

# Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant: faits et questions

Thomas Kühne, Bâle

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

## Introduction

Le purpura thrombopénique idiopathique ou purpura auto-immun (PTI) est une maladie hémorragique avec une incidence de 1–4/100 000 enfants par année. Il s'agit d'un trouble de l'hémostase primaire avec thrombopénie (nombre de plaquettes  $<150 \times 10^9/l$ ), la durée de vie des plaquettes étant fortement raccourcie suite à leur destruction prématurée par le système phagocytaire monocytaire. Les causes en sont largement inconnues et le «PTI» représente un «fourre-tout» recueillant différentes causes et différents mécanismes pathogéniques. L'hétérogénéité du PTI et le manque d'évidence clinique sont à l'origine du grand nombre de controverses. Par ce survol bref et incomplet nous souhaitons relever des aspects historiques, physiopathologiques et cliniques et faciliter ainsi l'appréciation clinique et les décisions thérapeutiques concernant les patients avec un PTI.

## Histoire

L'histoire nous est d'un grand secours lorsqu'il s'agit d'apprécier de façon critique les données scientifiques et cliniques concernant les patients avec un PTI, son diagnostic et son traitement reflétant l'époque, la perception et l'évolution du concept de «purpura». Le «Morbus Werlhof» se base sur les observations publiées en 1735 par Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767). Il évoqua le cas d'une fillette de 16 ans avec des hémorragies cutanées et des muqueuses qu'il nomma «Morbus maculosus haemorrhagicus»<sup>1)</sup>, à une époque où la coagulation primaire et secondaire avec ses composants étaient en grande partie inconnus. Depuis, des situations cliniques avec thrombopénie ont souvent été qualifiées de façon peu critique de «Morbus Werlhof» ou PTI, suggérant ainsi une maladie avec étiologie et pathogénèse homogène, avec des conséquences thérapeutiques apparemment homogènes.

La différenciation du purpura remonte à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, par la distinction du purpura simplex (hémorragies cutanées) du purpura hémorragique (hémorragies des muqueuses), entre autres par Eduard Heinrich Hensch (1820–1910). Par ses expériences sur lui-même, William J. Harrington (1923–1992) prouva la présence d'un «facteur sanguin induisant une thrombopénie» et dirigea les réflexions de diagnostic différentiel du purpura thrombopénique vers un mécanisme immunologique<sup>2)</sup>. Aujourd'hui encore, malgré l'amélioration des possibilités de diagnostic différentiel, le PTI ne semble pas se réduire à une maladie homogène avec une seule et unique cause, ce qu'illustrent les différentes formes cliniques (aigu, chronique, récidivant, répondant ou non au traitement etc.). Le PTI représente un diagnostic d'exclusion et souvent un diagnostic par défaut, ce que nous devons considérer lors de l'interprétation d'études, p.ex. à propos de critères d'inclusion ou d'exclusion.

## Physiopathologie

Le PTI est communément considéré comme une maladie auto-immune. Par la fixation d'autoanticorps aux épitopes plaquettaires, p.ex. les récepteurs du fibrinogène ou du facteur von Willebrand, les plaquettes sont prématurément retirés de la circulation par phagocytose induite par le récepteur Fc. La conséquence est une durée de vie fortement réduite des plaquettes et potentiellement un trouble de leur fonction, la thrombopathie étant difficilement décelable en cas de thrombopénie sévère. Lors de l'apparition d'une thrombopénie, nous devons considérer plusieurs causes (troubles au niveau de la moëlle osseuse, séquestration, destruction périphérique des plaquettes) et d'autres éléments comme p.ex. différents mécanismes immunitaires, une lyse des thrombocytes et des troubles de l'apoptose. Différents facteurs peuvent conditionner le phénotype et la gravité d'une thrombopénie: des maladies

virales, bactériennes ou parasitaires, des médicaments ou des facteurs prédisposants (p.ex. polymorphismes de gènes de la réponse immunitaire, de l'apoptose et de l'hémostase) ainsi que des co-morbidités comme p.ex. les troubles de la coagulation et certaines malformations artério-veineuses.

## Clinique

Le PTI de l'enfant apparaît à tout âge. Il est plus fréquent chez le nourrisson de sexe masculin puis, jusqu'à l'adolescence, la proportion filles: garçons est de 1:1<sup>3)</sup>. Le pic pédiatrique se situe entre 1 et 6 ans<sup>4)</sup>. Chez l'enfant, le PTI se manifeste souvent brutalement. Les hémorragies cutanées et souvent des muqueuses s'accompagnent généralement d'une thrombopénie sévère ( $<20 \times 10^9/l$ )<sup>4)</sup>. Elles sont souvent précédées de quelques jours à quelques semaines par une maladie virale ou bactérienne dont l'association avec le PTI n'est pourtant pas toujours claire. Au moment de l'apparition des hémorragies, les enfants sont en bon état général et afebriles; la formule sanguine est normale, mise à part la thrombopénie. Tout écart de ce tableau clinique et toute autre anomalie de la formule sanguine doit faire penser à une autre maladie. Des examens de laboratoire supplémentaires ne sont nécessaires que dans ces cas, ou alors pour des considérations de diagnostic différentiel, en particulier lors de persistance de la thrombopénie chez le patient traité ou non traité ou lors d'un PTI réfractaire au traitement. Lorsque le PTI dure plus de six mois, nous parlons d'un PTI chronique, mais cette définition est actuellement en discussion, le registre international ayant démontré que 25% des enfants avec un «PTI chronique» ont des valeurs plaquettaires normales 12 mois après le moment du diagnostic. Cela conforte la supposition que le potentiel de rémission, spontanée ou après traitement, est considérable durant l'enfance<sup>5)</sup>.

## Prévention et traitement du PTI

Malgré sa manifestation clinique souvent dramatique, le traitement d'un syndrome hémorragique dû à un PTI ne s'avère que rarement nécessaire chez l'enfant. Le traitement d'urgence ne donne par ailleurs lieu qu'à peu de divergences d'opinion: l'administration de plaquettes,

d'immunoglobulines et de cortisone par voie intraveineuse n'est pas contestée. Moins claire est la définition de «l'hémorragie sévère»: incontestées sont les hémorragies intracrâniennes; on peut par contre associer également aux hémorragies sévères les hémorragies menant à une anémie ou les événements nécessitant une intervention chirurgicale, comme p.ex. l'épistaxis incoercible<sup>6</sup>.

Le débat concernant la prise en charge de l'enfant souffrant d'un PTI porte plutôt sur les mesures préventives visant à prévenir les hémorragies sévères. Le risque individuel d'hémorragie ne pouvant être que difficilement évalué et en l'absence de critères cliniques et de laboratoire permettant de prédire ce risque, les mesures préconisées s'étendent de la simple observation du patient jusqu'au traitement avec des corticostéroïdes, immunoglobulines et autres médicaments<sup>7</sup>. Bien que les données disponibles soient meilleures et qu'il ait été démontré que le risque d'une hémorragie intracrânienne au moment du diagnostic et durant les six premiers mois est de moins de 0,5%, les peurs du personnel soignant, du patient et de sa famille peuvent être telles qu'un traitement médicamenteux est souhaité pour obtenir une montée plus rapide du taux plaquettaire. Aucune étude n'a par contre pu démontrer que l'augmentation rapide du taux plaquettaire soit d'une quelconque valeur clinique. La situation est plus compliquée lorsque le taux plaquettaire reste très bas

(<20x10<sup>9</sup>/l) et chez les patients qui ne réagissent pas au traitement standard. Il s'agit pourtant d'un groupe de patients très restreint et pour lequel nous ne disposons que de rares données cliniques; les décisions thérapeutiques doivent donc être prises individuellement.

Malheureusement, le taux plaquettaire et la rapidité de la montée après traitement sont jusqu'à ce jour les seuls paramètres évalués par les études prospectives et rétrospectives concernant des traitements médicamenteux<sup>8, 9</sup>. Les buts effectifs du traitement, c'est-à-dire la prévention d'hémorragies, une vie sans peur, donc une bonne qualité de vie du patient et de sa famille, un minimum d'effets indésirables des médicaments utilisés et des options thérapeutiques financièrement acceptables n'ont jusqu'ici pas été évalués. La valeur de «scores hémorragiques» comme but thérapeutique n'est pas claire, tout autant que leur utilisation comme «bedside test». D'une part, l'application d'un «score hémorragique» n'est pas banale (exemple dans *tabl. 1*) et difficile à réaliser tant en situation d'étude qu'en pratique clinique, d'autre part les scores actuellement utilisés ont été adaptés à partir de maladies hémorragiques de l'hémostase secondaire et n'ont été que peu validés pour le patient avec PTI. Les mêmes considérations sont valables pour la qualité de vie. Pour ces raisons et dans un futur proche, il ne sera pas possible de définir les buts thérapeutiques lors de l'évaluation de nouveaux

médicaments, p.ex. les analogues de la thrombopoïétine, par d'autres paramètres que le taux plaquettaire.

## Conclusions

Le PTI est un diagnostic par exclusion avec des causes multiples, la thrombopénie étant la conséquence de différents mécanismes pathogéniques. En cas de PTI, le taux plaquettaire ne corrèle que peu avec le risque hémorragique, il n'est donc pas adéquat d'en définir une valeur inférieure sûre. Lorsque le diagnostic de «PTI» paraît le plus probable, l'évidence acquise jusqu'ici nous permet l'abstention médicamenteuse.

En cas de doutes diagnostiques ou d'anomalies de l'examen clinique ou de résultats de laboratoire, l'élargissement des mesures diagnostiques et éventuellement un traitement standard (immunoglobulines i.v. ou corticostéroïdes) s'imposent, ce dernier pouvant aussi contribuer au diagnostic différentiel. La recherche clinique doit mettre en question la valeur plaquettaire comme seul et unique critère de traitement et devra évaluer et valider d'autres objectifs thérapeutiques. La rareté du PTI exige une collaboration internationale efficace, but visé depuis 1997 par le «Intercontinental Childhood ITP Study Group» ([www.unibas.ch/itpbase1](http://www.unibas.ch/itpbase1)).

## Correspondance:

PD Dr. med. Thomas Kühne  
Abteilung Onkologie/Hämatologie  
Universitätskinderhospital beider Basel  
Postfach  
Römergasse 8  
4005 Basel  
Tel. 061 685 65 65  
Fax 061 685 65 66  
[thomas.kuehne@ukbb.ch](mailto:thomas.kuehne@ukbb.ch)

## Références:

Voire texte allemand

Degré	Hémorragie	Description
0	aucune	définitivement aucune nouvelle hémorragie
1	faible	Peu de pétéchies (≤100 au total) et/ou > 5 gros hématomes (≤3cm de diamètre); absence d'hémorragies des muqueuses
2	légère	Nombreuses pétéchies (>100 au total) et/ou > 5 gros hématomes (>3 cm de diamètre); absence d'hémorragies des muqueuses
3	moyenne	hémorragies des muqueuses (épistaxis, saignements des gencives, foyers hémorragiques oropharyngéaux, ménorragie, hémorragies gastrointestinales) ne nécessitant pas d'examen ou d'intervention médicale immédiate
4	sévère	hémorragies des muqueuses ou suspicion d'hémorragie interne (cerveau, poumon, muscle, articulation) nécessitant un examen ou une intervention médicale immédiate
5	met la vie en danger ou fatale	hémorragie cérébrale documentée ou hémorragie à un autre endroit mettant la vie en danger ou fatale

tableau 1: Exemple d'un «score hémorragique»  
(d'après Buchanan GR und Adix L. J Pediatr 2002; 141: 683–688)