

Le purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant diagnostic et prise en charge

Maaloul .I, Aloulou.H, Chabchoub.I, Chabchoub.I, Mena.H, Sfaihi.L,
Ben Ameer.S, Kamoun.T

⁽¹⁾ Service de pédiatrie. CHU Hédi Chaker Sfax TUNISIE

RÉSUMÉ

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes. Il représente la cause la plus fréquente des thrombopénies chez l'enfant, néanmoins, il reste un diagnostic d'élimination et nécessite d'éliminer les autres causes de thrombopénie [1]. Il s'agit d'une maladie bénigne qui évolue vers la guérison dans 80 % des cas. La prise en charge à la phase aiguë est relativement consensuelle ; elle repose principalement soit sur l'abstention thérapeutique, soit d'une administration de veinoglobulines ou la corticothérapie. La prise en charge du purpura thrombopénique chronique dépend de la sévérité du syndrome hémorragique et l'impact sur la qualité de vie de l'enfant, elle va de l'abstention thérapeutique « Watch and Wait strategy », à l'instauration d'un traitement de deuxième ligne. Il existe une large éventail de traitement de 2^{ème} ligne qui comprend les immunosuppresseurs et les agonistes du récepteur de la thrombopoétine « Eltrombopag » qui a eu l'AMM chez l'enfant depuis 2016 et qui a prouvé son efficacité dans les PTI de l'adulte et de l'enfant.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disorder characterized by a peripheral destruction of platelets. It represents the most common cause of thrombocytopenia in children. However, it is a diagnosis of exclusion ; others causes of thrombocytopenia need to be ruled out. ITP is a benign disorder which evolves towards healing in 80% of the cases. Management of newly diagnosed ITP is relatively consensual ; it may be based on therapeutic abstention or first-line treatment with intravenous immunoglobulins or corticosteroids. Chronic ITP management is less consensual and depends on the severity of hemorrhagic symptoms and its consequences on quality of life of the child. It includes watch and wait strategy, intravenous immunoglobulin, corticosteroids, splenectomy and second-line treatment as immunosuppressants and thrombopoietin receptor agonist « Eltrombopag » which was licensed for children since 2016 and was successful in adult but also in pediatric ITP.

INTRODUCTION

Le PTI constitue la cause la plus fréquente des thrombopénies de l'enfant ; toutefois, il reste un diagnostic d'élimination, après avoir éliminé les diagnostics différentiels (les maladies infectieuses, les causes centrales (hémopathie maligne, envahissement médullaire, aplasie) , les maladies auto-immunes et les déficits immunitaires [2]. La prise en charge du PTI aigu est relativement consensuelle ; celle du PTI chronique est encore moins consensuelle, mais elle a connu plusieurs progrès durant la dernière décennie avec l'avènement des agonistes des récepteurs de la thrombopoétine qui ont prouvé leur efficacité dans le traitement du PTI chronique de l'adulte et de l'enfant [2].

EPIDÉMIOLOGIE

Le PTI est un désordre auto-immun rare ; qui survient chez 3 à 5 enfants par 100 000 enfant /an [2]. En France, son incidence a été estimée à $2,83 \times 10^{-5}$ enfants de moins de 18 ans selon une étude publiée

en 2014 [3]. A l'âge préscolaire, il y a une prédominance masculine, mais à l'âge scolaire et à l'adolescence, il n'y a pas de différence entre les deux sexes [2]. Il existe un pic de fréquence entre 1 et 5 ans et une recrudescence en hiver [3].

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du PTI est complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'un défaut de production médullaire. Une prédisposition génétique a été impliquée [4]. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement du PTI. En effet, chez l'enfant, une virose précède fréquemment la survenue de la maladie. Il existe une association entre PTI et diverses infections virales, notamment hépatite C, HIV, EBV et CMV [5]

Des phénomènes de mimétisme moléculaire ont été évoqués. Des études ont montré que l'infection par *Helicobacter pylori* peut être associée au PTI, l'éradication de la bactérie pouvant occasionnellement

entraîner une guérison de la thrombopénie [6,7]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette association. Des anticorps dirigés contre une protéine CagA, exprimée par certaines souches d'*H. pylori*, pourraient reconnaître des déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines plaquettaires. [8]

Les auto-anticorps fixés sur les plaquettes au niveau des glycoprotéine membranaire (essentiellement la GPIIb/IIIa) vont favoriser leur phagocytose au niveau des macrophages spléniques, hépatiques et médullaires [4].

La destruction périphérique des plaquettes s'associe à un défaut de production médullaire qui pourrait être lié à la présence d'autoanticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoétine (TPO) qui inhibent ainsi la mégacaryopoïèse. Ces constatations ont conduit à l'utilisation des agonistes des récepteurs de la TPO [4].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du PTI reste un diagnostic d'élimination bien qu'il constitue la cause la plus fréquente des thrombopénies chez l'enfant. Un examen clinique minutieux et l'analyse attentive de l'hémogramme et du frottis sanguin permettent d'évoquer le diagnostic et exclure à priori certains diagnostics différentiels tels que un SHU, une hémopathie maligne ou une aplasie médullaire [1].

À l'interrogatoire, on peut retrouver une vaccination ou une infection virale récente. Sur le plan clinique, la survenue du syndrome hémorragique est brutale ; il s'agit d'un syndrome hémorragique cutané (Ecchymoses, purpura pétéchial) ou cutanéomuqueux (associé à une épistaxis et/ou une gingivorragie). Il n'existe pas d'autres anomalies à l'examen clinique, notamment, pas de fièvre, ni altération de l'état général ni syndrome tumoral.

Il n'existe pas d'examen complémentaire permettant d'affirmer le diagnostic, un test de coombs plaquettaire est négatif dans 1/3 des cas [2].

Afin d'éliminer rapidement certains diagnostics différentiels, la société française d'immuno-hématologie pédiatrique (SHIP) a recommandé de demander certains examens complémentaires comportant [1]:

- Une numération formule sanguine (NFS) et réticulocytes avec frottis sanguin
- Groupe sanguin rhésus
- Bilan d'hémostase, dosage du facteur Von Willebrand (VWF ag) et du cofacteur à la ristocétine du VWF Ag
- Fonction rénale à la recherche d'une insuffisance rénale évocatrice de SHU
- Facteurs anti-nucléaires chez les enfants de plus de 8ans
- La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique en absence d'atypie clinique et/ou biologique. Il sera réalisé éventuellement avant l'instauration d'une corticothérapie. Cependant, la société américaine d'hématologie (ASH), ne recommande pas la réalisation d'un myélogramme avant la corticothérapie si le tableau clinico- biologique est typique [9].

Evaluation du risque hémorragique

L'évaluation du risque hémorragique représente un temps clé de l'examen clinique ; en effet, la sévérité des symptômes hémorragiques et la présence des signes de gravité conditionneront la conduite thérapeutique urgente.

Elle se base en premier lieu sur l'évaluation du score de Buchanan [10], qui cote le syndrome hémorragique de 0 à 5 en fonction de l'étendue et des organes concernés par l'hémorragie.

La complication la plus redoutée est l'hémorragie intracérébrale qui est relativement rare (0,6 à 1,3% des cas) mais qui peut engager le pronostic vital ou donner des séquelles graves [11,12]. Elle sera suspectée en cas de présence de signes neurologiques plus particulièrement une céphalée qui doit inciter le médecin à demander un scanner cérébral en urgence.

L'évaluation du risque hémorragique doit être complétée par la pratique d'un fond d'œil si le taux de plaquettes est inférieur à 20000/mm³ et par une bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie microscopique.

Tableau 1 : Score de Buchanan chez l'enfant [10]

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Pas de saignement	Pas de signes
1	moyen	Peau ≤100 pétéchies ou ≤5 ecchymoses (≤3 cm de diamètre). Muqueuses normales
2	modéré	Peau ≥100 pétéchies ou ≥5 ecchymoses . muqueuses
3	De moyen à sévère	Saignement des muqueuses (gingivorragies, bulles hémorragiques, épistaxis , hématurie, métrorragies)
4	sévère	Saignement des muqueuses sollicitant un geste ou suspicion d'une hémorragie interne
5	Qui met en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

Prise en charge thérapeutique du PTI aigu

La prise en charge du PTI aigu est relativement consensuelle ; en effet, le groupe d'étude de la SHIP recommande une intervention thérapeutique (immunoglobulines ou corticothérapie orale à fortes doses) si le score Buchanan est supérieur ou égal à 3 c'est-à-dire une atteinte hémorragique des muqueuses et/ou un taux de plaquettes strictement inférieur à 10000/mm³.

Cependant, l'ASH recommandent une abstention thérapeutique si le score de Buchanan est inférieur à 3 (syndrome hémorragique cutané) quel que soit le taux de plaquettes [9].

Les modalités du traitement sont les suivants [13] :

- Immunoglobulines polyvalentes : 0,8 à 1 g/kg en perfusion lente (sur 6 à 12 heures) avec un contrôle clinique et biologique (NFS) à J3 et J5.
- Ou une corticothérapie orale à fortes doses courte (prednisone ou prednisolone) : 4mg/kg/j en une à deux prises (max 100mg/j) pendant 4 jours avec un contrôle de la numération à J 3 et J5.

- En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital, il est recommandé d'associer les transfusions de plaquettes, les immunoglobulines et la corticothérapie [14].

La réalisation des vaccins est classiquement déconseillée tant que la maladie est évolutive, la vaccination ne sera réalisée qu'un an après la guérison, étant donné que le vaccin peut réactiver la maladie. De même, les injections intra-musculaires sont contre-indiquées, seuls les injections sous cutanées sont permises associées à une bonne compression locale [1].

Sur le plan évolutif, il existe 3 modalités évolutives du PTI aigu [2] :

- Guérison en moins de 3 mois
- PTI persistant : entre 3 mois et 12 mois
- PTI chronique : durée d'évolution supérieur à 12 mois

Prise en charge du PTI persistant et chronique

L'enjeu principal devant un PTI persistant et chronique est d'éliminer les autres causes de thrombopénies (les thrombopénies congénitales, l'aplasie médullaire, les maladies auto-immunes, la thrombopathie de Bernard et Soulier et les déficits immunitaires). Une thrombopénie secondaire est à suspecter chaque fois où il y'a une mauvaise réponse aux perfusions d'immunoglobulines ou à la corticothérapie ou lorsqu'il y' a d'autres signes extra-hématologiques associés : eczéma, dysmorphie faciale, infections, à répétition, arthralgies, photosensibilité etc).

Un bilan diagnostique est recommandé afin d'éliminer les étiologies sus -citées [1], qui comporte :

- NFS chez les parents et la fratrie
- Frottis plaquettaire (microplaquettes, plaquettes géantes) avec détermination du volume plaquettaire moyen.
- bilan auto-immun
- Bilan immunitaire
- Myélogramme
- Test d'agrégation plaquettaire (Thrombopathie associée)
- Dosage du facteur Von Willebrand et du co-facteur à la ristocétine du facteur Von Willebrand (maladie de Willebrand type IIb).

La prise en charge est encore moins consensuelle ; la SHIP recommande une abstention thérapeutique pour les PTI chronique sans altération de la qualité de vie avec un taux de plaquettes constamment supérieur à 30000/mm³ [1]. Un traitement ponctuel (par pulse) d'immunoglobulines ou de corticoïdes peut être envisagé en cas de récurrence du syndrome hémorragique ou avant une intervention chirurgicale.

En cas de PTI chronique sévère (altération de la qualité de vie, syndromes hémorragiques sévères et/ou fréquents, numération plaquettaire < 30000/mm³), un traitement de deuxième ligne est justifié [1,15], il existe une large éventail de traitement de

2^{ème} ligne comportant les immunosuppresseurs, les antipaludéens de synthèse, l'anticorps monoclonal anti CD20 (Rituximab®), la splénectomie et enfin les agonistes des récepteurs de la thrombopoétine (Eltrombopag®).

Les immunosuppresseurs : azathioprine, mycophénolatemofétil, ciclosporine

Il existe peu d'études sur l'efficacité de ces traitements dans le PTI chronique de l'enfant.

Dans l'étude menée par le centre de référence maladies rares national français CEREVANCE « cytopénies autoimmunes de l'enfant », le taux de réponse à l'azathioprine (Imurel®) était de l'ordre de 75% [1]. De même pour le mycophénolatemofétil, il existe très peu de données et le taux de réponse est variable [16]. Pour la ciclosporine, ce médicament néphrotoxique a été essayé dans le PTI chronique, ainsi, une étude menée en 2016, a montré un taux de réponse de l'ordre de 57% [17].

L'ASH ne recommande pas l'utilisation des immunosuppresseurs pour le traitement du PTI chronique de l'enfant [9]

L'anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab®

Il s'agit d'un traitement très onéreux, qui a prouvé son efficacité chez l'adulte, tandis que chez l'enfant, le taux de réponse à 5 ans était de 26% [18]. Avant d'instaurer ce médicament, il faut éliminer un déficit immunitaire commun variable et vacciner l'enfant contre le pneumocoque et le méningocoque. Ce médicament peut être utilisé avant d'envisager une splénectomie.

Les anti-paludéens : hydroxychloroquine

Cette molécule peut être utile notamment chez les enfants ayant des facteurs anti-nucléaires. Un délai minimum de 3 à 4 mois est exigé avant de conclure à un échec thérapeutique.

Les agonistes des récepteurs de la thrombopoétine : Eltrombopag®

Cette molécule stimule le récepteur de la thrombopoétine, elle a eu l'AMM chez l'enfant en 2016, dans l'indication du PTI chronique réfractaire chez l'enfant de plus de 1 an. Sa posologie varie entre 25 et 75 mg/j par voie orale. Des études pédiatriques sont en cours et montrent une efficacité contre placebo avec un taux de réponse aux alentours de 70% [19], de même, une méta-analyse récente a prouvé l'efficacité et l'innocuité de ce traitement dans les PTI chronique de l'enfant avec une réponse durable dans 70% des cas [20].

La splénectomie

La splénectomie ne doit être considérée que dans le PTI chronique en cas d'échec d'un traitement de 2^{ème} ligne. De même, elle ne doit pas être réalisée avant l'âge de 5 ans [15]

CONCLUSION

Le PTI est la cause la plus fréquente des thrombopénies de l'enfant. Le diagnostic positif repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La prise en charge du PTI aigu est bien codifiée, elle repose soit sur l'abstention thérapeutique soit sur la perfusion d'immunoglobulines ou la corticothérapie orale. La prise en charge du PTI chronique dépend de la sévérité des signes hémorragiques et de l'impact sur la qualité de vie. Les agonistes des récepteurs de la thrombopoétine constituent une nouvelle classe médicamenteuse avec des résultats prometteurs chez l'enfant.

Pas de conflit d'intérêt

REFERENCES

- [1] Boutroux H, Leblanc T, Courcoux MF, Pasquet M, Aladjidi N, Leverger G. le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2018 ;31 :79-85
- [2] Kuhne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017. PMID: 27699328 Review
- [3] Oulis G, Palmaro A, Montasturc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014 ;124(22):3308-15.
- [4] Audia S, Lorcerie B, Bodeau B, Bonnotte B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *La revue de médecine interne* 2011 ; 32 : 350-357
- [5] Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:557-73.
- [6] Amrani K, Kouhen N, Lamchachtli L, Berrady R, Rabhi S, Bono W. Helicobacter Pylori et purpura thrombopénique (PTI) : étude prospective sur la prévalence de l'infection et l'effet de l'éradication sur l'évolution du PTI. *La revue de médecine interne* 2010 ;31, suppl3, S4009
- [7] Michel M, Khellaf M, Lee K, Desforges L, Scaeffler A, Godeau B, Bierling P. Purpura thrombopénique auto-immun et infection à Helicobacter Pylori. *La revue de médecine interne* 2000 ; 21, suppl 4 : 523I
- [8] Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91-6.
- [9] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011 ; 117 (16) : 4190-207
- [10] Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002 ;141(5) :683-8.
- [11] Sevrez C, Thouvenin S, Choppard F, Fouyssac F, Baleydié F, Chambost H, et al. Hémorragie intra-cranienne compliquant un purpura thrombopénique immunologique aigu de l'enfant : une étude rétrospective nationale. *Rev Oncol Hematol Pediatr* 2014 ;2(3) :113-25
- [12] Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenia : study of 40 cases. *Blood* 2009, 114 (23) :4777-83
- [13] Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Hangai M, Matsui H, Fuschimi K et al. Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2018 ; 107 : 75-82
- [14] Parodi E, Giordano P, Rivetti E, Giraud MT, Ansaldi G, Davitto M and al. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms
- [15] Protocole national de diagnostic et de soins. Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte. Mai 2017
- [16] Miano M, Rmenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and EVANS syndrome. A retrospective data review from the Italian association of pediatric hematology/oncology. *Br J Haematol* 2016 ;175(3) :490-5
- [17] Liu APY, Cheuk DKL, Lee AHY, Lee PPW, Chiang AKS, Ha SY et al. Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. *Ann Hematol* 2016 ;95 (11) :1881-6
- [18] Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia : a systematic review. *Zimmer J, editor. Plos one* 2012 ; 7 (5) :e 36698
- [19] Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS et al. Eltrombopag for treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia : a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015 ;2 (8) : e315-25.
- [20] Kolanis Vasileiou E, Hatzipantelis E, Economou M, Tragiannidis A. Safety and Efficacy of Etlrombopag in Children and Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2021;19(1):83-92.