

# A propos d'un cas de purpura idiopathique chronique

## *A case of chronic idiopathic purpura*

**C. Pawlik, E. Cavatorta et N. Wauters**

Service de Pédiatrie, C.H.U. de Charleroi

### RESUME

*Nous décrivons le cas d'une fille de 10 ans, présentant des lésions purpuriques diffuses et récidivantes dans le cadre d'un purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) chronique. Celui-ci se présente classiquement sous la forme de taches purpuriques diffuses, sans autre symptomatologie. Un bilan exhaustif est réalisé. La présence d'anticorps anti-plaquettaires confirmera le diagnostic de purpura thrombocytopénique idiopathique. Le PTI, même s'il est une cause fréquente de thrombopénie dans l'enfance, reste un diagnostic d'exclusion, retenu en cas de thrombopénie persistante isolée chez un enfant préalablement en bonne santé, sans autre étiologie suspectée par l'anamnèse et l'examen clinique. Il est secondaire à une destruction anormale des plaquettes par des autoanticorps dirigés contre des glycoprotéines membranaires. Le passage à la chronicité se définit par une évolution supérieure à 12 mois. La prise en charge des PTI chroniques reste très controversée. Dans la littérature, le rituximab et les agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine sont les nouvelles molécules actuellement étudiées dans ce domaine. Dans cet article, nous revoyons les différents types de traitement du PTI chronique, les controverses et les avancées thérapeutiques.*

*Rev Med Brux 2014 ; 35 : 34-8*

### ABSTRACT

*This paper focuses though on the medical management of the chronic ITP, as well as on the controversies generated by it and the therapeutic progress.*

*Even if the idiopathic thrombocytopenic purpura is a rather frequent cause of childhood thrombocytopenia, it remains an exclusion diagnosis to be considered only in cases of persistent isolated thrombocytopenia observed in previously healthy children (other etiology excluded by the physical examination and medical history). Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is secondary to the premature platelet lysis by antibodies targeting the platelet membrane glycoproteins. The chronic evolution is defined by a prolongation of symptoms for more than 12 months. The management of chronic ITP remains controversial. Novel treatments are on the spot, such as the rituximab and the thrombopoietin receptors' agonists (the most up-to-date therapies).*

*We present the case of a 10 years old girl admitted in our department for recurrent diffuse purpuric lesions in the context of a chronic idiopathic purpura. The clinical aspects were classical : diffuse purpuric rash, without any other symptoms. An extended check-up was performed : it confirmed the presence of anti-platelets antibodies.*

*Rev Med Brux 2014 ; 35 : 34-8*

**Key words :** *purpura, platelet antibodies, thrombocytopenia*

### CAS CLINIQUE

XX est une jeune fille de 10 ans, d'origine tchéchène, arrivée en Belgique depuis 7 semaines, et séjournant dans un centre pour réfugiés. Elle consulte aux urgences pédiatriques en février 2009 suite à

l'apparition récente de taches purpuriques et d'hématomes diffus aux membres inférieurs. Il n'y a pas de notion de traumatisme, de pyrexie ou d'arthralgies. Son état général est parfaitement conservé.

Ses antécédents ne sont pas évoqués lors de l'anamnèse aux urgences, en raison de la barrière linguistique, mais la jeune fille semble avoir déjà présenté un épisode similaire en août 2007, pour lequel elle aurait été hospitalisée quelques jours dans son pays d'origine. Un autre épisode est décrit en novembre 2008, pour lequel nous n'avons alors pas d'information. Le contexte d'apparition était identique, la résolution aurait été spontanée, et sans complication. Elle ne présente pas d'autres antécédents médico-chirurgicaux. Elle ne prend pas de traitement médicamenteux à domicile, et n'a pas été vaccinée récemment. Elle ne présente pas d'infection récidivante. Ses antécédents familiaux sont sans particularité.

Son examen physique révèle des taches purpuriques de taille variable, et des hématomes sur les avant-bras, et sur les membres inférieurs de façon prédominante. On note également une hémorragie gingivale mineure. Elle ne présente pas d'hépatosplénomégalie ou de masse abdominale, ses aires ganglionnaires sont libres, le reste de l'examen physique est sans particularité. Sa croissance se situe au niveau du percentile 75 pour le poids et la taille. Ses paramètres hémodynamiques sont dans les limites de la normale pour l'âge.

L'examen hématologique de base réalisé lors de l'admission montre pour seule anomalie une thrombopénie à 26.000/ $\mu$ l. XX est hospitalisée en pédiatrie pour mise au point et prise en charge. Afin d'exclure les étiologies les plus fréquentes de thrombopénie de l'enfance et d'étayer la mise au point, différentes investigations ont été réalisées en cours d'hospitalisation. Les sérologies infectieuses, le bilan immunitaire (C3, C4, C1q, FAN, FR, ANCA, panel d'anticorps anti-organes, complexes immuns circulants, test de Coombs, dosage des immunoglobulines), le *screening* de la coagulation (permettant d'exclure une anomalie de l'hémostase secondaire) reviennent tous négatifs. Son examen du fond d'œil ne montre pas d'hémorragie rétinienne. Son examen d'urine ne révèle pas d'hématurie. Ses hématests sur selles restent négatifs.

Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à la dose unique de 1g/kg est instauré dès l'admission. La réponse plaquettaire est excellente, avec un taux plaquettaire contrôlé à 108.000/ $\mu$ l 48 h après la fin du traitement. Après 4 jours d'hospitalisation, les taches purpuriques ainsi que les hématomes présents à l'admission ont nettement régressé. XX rentre chez elle, et un suivi hématologique régulier est organisé en consultation.

En l'espace de 8 semaines, 2 nouvelles rechutes sont objectivées, avec une présentation clinique similaire au premier épisode (taches purpuriques et hématomes des membres inférieurs), un état général tout à fait conservé et une thrombopénie variant entre 20 et 25.000/ $\mu$ l. Un traitement par IgIV est administré lors de chacune des rechutes, et une excellente réponse plaquettaire est systématiquement observée

48 h après les IgIV.

Afin d'exclure une thrombopénie d'origine centrale, et préalablement à l'instauration d'une éventuelle corticothérapie, un myélogramme est réalisé : celui-ci montre une moelle osseuse riche en mégacaryocytes, de morphologie normale, sans infiltration anormale. Un mois plus tard, XX se représente aux urgences avec une plainte similaire aux autres épisodes, et une thrombopénie à 16.000/ $\mu$ l. La corticothérapie par méthylprednisolone *per os* à la dose de 1 mg/kg est débutée, et aboutit à une réponse plaquettaire excellente. Celle-ci est poursuivie à doses dégressives pendant 21 jours.

Entre-temps, les anticorps anti-plaquettaires sont revenus positifs, confirmant ainsi le diagnostic de purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) chronique. La patiente a présenté une nouvelle rechute il y a peu de temps : les corticoïdes *per os* ont été repris, en synergie avec les IgIV. Il semble raisonnable que, dans le futur, d'autres stratégies thérapeutiques sont à envisager pour cette patiente.

## DISCUSSION

Etayé de façon typique par l'évolution clinique et biologique de cette petite patiente, le diagnostic de PTI chronique a été posé, après exclusion des origines infectieuse, médicamenteuse, néoplasique et systémique des thrombopénies de l'enfance. Il est défini comme une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à 100.000/ $\mu$ l) d'évolution supérieure à 12 mois, après exclusion des autres causes de thrombopénie. Celle-ci est isolée, avec un myélogramme normal (nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes de morphologie normale), touchant généralement des grands enfants (> 10 ans) et prédominant chez les filles. Environ 20 à 30 % des enfants présentant un PTI aigu de forme classique seront atteints d'une forme chronique<sup>1</sup>. Parmi ceux-ci, 5 à 10 % présenteront une forme sévère et réfractaire au traitement<sup>2</sup>. Impossible à différencier par sa présentation clinique d'un PTI aigu à ses débuts, il s'en distingue rapidement par son caractère évolutif. Le PTI reste néanmoins un diagnostic d'exclusion, retenu en cas de thrombopénie persistante isolée chez un enfant préalablement en bonne santé, sans autre étiologie suspectée par l'anamnèse et l'examen clinique.

Les PTI dans leur ensemble représentent une cause fréquente de thrombopénie de l'enfance. D'origine auto-immune, ils font appel à des mécanismes physiopathologiques complexes<sup>3</sup> et sont secondaires à une destruction prématurée des plaquettes, leur demi-vie isotopique passant de 8 à 10 jours, à moins de 24 heures. Pour une raison encore inconnue, les glycoprotéines de membrane plaquettaire (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa) deviennent antigéniques et stimulent le système immunitaire. Il en résulte une production d'auto-anticorps, et les plaquettes ainsi recouvertes sont détruites dans le système réticulo-endothélial. Une seconde hypothèse, complémentaire à la première

suggérerait un certain défaut de production médullaire, ou, au moins, un degré de production plaquettaire inadapté par rapport à la profondeur de la thrombopénie<sup>3</sup>.

Cette destruction anormale de la lignée plaquettaire lui confère une entité clinique particulière : anamnèse pauvre, apparition de lésions cutanées hémorragiques (purpura, hématomes, ...), de saignements des muqueuses (nez, bouche, gencive), moins souvent de saignements génito-urinaires ou gastro-intestinaux, et de façon rarissime, d'hémorragies conjonctivales ou rétiniennes. La seule menace réelle pour le pronostic vital est le risque d'hémorragie cérébrale, dont l'incidence avoisine 1 %. Le diagnostic de gravité se base sur l'intensité de la thrombopénie et l'expression clinique de celle-ci (les bulles hémorragiques buccales, les hémorragies rétiniennes, ...), le plus souvent corrélée avec un risque majoré d'hémorragie viscérale ou cérébrale, surtout au cours de la première semaine d'évolution.

La prise en charge des PTI chroniques reste un sujet très controversé dans la littérature actuelle<sup>4</sup>, l'utilité même d'un quelconque traitement n'étant pas prouvée, si ce n'est pour les situations dans lesquelles un risque majeur de saignement est craint. Tout reste une question de " coût-bénéfice " pour l'enfant (tableau). Différentes lignes de conduite<sup>5</sup> existent dans la littérature et se basent sur des opinions d'experts, dont celles de l'*American Society of Hematology* (ASH), basées sur un risque accru de saignement, combiné à la thrombopénie. Le traitement est recommandé en cas de saignement significatif (tels que muqueuses, gencives, gastro-intestinal ou génito-urinaire), et ce, quel que soit le taux plaquettaire ou, d'emblée, en cas de nombre de plaquettes inférieur à 10.000/ $\mu$ l.

La *British Society of Hematology* (BSH) quant à elle, propose un traitement basé uniquement sur la sévérité des symptômes, sans tenir compte du nombre de plaquettes, ou en cas de chirurgie. Plusieurs études ont démontré un raccourcissement de la durée de thrombopénie, mais pas d'action préventive sur les éventuelles rechutes futures.

Les immunoglobulines intraveineuses (ou anticorps anti Rh), utilisées depuis 1981, représentent la première ligne de traitement dont le mécanisme d'action n'est pas entièrement compris mais qui agissent essentiellement en bloquant de façon compétitive les sites d'action des auto-anticorps. Une réponse est généralement observée dans les 48 h, avoisine les 90 % et un retour à domicile peut rapidement être organisé.

En cas d'échec du traitement ou en cas de récurrences multiples, l'introduction de corticoïdes<sup>6</sup> peut être débutée (en synergie éventuelle avec les IgIV), mais ceux-ci présentent un index thérapeutique plus défavorable, avec de nombreux effets secondaires mais cependant un coût nettement moins important. Ceux-ci agissent en diminuant la phagocytose des plaquettes recouvertes d'auto-anticorps.

Acte beaucoup plus invasif, la splénectomie peut également être envisagée, si l'évolution du PTI est supérieure à 1 an, si la thrombopénie est sévère et si le patient est âgé de plus de 5 ans. En supprimant le site de destruction plaquettaire, cette méthode s'avère efficace, avec un taux plaquettaire se normalisant rapidement chez 70 % des patients, mais cependant une réponse peu prédictive. Une réponse antérieure aux IgIV ou aux corticoïdes est corrélée avec un taux de rémission supérieur après splénectomie<sup>7</sup>.

Par ailleurs, certaines études italiennes et japonaises incriminent l'*Helicobacter pylori* comme cofacteur aggravant la pathologie<sup>8</sup>. La pathogenèse serait une réponse à certaines infections chroniques, générant des anticorps, ayant une réaction croisée avec les antigènes plaquettaires<sup>9</sup>. Son éradication permettrait d'obtenir de meilleurs taux de rémission du PTI, comme le démontre une méta-analyse récente, avec 50 % de réponse après éradication de la bactérie<sup>10</sup>. Ces résultats n'ont cependant pas été reproductibles dans d'autres pays, tels qu'aux Etats-Unis et en Espagne. La question de la recherche systématique d'*Helicobacter pylori* chez les enfants atteints de PTI chronique reste donc entière.

De nouveaux traitements font actuellement leur apparition sur le marché<sup>11</sup>. Tout d'abord, le rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de surface CD20 présente sur la plupart des lymphocytes B. Il permet de diminuer de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules (induction d'apoptose de ces cellules autoréactives). Celui-ci s'administre par cycle de 4 semaines mais représente un coût considérable. Une revue de littérature portant sur 300 malades montre

| Tableau : Récapitulatif des différents traitements. |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IgIV                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de première ligne</li> <li>- Taux de réponse de 90 %</li> <li>- Blocage des sites d'action des auto-anticorps</li> </ul>                                                                            |
| Corticoïdes                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Index thérapeutique plus défavorable</li> <li>- Nombreux effets secondaires</li> <li>- Diminution de la phagocytose</li> </ul>                                                                                 |
| Splénectomie                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acte chirurgical, plus invasif</li> <li>- Suppression du site de destruction plaquettaire</li> <li>- Taux de réponse de 70 %</li> </ul>                                                                        |
| Rituximab                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorps monoclonal contre CD20, effet toxique sur les lymphocytes B</li> <li>- Administration par cycle de 4 semaines</li> <li>- Coût important</li> <li>- Efficacité prolongée dans 40 % des cas</li> </ul> |
| Eltrombopag                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulation de la prolifération des mégacaryocytes</li> <li>- Administration <i>per os</i> 50 mg/jour</li> <li>- Coût important</li> </ul>                                                                     |
| Romiplostim                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulation de la production des mégacaryocytes</li> <li>- Administration sous-cutanée 1 <math>\mu</math>g/kg/semaine</li> <li>- Coût important</li> </ul>                                                     |

que 60 % des patients atteints de PTI chronique (splénectomisés ou non) répondent au traitement et une réponse prolongée est observée dans 30 à 40 % des cas<sup>12,13</sup>. Dans ce cadre, une étude prospective du rituximab comme alternative à la splénectomie chez l'adulte atteint de PTI chronique montre 40 % de réponse prolongée sans effet secondaire grave<sup>14</sup>.

Il n'existe actuellement pas d'étude randomisée concernant l'utilisation du rituximab dans le PTI chronique de l'enfant, mais seulement 4 études de cohorte et 10 case report, montrant une réponse environnant les 61 %<sup>15</sup>.

Par ailleurs, Patel *et al.* n'ont pas démontré de rôle de facteurs prédictifs de réponse au rituximab tels que l'âge, le sexe, ou la durée d'évolution de la maladie<sup>16</sup>.

Les données les plus récentes de la littérature fournies par Grace *et al.* indiquent que le seul facteur prédictif retrouvé pour une réponse au rituximab est une réponse antérieure aux corticoïdes<sup>17</sup>.

D'autres molécules sont également à l'étude, telles que les agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) actuellement testés cliniquement<sup>18,19</sup>. Ils sont de 2 types : l'eltrombopag et la romiplostim. Leur efficacité semble effective et la tolérance clinique bien acceptée. Ces molécules stimulent la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes avec pour conséquence une augmentation des plaquettes sanguines. L'eltrombopag est une drogue peptidique utilisée par voie orale à une dose initiale de 50 mg par jour. Chez l'adulte, la prise orale quotidienne d'eltrombopag a entraîné une nette augmentation du nombre de plaquettes et ceci sans effets indésirables particuliers, ni d'effet rebond à l'arrêt<sup>20</sup>. Chez l'enfant, l'étude PETIT, randomisée, est actuellement en cours. Les résultats initiaux chez 15 patients ont été publiés en juin 2012 et montrent que 50 % de ceux-ci ont une diminution significative des saignements après l'initiation du traitement<sup>21</sup>. Ces résultats restent néanmoins à confirmer.

La romiplostim, peptide qui, quant à lui, se lie de façon compétitive au récepteur c-MPL, montre également peu d'effets secondaires<sup>22</sup>. Elle a été autorisée par la FDA en 2008 pour une utilisation chez l'adulte avec un PTI chronique. La romiplostim est une drogue peptidique interagissant avec le récepteur c-MPL de la thrombopoïétine. Elle montre actuellement une bonne réponse chez la plupart des patients, avec une dose initiale de 1 µg/kg en administration sous-cutanée chaque semaine. Il existe à ce jour une seule étude randomisée chez l'enfant et 3 séries de cas. L'étude randomisée montre une augmentation du taux plaquettaire chez 88 % des patients et un maintien de ceux-ci pour 7 semaines dans le groupe traité, avec une dose initiale située entre 1 et 10 µg/kg<sup>23</sup>.

Néanmoins, ces résultats doivent encore être confirmés par de plus larges études contrôlées

randomisées chez l'enfant. Il est intéressant de constater qu'une molécule organique simple, de synthèse, puisse remplacer un peptide endogène pour activer des récepteurs de la thrombopoïétine. Ces derniers développements cliniques laissent espérer un avenir meilleur pour les enfants atteints de PTI chronique, en leur imposant moins d'hospitalisations et ainsi une qualité de vie nettement améliorée. L'impact sur le pronostic évolutif de la pathologie reste encore à investiguer.

Conflits d'intérêt : néant

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kurtzberg J, Stockman JA 3<sup>rd</sup> : Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr* 1994 ; 41 : 111-34
2. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN : The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults : A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2011 ; 85 : 174-80
3. Clines DB, Mc Millan R : Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Current Opin Hematol* 2007 ; 14 : 511-4
4. Newland A : Emerging strategies to treat chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl* 2008 ; 69 : 27-33
5. Rogeghiero F : First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura : re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol Suppl* 2008 ; 69 : 19-26
6. 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 control trial. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 521
7. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM : Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy ? *Am J Hematol* 2001 ; 67 : 27-33
8. Bai Y, Wang Z, Bai X *et al.* : Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2009 ; 89 : 142-9
9. Cines DB, Liebman H, Syasi R : Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009 ; 46 : S2-14
10. Stasi R, Provan D : *Helicobacter pylori* and chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008 : 206-11
11. Arnold DM : Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 (Suppl 1) : S19-22
12. Arnold DM, Dentali F, Crowther AM *et al.* : Systematic review : efficacy and safety of rituximab for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 25-33
13. Wang J, Wiley JM, Ludy R *et al.* : Chronic immune thrombocytopenic purpura in children : assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 217
14. Godeau B, Porcher R, Frain O *et al.* : Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura : results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008 ; 112 : 999-1004

15. Cooper N, Bussel JB : The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. *Curr Rheumatol Rep* 2012 ; 12 : 94-100
16. Patel VL, Mahevas M, Lee SY *et al.* : Outcome at 5 years following response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2012 ; 119 : 5989-95
17. Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK *et al.* : Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 221-5
18. Nurden AT, Viillard JF, Nurden P : New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009 ; 373 : 1562-9
19. Burzynski J : New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm* 2009 ; 66 (Suppl 2) : S11-21
20. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN *et al.* : Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2237-47
21. Bussel J, Grainger J, Despotovic J *et al.* : Eltrombopag for treatment of childhood ITP : The PETIT study, a placebo controlled trial. *Haematologica* 2012 ; 97 (Suppl 1) : 0501
22. Molineux G, Newland A : Development of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia purpura : from bench to bedside. *Br J Haematol* 2010 ; 150 : 9
23. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ *et al.* : A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011 ; 118 : 28-36

**Correspondance et tirés à part :**

C. PAWLIK  
C.H.U. de Charleroi  
Service de Pédiatrie  
Boulevard Paul Janson 92  
6000 Charleroi  
E-mail : caroline.pawlik@chu-charleroi.be

Travail reçu le 15 mars 2013 ; accepté dans sa version définitive le 26 avril 2013.