

FACE À LA COVID-19

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE PÉDIATRIQUE RÉFRACTAIRE SECONDAIRE À UNE INFECTION ASYMPTOMATIQUE À SARS-CoV2

DETHIER A (1), GATINEAU-SAILLIANT S (2), GEURTEN C (2), DRESSE M-F (2)

RÉSUMÉ : Le purpura thrombopénique immunologique aigu (PTI) s'est révélé comme une complication inhabituelle de la COVID-19 en pédiatrie. Une hémorragie sévère peut survenir, mais constitue rarement une menace vitale. La prise en charge dépend de la sévérité des signes hémorragiques et du niveau de la thrombopénie. Nous rapportons le cas clinique d'un enfant de 7 ans avec diagnostic de PTI sévère aigu secondaire à la COVID-19, sans symptôme respiratoire. L'examen clinique initial mettait en évidence un large hématome médiodorsal bombant, des lésions purpuriques, ainsi qu'un saignement pharyngé postérieur. Une surveillance en unité de soins intensifs avec administration d'immunoglobulines intraveineuses et de corticoïdes systémiques a été initiée. Malgré la thérapeutique, les saignements se sont intensifiés, avec apparition secondaire d'une hématurie macroscopique justifiant la réalisation de transfusions plaquettaires continues et la majoration des doses de corticoïdes jusqu'à l'obtention de l'hémostase. Ce cas clinique relate un cas rare et sévère de PTI aigu pédiatrique secondaire à une infection à SARS-CoV2 réfractaire au traitement habituel et ouvre la discussion aux thérapeutiques de deuxième ligne.

MOTS-CLÉS : *Purpura thrombopénique immunologique - Pédiatrie - SARS-CoV2 - Soins intensifs - Traitement*

PEDIATRIC REFRACTORY ACUTE IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA SECONDARY TO ASYMPTOMATIC SARS-CoV2

SUMMARY : Acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) has been revealed as an uncommon complication of COVID-19 in children. Severe bleeding may occur but is rarely life threatening. Management is based on the severity of bleeding symptoms and the degree of thrombocytopenia. We report the case of a 7-year-old girl with severe acute ITP secondary to a COVID-19 infection without any respiratory symptoms. The initial clinical examination showed a large bulging mediadorsal hematoma, purpuric lesions, and posterior pharyngeal hemorrhage. The patient was monitored in a pediatric intensive care unit. Initial medical management consisted of intravenous immunoglobulins and systemic steroids. Despite this treatment, bleeding and thrombocytopenia worsened, and secondary macroscopic haematuria occurred, requiring 6-hourly platelet transfusions and increased steroid doses to obtain sufficient hemostasis. This case presents a rare and severe acute pediatric ITP secondary to asymptomatic SARS-CoV2 which was refractory to initial management and opens the discussion to second line therapeutic interventions.

KEYWORDS : *Acute immune thrombocytopenic purpura - Pediatrics - SARS-CoV2 - Intensive care unit - Treatment*

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune acquise rare définie par la survenue brutale d'une thrombopénie (plaquettes $< 100.000/mm^3$) isolée. La thrombopénie est liée à une destruction des plaquettes par des auto-anticorps, associée à un défaut de production médullaire (1, 2). Une infection virale est souvent décrite comme facteur déclenchant (3). De rares cas de PTI pédiatriques dans les suites d'une infection à SARS-CoV2 ont été décrits (4).

L'incidence du PTI est de 2,9/100.000 personnes par an et sa répartition est bimodale, touchant préférentiellement les enfants de 1 à 5 ans et les adultes de plus de 60 ans (respectivement, 2/100.000 personnes et

5/100.000 personnes). Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'exclusion établi sur un ensemble d'éléments clinico-biologiques (1). La complication principale est la survenue de saignements, décrits chez 60 % des patients, bien que seuls 6 % soient sévères, et 0,4 à 1,5 % soient intra-crâniens (5, 6). La prise en charge dépend de la sévérité de la thrombopénie et du risque de saignement, défini par le score de Buchanan (**Tableau 1**) (1). En l'absence de syndrome hémorragique (score Buchanan ≤ 2) et avec un taux de plaquettes $> 10.000/mm^3$, un suivi régulier est organisé sans recours au traitement médicamenteux (1). À l'inverse, un score de Buchanan ≥ 3 et/ou une thrombopénie $< 10.000/mm^3$, nécessitent une prise en charge médicale (1).

