

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

purpura thrombopénique idiopathique

Présentée par :

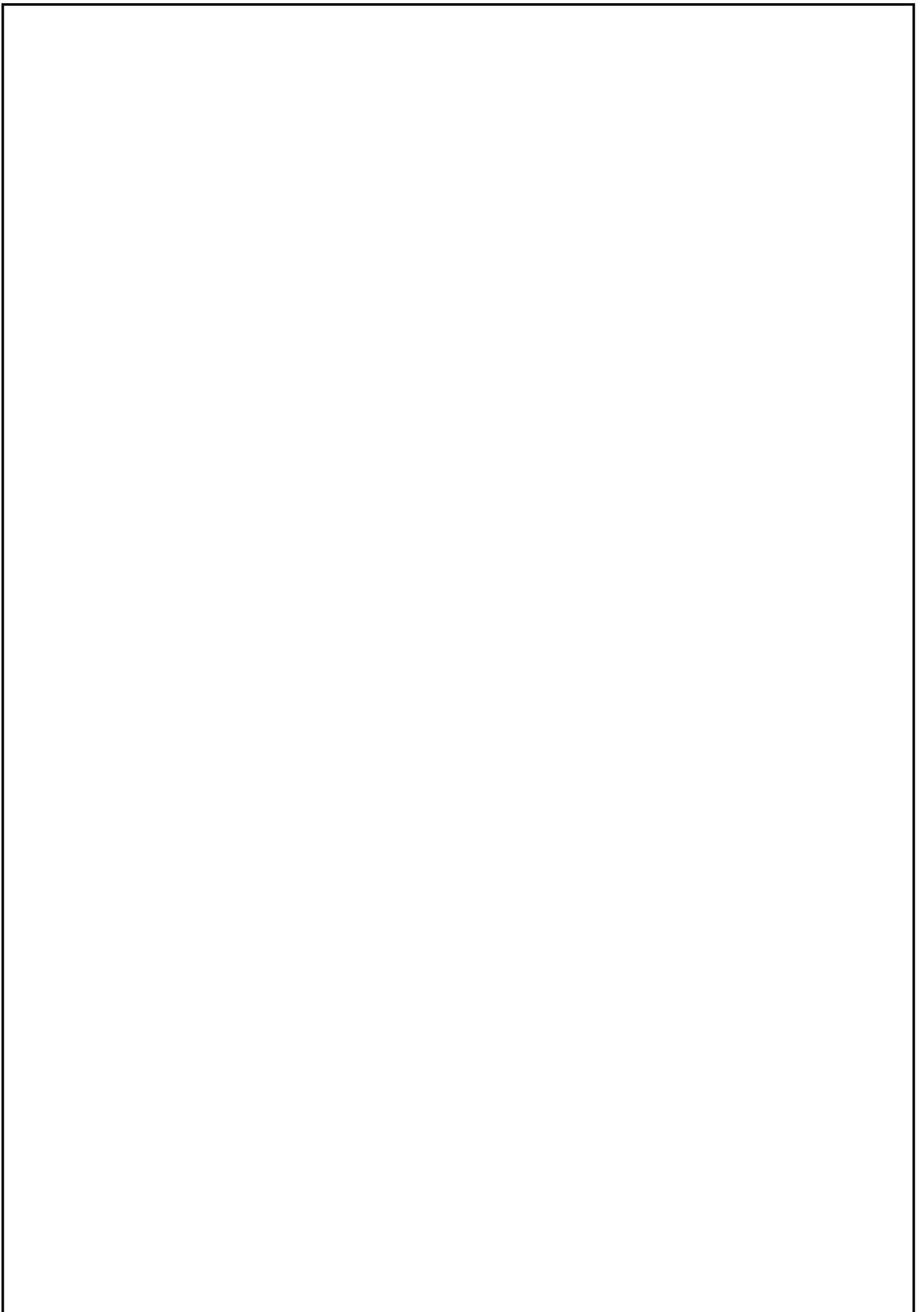
MLLE Kounti Moulouda

MLLE Messaoudi Karima

Soutenu le 09/08/2016.

Président :
DR.DIB S.A

MAITRE DE CONFERENCE



Le plan :

I. Objectifs

II. Définition

III. Epidémiologie :

➤ *descriptive*

➤ *Analytique*

IV. Physiopathologie

V. Causes et facteurs de risque

VI. Diagnostic positif

VII Diagnostic différentielle

III. Principes du traitement

IX. Evolution

X. pronostic

XI. étude épidémiologique

XII. Conclusion

XIII. Bibliographie

DEDICACE :

❖ *je dédie ce travail*

*A mes chers parent ma mère et mon
père pour leur patience, leur amour,
leur soutient, leur Encouragement*

A mes frères.

A mes amies et mes camarades.

*Sans oublier les professeurs que se soit
du primaire du moyen du secondaire ou
de l'enseignement supérieur.*

Objective :

- *suspecter un trouble de l'hémostase chez l'enfant*
- *adopter la stratégie d'investigation et de la prise en charge appropriée.*
- *Définir un purpura et citer les éléments biologiques permettant d'en apprécier les mécanismes .*
- *Citer les éléments de diagnostic d'un purpura vasculaire et les principales étiologies.*
- *Citer les étiologies d'un purpura thrombocytopénique idiopathique , exposer les éléments de diagnostic positif et différentiel , les risques évolutifs et les principes de traitement et de la surveillance.*

Définition :

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), également appelé purpura thrombopénique immunologique ou encore purpura thrombopénique auto-immun, est la plus fréquente des cytopénie auto-immune.

Définie par une thrombopénie isolée acquise (plaquettes < 100.10^9 /L) et par la présence de «purpura » qui sont des lésions hémorragiques causées par une extravasation dermique de sang et formant des lésions pourpres ne s'effaçant pas à la vitro-pression contrairement aux éruptions type rougeole ou rubéole, cette pathologie est responsable d'un risque accru d'hémorragies bénignes (telles des ecchymoses, des hématomes voir des saignement des muqueuses) à potentiellement mortelles.

Cette thrombopénie est la conséquence d'une destruction des plaquettes d'origine immunologique et d'une production médullaire insuffisante.

C'est une des hémopathies acquise non maligne la plus fréquente, touchant aussi bien les enfants que les adultes. Les problèmes physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques posés par cette pathologie ne sont pas encore totalement résolus et font l'objet de nombreux débats.

Epidémiologie :

Descriptive:

En France, les premières données épidémiologiques fiables sont publiées en 2009 suite à la création du GECAI. Le GECAI (Groupe d'étude des cytopénies auto-immunes de l'adulte) est le centre de référence labellisé pour la prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte. Il a été constitué dans le cadre du plan national des maladies rares 2005-2008

La prévalence du PTI est estimée à 1 cas pour 10 000 habitants. L'incidence annuelle estimée, quant à elle, de 1 pour 62 500 personnes à 1 pour 25 600 fait de cette maladie l'une des plus fréquentes parmi les 7 000 maladies rares identifiées. Le GECAI fait aussi état d'un *sexe ratio* global F/H voisin de 1,3 après 60 ans (*sexe ratio* comparable à celui observé dans les études danoise et anglaise).

Chez l'enfant, le CEREVANCE (Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant) estime l'incidence annuelle du PTI entre 2 et 5 cas pour 100 000 enfants/adolescents de moins de 18 ans avec un pic d'incidence maximale observé chez les enfants de moins de 10 ans. Chez ces patients, le PTI s'installe de façon aiguë et brutale mais évolue favorablement en quelques semaines voire

quelques mois dans 80% des cas (les 20% restants évoluant vers la chronicité)

Le PTI s'observe :

- Chez les petits enfants : pic de fréquence entre 2 et 6 ans
- Chez les adolescents et les adultes jeunes : comme pour beaucoup de maladie auto-immunes, la maladie est pour ces tranches d'âge, plus fréquente chez les sujets de sexe féminin et le risque d'entrée dans une vraie maladie auto-immune (lupus par exemple) est plus important
- Et, moins typiquement, à tout âge , y compris chez les sujets âgés chez qui le PTI est moins rare qu'on ne le croyait auparavant.

La fréquence du PTI est augmenté chez les patients ayant un déficit immunitaire, qu'il soit constitutionnel (syndrome de wiskott-aldrich et déficit commun variable en particulier), ou acquis (infection par le VIH, immunosuppression post allogreffe de la moelle,.... °

Il a également été démontré que certains polymorphismes de gènes codant pour des protéines intervenant dans la réponse immunitaire, comme les récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines, favorisent la survenu d'un PTI

Analytique :

Le PTI s'observe souvent dans les suites d'une maladie virales. Il peut s'agir de viroses banales mais aussi d'infection virale bien caractérisées: varicelle, rougeole, rubéole, oreillons, infection par le VIH,....

Il peut aussi s'observer après vaccination. Le vaccin le plus souvent incriminé est le ROR, il faut noter néanmoins que la fréquence des PTI post-vaccinaux est inférieure à celle observée après les infections naturelles contre lesquelles ce vaccin protège.

En fin, de très nombreux médicaments peuvent induire la survenue d'un PTI et une prise médicamenteuse doit être systématiquement recherchée.

Physiopathologie :

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

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

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

Les différentes périodes d'évolution du PTI seront aussi évoquées dans ce chapitre

1* RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LA MEGACARYOPOIESE

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

osseuse avec une cellule souche pluripotente qui se spécialise en pro géniteur mégacaryocytaire à partir duquel trois étapes majeures se succèdent : prolifération, endomitoses et différenciation par maturation cytoplasmique. Au terme de cette maturation, le cytoplasme des mégacaryocytes matures se fragmente pour donner entre 2.10^3 à 3.10^3 plaquettes (cellules anucléées) par mégacaryocytes (figure 01).

□ □ La mégacaryopoïèse est régulée :

- Positivement, grâce à des facteurs de croissance tels que le GM-CSF, l'EPO et la TPO mais aussi grâce aux interleukines IL-3, IL-6 et IL-11.

- Négativement, par des facteurs produits par les plaquettes elles mêmes, à savoir le PDGF, le TGF β 1 et le PF4.

□ □ La thrombopoïétine (TPO ou c-Mpl ligand) est le principal facteur de croissance et de différenciation des mégacaryocytes. C'est un glyco-peptide de 332 acides aminés synthétisé par le foie de manière constitutive. En se liant à son récepteur TPO-R (ou c-Mpl) présent à la surface de la membrane cellulaire des mégacaryocytes mais aussi des plaquettes, la TPO induit toute une cascade de signalisation à l'origine des différentes étapes de production des plaquettes.

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

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

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

□ □ Caractéristiques des plaquettes (ou thrombocytes):

Les plaquettes sont de petits éléments discoïdes de 2-3 μm de diamètre.

- Leur cytoplasme contient :

- un système canaliculaire qui forme des invaginations profondes constituant une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et facilitant ainsi l'étalement des plaquettes.

- un cytosquelette important qui comporte un faisceau sous-membranaire de microtubules maintenant la structure discoïde des plaquettes.

- différents types de granulations : lysosomes, grains de glycogène, mitochondries, et granules de sécrétion. Parmi ces granulations, on distingue : les **granules denses** qui contiennent principalement de l'ATP, ADP et sérotonine ; les **granules α** qui contiennent un grand nombre de protéines spécifiques de plaquettes (β -thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, VWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, thrombospondine, IgG, etc...) et des facteurs de croissance (PDGF, TGF β) ; les **lysosomes** qui contiennent des enzymes (hydrolase, phosphatase, protéase).

- La membrane plaquettaire est riche en glycoprotéines qui constituent les récepteurs d'adhésion, d'activation, d'agrégation et d'inhibition des plaquettes.

- Le rôle majeur des plaquettes est d'assurer l'hémostase. Les plaquettes sont les premiers éléments à intervenir pour stopper un saignement (dû à une lésion vasculaire), limiter les pertes sanguines et permettre la cicatrisation.

- La durée de vie des plaquettes est de 7 à 12 jours. 30% des plaquettes produites sont séquestrées par la rate de façon réversible. L'élimination des plaquettes vieillies est sous la responsabilité du système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie).

- La numération plaquettaire normale est de 150.10⁹/L à 450.10⁹/L, et, est constante toute la vie.

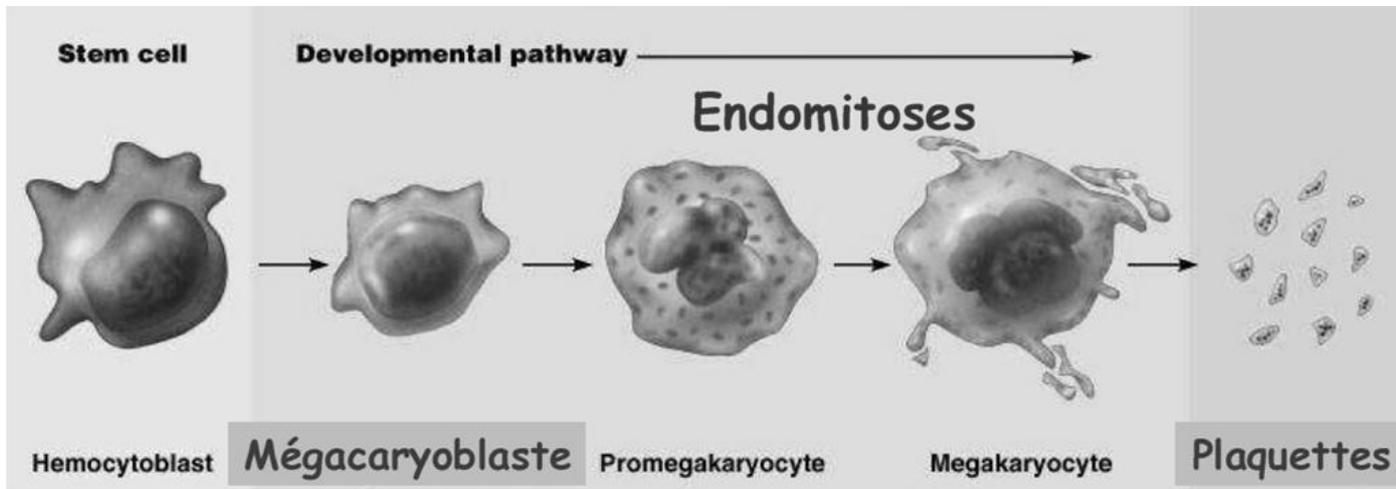


Figure 01: Processus de mégacaryopoïèse

2* MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

L'ensemble des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le PTI est représenté dans la figure 02. Nous allons détailler ces différents mécanismes.

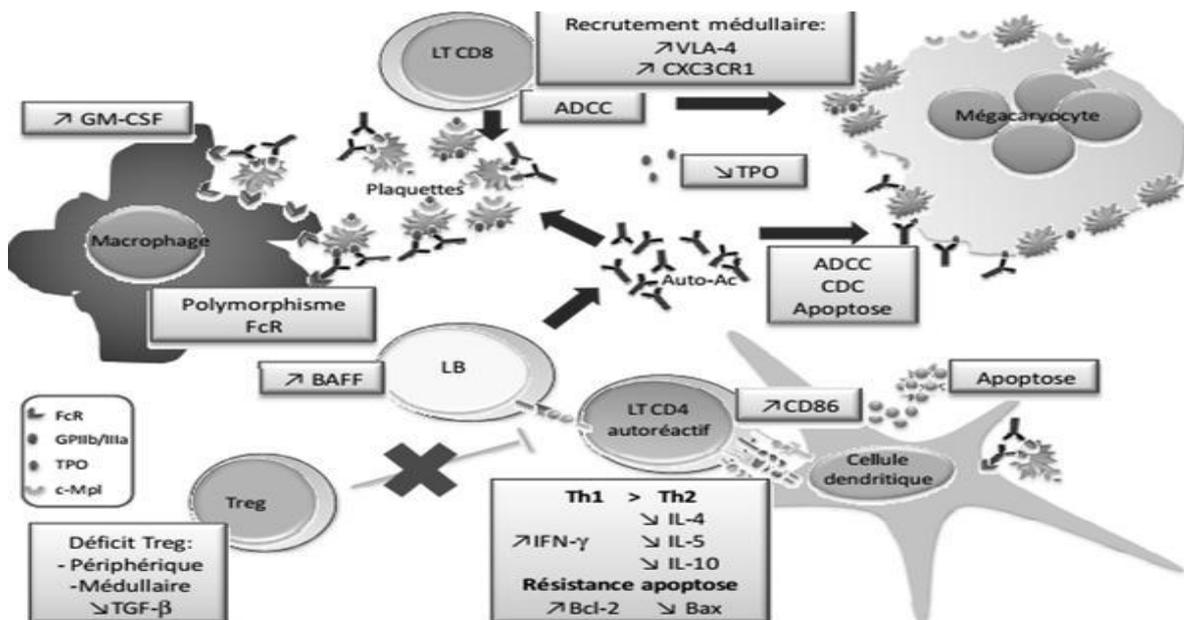


Figure 02 : Mécanismes physiopathologiques du PTI

2.1 DESTRUCTION PERIPHERIQUE DES PLAQUETTES :

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

- Nature des auto-antigènes plaquettaires reconnus par le système immunitaire

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

Le tableau n° 1 détaille la nature des épitopes des différents complexes GP impliqués et leur rôle dans la cascade de coagulation.

COMPLEXES GLYCOPROTEIQUES	EPITOPE
GP IIb-IIIa	CD41/CD61 ou intégrine α IIb β 3 <input type="checkbox"/> Récepteur du fibrinogène <input type="checkbox"/> Rôle dans l'agrégation des plaquettes
GP Ib-IX	CD42b <input type="checkbox"/> Récepteur du facteur von Willebrand <input type="checkbox"/> Rôle dans l'adhésion de la plaquette au sous endothélium
GP Ia-IIa	CD49b/CD29 ou intégrine α 2 β 1 <input type="checkbox"/> Récepteur du collagène et de la laminine <input type="checkbox"/> Rôle dans l'adhésion de la plaquette à l'endothélium

Tableau n°1 : Nature et rôle des épitopes des différents complexes glycoprotéiques

- Rôle des lymphocytes B :

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

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

- Cellules dendritiques et macrophages :

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

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

de reconnaître le fragment Fc des auto-anticorps fixés aux plaquettes(Figure03).

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

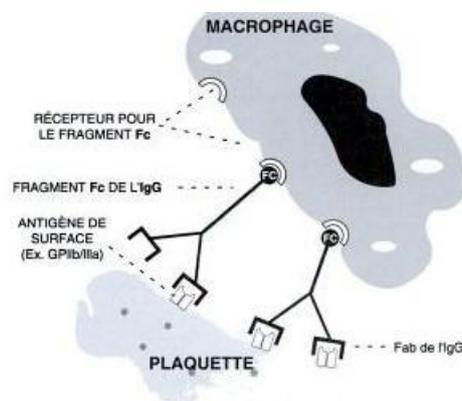


Figure 03 : Fixation de l'auto-anticorps anti-GP plaquettaire

Par ailleurs, les plaquettes présentent une apoptose accrue, celle-ci étant déterminée par l'expression d'annexine V présente à leur surface. Les corps apoptotiques plaquettaire qui en résultent sont phagocytés par les cellules dendritiques. Cet excès d'apoptose plaquettaire et l'état de « sur activation » des cellules dendritiques entretiennent l'auto-réactivité des

lymphocytes T CD4+ dont la coopération avec les lymphocytes B entraîne la production d'auto-anticorps.

- Lymphocytes T :

Les lymphocytes T (CD4+ et CD8+) sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire.

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

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

Par ailleurs, on a retrouvé chez des patients atteints de PTI des taux de lymphocytes T CD4+, Th2 et CD8+ Tc2 (exprimant IL4) inférieurs à ceux retrouvés chez des patients sains.

Cette découverte suggère une cyto-toxicité cellulaire T CD8+ accrue médiée par des gènes du système perforine/granzyme (protéines impliquées dans la lyse cellulaire).

Les lymphocytes T participent aussi à l'activation et la maturation d'affinité des lymphocytes B par l'intermédiaire d'une molécule de co-stimulation CD154 (ou CD40-ligand) présent à leur surface reconnaissant CD40 à la surface des lymphocytes B (figure05). Les lymphocytes T auto-réactifs s'engagent également dans une voie anti-apoptotique caractérisée par une augmentation intracellulaire de Bcl-2 (molécule anti-apoptotique) et une diminution de Bax (molécule pro-apoptotique)

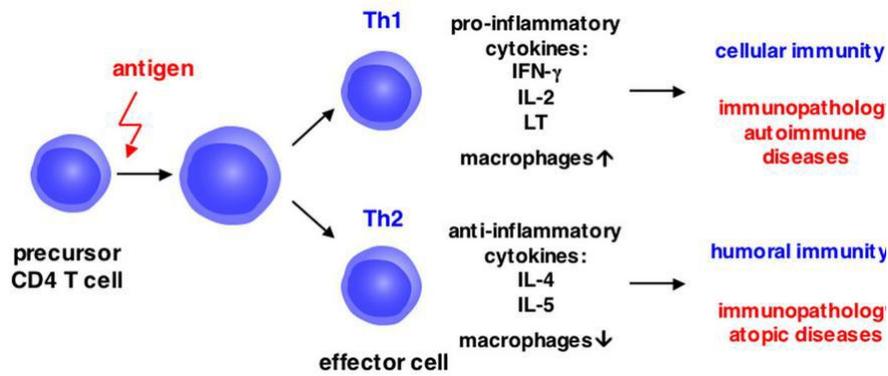


Figure 04: Orientation de la réponse immunitaire cellulaire

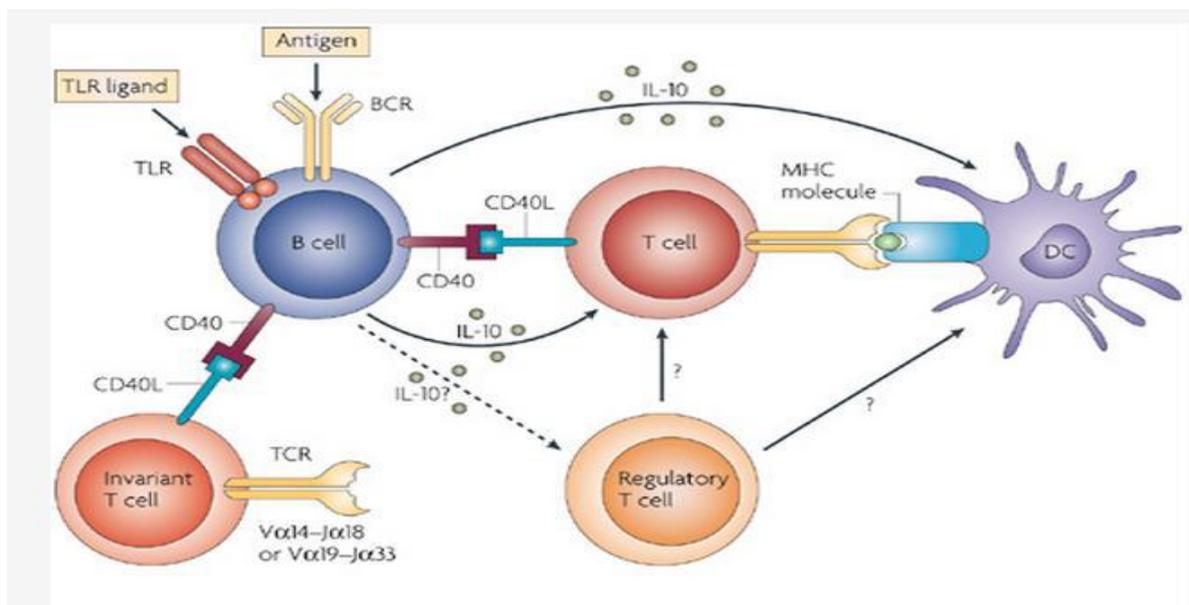


Figure05 : Activation T-dépendante des lymphocytes B

- Lymphocytes T régulateurs :

Au cours du PTI, la présence de lymphocytes T auto-réactifs, qui reconnaissent le complexe GP IIb/IIIa et favorisent ainsi la production d'auto-anticorps spécifiques à ceux-ci, suggère une rupture de la tolérance périphérique. Cette rupture de tolérance s'explique par une irrégularité de la réponse immunitaire et plus particulièrement par un déficit périphérique et médullaire, fonctionnel et/ou quantitatif en lymphocytes T régulateurs (ou *Treg*). Ces lymphocytes *Treg* ont la particularité d'être CD4⁺ (d'origine thymique), CD25⁺ (exprimant la

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

2.2 DEFAUT DE PRODUCTION MEDULLAIRE

- Une origine immunologique :

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes, exprimant à leur surface les complexes GP

Iib/IIIa et GP Ib/IX, entraîne une diminution de la maturation et de la production des plaquettes via des mécanismes de cyto-toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), d'une cyto-toxicité dépendante du complément (CDC) et par induction d'apoptose.

La présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TPO a aussi été mise en cause.

Ces auto-anticorps présents chez moins de 10% des patients atteints de PTI (mais jamais chez des sujets sains) ont été tenus pour responsables d'un tableau biologique particulier associant une hypoplasie méga-caryocytaire à un taux élevé de TPO.

- Une stimulation médullaire insuffisante :

Au cours du PTI et comparativement à des patients atteints de thrombopénie d'origine centrale (aplasie médullaire), la concentration sérique TPO est anormalement faible au regard de la thrombopénie (figure 06). Cette production de TPO non adaptée à la profondeur de la thrombopénie s'explique par le fait que la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique est proche de celle des sujets sains. La fraction libre de TPO est basse n'entraînant pas de réponse médullaire accrue.

