Précis de pédiatrie. Paris: Doin, 2006; 688-94.
- [63]- Bolton Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Dis.Child. 2000; 83: 220-2.
- [64]- Zahraoui Ilham. Les purpuras thrombopéniques de l'enfant. Thèse de Médecine Fès N° 100/2007.
- [65]- Belbachir Mohamed. Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant. Thèse de Médecine Rabat N° 309/1984.
- [66]- Lahlou Nadia. Purpura thrombotique idiopathique, à propos de 48 cas. Thèse de Médecine Casablanca N° 37/1983.
- [67]- Boutayeb Samira. Mise au point sur le traitement du PTI de l'enfant. Thèse de Médecine Rabat N° 469/1984.
- [68]- Belkheiri Siham. Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant. Thèse de Médecine Rabat N° 286/ 2002.
- [69]- Walfi A. Purpura Thrombopénique Idiopathique, à propos de 37 cas. Thèse de Médecine Casablanca N° 109/1994.
- [70]- Fatouh Khalid. Le purpura thrombopénique idiopathique. Thèse de Médecine Rabat N° 209/1994.
- [71]- Khedraoui Yassine, Purpura thrombopénique auto-immun chez l'enfant : à propos de 26 cas. Thèse de Médecine, Rabat N° 295/2016.
- [72]- Godeau B., Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-020-C-10, 2008.
- [73]- Wright J., Blanchette V., Wang H., Arya N., Petric M., Semple J. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1996 Oct; 95(1): 145-52.
- [74]- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, edition 3, London: Academic Press. 2000; 233-85.
- [75]- Montgomery R., Scout J. Idiopathic thrombocytopenic purpura, edition Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia. W.B. Saunders. 2004; 1670-1.
- [76]- Geddis A., Balduini C. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. Curr Opin Hematol. 2007; 14: 520-5.

- [77]-Sutor A., Harms A., Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *SeminThrombHemost.* 2001; 27: 253-67.
- [78]- George JN, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998, 129, 886-890.
- [79]- Buchanan G.R., ADIX L. : « Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura », *J. Pediatr.*, 2002 ; 141 : 683-8.
- [80]- Strumia R., *Dermatoendocrinol*, 2009 sep;1(5) :268-270
- [81]- http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/3_6.html
- [82]https://www.maxisciences.com/ecchymose/pourquoi-les-bleus-changent-ils-de-couleur_art35727.html
- [83]-<http://www.fascicules.fr/image-medicale-ophtalmologie-hemorragie-retinienne-fond-d-oeil-15.html>
- [84]- <https://www.eugenol.com/sujets/392774-lesion-buccale-ce-quoi-donc>
- [85]- Welleschik, Epistaxis, Juillet 2007.
- [86]- J.-L. Stephan, C. Sevez, S. Thouvenin-Doulet. Thrombopénies de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2015;10(2):1-15 [Article 4-080-B-40].
- [87]- Khellaf M. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte. *Revue de médecine interne.* 2010, 31, 329–332.
- [88]- Nakull-Aquaronne D., El-Yakine A., Stark B., Bayle J. Les pièges de la numération automatique des plaquettes. *Revue française des laboratoires* 2002 ; 347 : 21-25.
- [89]- Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the antiplatelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J ThrombHaemost* 2009;7: 322–9.
- [90]- Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am SocHematolEduc Program* 2008;2008:212–8.
- [91]- Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. *Hepatol Res* 2002; 24:23.

- [92]- Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, et al. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2516–20.
- [93]- He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83:1024–32.
- [94]- Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123–4.
- [95]- Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110:2924–30.
- [96]- Shirahata A., Ishii E., Eguchi H., Okawa H., Ohta S., Kaneko T. Consensus guidelines for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: *Intern Journal hematology*. 2006; 83: 29-38.
- [97]- Godeau.B. Purpura thrombopénique immunologique (PTI) .Groupe d'Etude des Cytopénies Auto-immunes (GECAI) Médecin Coordonnateur Pr B. Godeau Service de Médecine Interne – CHU Henri MONDOR Référentiel Novembre 2007. 1-8.
- [98]- Berthou.C. Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) .(Item 335) ECN 2006 ; C (17): 1-87.
- [99]- Khellaf.M, Aladjidi.N, Leblanc.T. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé 2009: 1-45.
- [100]- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386–93.
- [101]- Alexandre M., Van Den B., Fondu P. Le pronostic et le traitement du purpura thrombocytopénique de l'enfant. *Arch. F. Péd.*, 1976; 33 : 329-45.
- [102]- Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *CurrOpinHematol* 2007;14:511–4.
- [103]- Watts R. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Children's Hospital of Alabama. *ClinicalPediatric*. 2004; 43: 691–702.

- [104]- Caen J, Cousin C. Le trouble d'adhésivité • in vitro • des plaquettes dans la maladie de Willebrand et les thrombasthénies de Glanzmann. Essai d'interprétation. *NouvRev Fr Hematol* 1962, 2: 685-94.
- [105]- Instruction n° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/InstructionnoDGSRI1201133_du_27_janvier_2011_relative_a_la_prophylaxie_des_infections_invasives_a_meningocoque.pdf
- [106]- Khellaf M. Thrombopénies aux urgences. In : SFMU/Samu de France, ÉdS Urgences 2014 : conférences. Paris, Arnette 2014 : chapitre 76.
- [107]- Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *ObstetGynecolSurv* 2004; 59:838-45.
- [108]- Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-40.
- [109]- <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar1703.pdf> [Consulté en 2017].
- [110]- Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on *Vox Sang*. 2004 ; 86 : 8-14.
- [111]- Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005; 90: 829-32.
- [112]- Boehlen F., Kulme T. PTAI et syndrome des anticorps antiphospholipides: differences et similitudes. *Hématologie* 2003, vol 9: 117-24.
- [113]- Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Hematology Am SocHematolEduc Program* 2008; 2008:206-11.
- [114] Semple JW. Immune Pathophysiology of AITP. *Blood Reviews* 2002, Vol 16(1): 9-12.
- [115]- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
- [116]- Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012;120:960-9.
- [117]- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-86.