Les traitements de première ligne sont les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses. Les transfusions de plaquettes ne sont administrées qu'en cas d'urgence vitale, car leur circulation est transitoire en raison de la présence d'auto-anticorps circulants (1). En l'absence de réponse à la première ligne,

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service d'Hémo-Oncologie pédiatrique, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Score hémorragique selon Buchanan (1)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 : pronostic vital en jeu
Peau		Rares pétéchies ou ecchymoses	Présence pétéchies ou ecchymoses	Nombreuses pétéchies ou ecchymoses	Pétéchies ou ecchymoses extensives	
Epistaxis		Sang dans une narine	Epistaxis < 15 minutes	Epistaxis > 15 minutes	Epistaxis répété	
Buccal		Pétéchies du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continu	
Global		Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

les thérapies de seconde ligne telles que le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO), la ciclosporine, voire une splénectomie ou chimiothérapie (vincristine, vinblastine) peuvent être envisagées (1, 5). Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus concernant la prise en charge des PTI réfractaires (1, 7).

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas clinique d'une enfant de 7 ans admise aux urgences pédiatriques suite à l'apparition de lésions ecchymotiques avec aspect nécrotique au niveau des muqueuses et éruption pétéchiale disséminée en majoration sur les dernières 24 heures. La patiente signale un épisode d'épistaxis au domicile (durée inconnue). Les paramètres hémodynamiques d'admission sont dans les normes pour l'âge, la patiente est apyrétique. À l'anamnèse, il n'y a pas d'antécédents familiaux ni personnels notables, excepté une fracture du crâne post-traumatique il y a 3 ans. Il n'y a pas de traumatisme récent. À l'examen clinique, l'auscultation cardio-pulmonaire est normale, elle ne présente pas de détresse respiratoire. La palpation abdominale ne retrouve pas d'hépatosplénomégalie. La peau est recouverte de lésions purpuriques nécrosées en leurs centres et d'un large hématome médiodorsal bombant d'une dizaine de centimètres (Figures 1, 2, 3). L'examen ORL met en évidence un saignement pharyngé postérieur.

La biologie démontre une thrombopénie < 1.000/mm³, sans autre anomalie des lignées sanguines. Le bilan d'hémostase secondaire, les tests hépatiques et la fonction rénale ne sont pas perturbés. Une PCR COVID19 de dépistage est réalisée et met en évidence une infection asymptomatique. Le bilan étiologique comprenant les sérologies EBV, CMV, hépatites A, B, C, HIV ne met pas en évidence d'immunisation récente. L'antigène *Helicobacter Pylori* sur selles est négatif, ainsi que les anticorps anti-nucléaires. Le dosage pondéral des immunoglobulines ne décèle pas de déficit de l'immunité humorale. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique.

Devant la sévérité du tableau et l'importance d'initier un traitement rapidement, un médullogramme est réalisé. Ce dernier met en évidence une richesse normale avec lignée mégacaryocytaire normo-représentée. Il n'y a pas d'infiltration tumorale. Une biopsie cutanée est réalisée à la recherche d'une vascularite compte tenu de l'allure nécrotique des lésions et revient positive pour un purpura non inflammatoire.

Face au tableau de PTI sévère avec score de Buchanan évalué à 4, la patiente est transférée dans le Service des soins intensifs pédiatriques.

Le traitement initial comprend des immunoglobulines intraveineuses à 1 g/kg à J1 et J3 et des corticoïdes (méthylprednisolone 4 mg/kg/jour) de J1 à J3. Malgré la prise en charge thérapeutique, la patiente se dégrade avec apparition d'une hématurie macroscopique significative et la persistance de la thrombopénie à 2.000/mm³. Elle développe également des symptômes neurologiques tels que des céphalées et

Figure 1. Lésion purpurique sur la langue



Figure 2. Lésion purpurique de la lèvre inférieure



Figure 3. Hématome médiodorsal bombant



une apathie. Un bilan par imagerie cérébrale est réalisé et ne retrouve pas d'hémorragie intra-crânienne. Au vu du saignement rénal, un contrôle hémostatique par transfusions de plaquettes itératives est initié, parallèlement à la réalisation de bolus de méthylprednisolone à 30 mg/kg/jour pendant 3 jours. À J6, l'évolution est favorable, avec normalisation progressive de la numération plaquettaire. Un sevrage progressif de la corticothérapie est réalisé en 12 jours. À ce jour, la patiente n'a pas présenté de récurrence de PTI.

DISCUSSION

La physiopathologie du PTI est de mieux en mieux comprise : un stimulus infectieux, immunitaire ou toxique induit la formation d'anticorps anti-plaquettes qui opsonisent les plaquettes et accélèrent leur élimination au sein de la rate via les cellules présentatrices d'antigènes, mêlant ainsi immunité innée et adaptative (8). L'incidence du PTI est plus élevée en hiver, ce qui souligne l'importance des promoteurs («trigger») infectieux dans sa physiopathologie. Néanmoins, il semblerait qu'il existe une composante génétique (8).

Dans ce contexte, une infection virale comme le SARS-CoV2 qui, de surcroît, est susceptible d'induire une réponse inflammatoire disproportionnée, est tout à fait à risque de déclencher un épisode de PTI. Ceci est décrit dans la littérature adulte (9).

La population pédiatrique présente essentiellement des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques d'infection à SARS-CoV2, mais certains rares cas de PTI sont décrits (4).

Le PTI est un diagnostic d'exclusion. Classiquement, il survient chez les enfants âgés de 2 à 4 ans, la présentation est suraiguë avec un examen clinique normal à l'exception des signes de diathèse hémorragique. La biologie démontre une thrombopénie sévère (inférieure à 20.000/mm³), sans autre anomalie des lignées sanguines et, dans environ 80 % des cas, le patient répond à la thérapie de première ligne (1). Le diagnostic différentiel doit comprendre la thrombopénie infectieuse, la thrombopénie constitutionnelle, une hémopathie maligne ou syndrome myélodysplasique, une insuffisance médullaire, une microangiopathie thrombotique, ou le syndrome d'Evans. Il convient également d'exclure une pathologie auto-immune sous-jacente (par exemple, lupus érythémateux disséminé). Le **Tableau II** reprend les investigations à réaliser face à une suspicion de PTI.

Tableau II. Tableau (non exhaustif) de prise en charge PTI (1)

1 ^{ère} intention	Hémoграмme	Frottis Sanguin, Coombs	Hémostase	Sérologies VIH - VHB- VHC- EBV - CMV - HSV	Electrophorèse protéines/ dosage IgG	Anticorps anti-nucléaires	Fonctions hépatique, rénale
Résultats	Thrombopénie isolée	Absence de cellules anormales, Coombs négatif	apTT, Quick et fibrinogène normaux	Séro-conversion possible	Normale (absence de déficit immunitaire)	Absents (recherche lupus)	Normale
2 ^{ème} intention	Myélogramme	Bilan infectieux étendu	Antigène <i>Helicobacter Pylori</i> sur selles et/ou biopsie gastrique				
Indication	1/ Organomégalie, apathie, dysmorphie 2/ Anomalie autres lignées 3/ PTI réfractaire	Recherche cause infectieuse	Recherche infection à <i>Helicobacter</i>				
Résultats	Richesse normale, présence de mégacaryocytes de taille normale. Absence d'infiltration. Absence de dysplasie ou d'atteinte des autres lignées sanguines						

Dans le cadre de la prise en charge aiguë d'un PTI, l'évaluation du saignement sévère est partiellement subjective, bien qu'elle se base sur des scores validés (par exemple, score de Buchanan) (10). L'indication d'hospitalisation en réanimation n'est pas clairement définie dans la littérature. Cependant, une hématurie macroscopique associée à une thrombopénie sévère < 10.000/mm³ demande une surveillance rapprochée. La complication la plus redoutée du PTI est l'hémorragie cérébrale, avec un taux de mortalité à 34 % (6). Les traitements initiés ont pour but d'éviter cette complication majeure (11).

Le diagnostic de PTI avec score de Buchanan ≥ 3 et/ou une thrombopénie inférieure à 10.000/mm³ nécessitent donc un traitement médical. En première intention, les immunoglobulines intraveineuses à 0,8-1g/kg à J1 pouvant être répétées à J3 et/ou les corticoïdes à 2 mg/kg/12 heures sont débutés (1).

La prise en charge des PTI réfractaires est un réel challenge médical (7). Environ 10 à 15 % des PTI ne répondent pas aux thérapies de première ligne (8). Il n'existe actuellement pas de facteurs prédictifs permettant de distinguer les PTI réfractaires des formes classiques au diagnostic (12). Les thérapies de seconde ligne sont multiples mais leurs indications sont discutées et leur taux de succès partiel. Le degré d'immunosuppression et les complications potentielles liées à ces traitements doivent être

pris en compte lors de la sélection du traitement pour un patient donné.

Selon une étude japonaise, la ciclosporine à la posologie de 4-6 mg/kg/jour, associée ou non aux immunoglobulines, serait efficace dans les cas de PTI réfractaires au traitement de première ligne ou les formes chroniques (évoluant depuis plus de six mois) (7). La place centrale du lymphocyte B dans la physiopathologie du PTI motive à administrer du rituximab en seconde intention. Cependant, son efficacité ne serait que de 40 % (8).