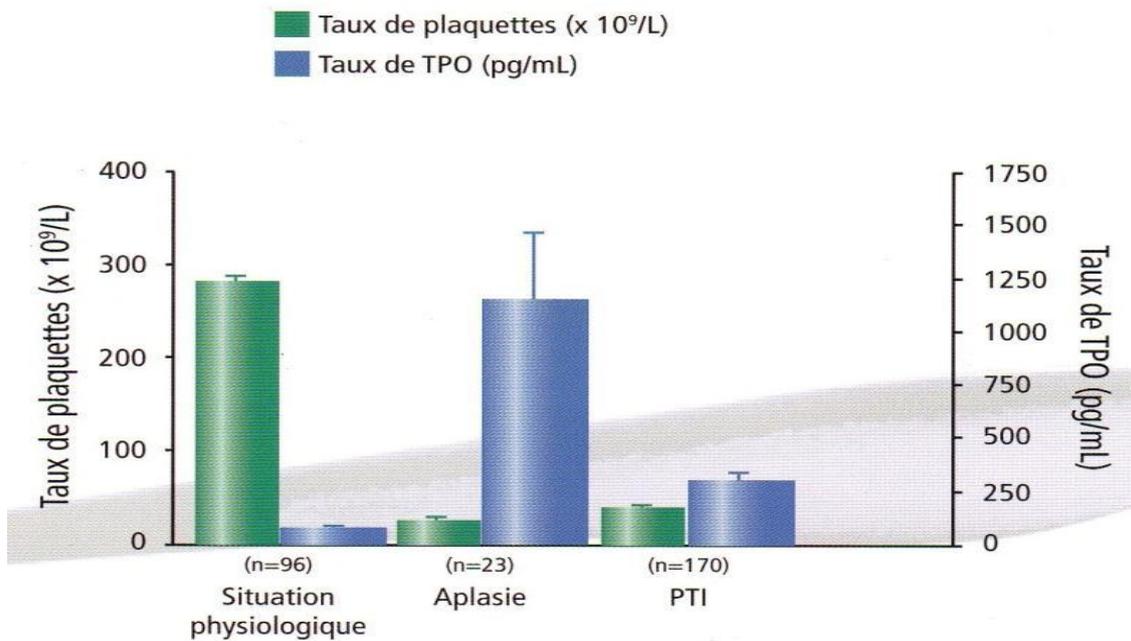


Figure 06 : Rationnel PTI/TPO

2.3 IMPLICATION DES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX :

- Facteurs génétiques :

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

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

Le polymorphisme des gènes des récepteurs du fragment Fc des IgG (FcγR) a aussi été incriminé. Ces récepteurs sont définis selon leur affinité pour l'IgG et le type de signal intracellulaire généré par la liaison à cet IgG (tableau n°2). Certains allèles des récepteurs de faible affinité (FcγRIIIa et FcγRIIb) présents à la surface des monocytes et des cellules NK, prédisposent à la chronicisation du PTI chez l'enfant. On suspecte une augmentation de l'affinité des FcγR pour les Ig recouvrant les plaquettes, favorisant ainsi la phagocytose et une diversification de la réponse auto-immune.

RECEPTEUR	AFFINITE	TYPE DE SIGNAL
FcγRI	Forte	Activateur
FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb	Faible	Activateur <i>sauf pour FcγRIIb qui entraîne une inhibition cellulaire</i>

Tableau n° 2 : Affinité et de type de signal généré par les FcγR

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

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

- Facteurs environnementaux :

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

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

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

- *Helicobacter pylori* dont la protéine CagA exprimée par certaines souches partagerait des déterminants antigéniques avec des GP plaquettaires.

- VIH, entre la protéine GP 120 du virus et le complexe plaquettaire GP IIb/IIIa
- Hépatite C, entre la protéine « core-enveloppe » du virus et le complexe plaquettaire GP IIIa.

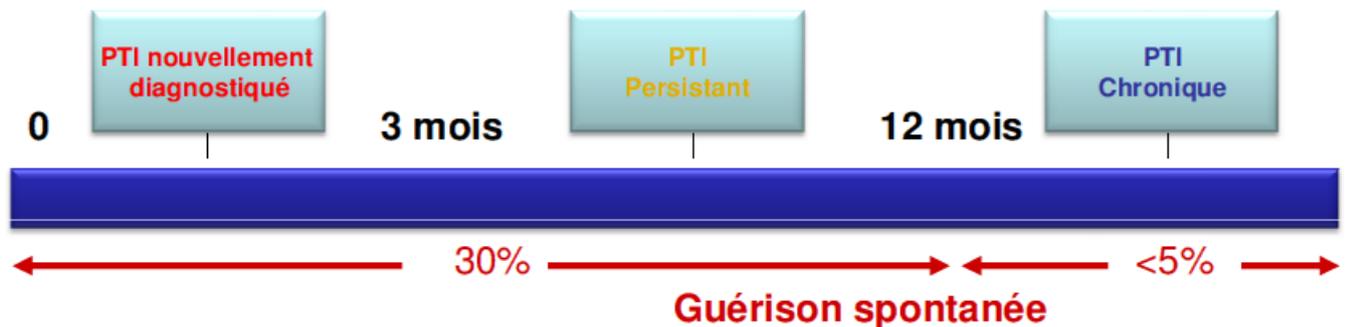


Figure 07: Evolution du PTI

5-cause et facteurs de risque :

la baisse du taux de plaquette dans le sang peut provenir :

- D'une diminution de la production par la moelle des plaquettes (leucémie, aplasie médullaire etc)
- D'une destruction accélérée des plaquette circulante lors d'infection (hépatite virale ; rougeole , rubéole , varicelle, oreillon, mononucléose infectieuse , thyphoïde, toxoplasmose, paludisme ...) par suite de phénomènes immuno-allergiques (après la prise de quinine, phénobarbital , pénicillamine , phénylbutazone, aspirine , thiazide ; lasilix, diamox , indometacine, digoxine, héparine, calciparine, buscopan, diphénylhydantoïne, carbamazépine ; clonazépan, valproate de sodium, prinidone ; nitrofurantoïne, sels d'or, sulfamides, antibiotiques, ampiciline, tétracycline, rifampicine,

pénicilline, céfalotine etc...) ou dans le cadre d'une collagénose .

Le système de Wiskott-aldrich est une maladie familiale récessive, liée au chromosome X , comportant un eczéma, un purpura thrombopénique et une tendance aux infections récidivantes rhino-pharyngées, cutanées, pulmonaires et méningées.

En l'absence de traitement spécifique, la thérapeutique comprend les antibiotiques et les transfusions de plaquette. L'ablation de la rate corrige la thrombopénie mais augmente le risque d'infection la greffe de moelle est parfois tentée. L'évolution est grave.

Souvent, on ne trouve pas de cause et on parle alors de purpura thrombopénique idiopathique.

Diagnostic positif :

L'âge de prédilection se situe entre 2 et 6 ans , sans prédominance de sexe, mais un PTI peut survenir à tout âge.

L'interrogatoire : à la recherche :

- La date d'apparition des premiers symptômes
- Une infection virale récente et / ou une prise médicamenteuse

- L'existence de céphalées, pouvant faire craindre une hémorragie méningée.

Examen physique :

La maladie débute le plus souvent brutalement par :

-Un purpura pétéchiale et ecchymotique cutanée : tache pourpre ne s'effaçant pas à la vitro pression soit punctiforme en tête d'épingle (pétéchies), soit en placards plus étendus (ecchymose) survenant spontanément ou après un traitement minime .

-Des hémorragies muqueuses sont parfois associées et représentent un signe de gravité(établir le score de BUCHANAN , voir annexe I) :

- *Hémorragie buccales*
- *Gingivorragie*
- *Epistaxis*
- *Hématurie*
- *Hémorragie digestives*

Une splénomégalie modérée est parfois présente.

Grade	Severité du saignement	Description
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peau : ≤ 100 pétéchies ou 5 ecchymose (≤ 3 cm de diamètre) ➤ Muqueuse normales
2	Moyen/peu sévère	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peau : ≥ 100 pétéchie ou ≥ 5 ecchymoses (≥ 3 cm de diamètre) ➤ Muqueuse : normals
3	Modérée	-Muqueuse : saignement des muqueuses (épistaxis ,bulles intra buccales , saignement intestin, hématurie, métrorragie...)
4	Sévère	Saignement des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

Annexe I : SCORE DE BUCHANAN

Examen complémentaires :

- *Numération plaquettaire :*
Chiffres de plaquette $\leq 50000/\text{mm}^3$, parfois $\leq 10000 /\text{mm}^3$
- Hémogramme +++: normal, parfois existe une hyperlymphocytose
- Myélogramme+++ : confirmant le caractère périphérique de la thrombopénie en montrant une moelle de richesse normale, sans cellule anormale, avec un nombre élevé de mégacaryocytes
- Etude complète de la coagulation sanguine
- Dosage des immunoglobulines
- Test de Dixon : inutile (il n'a d'intérêt que devant une thrombopénie modérée $>50000/\text{mm}^3$ de mécanisme non évident)
- Numération de réticulocytes et test de coombs globulaire direct en cas d'anémie associée (syndrome d'Evans)
- Serologie virales en fonction du contexte
- Recherche de facteurs antinucléaire chez le grand enfant .
- La surveillance du fond d'œil +++ est indispensable au début de la maladie. Une hémorragie rétinienne doit faire craindre la survenue d'une hémorragie cérébro-méningée qui fait tout la gravité de cette maladie.

Diagnostic différentiel :

- Autres cause de purpura ou d'hématomes :
 - purpura rhumatoïde
 - purpura infectieux+++ : méningococcémie...
 - thrombopathies, autres trouble de la coagulation
 - syndrome de Silverman
- Autres cause de thrombopénie :
 - Périphériques :
 - coagulation intr-vasculaire disséminée(contexte infectieux)
 - syndrome hémolytique et urémique
 - médicament(mécanisme immuno-allergique : Quinine, sulfamides...)
 - lupus érythémateux disséminé
 - syndrome de Kasabach-merritt(hémangiome géant)
 - hyper splénisme
 - Centrales :
 - ⇒ *Congénitales :*
 - Amégacaryocytose avec aplasie radiale
 - Syndrome de Wiskott—Aldrich(eczéma+déficit immunitaire, lié à X
 - Anomalie de May-Megglin(plaquette géant , transmission dominante)
 - Thrombopénie familiales (caryotype sanguin à la recherche de cassures chromosomiques)
 - Dyskératose congénitale

⇒ **Acquises :**

- Hypoplasie ou aplasie médullaire
- Infiltration médullaire par des cellules anormales : leucémie, métastases(neuroblastome)
- Myélodysplasie

Principes du traitement :

La prise en charge du purpura thrombopénique idiopathique a fait l'objet de recommandation de l'américain société of hematology, publiées en 1996 et mises à jour en 2011.

L'objectif du traitement est de réduire ou de supprimer le risque d'hémorragie sévère associé aux thrombopénies très profondes. Les effets du traitement sont souvent transitoires et à ce jour aucun traitement n'a démontré de façon formelle qu'il était capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie et sa durée d'évolution.

Pour cette raison, le traitement n'est indiqué que si les plaquettes sont très basses : en effet si, au sens strict, on parle de thrombopénie quand les plaquettes sont inférieure à $150000/\text{mm}^3$, le risque hémorragique associé au PTI ne devient nette que pour des numérations beaucoup plus basses. En pratique un traitement est indiqué si les plaquettes sont inférieures à un seuil fixé

entre 10000 et 30000 plaquettes : mm³ selon l'âge du patient, sa tendance hémorragique et le terrain.

Différences approches sont possibles :

- Réduire la production d'auto-anticorps par l'utilisation d'immunosuppresseurs, corticoïdes en premier lieu, ou de traitement détruisant les lymphocytes B, qui sécrètent les AAC, comme le rituxmab.
- Limiter la destruction des plaquettes, sensibilisées par les AAC, par les macrophages. Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) agiraient principalement à ce niveau, par inhibition de la fonction macrophagique. La splénectomie est aussi efficace, la rate étant le principal site de destruction des plaquettes.
- Stimuler la production des plaquettes, ce qui est depuis peu devenu possible grâce à l'utilisation d'agonistes du récepteur de la *thrombopoïétine (TPO)*, principale facteur de croissance de la lignée plaquettaire. La Romiplastine (*NPLATE*) est disponible depuis 2009 (juin). L'eltrombopag (*Revolade*), est venu compléter la pharmacopée un an après (juin 2010)

Les vaccinations (autres que celle réalisée avant splénectomie) sont temporairement contre indiquée car elles pourraient stimuler le processus auto-immun.

1) *PTI aigus :*

• Moyens thérapeutiques :

*La corticothérapie est le traitement le plus classique, soit à dose conventionnelle 1 à 2 mg /kg/ jour de prednisone pendant 3 semaines avec décroissance en

quelque jours, soit à forte dose 4mg/ kg/jour, pendant 4 jours.

*Les perfusions des gammaglobulines à haute dose : 800mg/kg en perfusion lente avec éventuellement une sonde perfusion 3à5 jours plus tard en l'absence de remontée plaquettaire et de syndrome hémorragique persistant.

*les autres thérapeutiques (immunosuppresseurs, poisons de fuseau, splénectomie) sont d'emploi exceptionnel, réservées aux très rare formes graves résistantes aux précédents traitements.

*Dans tout les cas, le repos +++ est conseillé durant les premiers jours d'évolution.

- Indications thérapeutiques :

- *hémorragie rétinienne+++

- * hémorragie muqueuses

- *syndrome hémorragique cutané diffus

- *thrombopénie $< 2000/\text{mm}^3$ chez l'adolescent

- *lus larges pour certains qui traitent tout les enfants dès lors qu'il existe une thrombopénie importante < 25 à $30000/\text{mm}^3$

2) PTI chroniques :

- Moyen thérapeutiques :

La corticothérapie prolongée doit être proscrite. Certains thérapeutiques peuvent être efficaces :

- *perfusion de gammaglobulines polyvalents ou gammaglobulines anti D.

- * colchicine

La splénectomie +++ est le traitement de choix. Efficaces dans 90% des cas, elle nécessite prévention des infections streptococciques (vaccin antipneumocoque et pénicillinothérapie par voie orale prolongée) et doit être évitée avant l'âge de 4 ans++

- Indications thérapeutiques :

Splénectomie dans les formes symptomatiques après un an d'évolution du PTI, éventuellement précédée d'une épreuve isotopique des plaquettes marquée au chrome 51 ou à l'indium 111 permettant de confirmer le diagnostic de PTI et d'étudier le site de destruction des plaquettes.

En cas de contre indication ou d'échec de la splénectomie, plusieurs approches peuvent être envisagées :

- Nouvelle cure de corticoïdes ou d'Ig IV, parfois données de façon séquentielle.
- Utilisation d'immunoglobuline anti D : chez les patients de groupe sanguin RH+ elles induisent une destruction des globules rouges et protègent ainsi, indirectement, les plaquettes de leurs destruction via les macrophages
- Immunosuppression par l'azatioprine, la ciclosporine ou le cyclophosphamide
- Immunomodulation par le Danazol (danatrol) ou le disulone

- Destruction des lymphocytes B par le rituximab (mabtera), anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B et permettant une bonne réponse dans un peu moins de tiers des cas
- Stimulation de la mégacaryopoïèse par utilisation des agonistes du récepteur à la TPO comme le romiplostium⁷ ou l'éltrombopag, les deux utilisées de manière prolongée.
- Prévention:

Dans tout les cas, des mesures de prévention doivent être instituées afin de limiter le risque d'hémorragies provoquées :

- Utilisation de brosse à dent souples.
- limitation des activités sportives à risque.
- contre indication à la prescription d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- prescription d'une pilule contraceptive pour bloquer les règles si celle-ci sont particulièrement abondantes.

Evolution :

Une conférence de consensus récente a redéfini les phases évolutives du PTI : on distingue trois périodes d'évolution (figure 07). Le passage d'une période à l'autre diffère selon les sujets et est imprévisible au moment du diagnostic du PTI. On parle ainsi de:

- « **PTI nouvellement diagnostiqué** » pour une évolution inférieure à 3 mois
- « **PTI persistant** » pour une évolution allant de 3 à 12 mois après le diagnostic. Lors de cette période, une rémission spontanée est possible. Cependant il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme du PTI.
- « **PTI chronique** » pour une durée d'évolution dépassant 12 mois. La probabilité de rémission ou de guérison spontanée au cours de cette période est très faible (inférieure à 5%). On parle aussi de « **PTI chronique réfractaire** » si le PTI est résistant à la splénectomie.

Le risque hémorragique, globalement faible (au moins en ce qui concerne les hémorragies graves) dans le PTI, est variable selon les cas ; plusieurs facteurs interviennent :

- L'âge du patient : le risque est plus faible chez les enfants que chez les sujets âgés
- L'existence d'une lésion antérieure susceptible de saigner (ulcère gastrique par exemple)
- La prise de médicament intervenant sur la coagulation : aspirine, AINS, héparine....
- Le type d'AAC : dans certains cas, l'AAC peut, outre le fait qu'il va induire la destruction de la plaquette, être aussi responsable d'un dysfonctionnement plaquettaire ajoutant une note thrombopathique à la thrombopénie.
- L'intensité de la thrombopénie : si une thrombopénie majeur ($<10000/\text{mm}^3$) peut être très bien tolérée, la majorité des cas d'hémorragie grave se voient chez des patients ayant des thrombopénies profonde.

- Enfin, le risque d'hémorragie est propre à chaque patient et pas toujours est prévisible. En pratique, il est surtout associé à la phase initiale de la maladie, l'absence d'hémorragie grave pendant les premiers mois de suivi signe une bonne tolérance clinique à la thrombopénie et permet souvent d'alléger l'intensité du traitement. A noter néanmoins qu'on ne peut exclure une hémorragie grave plus tardive, en particulier en cas de traumatisme.

Aucun traitement n'indique la guérison du PTI (les différents traitements utilisés ne font que remonter, en règle transitoirement, la numération plaquettaire), la guérison ne fait spontanément dans un délai variable. Il n'y a pas de critère formel permettant de la durée d'évolution chez un patient donnée. Globalement on peut retenir que :

- Chez l'enfant, le PTI se déclare le plus souvent en quelques jours voire en quelques semaines après une infection virale et il guérit dans 70 à 80% des cas en quelques semaines (ou mois).
- Chez l'adulte cependant, le PTI passe à la chronicité dans 70% des cas et évolue de façon imprévisible avec des périodes possibles de rémission ou de rechute.

Pronostic :

Affection bénigne d'évolution le plus souvent favorable.

Mortalité < 1% des cas par hémorragie cérébro-méningée dont le risque est plus important au début de la maladie+++.

Etude pratique

Recueil des données :

Identité des malades				Antécédents		Circonstance de découverte de la maladie	
N°	Age	Sexe	Poids	Personnels	Familiaux	Date	Symptomatologie révélatrice
01	5 ans	XY	14 kg	Pathologie pour thrombopénie service pour PTI	RAS	25/04/2013	L'apparition de troubles des ecchymoses des 2 genoux + jambes +Autre faces post - traumatique
02	16 mois	XX	10 kg	RAS	RAS	10/07/2013	L'apparition de nodule ecchymotique dans les 2membres sup et inf
03	04 ans	XX	28kg	RAS	RAS	03/05/2013	Purpura pétéchial+ ecchymose généralisé predominant au n des mbrs inferieures

04	07ans	XY		RAS	RAS	04/09/2013	Ecchymose cutané
05	03ans	XX	16kg	Hospitalisé à l'âge de 12 mois pour PTI	RAS	28/10/2013	Syndrome hémorragique cutané
06	05ans	XX		IMC épileptique sous Depakin 135 mg2x/Jet Lamictal 1cp/J	RAS	04/12/2012	Sd hémorragique cutanée
07	03ans	XY	13kg	Notion d'une éruption morbiliforme il y a 15 jours	RAS	13/07/2013	Sd hémorragique
08	04ans	XY		Angines à répétition	Consanguinité de 1 ^{er} degré	26/02/2013	Sd hémorragique
09	06 mois	XY	8kg	RAS	RAS	13/11/2013	Sd hémorragique
10	10 mois	XX	9kg400	Infection urinaire traitée	RAS	03/07/2013	Sd hémorragique
11	02 ans ½	XX	14kg	RAS	Consanguinité de 1 ^{er} degré	28/10/2013	Sd hémorragique
12	06 ans	XY		RAS	RAS	19/08/2013	Sd hémorragique
13	05 ans	XY		Sd grippale et éruption morbiliforme	RAS	04/07/2013	Sd hémorragique
14	02ans	XY	10kg	Notion de fièvre 20 jours au paravent	RAS	12/05/2013	Sd hémorragique
15	02 ans ½	XY		RAS	RAS	22/07/2012	Sd hémorragique
16	13mois	XX	7kg500	Hypotonie axiale	RAS	14/02/2013	Sd hémorragique
17	03 ans	XY		RAS	RAS	2014	Sd hémorragique
18	04ans	XY		RAS	RAS	30/09/2014	Sd hémorragique
19	01 an	XY		RAS	RAS	02/02/2014	Sd hémorragique (ecchymose cutanée , épistaxis, gingivorragie)

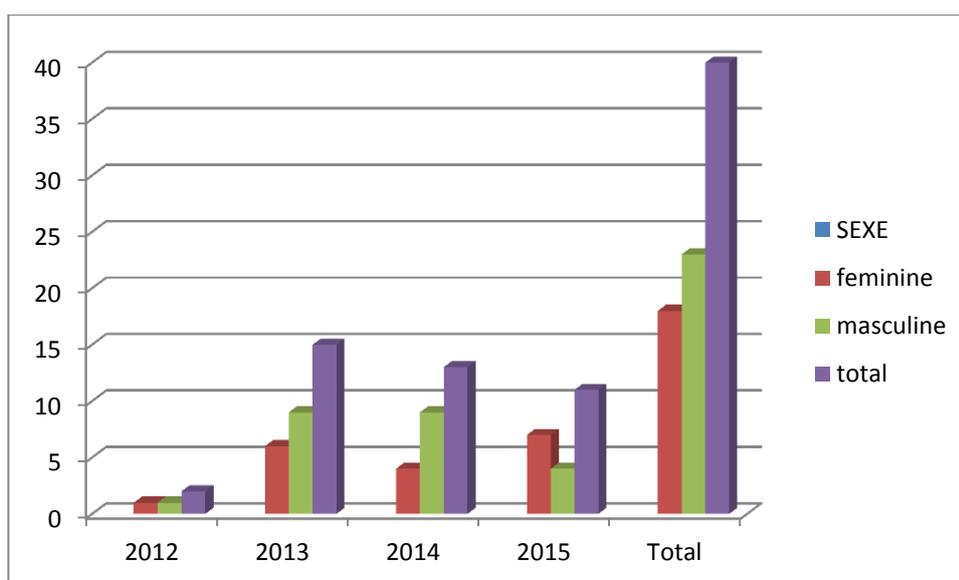
20	11ans	XX		Hépatite A	RAS	20/01/2014	Sd hémorragique
21	01an	XY	8kg500	RAS	RAS	03/08/2014	Sd hémorragique
22	07ans	XY		RAS	RAS	07/07/2014	Sd hémorragique
23	14ans	XX	53kg	RAS	RAS	06/02/2014	Sd hémorragique
24	18mois	XY		RAS	RAS	28/01/2014	Sd hémorragique
25	2ans	XY		RAS	RAS	25 /08/2014	Sd hémorragique
26	04ans	XX		RAS	RAS	04/09/2014	Sd hémorragique
27	17mois	XY	12kg	RAS	RAS	15/05/2014	Sd hemorragique
28	02ans	XY		RAS	RAS	09/08/2014	Sd hémorragique
29	21mois	XX		RAS	RAS	20/08/2014	Sd hémorragique
30	11 ans	XX	36 kg	RAS	Consanguinité de 1 ^{er} degré	30/06/2015	Sd hémorragique
31	30 jours	XY		RAS	RAS	03/01/2015	Sd hémorragique
32	1 3ans	XX	40kg	Thrombopénie depuis 3ans	RAS	05/03/2015	Sd hémorragique
33	09ans	XY	27kg	RAS	Consanguinité (+)	30/08/2015	Sd hémorragique
34	02ans et 7mois	XX		Angine à répétition	Consanguinité(+)	03/06/2015	Sd hémorragique
35	09ans	XX	32kg	RAS	RAS	30/03/2015	Sd hémorragique
36	07ans	XX	27kg	Sd grippal	RAS	19/01/2015	Sd hémorragique
37	02 mois	XY	06kg	RAS	RAS	28/02/2015	Sd hémorragique
38	9 mois	XY	9kg	Ictère néonatal	RAS	12/06/2015	Sd hémorragique
39	08 ans	XX		RAS	Consanguinité(+)	04/02/2015	Sd hémorragique
40	13ans	XX		PTI à 05 ans	RAS	02/03/2015	Sd hémorrrique

✓ L'incidence de PTI :

Année	2012	2013	2014	2015
Incidence	1, 15%	0 ,3%	0.33%	0 ,25%

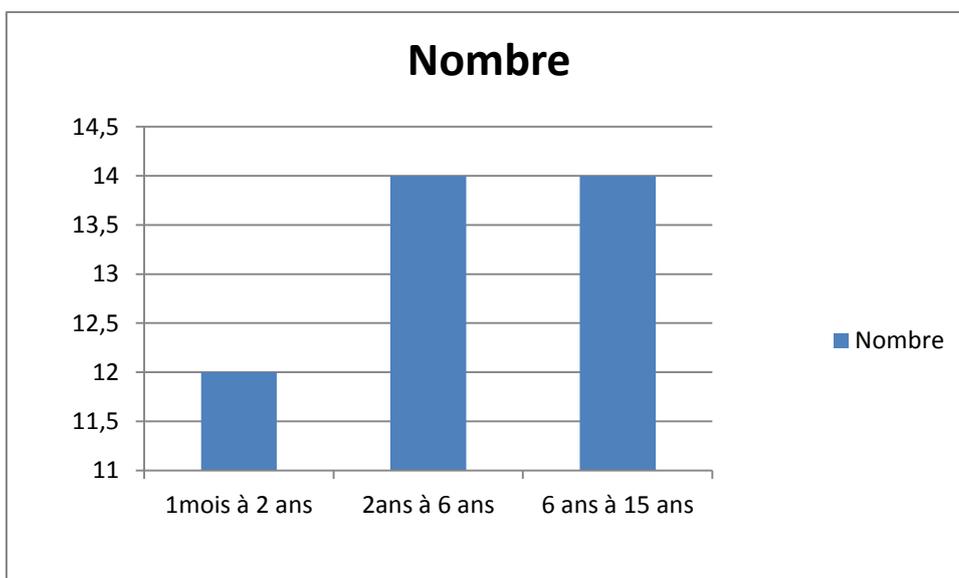
✓ NOMBRE DE CAS EN FONCTION DE L'ANNEE ET DU SEXE :

Année SEXE	2012	2013	2014	2015	Total
Féminin	01	06	04	07	18
Masculin	01	09	09	04	23
Total	02	15	13	11	40



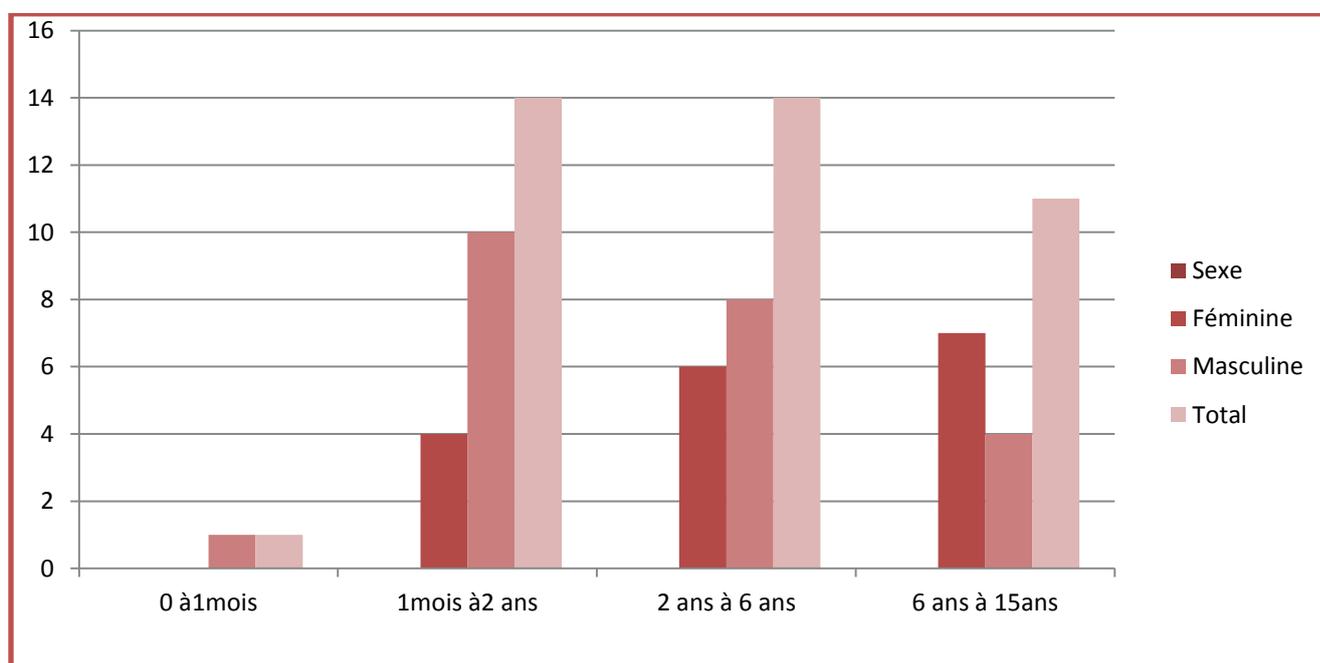
✓ Nombre de cas en fonction de l'âge:

Age	1mois à 2 ans	2ans à 6 ans	6 ans à 15 ans
Nombre	12	14	14



Répartition de l'âge en fonction du sexe :

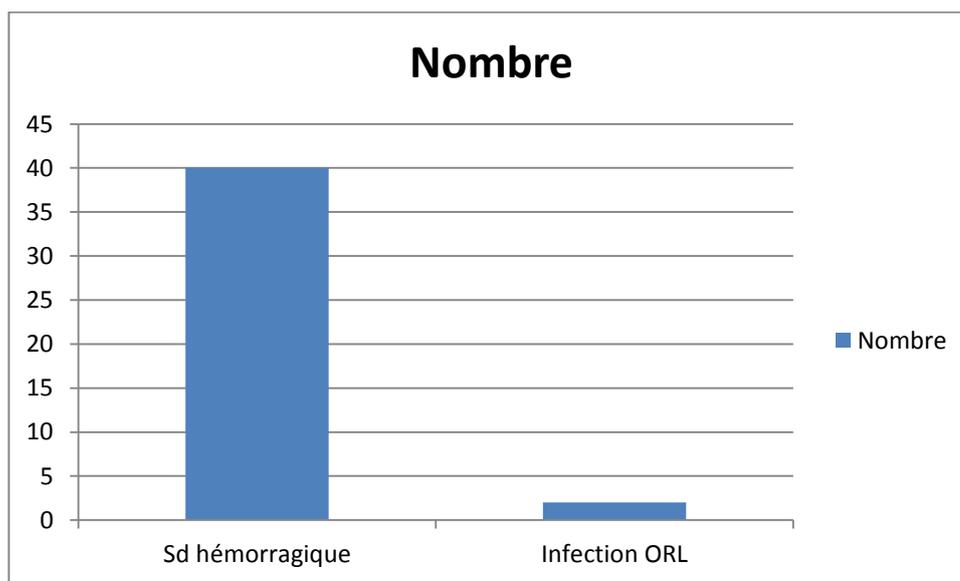
Age \ Sexe	0 à 1 mois	1 mois à 2 ans	2 ans à 6 ans	6 ans à 15 ans
Féminine	0	4	6	7
Masculine	1	10	8	4
Total	1	14	14	11



Dans notre série, on note 10 garçons et 4 filles dans la tranche des nourrissons ; 13 filles et 12 garçons dans la tranche des enfants.

- **Motif de consultation** :

Motif	Sd hémorragique	Infection ORL
Nombre	40	2

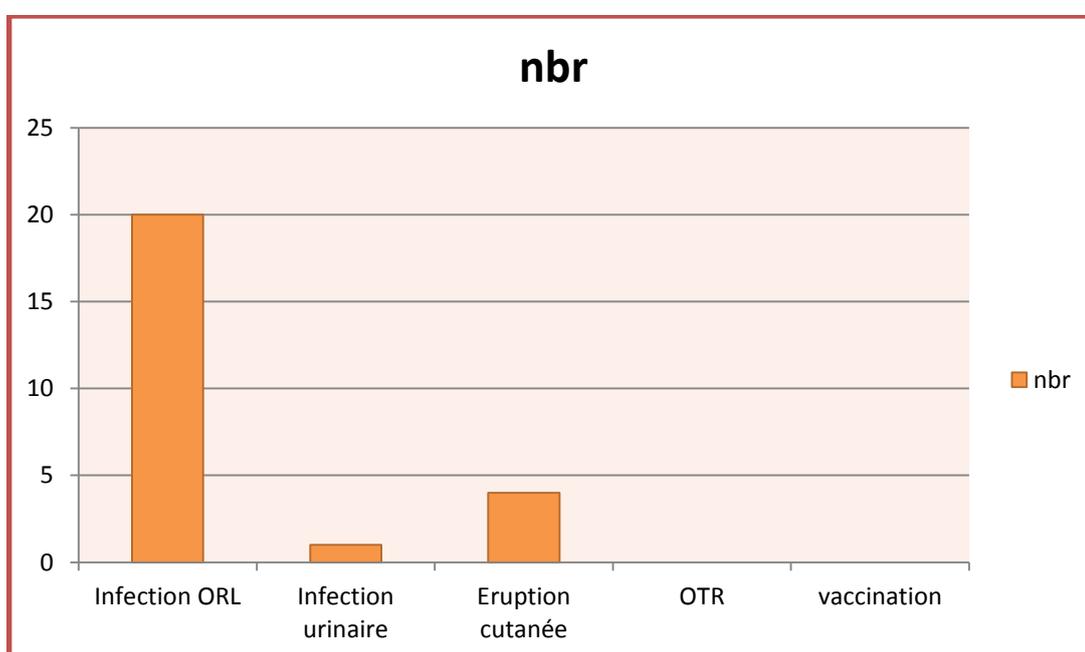


Le motif de consultation le plus fréquent est le sd hémorragique en particulier l'hémorragie cutanée.

- Histoire de la maladie :

- ❖ Facteur déclenchant :

Facteur	Infection ORL	Infection urinaire	Eruption cutanée	OTR	vaccination
Nbr	20	1	4	0	0



Trois types de facteurs déclenchant ont été distingués au cours de notre étude et dont l'infection ORL reste la première à énumérer.

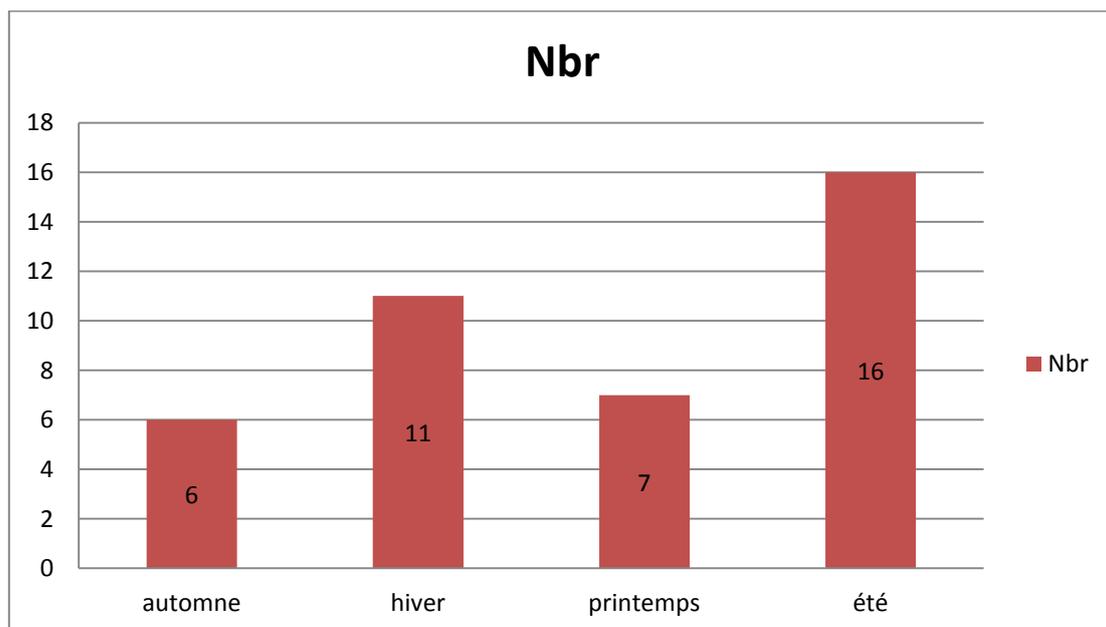
❖ Antécédents :

❖ Antécédent familiaux :

- ✓ consanguinité : 05
- ✓ Frère hémophilique : 01
- ✓ Fère présentant PTI : 00

❖ Saison de survenue :

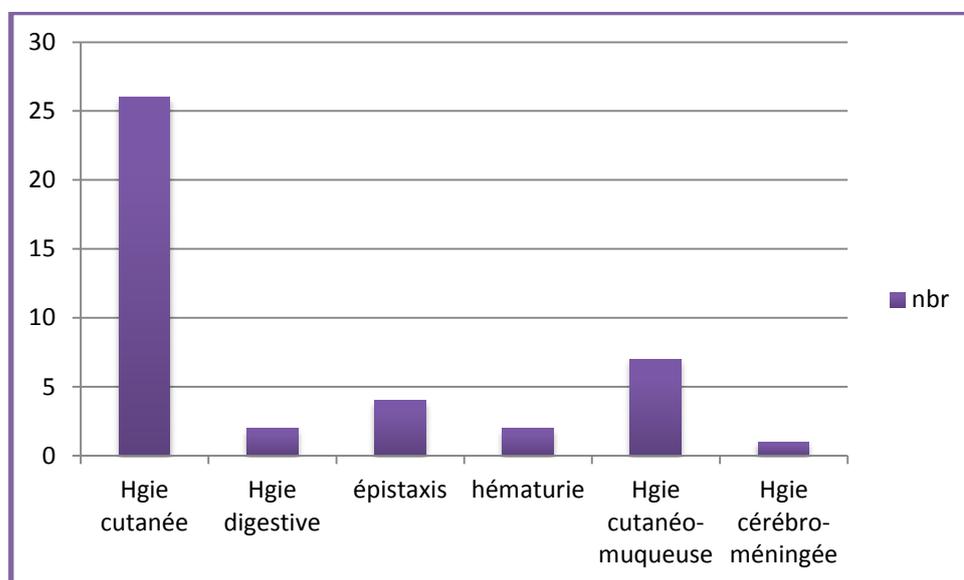
Saison	automne	hiver	printemps	Eté
Nbr	06	11	07	16



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

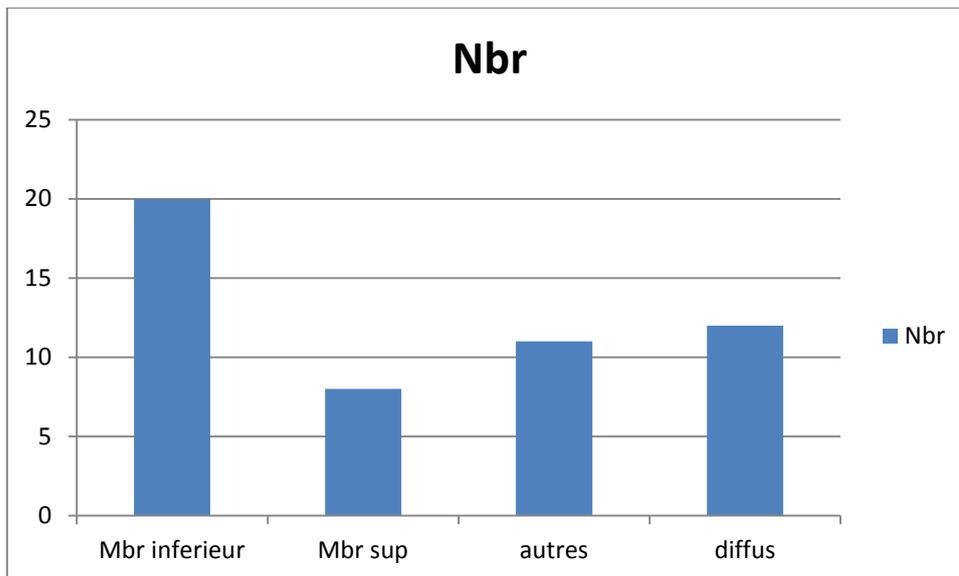
Type du syndrome hémorragique :

Type	Hgie cutanée	Hgie digestive	épistaxis	hématurie	Hgie cutanéomuqueuse	Hgie cérébro-méningée
Nbr	26	2	4	02	7	1



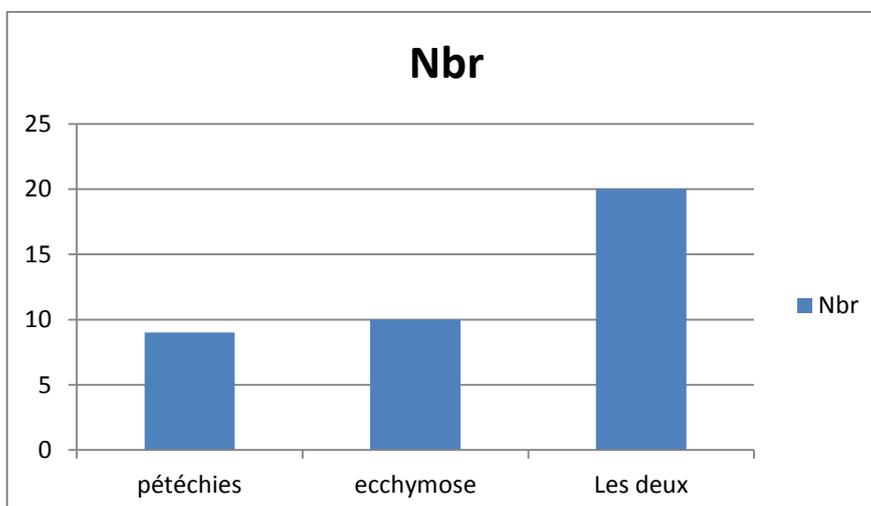
Selon la localisation :

Localisation	Mbr inferieur	Mbr sup	autres	diffus
Nbr	20	8	11	12



Selon le type :

Type	Pétéchies	ecchymose	Les deux
Nbr	9	10	20



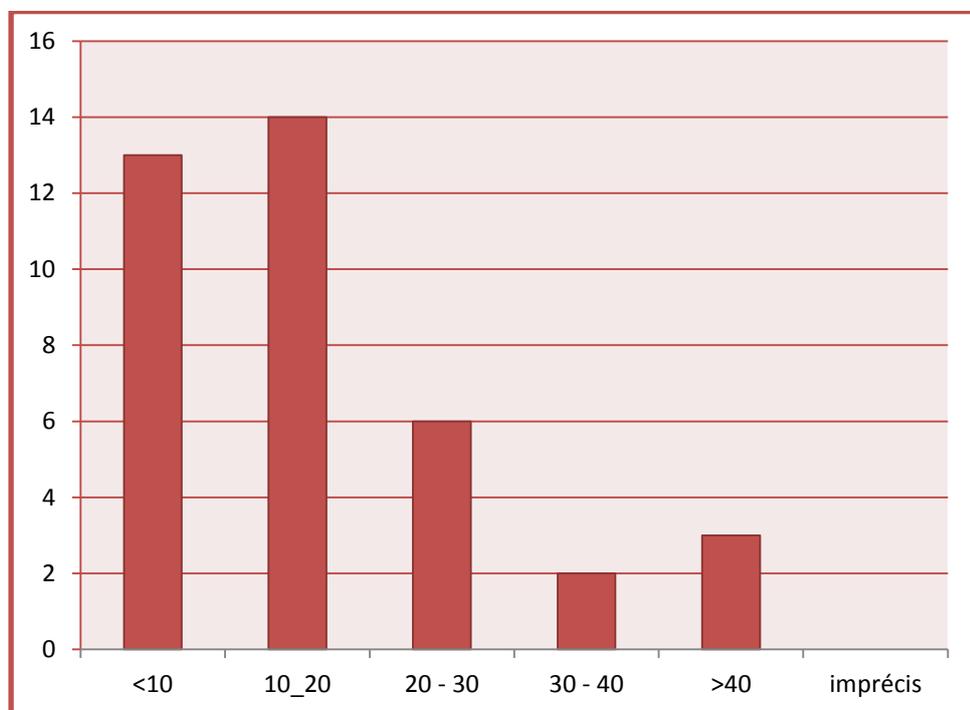
Sur le plan clinique, les hémorragies cutanées (61%) et les hémorragies muqueuses sont les plus souvent observées.

Tous les intermédiaires sont rencontrés entre les manifestations hémorragiques très discrètes et les tableaux comportant des hémorragies sévères : une hémorragie cérébro-méningée a été observée.

- Les examens para-cliniques :

1. Thrombopénie :

Plq (mille)	<10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	>40	imprécis
Nbr	13	14	6	2	3	0

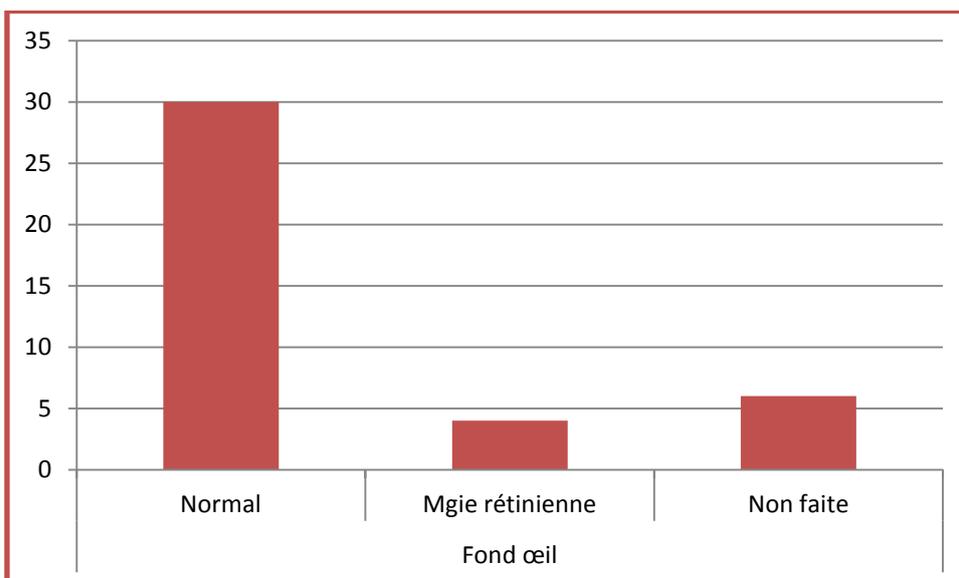


L'hémogramme a toujours montré une thrombopénie avec un taux initial de plaquettes compris entre 10/mm³ et 120000/mm³.

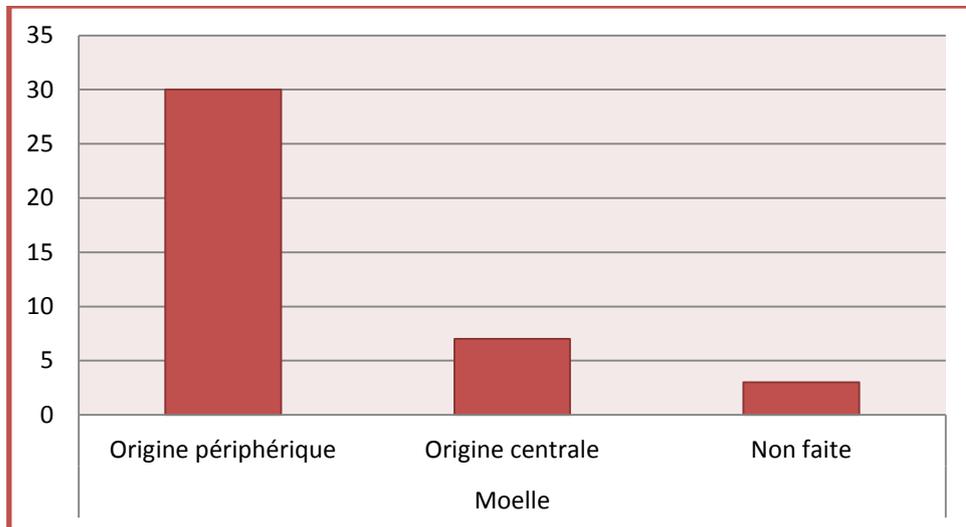
La thrombopénie initiale $\leq 10000/mm^3$ est la plus fréquemment retrouvée dans 35% des cas.

2. Myélogramme :

Moelle	Origine périphérique	30
	Origine centrale	7
	Non faite	3
Fond œil	Normal	30
	Hgie rétinienne	4
	Non faite	6
TDM	Hgie cérébro- méningée	01
	Normale	7



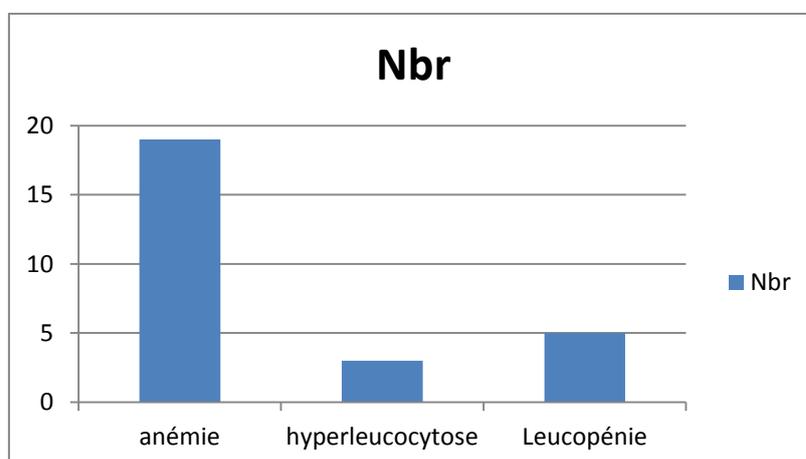
Il a été réalisé dans tous les cas, il a été normal dans presque la majorité des cas, il a montré 4 hémorragie rétinienne et non dans le reste des cas.



Le médullogramme a été fait dans 37 cas, la richesse de la moelle a été normale dans 30 cas (75%) et pauvre dans 7 cas (17,5%) et dans le reste non faite.

3. Autre anomalie de l'hémogramme :

	anémie	hyperleucocytose	Leucopénie
Nbr	19	03	05

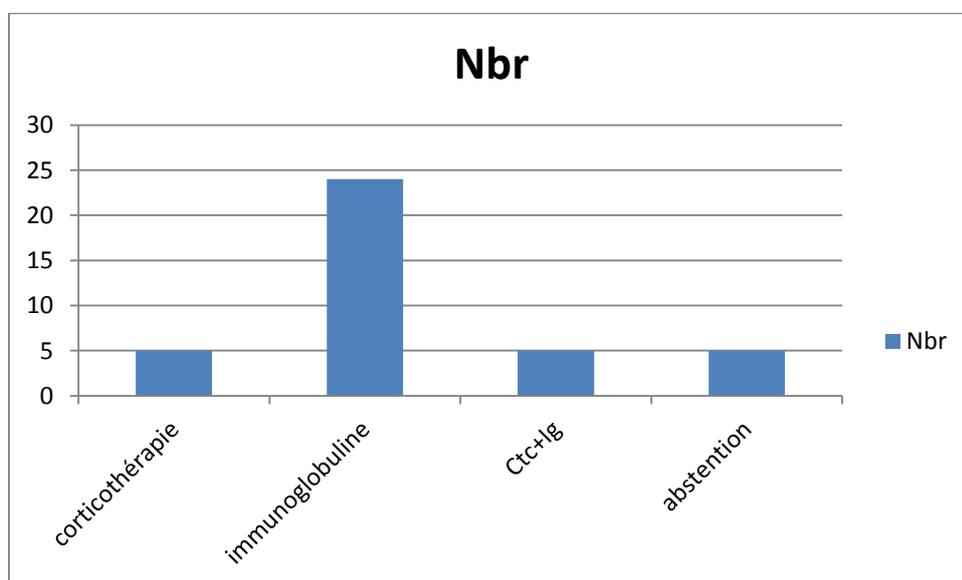


- 19 enfants (67%) ont présenté une anémie de type normo chrome normocytaire
- Une hyperleucocytose a été constatée chez 03 patient avec un taux maximal de 15,500/mm³.
- 5 patients ont présentés leucopénie

Conduite à tenir :

Traitement :

	corticothérapie	immunoglobuline	Ctc+Ig	abstention
Nbr	05	24	05	05



- 05 patient ont été mis au repos sans traitement ; avec bonne évolution spontanée après quelques jours.
 - 01 patient est sorti après contre avis médical
- Les IG ont été utilisée d'emblée chez 22 patients.

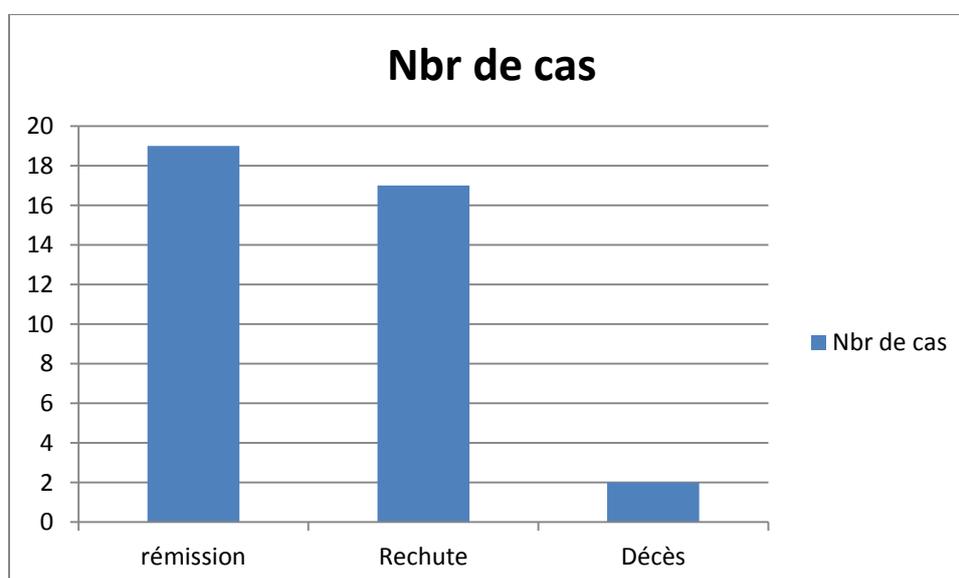
Les glucocorticoïdes utilisés sont essentiellement les dérivés de la cortisone dont la plus utilisée a été la prédnisone.

La corticothérapie a été utilisée chez 04 patients. La posologie de la corticothérapie la plus prescrite a été de 2 mg /kg/j durant 2-3 semaines suivi d'une réduction progressive.

L'association d' IG+CTC chez 05 patients ;la conduit est imprécise dans 05 cas

Evolution :

Evolution	rémission	Rechute	Décès
Nbr de cas	19	17	02



parmi les 40 cas de PTI étudiés on note une rémission dans 47% des cas ; 42% des cas ont eu un passage à la chronicité (splénectomie) et 0.5% de décès.

Discussion

A- Aspects épidémiologiques:

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

Dans notre série le PIT a représenté 1,07% d'hospitalisation

Dans la série de BIAZ [3], le PTI a représenté 1,2% des hospitalisations.

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

✓ AGE :

Dans notre série l'âge de prédilection a été de 2ans à 6 ans. Dans une étude faite dans les pays nordiques [5], l'âge médian des patients est de 4 ans, avec environ 80 % des cas qui ont été moins de 8 ans.

Une autre étude a été réalisée à CHANDIGARH [6], a montré que les patients ont un âge compris entre 2 ans et 13 ans avec un âge médian de 7 ans.

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

	Notre série	Belkheiri (8) 67cas	Biaz (3) 18cas	Lahlou(9) 15cas	Boutayeb(10) 32cas	Belbachir(4) 100cas	Walfi(11) 37cas	Fatouh(12) 99cas
Age de prédilection	1mois- 6ans	2-8ans	13mois-13ans	NP	3-5ans	2-8ans	3-8ans	2-4ans

NP : non précisé

Répartition des cas de PTI selon l'âge

✓ SEXE :

Une étude faite en DENMARK[5], a montré un sex-ratio de 1,73, résultat

qui n'est pas similaire à celui de notre étude dont les garçons présentent 57,5% des patients avec un sex-ratio de 0,78 .

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

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

Répartition du PTI selon le sexe dans les séries marocaines

✓ **VARIATION SAISONNIERE :**

Dans notre série 57,5 % des cas ont été notés durant la deuxième moitié de

l'année avec 17,5 % au cours du printemps.

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

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

B- ASPECT CLINIQUE :

I. Diagnostic positif :

1- Diagnostic clinique:

➤ **Etude anamnestique :**

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

- Antécédents infectieux:

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

Dans notre série 21 patients (80 %) ont présentés des épisodes infectieux avant l'apparition des premiers signes du PTI ; dont 20 patients ont présentés une infection ORL et un patient a présenté une infection urinaire.

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

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

*Dans une autre étude du PTI réalisée dans la ville D'ANTANANARIVO [21], la notion du syndrome infectieux récent a été retrouvée dans la moitié des cas. Dans les séries marocaines, la fréquence des antécédents **infectieux varie** d'une étude à l'autre.*

Dans la série de LAHLOU [9] ,7 % des enfants ont présenté des oreillons 15 jours avant le début du PTI. Dans la série de BUTAYEB [10], 75% des cas ont présenté des antécédents infectieux. Dans la série de BELBACHIR [4], 79 % des enfants ont présenté des épisodes infectieux dans leurs antécédents. Pour la

série BELKHEIRI [8] 22% des cas ont présenté des antécédents infectieux. Dans la série de WAFI[11] c'est 35 %, et dans la série de FATOUH [12]c'est 59 % des cas. Les antécédents infectieux sont fréquents dans la plupart des séries, contrairement a notre série dont les antécédents infectieux représentent seulement 18% des cas étudiés. Il est fort probable comme le soulignent PAUL et BIERLING [8] que malgré une enquête anamnesticque rigoureuses la fréquence de ces épisodes infectieux est sous estimée du fait que plusieurs d'entre eux passent inaperçus.

Antécédents de vaccination:

La survenue de PTI dans les suites d'une injection vaccinale a été décrite dans la plupart des séries. Différents vaccins sont incriminés (grippe, oreillons, rougeole, vaccins combinés..), sans que l'on sache si l'injection joue te rôle de facteur déclenchant, ou qu'il s'agit d'une coïncidence [22].

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

Dans la série de BERNWRD [5] 6,9 % des cas ont été vaccinés dans les semaines précédant l'apparition du syndrome hémorragique. Selon Miller et AL [23], il semble exister une relation entre le vaccin ROR et la survenue d'un purpura thrombopénique idiopathique, comme l'ont montré des études de liaison entre l'admission à l'hôpital et la vaccination. Le risque absolu au cours des 6 semaines suivant la vaccination est de 1/22.300 doses dont 2 /3 des cas survenant dans les semaines suivant la vaccination. En

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

Signe clinique :

Le PTI est le plus souvent révélé par un syndrome hémorragique dont les caractéristiques sont communes à toutes les pathologies entraînant une anomalie de l'hémostase primaire: Ce dernier peut être limitée à un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique plan, ne s 'effaçant pas à la vitro pression, prédominant aux membres inférieurs (voir image n 0 1), ou associé à des hématomes de petite taille, souvent alors dus à des traumatismes passés inaperçus et donc localisés au membres et aux zones de pressions (ceinture par exempte). Il peut aussi être plus sévère et alors caractérisé par des hématomes spontanés extensifs disséminés sur tout le corps, de bulles hémorragiques dans la bouche, des saignements muqueux à type d'épistaxis (particulièrement évocatrice lors qu 'elles sont bilatérales) des méno-métrorragies. Les hémorragies viscérales graves sont plus rares et presque toujours précédées par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. L'existence de telles hémorragies doit du fait de leur caractère inhabituel toujours faire rechercher une lésion sous-jacente qui aurait pu en favoriser la survenue, d'autant plus qu'elles sont isolées ou surviennent chez un malade dont la thrombopénie n'est pas extrême [24]

Dans notre série, on note une prédominance des hémorragies cutanées (62 %) ainsi que dans d'autres études marocaines,

Dans la série de B ERWARD [5],59,1 % des patients ont présenté une hémorragie cutanée isolée et 40,9% ont la présenté associée à une hémorragie muqueuse.

Dans la série de CHOULOT[25] 95% Des cas ont présenté des hémorragies cutanées.

2- diagnostic biologique:

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

FNS :

- ***Les plaquettes :***

La numération montre une thrombopénie d'importance très variable, souvent franche, moins de 30.000 plaquettes /mm³. Habituellement, le taux des plaquettes est en rapport étroit avec le risque hémorragique [15], en l'absence de signes hémorragiques, ou lorsque ceux-ci sont discrets alors que

*La thrombopénie est sévère, il faut d'abord confirmer la réalité de la thrombopénie en vérifiant l'absence d'agglutination des plaquettes *in vitro* entraînant une erreur de compte par l'appareil automatique, secondaire à la présence d'EDTA(anticoagulant utilisé dans les tubes de prélèvement).*

Dans notre série 76 % des malades ont un taux initial des plaquettes moins de 40.000 /mm³, dans la série de LEVERGER [27] 46% des enfants ont un taux initial des plaquettes moins de 40.000 /mm³. Dans les autres séries

marocaines plus de 50% des malades ont un taux initial des plaquettes moins de 40.000/mm³

- **Le taux d'hémoglobine :**

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

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

Dans notre série, l'anémie a été retrouvée dans 40% des cas. Dans la série de CHOULOT[25] on ne note pas d'anémie, dans les autres séries marocaines fréquence de l'anémie a varié entre 22 % et 81 %.

- **LEUCOCYTES :**

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

Dans notre série, 03cas (7,5%) ont présenté une hyperleucocytose, dont 2 avaient des signes cliniques évocateurs d'une infection (toux, rhinite-). Dans les autres séries marocaines le taux des hyperleucocytoses a été variable entre 19% et 37 %

✓ Etude de la moelle

De nombreux pédiatres proposent de ne faire le myélogramme que lors que le tableau n'est pas typique ou lorsque la thrombopénie est résistante au traitement par IGIIV avant de proposer une corticothérapie.

La moelle est recueillie par une ponction sternale qui peut être réalisée sans particulières, même en cas de thrombopénie profonde.

Une biopsie médullaire n'est réalisée que dans les cas exceptionnels où le myélogramme ne permet pas de conclure [24].

La société Américaine d'hématologie n'a émis aucun avis dans ce sens. Par contre la société d'hématologie Britannique recommande de faire un médullogramme s'il y l'absence de rémission après 2 à 3 semaines d'observation, ou si une corticothérapie est envisagée [26].

Dans notre série, le médullogramme a été pratiqué dans 37 cas (92,5%), le taux plaquettaire été normal dans 90% des cas et augmenté dans 09 % des cas .Dans le reste des cas (7%) les résultats n'ont pas été concluants. Dans la série CHOULOT[25], le myélogramme est moins souvent pratiqué depuis quelques années.

Dans la série 6e BELKHEIRI [8], la richesse en mégacaryocytes a été retrouvée dans 64 %, normale dans 47 % des cas, augmentée dans 53% des cas.

Dans la série de BIAZ[3], la moelle osseuse a été de densité normale ou riche dans 15 cas (83 %), et de densité inférieure à la normale dans 3 cas.

Dans la série de BOUTAYEB [10] la richesse en mégacaryocytes a été normale dans 3 cas (9%), et de richesse augmentée dans 66 % des cas.

Dans la série de BELBACHIR [4], sur les cas étudiés de la moelle osseuse,

2 cellularités sont légèrement inférieures à la normale, 96 sont normales ou riches.

*Dans la série de WALFI [11], la richesse en mégacaryocytes a été retrouvée dans 100% des cas. Avec une richesse normale dans 56 % et augmentée dans 44 % des cas. Dans la **série de FATOUH[2], tous les patients ont eu une ponction médullaire. La richesse de la moelle en mégacaryocytes a été constamment retrouvée avec quelques cas de moelle à cellularité normale.***

Traitement et évolution:

*—> **Attitude thérapeutique:***

L'administration d'un traitement qu' 'il s 'agisse de corticoïdes, ou d'immunoglobulines intraveineuses à la préférence des médecins en Europe et outre atlantique en raison de son effet immédiat, mais un travail des auteurs nordiques démontre son absence d'impact à long terme.

Compte tenu de leurs effets secondaires potentiels ,faut-il avoir recours à ces thérapeutiques d'emblé (sachant que c'est la numération plaquettaire que l'on traite et non pas la maladie elle -même), ou mieux vaut -il attendre pour l'appliquer un délai d'un mois au terme duquel 90% des enfants atteints de PTI aigu se trouvent hors risque hémorragique?

Des chercheurs penchent pour cette dernière solution, mais reconnaît toutefois que la survenue d'une hémorragie menaçant n'est pour l'instant pas prévisible et qu'il est impossible de trancher en faveur de l'une ou l'autre de ces attitudes [28].

Les recommandations établies par des sociétés savantes en France ou à l'étranger plaident pour une

abstention Thérapeutique initiale chez tous les enfants qui ont, au moment de leur prise en charge, une thrombopénie non sévère c'est - à- dire à la fois sans syndrome hémorragique grave et sans thrombopénie profonde. Le seuil est établi selon les cas à 20 000 ou 30 000 plaquettes. Une abstention systématique est proposée par certaines équipes.

La tendance thérapeutique actuelle est donc l'utilisation de corticothérapies courtes (3 à 7 jours), en utilisant éventuellement de fortes Posologies (prednisone 2 a 4 mg/kg/j ou dexaméthasone 20mg/m²/j)[29].

Dans une étude marocaine incluant 22 patients la corticothérapie était administrée chez 19 d'entre eux et ceci concorde avec la conduite de notre étude ;

Dans notre série:

- 17 patients n'ont reçu aucun traitement.*
- 28 patients ont reçu de la corticothérapie*
- 4 patients ont reçu des immunoglobulines*
- 9 patients ont reçu une association de corticoïde et d'immunoglobuline*
- chez 8 patients la conduite était imprécise*

La corticothérapie constitue ainsi dans notre série, la seule option thérapeutique

—Hospitalisation:

Faut-il hospitaliser ou non les enfants atteints de PTI ?

La société américaine d'hématologie (SAH) recommande l'hospitalisation de l'enfant avec une hémorragie sévère ayant un risque vital quel que soit le taux des plaquettes ainsi que les enfants avec un taux de plaquette < 20.000 /mm³ et hémorragie muqueuse ou les enfants indisciplinés ou difficile à suivre.

Dans notre contexte, nous pensons qu'il vaut mieux garder l'enfant les 4 premiers jours du traitement, ne serait —ce que pour expliquer à l'enfant et à ses parents le PTI ; son évolution et les mesures préventives à prendre en cas de thrombopénie.

Dans notre série, les enfants ont été souvent hospitalisés à la phase initiale.

—> **Résultats du traitement:**

1- REMISSION COMPLETE :

La rémission obtenue est considérée comme complète si la numération plaquettaire s'est normalisée 150.000 /mm³ avec une disparition du syndrome hémorragique. Le PTI est dit définitivement guéri lorsque le taux des plaquettes est normal depuis 2ans sans aucun traitement.

—Le PTI néo- natal:

Un PTI peut s'observer chez le nouveau né de mère ayant des auto-anticorps anti-plaquettaires qui ont traversé le placenta. Un taux de plaquettes < 50.000 /mm³ a été observé chez 10 % de nouveau nés et un taux <20.000 / mm³ dans 4.2 %. l'incidence de hémorragie intracrânienne est de 1 %. Il faut faire une échographie transfontallaire à la recherche d'une hémorragie intracrânienne chez les enfants avec un taux de plaquettes <50. 000/mm³. S'il y a des signes d'hémorragie intracrânienne, il faut donner des corticoïdes et des IGIV (1g/kg/j pendant 02 jours) [30].

Dans notre série, nous avons noté 3 cas de PTI néo-natal dont l'un s'est manifesté par une hémorragie intracrânienne.

—*La mortalité du PTI:*

Le taux de mortalité du PTI chez l'enfant est de l'ordre de 1 à 2 %. Les

causes de décès sont de deux groupes:

> Les hémorragies graves surtout cérébro -meningées qui peuvent survenir a n 'importe quel moment de l'évolution de la maladie et lorsque de taux de plaquettes est inférieur à 20. 0001mm³.

> Les infections mortelles post splénectomie.

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

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

alors que dans la série de BELBACHIRI aucun décès n'a été rapporté [8], FATOUH [12] et WAFI [11].

CONCLUSION:

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

Le PTI est dans la majorité des cas lié à un désordre immunologique. La liaison anticorps anti-plaquette ou complexe immun provoque la destruction prématurée des plaquettes par le système macrophagique. Cette affection ne pose pas de vrai problème diagnostique chez l'enfant. Elle se définit comme un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux secondaire à une thrombopénie acquise ($< 150.000/mm^3$) sans atteinte des autres lignées avec un nombre de mégacaryocytes médullaires normal ou augmenté et ceci en absence de maladie sous jacente.

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

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

Notre travail concerne 40 observations du PTI qui ont été colligées en 4 ans. Un sex-ratio de 1,4

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

Sur le plan thérapeutique, La corticothérapie constitue la seule option thérapeutique. La posologie la plus prescrite est de 2 mg / kg /j durant 2 à 3 semaines suivie d'une réduction progressive,

Le résultat de la prise en charge thérapeutique a été marqué par 92% de rémission complète et 3 % de rechutes. Il n y'a eu 3 décès (5%) et une hémorragie cérébro- méningée.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1- ALEXANDER M., VAN DEN BOGAERT, P. FONDU
- Le pronostic et le traitement du purpura thrombocytopénique de l'enfant. - Arch. Franc. Péd, 1937, 3763, 329-345.
- 2- AZROUAL ABA SIDI
- Place de la splénectomie dans le P.T.I
Thèse n°276, Rabat, 1985
- 3- BIAZNadia
___-Les purpuras thrombopéniques de l'enfant
- - Thèse n° 100, Rabat, 1980
- 4- BELBACHIR Mohamed
- Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant
- Thèse n° 309, Rabat, 1984
- 5- BERN WARD A, JUKKA R, IRIS. H, ULP.T
Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: Epidemiology and predictors of chronic disease
Acta Paediatrica, 2005: 178-184
- 6- Dash S, Marwaha RK, Mohanty S
- Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura
- **volume 71 Issue 6 , 2004,page 505-507.**
- 7- Blton Maggs PHB
Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Arch Dis Child. 2000 ;83 ;220-222
- 8- BELKHEIRI Siham
- Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant.
- Thèse numéro286, Rabat 2002

- 9- LAHLOU Nadia - Purpura
thrombotique idiopathie à propos de 48 cas
- thèse n° 37 , Casablanca, 1983
- 10-BOUTAYEB SAMIRA
- Mise au point sur le traitement du PTI de l'enfant
Thèse n° 469, Rabat, 1984
- 11WALFI A
P.T.I(à propos de 37 cas) - Thèse n° 109, 1994 , Casablanca
- 12- FATOUH Khalid
- Le purpura thrombopénique idiopathique
- Thèse n°209, Rabat ,1994
- 13-NugentDJ
- Childhood immune thrombocytopenic purpura
- Blood Rev 2002 Mars, 16 (1) : 27-9
- 14- Watts RG
- Idiopathic thrombocytopenic purpura :: a 10 year natural
history study at the
childrens hospital of Alabama
- Clin Pediatr (Phila) , 2004 oct : 43 (8) : 691 702
- 15-MOTGERMONT P. ET DAO O -P.T.I.
- Encycl. Med. Chir.(Paris) C.P. Hematologie -infections,
2395, 4-5-12
- 16- Hsiao C-C. Epstein -Barr
- Virus immune thrombocytopenic purpura in childhood: a
retrospective study
- Child Health. 2000.36.445-448
- 17- Wright JF, Blanchette VS Wang H, Arya N, Petric M,
Semple JW
Characterization of platelet -reactive antibodies in children
with varicella
associated -acute immune thrombocytopenic purpura (ITP)
- BrJ Haematol .1996-95:145-152

- 18- Lanzkowsky P.
Manual of Pediatric Hematology and Oncology ,ed 3. London:
Academic Press :
2000:233-285
- 19- Montgomery RR, Scout JP
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
Ed. Nelson Textbook of Pediatrics, ed 17. Philadelphia : WB
Saunders;
2004:1670-1671
- 20- Idil Yenicesu.MD, Sevgi Yetgin.M,
- Virus Associated immune thrombocytopenic Purpura in
childhood
- Pediatric hematology and oncology, 100;433-437 2002
- 21- RASAMOELISA JM, TOVONE XG , ANDRIMADY
ECL
-Etude du purpura thrombopénique
idiopathique dans deux services pédiatriques
de la ville d'Antananarivo
- Arch . Inst. Pasteur Madagascar 1999 : 65-(2) :110-112
- 22- PLADYS P, BERGERON C, BETREM IUX P,
GOASGUEN J,FREMOND B, LE CALL E.
- Le P.T.I.A de l'enfant-(à propos de 100 observation)
Pédiatrie 1993,48,pp.1 81-188
- 23- MILLER et ALL
- Idiopathic thrombopenic purpura and MMR vaccine - Arch.
Dis. Child; 2001 ,vol 84, pp.227-229
- 24- Bernard Godeau,
Philippe. B
- Purpura thrombopénique autoimm. -Encycl Med
Chir,(Paris),Hematologie 13-020-c-1 0,1 997.
- 25- JJ Choulot. A Dos Santos . J Prevost J Saint Martin
- Purpura thrombopénique idiopathique chez 87 enfants :
évolution à long terme
- Arch. Pédiatr 1998 : 5 : 19-23
- 26- VICTOR BLANCHETTE and MANUEL CARCAO

- Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura children

- Seminars in hematology ,vol 37 (july) , 2000, 299-314

27- LEVERGER G., MONCEAU F., LANDMAN-PARKER J. et TABONE M.D

- Traitement du purpura thrombopénique idiopathie chronique de l'enfant

-- Journées parisiennes de pédiatrie 1997, 213-219

- Flammarion médecin -sciences

28- De Alarcon PA

- Immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (I.T.P) in childhood: what are they and who should be treated?

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

29-LEBLANC

. purpura thrombopénique aigu de l'enfant : Pièges de diagnostics et principes thérapeutiques

- Journées Parisiennes de pédiatrie 2004. pages :59-69

30- MARACCIO M.J

- Laparoscopic splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura

- Seminars in Hematology , 2000, 37-267-274

RESUME :

Le PTI est le trouble hématologique le plus fréquent de l'enfant. C'est aussi la première cause des thrombines et du syndrome hémorragique de l'enfant. Le taux des plaquettes est très diminué, associé à un taux normal ou augmenté des mégacaryocytes médullaires, en l'absence de pathologie auto-immune sous jacente. La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et varie considérablement.

L'objectif notre travail a été de générer des données sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PTI dans le service de pédiatrie à EHS Tlemcen. Ainsi 40 observations ont été colligées en 4 ans. Le sex-ratio a été égal à 1 (20 filles pour 20 garçons,). En fonction de la répartition saisonnière, le recrutement a été élevé au cours de la deuxième moitié de l'année. Sur le plan clinique, le purpura a été le principal symptôme observé, Les hémorragies cutanées ont été notées dans 68% des cas. Il y a eu un cas hémorragie cérébro-méningée.

Sur le plan biologique, le taux des plaquettes a été inférieur à $10.000/mm^3$ dans 35% des cas. 40% des cas étudiés ont eu une hémoglobine basse.

Dans notre série 70% des cas ont eu un médullogramme.

Sur le plan thérapeutique, 17 cas n'ont reçu aucun traitement. 28 cas (43 %) ont été mis sous corticothérapie, soit d'emblée ou après une surveillance clinique et biologique. Ce traitement a donné 61 rémissions complétés (92%), et 2 échecs (3%). La splénectomie a été pratiquée chez 2 patients.

*Les résultats de cette prise en charge thérapeutique ont été:
92 % de rémission complète, 3 % de rechute et 5% de décès.*