

## FACTEURS PREDICTIFS DE PASSAGE A LA CHRONICITE DU PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE

Sonia Mazigh Mrad, Monia Ouederni, Olfa Bouyahia, Lamia Gharsallah, Samir Boukthir, Azza Samoud Gharbi

Service de Médecine Infantile C – Hôpital d'Enfants de Tunis -Jebbari Bab Saadoun- Tunis

S. Mazigh Mrad, M. Ouederni, O. Bouyahia, L. Gharsallah, S. Boukthir, A. Samoud Gharbi

FACTEURS PREDICTIFS DE PASSAGE A LA CHRONICITE DU PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°01) : 72 - 75

S. Mazigh Mrad, M. Ouederni, O. Bouyahia, L. Gharsallah, S. Boukthir, A. Samoud Gharbi

THROMBOCYTOPENIC IDIOPATHIC PURPURA: PREDICTIVE FACTORS FOR CHRONIC DISEASE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°01) : 72 - 75

### RÉSUMÉ

**But :** Déterminer les facteurs prédictifs de passage à la chronicité du purpura thrombopénique idiopathique (PTI), nous avons réalisé une étude comparative entre les enfants atteints d'un PTI aigu et ceux atteints d'un PTI récidivant ou chronique.

**Méthodes :** Etude rétrospective s'étendant sur 11 ans, portant sur les cas de PTI colligés au service de médecine infantile C Hôpital d'Enfants de Tunis. Les facteurs prédictifs de passage à la chronicité ont été recherchés au moyen de test de Fisher avec une signification si  $P < 0,05$ .

**Résultats :** 33 cas de PTI ont été colligés, dont trois avaient un début insidieux. Des antécédents hémorragiques ont été notés dans trois cas. Le purpura cutanéomuqueux diffus a été constant. Le taux moyen des plaquettes était de  $14151,5/mm^3$ . L'abstention thérapeutique était de règle dans cinq cas. Vingt enfants ont reçu une corticothérapie initiale. Neuf enfants ont reçu des immunoglobulines polyvalentes, associées aux corticoïdes chez six patients. L'évolution a permis de distinguer deux groupes : PTI aigu ( $n=23$ ), et PTI récidivant ( $n=4$ ) ou PTI chronique ( $n=6$ ). Les paramètres qui étaient trouvés comme facteurs prédictifs de passage à la chronicité étaient : les antécédents hémorragiques personnels, un début insidieux de l'affection et l'échec d'une abstention thérapeutique initiale.

**Conclusion :** le PTI aigu reste le plus fréquent. Les formes récidivantes et chroniques sont retrouvées dans un tiers des cas. La détermination des facteurs de risque de passage à la chronicité permet de poser un pronostic précoce afin d'adapter une meilleure prise en charge.

### SUMMARY

**The aim** of this study is to determine factors predicting development of chronic thrombocytopenic idiopathic purpura.

**Methods :** It was a retrospective study, regarding the cases of PTI diagnosed in "service de médecine infantile C Hôpital d'Enfants de Tunis" during 11 years. A comparison was done between two groups: the first including acute PTI and the second including chronic and recurrent PTI. Factors predicting development of chronic disease were searched by the Fisher test which was significant when  $p < 0,05$ .

**Results:** 33 cases of PTI were diagnosed. The ratio sex was 1.06. The mean age was five years and a half. The disease onset was insidious in three cases; all of them have had a chronic course. An haemorrhagic personnel background was present in three cases. Counselling cause was always petechies and ecchymoses. The mean platelets rate was  $14555,5/mm^3$ . Therapeutics abstinence was carried out in five cases. 20 infants received an initial corticotherapy. The immunoglobulins were prescribed in nine cases, with six associated to Corticotherapy. Three modes of outcome were discerned: acute PTI ( $n=23$ ), recurrent PTI ( $n=4$ ) and chronic PTI ( $n=6$ ). Factors predicting development of chronic disease were: haemorrhagic personnel background, an insidious disease onset and the failure of an initial therapeutic abstinence.

**Conclusion:** Acute PTI is the most common. The disease had a chronic or recurrent outcome in 1/3 of cases. The search after factors predicting chronic disease allows an early prognosis. Thus, a best management of the disease can be achieved.

### MOTS - CLÉS

Purpura thrombopénique idiopathique ; chronicité

### KEY - WORDS

chronic thrombocytopenic idiopathic purpura.

### العوامل التي تنذر ببلوغ فرقرية قلة الصفيحات الذاتية حد الإزماء

الباحثون : المزيغ. م. س - الورداني. م. م - بويجيا. و - غرس الله. ل. بوكثير. س - صمود الغربي. أ.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العوامل التي تنذر ببلوغ مرض القرفرية قلة الصفيحات الذاتية مرحلة الإزماء وذلك بالاعتماد على دراسة تمتد على هدى 11 سنة وتشتمل على 33 حالة. نستنتج أن فرقرية قلة الصفيحات الغامضة الحادة هي الأكثر تواجدا ولا تمثل الحالات المنتكسة أو المزمنة إلا الثلث وتحديد عوامل المرور إلى الإزماء تسمح بالتشخيص المبكر لكي تتحسن ظروف الإحاطة.

الكلمات الأساسية : فرقرية قلة الصفيحات الغامضة الإزماء.

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est la cause la plus fréquente des thrombopénies acquises de l'enfant [1]. L'incidence varie de 1 à 12 pour 100.000 enfants par an [2,3]. Les modalités thérapeutiques du PTI ont fait l'objet de plusieurs recommandations tendant à favoriser l'abstention dans certains cas, à indiquer les corticoïdes ou les immunoglobulines intraveineuses dans les formes graves. L'évolution naturelle du PTI est imprévisible, allant de la guérison spontanée précoce à la chronicité. Le PTI chronique est défini par la persistance de la thrombopénie pendant une durée de plus de 6 mois [4, 5]. Son incidence est de 1 pour 250.000 enfants par an. La forme chronique évolue par phases et peut rester asymptomatique ou évoluer vers une rémission spontanée après plusieurs années [6]. Notre étude a pour but de rechercher des facteurs prédictifs de passage à la chronicité d'un patient atteint de PTI.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant sur une période de 11 ans de janvier 1995 à décembre 2005 ; portant sur des dossiers de 33 enfants atteints de PTI, hospitalisés au service de médecine infantile C.

Le diagnostic de PTI a été retenu devant la présence d'un purpura pétéchial et/ou ecchymotique, une thrombopénie inférieure à 150000/mm<sup>3</sup>, la présence de mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté au myélogramme avec absence d'une étiologie évidente. Le critère de réponse au traitement était l'élévation du taux de plaquettes dépassant 50000/mm<sup>3</sup> avec un délai de réponse variable. L'échec du traitement a été retenu devant un taux de plaquettes qui reste inférieur à 50000/mm<sup>3</sup> au-delà de deux semaines.

Le PTI a été considéré comme aigu lorsque le taux de plaquettes est redevenu supérieur à 150000 en moins de 6 mois et s'y était maintenue (n=23). Il a été considéré comme chronique quand le taux de plaquettes était resté inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> pendant six mois ou plus (n=6). Le PTI a été considéré comme récidivant quand il y a eu au moins deux épisodes aigus séparés de rémissions de quelques mois (n=4). Le PTI récidivant a été considéré par certains auteurs comme PTI chronique caractérisé par des poussées aigües séparées par des épisodes de rémission [7] ; on a donc procédé à une comparaison entre le groupe à évolution aiguë (groupe1) d'une part et le groupe à évolution chronique ou récidivante (groupe2) d'autre part. Les facteurs étudiés étaient : le mode de début, les antécédents personnels hémorragiques à type de purpura ou de saignement antérieurs, l'existence d'un facteur déclenchant, l'âge, le sexe, la présence d'une hémorragie initiale, le taux initial des plaquettes, la prescription initiale des corticoïdes et leur échec (absence d'élévation du taux de plaquettes au bout d'une semaine), le recours aux immunoglobulines, l'abstention thérapeutique initiale et son échec.

Les données ont été versées sur le logiciel SPSS11. Une étude statistique a été réalisée à la recherche de facteurs de risque de passage à la chronicité. Pour la comparaison des variables qualitatives on a utilisé les tests du Khi-deux (Test exact de Fisher et Khi-deux de Pearson) avec un seuil de signification P inférieur à 0.05. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries

indépendantes (âge et taux de plaquettes) ont été effectuées au moyen du test t de Student pour séries indépendantes.

## RESULTATS

### Etude descriptive

Nous avons colligés 33 cas de PTI dont 16 filles et 17 garçons soit un sex. ratio de 1,06. La moyenne d'âge était de cinq ans et demi, allant de cinq mois à 13 ans ; 40% (13 /33) patients étaient âgés de plus de cinq ans. Un facteur déclenchant a été retrouvé chez 48% (16/33) des patients. Il s'agissait de rhinopharyngite dans 33,3%cas (11/33), de gastro-entérite dans 6%des cas (2/33) ou autres viroses dans 9% (2/33) des cas. Le début a été insidieux dans trois cas qui avaient tous évolué vers la chronicité. Des antécédents hémorragiques ont été notés dans trois cas dont deux avaient évolué vers la chronicité et l'un vers la récurrence. Les circonstances de découverte étaient un purpura pétéchial et/ou ecchymotique cutanéomuqueux diffus dans tous les cas. Une hémorragie extériorisée était associée dans 66% (20/33) des cas, faite d'épistaxis dans 33,3% cas (11/33), de gingivorragies dans 21,2% (7/33) des cas, de bulles endobuccales hémorragiques dans 15,1% (5/33) des cas, d'hématurie dans 21,2% (7/33) des cas, d'hémorragie digestive dans 9% des cas (3/33) et un cas de métrorragies (3%). Aucun cas d'hémorragie cérébro-méningée n'a été trouvé. Le fond d'œil était normal dans tous les cas.

La numération formule sanguine avait montré un taux moyen de plaquettes à 14151,5/mm<sup>3</sup>, allant de 1000 à 50000/mm<sup>3</sup> (écart type= 12237,54). Une anémie hypochrome microcytaire a été notée dans 16/33 cas.

Le test de coombs direct était négatif dans tous les cas. Les sérologies virales étaient négatives dans 9 cas /11. Un cas de CMV et un cas de rubéole récente ont été isolés.

La transfusion de plaquettes a été indiquée devant une hémorragie (n=6) ou bien un taux de plaquettes inférieur à 5000/mm<sup>3</sup> sans hémorragie (n=3). Cette transfusion a permis l'élévation du taux de plaquettes chez trois malades. L'abstention thérapeutique était de règle chez cinq patients dont trois ont évolué vers la chronicité et un vers la rechute. Cette abstention a été suivie par un échec chez deux patients et une augmentation du taux des plaquettes au-delà de 50000/mm<sup>3</sup> chez les trois autres en une moyenne de trois jours.

Vingt enfants ont reçu une corticothérapie initiale à la posologie de 2 mg/kg/j (n=17) et de 1 mg/kg/j, 3 mg/kg/j et 4 mg/kg/j respectivement dans les trois autres cas. La durée moyenne de la corticothérapie était de 4,1 semaines, allant de deux à huit semaines. Cette corticothérapie était isolée dans 14 cas avec un délai moyen de réponse de 5,7 jours. L'échec de la corticothérapie seule a été noté dans un cas.

Les immunoglobulines polyvalentes ont été indiquées, seuls, chez trois enfants, le délai moyen de réponse était de quatre jours avec des extrêmes de deux à six jours. Aucun cas d'échec n'a été rapporté. Une association de corticoïdes avec des immunoglobulines polyvalentes, a été prescrite chez six enfants. Elle a été suivie par un échec chez deux patients et par une réponse avec un délai moyen de 2,6 jours chez les quatre autres. La posologie des immunoglobulines était de 1 mg/kg/j

pendant deux jours chez six patients et de 400 mg/kg/j pendant cinq jours chez trois autres patients. Une injection d'anti D à la posologie de 75 mg/kg/j pendant cinq jours a été indiquée dans quatre cas en deuxième intention, dont trois avaient un PTI aigu et un avait un PTI chronique. Un patient a reçu de la colchicine pendant 46 jours en 4ème intention, la remontée des plaquettes au-delà de 50000/mm<sup>3</sup> a été obtenue en sept jours.

L'évolution s'est faite selon un mode aiguë dans 70% (23/33) des cas. Alors que, 12% (4/33) ont eu au moins une récurrence du PTI. Un passage à la chronicité a été noté dans 18% (6/33) des cas. Une splénectomie a été réalisée chez quatre patients atteints de PTI chronique, après un délai moyen d'évolution de 28,6 mois, allant de 6,5 mois à 5,5 ans. La réponse à la splénectomie était variable : deux enfants ont eu une remontée précoce des plaquettes avant 15 jours ; les deux autres ont eu une remontée tardive après deux mois. Deux cas de récurrences après splénectomie ont été notés après quelques années.

#### Etude analytique des facteurs prédictifs de passage à la chronicité :

La comparaison entre les groupes 1 et 2, résumée dans le tableau 1, ne montre pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge et le sexe. Ils sont donc comparables. Les paramètres étudiés sont des facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Aucun enfant du premier groupe n'avait des antécédents hémorragiques, alors que 3/10 (30%) parmi le deuxième groupe avaient des antécédents hémorragiques. P était égale à 0,037. Aucun patient parmi le premier groupe n'a eu un début insidieux de sa maladie, alors que 3/10 du deuxième groupe ont débuté selon un mode insidieux. P était évalué à 0,05. L'âge moyen des patients du groupe 1 était de 4,44±3,12 versus 7,5±4,06 années dans le deuxième groupe. P était calculé à 0,051. 12/23(52,1%) des patients du premier groupe étaient de sexe masculin, versus 5/10 (50%) dans le deuxième groupe. P a été évalué 0,262.

Un seul patient du premier groupe n'a reçu aucun traitement et il a guéri spontanément. Quatre patients parmi dix du deuxième groupe n'ont reçu aucun traitement ; l'échec de cette abstention initiale a été notée chez deux patients parmi quatre (50%). P était égale à 0,037. Les autres facteurs étudiés sont résumés dans le tableau 1.

#### DISCUSSION

L'évolution naturelle du PTI est imprévisible, allant de la guérison spontanée précoce à la chronicité. Dix huit pour cent de nos patients ont évolué selon un mode chronique ; ce pourcentage est proche de celui de la série de Zeller [2], alors qu'un taux plus élevé a été décrit dans d'autres séries arrivant à 26% [8]. Le PTI intermittent, forme intermédiaire, a représenté 10 à 20% des PTI chroniques dans la série de Leverger qui l'a considéré comme un PTI chronique [7] ; cette forme était beaucoup plus fréquente dans notre série, représentant 40% du groupe des PTI chroniques et récidivants.

Les facteurs prédictifs de passage à la chronicité étaient, dans notre série, les antécédents hémorragiques, le début insidieux et l'échec de l'abstention thérapeutique initiale. Seul le début insidieux a été étudié et retrouvé dans la littérature. La durée d'évolution de la symptomatologie plus que deux semaines avant le diagnostic de l'affection a été considéré dans plusieurs études comme un facteur prédictif de passage à la chronicité [2, 8, 9, 10]. La différence était significative entre les deux groupes concernant les antécédents hémorragiques personnels. Ainsi, les antécédents hémorragiques personnels ont représenté un facteur prédictif de passage à la chronicité.

Pour la plupart des auteurs, les enfants âgés de plus de 8 ans évoluent plus vers la chronicité [9, 11-13]. Dans notre étude la différence n'était pas significative entre les deux groupes étudiés, par ailleurs nous n'avons pas pu déterminer un âge seuil prédictif de cette évolution. Concernant le sexe, la plupart des études n'ont pas conclu à la prévalence d'un sexe par rapport à l'autre, du moins au jeune âge. Le passage à la

**Tableau 1 :** Répartition des malades en fonction de l'évolution et des facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

| Paramètres  | G1<br>n=23          | G2<br>n=10            | P     |
|---|---------------------|-----------------------|-------|
| Age (moyenne+/-écart type en an)                                    | 4,44 +/-3,12        | 7,5+/-4,06            | 0,051 |
| Sexe masculin   | 12(52,1%)           | 5(50%)                | 0,17  |
| Antécédents hémorragiques   | 0(0%)               | 3(30%)                | 0,022 |
| Début insidieux   | 0(0%)               | 3(30%)                | 0,022 |
| Facteur déclenchant   | 12(52,1%)           | 4(40%)                | 0,7   |
| La présence d'une hémorragie initiale                               | 8(34,7%)            | 4(40%)                | 1,00  |
| Taux initial des plaquettes (moyenne+/-écart type/mm <sup>3</sup> ) | 11434,78 +/-7970,54 | 20400,0000+/-17746,36 | 0,15  |
| La corticothérapie initiale   | 14(60,8%)           | 6(60%)                | 1,00  |
| L'échec de la corticothérapie                                       | 1(7%)               | 2(33%)                | 0,1   |
| Les immunoglobulines  | 4(17%)              | 2(20%)                | 1,00  |
| L'abstention initiale   | 1(4,3%)             | 4(40%)                | 1,00  |
| L'échec de l'abstention   | 0(0%)               | 2(50%)                | 0,037 |

chronicité était identique aussi bien chez les garçons que chez les filles [12, 13, 15, 16]. Mais une prédominance féminine a été décrite à l'adolescence [5]. Dans notre série, aucune prédominance n'a été trouvée.

Le taux initial des plaquettes n'était pas un facteur prédictif de passage à la chronicité dans la littérature [8], ainsi que dans notre série, bien que le taux moyen initial des plaquettes dans le groupe des PTI chroniques et récidivants était supérieur à celui dans le groupe des PTI aigus sans que cette différence soit significative. Dans la littérature il a été rapporté que la persistance d'une thrombopénie après 28 jours du diagnostic représente un facteur prédictif de passage à la chronicité [7]. Un taux de plaquettes inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> au bout de 28 jours d'évolution multiplie le risque de passage à la chronicité par trois, ce risque est multiplié par cinq si le taux de plaquettes était inférieur à 50000/mm<sup>3</sup> [17]. Ce facteur n'a pas été étudié dans notre série.

L'abstention initiale n'était pas un facteur de passage à la chronicité, mais l'échec de cette abstention a été trouvé comme facteur prédictif de passage à la chronicité dans notre série. La différence était significative entre les deux groupes. Ce paramètre n'a pas été étudié dans la littérature. Aucune corrélation entre le recours initial à la corticothérapie et le passage à la chronicité n'a été trouvée dans la littérature [2, 7,

8] ; ce qui est concordant avec nos résultats. Par ailleurs dans notre série l'échec initial de la corticothérapie n'a pas permis de prédire un passage à la chronicité. La plupart des études n'ont pas conclu à un rôle bénéfique des immunoglobulines polyvalentes dans la prévention du passage du PTI à la chronicité [18], mis à part Rosthoj [10] qui a trouvé une diminution de ce risque après utilisation d'immunoglobulines, mais son étude était biaisée par le pourcentage élevé des PTI chroniques.

Notre étude se caractérise par la faiblesse des effectifs et par le caractère rétrospectif de l'étude, néanmoins il ressort de notre étude et de la littérature que les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité sont difficiles à cerner, et qu'une étude prospective longitudinale avec des groupes comparables permettrait probablement d'y parvenir.

## CONCLUSION

Le PTI est une affection réputée bénigne avec possibilité de rémission spontanée. Les formes à évolution aigue restent les plus fréquentes. Les formes chroniques et récidivantes représentent un tiers des PTI. Les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité étaient le début insidieux de la maladie, les antécédents hémorragiques personnels et l'échec d'une abstention thérapeutique initiale.

## RÉFÉRENCES

- Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 595-603.
- Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Ttrentiger I et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005; 94:178-84.
- Rodeghiero F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica* 2003; 88:1081-7.
- Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002; 16:23-6.
- Lilleyman JS. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13:469-83.
- Bolton-Maggs PHB. The management of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Paediatr* 2002; 12:298-303.
- Leverger G, Monceau F, Landoman J et al. Traitement du purpura thrombopénique idiopathique chez l'enfant. *Flamarion Médecine sciences Journées parisiennes de pédiatrie* 1997 :215-8.
- Pladys P, Bergeron C, Bétrémieux P, Goasguen J, Fermond B, Le Gall E. Le purpura thrombopénique idiopathique auto immun de l'enfant : A propos de 100 observations. *Pédiatrie* 1993 ; 48 :181-8.
- Blanchette VS, Chir B, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura : unresolved issues. *J Paediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (supp 1): 28-33.
- Rosthoj S, Hedlund I, Zeller B. Factors predicting development of chronic disease in Nordic children with acute onset of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 130:145-50.
- Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000; 83:200-2.
- Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK, Kimpo M, Sison CP, Hoffman MA. Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 77: 358-62.
- Jayabose S, Levendeglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visaintener P, Sandoval C. Longterm outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Paediatr Hematol Oncol* 2004; 26:724-6.
- Tamary H, Kaplinsky C, Levy I et al. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up. *Acta Paediatr* 1994; 83:931-4.
- Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 27:229-314.
- Najejan Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous <sup>111</sup>In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura : a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997; 97:547-50.
- Robb LG, Tiedman K. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Arch Dis Child* 1990;65:502-6
- Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358:2122-5.