Les agonistes du récepteur à la TPO dans le but de stimuler la mégacaryocytose sont utilisés depuis une dizaine d'années, avec un taux de réussite variant de 60 à 90 %, bien que le délai d'action puisse prendre quelques jours et que leur usage soit principalement recommandé dans les formes persistantes ou chroniques (1, 8). La vincristine peut également être utilisée à la dose hebdomadaire de 1,5 mg/m² avec, comme principal effet secondaire, la neuropathie périphérique (1). Le mycophénolate mofétil (MMF) sera privilégié dans les formes chroniques (13). Le sirolimus a montré davantage d'effets chez les patients atteints de cytopénies auto-immunes ou syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (13). En effet, peu de données existent concernant son utilisation dans le PTI aigu. Cependant, son utilisation après échec du MMF dans les PTI primaires ou secondaires semble efficace avec peu de

Tableau III. Tableau (non exhaustif) des thérapeutiques de seconde ligne (1, 13)

Molécule	Mode d'action	Posologie	Efficacité	Complications
Ciclosporine	Bloque la synthèse de l'IL2 et empêche la prolifération et l'activation des lymphocytes T	2,5 à 6 mg/kg/j	40 à 55 %	HTA, IRA, interactions médicamenteuses
Sirolimus	Inhibiteur mTOR : module la prolifération B/T et stimule la prolifération des T-régulateurs	2-2.5 mg/m ² /j / 2-4 mg/kg/jour	50 à 60 %	Microangiopathies thrombotiques, dyslipidémies, rash cutané
Mycophénolate mofétil	Agit sur la prolifération des lymphocytes B et T	600 mg/m ² 2x/ jour	60 à 80 % surtout chez patients ALPS*	Infections, toxicité hématologique
Rituximab	Anticorps monoclonal (anti-CD20) contre les lymphocytes B	375 mg/m ² (schéma de 4 injections)	30-60 %	Allergie, tératogénéicité, infections, hypogammaglobulinémie, rechute du PTI
Agonistes TPO	Stimulation du récepteur de la TPO	10 mcg/kg en SC 1x/ sem	Immédiate dans 60 à 90 %, réponse durable sous traitement	Effet rebond à l'arrêt, coût, thromboses
Vincristine	Agent cytostatique qui induit l'apoptose	1,4-1,5 mg/m ²	Discutée	Neuropathie périphérique, intolérance digestive

* ALPS : Autoimmune LymphoProliferative Syndrome

manifestations indésirables (13). Selon Feng et coll., le sirolimus pourrait même être discuté en traitement de première ligne pour son effet régulateur sur les lignées lymphoïdes et myéloïdes (14). Le **Tableau III** reprend les différentes molécules citées ci dessus.

En l'absence de réponse prolongée (> 12 mois), la splénectomie peut être envisagée chez l'enfant de plus de 5 ans (1, 8). Bien qu'il s'agisse d'un traitement potentiellement curatif, le taux de succès est partiel (65 %) (1) et la procédure est grevée de risques per- et post-opératoires non négligeables (saignements peropératoires, infections à germes encapsulés et thromboses) (8). La balance bénéfique/risque de ce traitement doit toujours être soigneusement pesée.

Enfin, il est également important de prendre le temps d'apprécier la réponse aux traitements instaurés afin d'éviter une escalade thérapeutique, avec les effets secondaires qui y sont associés.

IMPLICATIONS CLINIQUES

Que faire face à un PTI sévère en pédiatrie ?

Premièrement, il est important de reconnaître un PTI sévère afin de limiter le risque de saignement grâce à une prise en charge rapide et multimodale.

Deuxièmement, même en l'absence de symptômes, la réalisation systématique d'un test COVID permettrait d'approfondir les données

pour déterminer un éventuel lien de causalité entre l'infection et le caractère sévère et/ou réfractaire du PTI.

Troisièmement, les hémorragies cutanéomuqueuses disséminées, l'hématurie macroscopique et la thrombopénie < 10.000/ mm³ constituent des signes d'alerte. Toute altération neurologique doit être investiguée afin d'exclure une hémorragie cérébrale.

Quatrièmement, sans évolution satisfaisante avec les thérapies de première ligne, la question des traitements de seconde intention sera discutée en équipe afin d'élaborer la meilleure stratégie pour l'enfant.

CONCLUSION

Ce cas clinique démontre un rare cas de PTI pédiatrique sévère secondaire à une infection à SARS-CoV2 réfractaire au traitement de première ligne. À l'inverse des adultes, peu de cas de PTI sévères pédiatriques dans les suites d'une infection à SARS-CoV2 ont été décrits. Notre cas clinique souligne l'importance du promoteur infectieux dans la physiopathologie du PTI aigu, l'intensité de prise en charge à adapter à la sévérité du saignement et le manque de consensus concernant les traitements de seconde ligne des PTI réfractaires. