

Thrombocytopénie immune primaire de l'enfant: Etude régionale dans le sud Tunisien

Lamia Sfaihi*, Olfa Kassar**, Moez Medhaffar**, Thouraya Kamoun*, Sondos Hadiji**, Hajer Aloulou*, Hatem Bellaj**, Nourez Ajmi**, Imen Chabchoub*, Moez Elloumi**, Mongia Hachicha*

* Service de pédiatrie générale - **Service d'hématologie
CHU Hédi Chaker Sfax Tunisie

L. Sfaihi, O. Kassar, M. Medhaffar, T. Kamoun, S. Hadiji, H. Aloulou, H. Bellaj, N. Ajmi, I. Chabchoub, M. Elloumi, M. Hachicha

L. Sfaihi, O. Kassar, M. Medhaffar, T. Kamoun, S. Hadiji, H. Aloulou, H. Bellaj, N. Ajmi, I. Chabchoub, M. Elloumi, M. Hachicha

Thrombocytopénie immune primaire de l'enfant: Etude régionale dans le sud Tunisien

Primary immune thrombocytopenia in childhood: a regional study in the south of Tunisia

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°03) : 219-223

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°03) : 219-223

R É S U M É

Prérequis : La thrombocytopénie immune primaire (PTI) de l'enfant est une affection bénigne d'évolution le plus souvent favorable.

But : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives du PTI chez nos malades et de proposer un schéma thérapeutique afin d'uniformiser la prise en charge du PTI de l'enfant dans notre région.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 140 cas de PTI colligés dans les services de pédiatrie et d'hématologie de notre CHU, durant une période de 15 ans (1995-2009). Nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, évolutives et thérapeutiques. Ont été traités les patients qui avaient un taux de plaquettes $\leq 20\ 000$ et/ou qui avaient une hémorragie des muqueuses ou viscérale (86%).

Résultats : L'âge moyen était de 6 ans 7 mois (3 mois -15 ans). Les manifestations hémorragiques étaient dominées par les hémorragies cutanées (100%), les épistaxis (32,9%) et les gingivorragies (25,7%). Les patients étaient traités soit par corticoïdes (79%), soit par l'association immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et corticoïdes (7%). L'évolution s'est faite vers un PTI aigu dans 94 cas (67%) et un PTI chronique dans 30 cas (21%).

Conclusion : Dans le PTI récemment diagnostiqué de l'enfant, la réponse sous l'association IgIV-corticoïdes est plus rapide que celle des corticoïdes seuls mais le coût élevé des IgIV associé à leurs effets secondaires nous incite à recommander les corticoïdes en courte durée en première intention.

M o t s - c l é s

Thrombocytopénie immune primaire, enfant, veinoglobulines, corticoïdes

S U M M A R Y

Background: the primary immune thrombocytopenia (ITP) in children has a favorable evolution in most of cases.

Aim: describe the epidemiological and therapeutic data and the outcome of primary immune thrombocytopenia in our patients and propose a treatment plan to standardize the management of this disease in our region.

Methods: We conducted a retrospective study of 140 cases of primary immune thrombocytopenia collected in department of pediatrics and hematology of Hédi Chaker hospital during a period of 15 years. Patients who had a platelet count $\leq 20\ 000$ and / or mucosal or troublesome lifestyle hemorrhage were treated.

Results: The mean age was 6 years 7 months with extremes varying from 3 months to 15 years. The bleeding manifestations were dominated by cutaneous bleeding in the form of petechiae or bruises (100%). Epistaxis and gingivorragia were noted in 32,9% and 25,7% of the cases respectively. The most of patient were treated with corticosteroids (79%). Intravenous immunoglobulin was associated with corticosteroids in 7%. An acute ITP occurred in 94 cases (67%) and a chronic ITP in 30 cases (21%).

Conclusion: In the recently diagnosed ITP, the response delay under association Intravenous immunoglobulin and corticoids is shorter than that of corticoids alone, but the high cost of Intravenous immunoglobulin associated with their immediate side effects compels us to recommend corticoids as a first line of treatment.

Key - words

primary immune thrombocytopenia; children; corticosteroids; intravenous immunoglobulin

La thrombocytopénie immune (PTI) primaire de l'enfant est un désordre auto immunitaire caractérisé par une thrombopénie isolée (plaquettes < 100 000/mm³) en l'absence d'autres affections qui peuvent s'associer à une thrombopénie [1-3].

C'est une affection bénigne d'évolution le plus souvent favorable. La mortalité inférieure à 1%, est secondaire le plus souvent à l'hémorragie cérébro-méningée dont le risque est plus important au début de la maladie.

La stratégie thérapeutique est adaptée à la gravité du syndrome hémorragique et/ou à la profondeur de la thrombopénie.

Sur le plan évolutif on distingue actuellement une réponse complète (RC) : plaquettes >100 000/mm³, une réponse (R) : plaquettes : 30000 -100000/mm³ et ayant au moins doublé le taux initial, enfin une non réponse (NR) : plaquettes <30000/mm³ ou un taux < au double du taux initial [1].

Les objectifs de notre travail étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives du PTI chez nos malades et de proposer un schéma de prise en charge diagnostique et thérapeutique afin d'uniformiser la conduite à tenir devant le PTI de l'enfant dans notre région.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 140 cas de PTI dans les services de pédiatrie et d'hématologie du CHU Hédi Chaker de Sfax qui drainent tout le sud Tunisien, durant une période de 15 ans (1995-2009).

Comme critères d'inclusion nous avons retenu tout purpura pétéchial et/ou ecchymotique et/ou syndrome hémorragique muqueux ou viscéral associé à une thrombopénie isolée. Nous avons exclu les thrombopénies secondaires à une autre pathologie hématologique ou auto-immune (LED, leucémies, thrombopathies...).

Nous avons analysé de façon rétrospective les dossiers et nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, évolutives et thérapeutiques.

Nous avons évalué la gravité du PTI selon le taux initial de plaquettes (< 20 000/mm³) et la sévérité du syndrome hémorragique.

Sur le plan thérapeutique, un traitement était indiqué chez les patients qui avaient un taux de plaquettes ≤ 20 000 et/ou qui avaient une hémorragie des muqueuses ou viscérale. Pour chaque patient, nous avons recueilli les numérations plaquettaires qui étaient faites et nous avons déterminé les délais d'ascension des plaquettes et leur normalisation (>100 000/mm³). Le PTI chronique était défini par la persistance de la thrombopénie au-delà de 6 mois.

Nous avons recueilli les données sur une fiche préétablie, puis nous avons analysé les résultats par un logiciel de type SPSS 15. Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquence, alors que les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et leurs écarts type. Les corrélations entre les variables ont été testées par le test de chi-deux. Le seuil de signification a été fixé à 0.05.

RESULTATS

Etude Epidémiologique

De 1995 à 2009, 140 cas de PTI ont été colligés. L'âge moyen était de 6 ans 7 mois (extrêmes : 3 mois et 15 ans). Nous avons noté une légère prédominance féminine : 75 filles (54 %) pour 65 garçons (46%). Les répartitions saisonnière et mensuelle ont montré un pic de fréquence au printemps (28,4%) et au mois de mars (17%). Les facteurs déclenchants recherchés chez tous les patients étaient retrouvés dans 44 cas (31%) à type d'infection récente (30%), essentiellement des voies aériennes supérieures (15,7%) ; la varicelle (4,3%) et la vaccination par le DTC polio (1,4%). Le délai entre l'infection et la survenue du PTI était en moyenne de 14 jours avec de extrêmes allant de 8 à 20 jours.

Etude clinique

Le mode d'installation du PTI précisé dans 80 % des cas, était brutal dans tous les cas.

Les manifestations hémorragiques étaient dominées essentiellement par les hémorragies cutanées sous forme de pétéchies ou d'ecchymoses (100%). Les épistaxis et les gingivorragies ont été notées dans 32,9% et 25,7% des cas respectivement. Une hémorragie cérébro-méningée a été signalée au moment du diagnostic chez 2 patients âgés de 11 et 13 ans (tableau 1).

Tableau 1 : Manifestations hémorragiques (notre étude)

Manifestations hémorragiques	Nombre de cas (%)
Purpura cutané :	140 (100)
• pétéchies	• 12 (8,6)
• ecchymoses	• 38 (27)
• pétéchies et ecchymoses	• 73 (52)
• non précisé	• 17 (12)
épistaxis	46 (33)
gingivorragie	36 (26)
Hémorragie conjonctivale	10 (7)
Hémorragie digestive	8 (12)
Hématurie macroscopique	8 (6)
Hémorragie cérébrale	2 (1,4)

Examens complémentaires

Le taux moyen des plaquettes de nos patients était de 25 000/mm³ avec des extrêmes allant de 1000/mm³ à 50000/mm³. Un peu plus que la moitié de nos patients (53%) avaient un taux de plaquettes inférieur à 10 000/mm³ et près de 70 % avaient un taux inférieur à 20000/mm³ (Figure 2). Le myélogramme a été fait chez la plupart de nos patients (86%). Il a montré une moelle riche avec des mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté dans tous les cas en faveur d'une thrombopénie périphérique.

Tableau 2 : Modalités thérapeutiques en fonction du taux des plaquettes et du syndrome hémorragique

Syndrome hémorragique plaquettes $\times 10^4 / \text{mm}^3$	Purpura cutané		Hémorragie des muqueuses et viscérale		total
	<20	> 20	<20	>20	
Abstention thérapeutique		19	-	-	19 (14%)
Corticostéroïdes	40	-	48	23	111 (79%)
Corticostéroïdes + Immunoglobulines IV	-	-	10	-	10 (7%)
total	40(28%)	19(14%)	58(41%)	23(16%)	140 (100)

Figure 1 : Répartition des malades selon l'âge (notre étude)

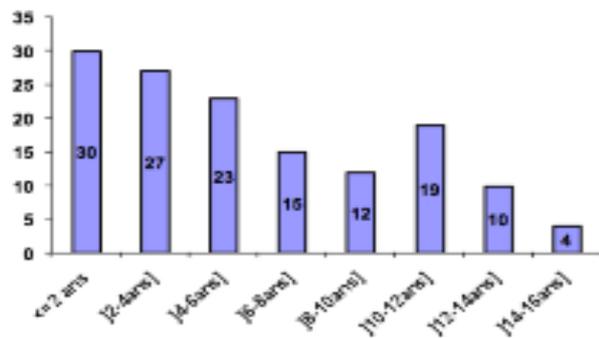
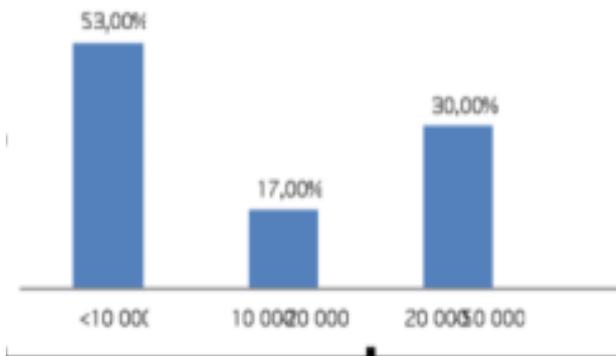


Figure 2: Taux initial des plaquettes /mm3 (notre étude)



Traitement

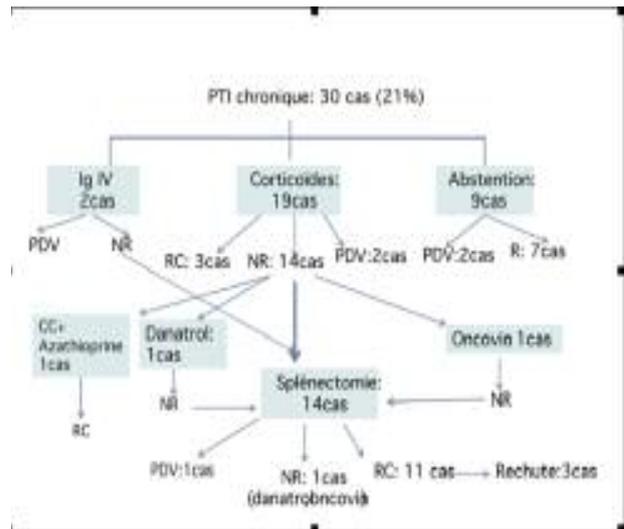
L'abstention thérapeutique était la règle chez 19 patients (14%). Les autres patients étaient traités soit par des corticoïdes (79%) ou par l'association immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et corticoïdes (7%). Cette association était indiquée en cas d'hémorragie cérébrale (2 cas) et hématomèse (8cas) (tableau 2). La prednisone était le corticoïde le plus souvent utilisé (95%) à la dose de 2 mg/kg/j pendant 2 semaines puis dégression sur 2 à 3 semaines. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. La réponse complète (plaquettes >100 000/mm³) était obtenue chez 67% des patients en moyenne vers 2,3 semaines (extrêmes de 7jours et 8 semaines). Quant aux IgIV, elles étaient associées aux corticoïdes chez 10 patients. La dose globale des IgIV était de 2g/kg répartie en 2 à

4 jours. Une réponse a été obtenue dès J2 du traitement chez 5 patients et la réponse était complète dans 92% des cas en moyenne vers 2 semaines (extrêmes de 5jours et 3 semaines).

Evolution

Le PTI était aigu dans 94 cas (67%) et chronique dans 30 cas (21%). Un patient est décédé suite à une hémorragie cérébrale (0,7%). Quinze malades (11%) sont perdus de vue. Les facteurs de risque d'évolution vers un PTI chronique étaient essentiellement l'âge et le sexe féminin (tableau 3). Parmi les 30 patients qui avaient un PTI chronique, 14 patients ont eu une splénectomie après échec des autres thérapeutiques (Figure 3).

Figure 3 : Traitement et modalités évolutives du PTI chronique (notre étude)



RC: réponse complète plaquettes >100000/mm³
 R Réponse: plaquettes : 30000 -100000/mm³ ayant au moins doublé le taux initial
 NR: non réponse plaquettes <30000/mm³
 PDV : perdu de vue

Tableau 3 : Facteurs de risques d'évolution vers un PTI chronique (notre étude)

Facteurs de risque	Fréquence de PTI chronique	p*
Age au moment du diagnostic de PTI **		
- ≤4ans	- 14 %	0,001
- 4-8ans	- 18%	
- 8-12 ans	- 35%	
- >12 ans	- 29 %	
Taux initial de plaquettes /mm³***		
- < 10000	- 22 %	NS****
- 10000 -20000	- 23%	
- 20000 -50000	- 20 %	
- 50000- 100000	- 17%	
Sexe		
- fille	- 29 %	0,042
- garçon	- 12%	

*la différence est significative si p<0,05

**fréquence des patients ayant un PTI chronique par rapport au nombre total des patients de même âge.

*** Fréquence des patients ayant un PTI chronique par rapport au nombre total des patients ayant un taux de plaquette dans le même intervalle.

****Non significative

DISCUSSION

Le PTI est une pathologie fréquente chez l'enfant et d'évolution le plus souvent favorable. Le traitement reste indiqué en cas de syndrome hémorragique muqueux ou viscéral et/ou de thrombopénie profonde. La majorité de nos patients étaient traités par corticoïdes en première intention avec une évolution favorable. Certes le délai de réponse était plus long par rapport à l'association IgIV et corticoïdes mais le coût élevé des IgIV associé à leurs effets secondaires nous incite à recommander les corticoïdes en première intention en cas de PTI de l'enfant.

Le PTI est la cause la plus fréquente des thrombopénies chez l'enfant [4]. Son incidence varie de 1 à 8/100000 enfants par an [4-8]. Typiquement, le PTI survient chez l'enfant d'âge inférieur à 10 ans avec une prédominance entre 2 et 10 ans. Le pic de fréquence se situe en moyenne entre 2 et 5 ans [7-9].

Nous avons constaté une légère prédominance féminine, mais habituellement le PTI de l'enfant touche aussi bien les filles que les garçons.

Quant à la répartition saisonnière, nous avons constaté une légère prédominance printanière, ceci a été également rapporté par plusieurs séries dans la littérature [4-6].

Les facteurs déclenchants étaient retrouvés dans notre série dans 31% des cas, à type d'infection récente (30%) ; et la vaccination par le DTC polio (1,4%). Dans la littérature les taux varient entre 62% à 27% [5, 11-12].

Sur le plan clinique, les manifestations hémorragiques étaient dominées dans notre série par le purpura cutané (100%), et les hémorragies muqueuses notées dans un tiers des cas. De même pour Pladys [11], le purpura cutané pétéchial ou ecchymotique est constant au moment du diagnostic. Alors que pour Lutz [6],

7 fois sur 10, il y a peu de signes cliniques cutanés et aucune hémorragie.

Il est admis en général qu'un myélogramme initial est inutile devant un tableau typique de PTI en cas de traitement par veïnoglobulines ou d'abstention thérapeutique [4, 6, 10, 13]. Cependant, il est le seul moyen d'éliminer une leucémie aiguë devant une thrombopénie [12]. C'est pour cela que le myélogramme est réservé aux cas qui seront traités par corticothérapie et ceux qui présentent un tableau atypique de PTI.

Le myélogramme a été fait chez la plupart de nos patients (86%). Ce taux reste très élevé par rapport à celui rapporté par M. Le Meignen [12] dans la cohorte française effectuée dans les régions PACA et Corse, puisque 84,4% des enfants n'ont pas eu de myélogramme. La fréquence de cet examen pour les patients traités par IgIV varie selon les études entre 30-40% [6, 8, 14]. Sur le plan thérapeutique, les patients qui avaient un taux de plaquettes ≤ 20 000 et/ou qui avaient une hémorragie des muqueuses ou viscérale ont été traités dans notre série. Le choix du traitement par corticoïdes était dicté par l'efficacité de ce traitement et son faible coût.

Le principe de traiter tout enfant ayant moins de 20 000 plaquettes/mm³, quel que soit le tableau clinique n'est pas unanime. D'après une étude américaine faite auprès des membres de l'American Society of Pediatric Hematology/Oncology [15], seulement 9 à 16% des médecins choisissaient l'abstention thérapeutique en première intention dans une telle situation en l'absence de signes cliniques de gravité. À l'inverse, une enquête en Angleterre en 2000 [16] révélait que 63 % des pédiatres hématologues prenaient en charge ces enfants sans instituer de traitement, suivant les recommandations rédigées en 1997 par la British Society of Hematology.

En Allemagne, Sutor et al. [17] ont mené une étude afin de déterminer le traitement et l'évolution du PTI de l'enfant. Ils ont constaté que 83% avaient un taux de plaquettes < 20000/mm³ (dont 56% < 10000/mm³), mais qui n'avaient pas de manifestations hémorragiques sévères. Inversement le risque d'hémorragie sévère notamment cérébral est le plus souvent corrélé à un taux très bas de plaquettes le plus souvent inférieur à 10 000/mm³ [18].

Il nous paraît ainsi logique de recommander le traitement chaque fois que le taux de plaquettes est inférieur à 10 000/mm³ ou en présence de manifestations hémorragiques sévères (Figure 4).

Quant au traitement de première intention en cas de PTI récemment diagnostiqué, certaines études ont prouvé l'efficacité d'un traitement par des corticoïdes par prednisone ou prednisolone à la dose de 4 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours avec une réponse de 72% à 88% des cas dans un délai de 2 à 7 jours [19-21].

Quant aux IgIV, données à la dose de 0,8-1g/kg/j, elles entraînent une réponse dans plus de 80% au bout de 1-2jours [12, 22, 23]. Mais leur coût élevé associé aux effets secondaires immédiats (céphalées, vomissements, nausées, fièvre) et au risque infectieux, nous incite à les recommander en deuxième

intention après échec des corticoïdes ou en cas de PTI sévère mettant en jeu le pronostic vital avec des plaquettes <10 000/mm³ et associées dans ce cas au méthylprednisolone et à la transfusion de plaquettes.

L'évolution vers un PTI chronique ou persistant a été notée dans notre série dans 21% des cas. Ce taux est comparable aux autres séries de la littérature (14,5% à 32,8 %) [8,12].

Dans la cohorte française effectuée dans les régions PACA et Corse, Le Meignen et al. [12] ont rapporté que l'âge supérieur à 10 ans et un chiffre de plaquettes plus élevé au diagnostic sont des facteurs de risque de passage à la chronicité. Dans notre série, deux facteurs de risque de chronicité ont été identifiés : l'âge avancé et le sexe féminin.

Selon la conférence de consensus de 2010 [1], le but du traitement du PTI chronique ou persistant de l'enfant est de maintenir un taux de plaquettes hémostatique avec le traitement de première ligne (exemple : traitement corticoïde court, IgIV,

IV anti-D), et de minimiser l'utilisation prolongée de corticoïdes, mais les auteurs ne précisent ni le taux seuil de plaquettes à partir duquel il faut traiter ni le schéma thérapeutique.

CONCLUSION

Le PTI est une pathologie fréquente chez l'enfant et d'évolution le plus souvent favorable. Le traitement reste indiqué en cas de syndrome hémorragique ou de thrombopénie profonde. Bien que dans notre série, la réponse sous l'association IgIV-corticoïdes était plus rapide que celle des corticoïdes seuls, nous recommandons les corticoïdes en courte durée en première intention vu le coût élevé des IgIV associé à leurs effets secondaires.

Conflit d'intérêt : Aucun conflit d'intérêt.

References

1. Provan D., Stasi R., Newland A. et al. Primary immune thrombocytopenia International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood* 2010 115: 168-186
2. Michel G. Purpura thrombocytopenique immunologique Pédiatrie pour le praticien , Elsevier masson, Paris 2008 : 384-386
3. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141: 683-688.
4. Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique. Purpura thrombopénique idiopathique. *Archive de pédiatrie* 2007 ; 14: 1394-1398.
5. Choulot JJ, Dos Santos A, Prevost J. et al. Purpura thrombopénique idiopathique chez 87 enfants : évolution à long terme. *Archives de pédiatrie* 1998 ; 5 : 19-23
6. Lutz P. Purpura thrombopénique idiopathique aigu : quoi de neuf en 2007 ? *Archive de pédiatrie* 2007 ; 14 : 673-675.
7. Nugent D. Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002; 16: 27-29.
8. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-623.
9. Kuhne T. Purpura thrombopénique de l'enfant. *Paediatrica* 2008 ; 19 : 28-29
10. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatric hematology* 2000; 22: 437-453.
11. Pladys P, Bergeron C, Bétrémieux P. et al. Le purpura thrombopénique idiopathique auto-immun de l'enfant. A propos de 100 observations. *Pédiatrie* 1993 ; 48 : 181-188
12. Le Meignen M, Mossler P, Mates P. et al. Purpura thrombocytopenique auto-immun: à propos d'une cohorte prospective de 147 enfants pris en charge dans le réseau d'hématologie pédiatrique des régions PACA et Corse. *Archive de pédiatrie* 2008; 15 : 1398-1406
13. British society for hematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British J Haematol.* 2003. 120. 574-596
14. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, et al. Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-5.
15. Vesley SK, Buchanan GR, Adix L. Self-reported initial management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of survey of members of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 130-133.
16. Bolton-Maggs PH, Moon I. National audit of the management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against UK guidelines: closing the loop: education and re-audit demonstrate a change in practice. *Blood* 2001; 98: 58b.
17. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27:253-267.
18. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25:660-664.
19. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1994;344:703-707.
20. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1993; 123:989-995.
21. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, et al. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl.* 1998; 424:71-74.
22. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2005;147:521-527.
23. Imbach P. A multicenter European trial of intravenous immune globulin in immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Vox Sang.* 1985; 49:25-31.