[118]- PNDS, PTI de l'enfant et de l'adulte, Mai 2017.

[119]- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 2003;349:831-6.

[120]- Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 2002;359:23-9.

[121]- Godeau B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P. High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids. Am J Hematol 1995;48: 282-4.

[122]- Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated Purpurathrombopénique immunologique patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007;109: 1401-7.

[123]- Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmunethrombocytopenic purpura: 22 years on. Vox Sang 2004;86:8-14.

[124]- Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0,5 and 1 g/kg b. w. Br J Haematol 1999;107:716-9.

[125]- Newland AC. Treatment of adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. Lancet 2002;359:4-5.

[126]- Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica 2005;90:829-32.

[127]- Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic auto-immune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. Blood 1993;82: 1415-21.

[128]- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch J. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Science 2001;291: 484-6.

[129]- Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. Blood 1997;89: 2689-700.

- [130]- Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i. v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112:1076-8.
- [131]- Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 g/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489-94.
- [132]- Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:1532-7.
- [133]- Godeau B, Oksenhendler E, Brossard Y, Bartholeyns J, Leaute JB, Duedari N, et al. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with a monoclonal anti-Rh (D) antibody. *Transfusion* 1996;36: 328-30.
- [134]- Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Longterm follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003;120:1079-88.
- [135]- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess longterm platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.
- [136]- Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005;80:95-100.
- [137]- Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440-3.
- [138]- Godeau B, Bierling P. Persistance d'une rate accessoire après splénectomie pour purpura thrombopénique auto-immun : à propos de deux cas. *Rev Med Interne* 1991;12:28-31.
- [139]- Kimura F, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, et al. Long-term results of initial and repeated partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1323-6.
- [140]- Emmanuel Andrès¹, Jacques Zimmer, Stéphane Affenberger¹, Doïna Grosu¹, Frédéric Maloisel, Traitement du purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte : expérience personnelle et revue de la littérature, Volume 11, numéro 3, mai-juin 2005.

- [141]- Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997 ; 97 : 336-9.
- [142]- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
- [143]- Zver S, Zupan IP, Cernelc P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure. *Int J Hematol* 2006;83:238-42.
- [144]- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Sailer L. Exposure to noncorticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase in the era of thrombopoietin receptor agonists in France. A nationwide population-based study. *Autoimmun Rev* 2015;14:168–73.
- [145]- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review : efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 25-33.
- [146]- Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura : results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008 ; 112 : 999-1004.
- [147]- Khellaf M. Les nouveautés thérapeutiques dans le purpura thrombopénique immunologique: les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *Revue de médecine interne*. 2009, 30, 9s1, 13-15.
- [148]- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of longterm treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161-71
- [149]- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377(9763):393-402.
- [150]- Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118:4338-45.
- [151]- Khellaf M, Viallard JF, Cheze S, et al. Intérêt de l'alternance des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (étude Switch) au cours du purpura thrombopénique immunologique. *Rev Med Int* 2012;33(suppl1):S59-S60.
- [152]- Michel M. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine : actualités et perspectives. *Hématologie*. 2006, 12, 5, 305-314.

- [153]- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174–80.
- [154]- <https://childrensnational.org/choose-childrens/conditions-and-treatments/blood-marrow/idiopathic-thrombocytopenia-purpura-its>
- [155]- Thomas Kühne, Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: faits et questions, *Paediatrica*, Vol. 19 No. 1, 2008.
- [156]- G. Moulis, M. Lapeyre-Mestre, D. Adoue, L. Sailer, Épidémiologie et pharmacoépidémiologie du purpura thrombopénique immunologique, *La revue de médecine interne*, 2016, Doi : 10.1016/j.revmed.2016.12.016.
- [157]- Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg Jr, and Mark A. Crowther, The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, *Revue Blood*, Volume 117, No. 16, 21 Avril 2011.
- [158]- Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(4): 345-347.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- ❖ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ Les médecins seront mes frères.*
- ❖ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- ❖ Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراه

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة الرباط



أطروحة رقم: 2018/363

سنة: 2018

فرغرية قليلة الصفيحات المناعية عند الطفل :

متعلقة بـ 57 حالة
أطروحة:

..... قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد : محمد حفصاوي

المزداد في 18 دجنبر 1993 بالدار البيضاء

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرغرية قليلة الصفيحات المناعية، الطفل، كورتيكوستيرويدات، الغلوبولين المناعي الوريدي، الأجسام وحيدة النسلية المضادة ل 20CD ، ثرومبوبويتين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيسة

السيدة: بنجلون الدخامة بدر سعود

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد: محمد الخرساني

أستاذ في طب الأطفال

السيد: سعيد الطاير

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: ليلى أحسيسن

أستاذة في طب الأطفال

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال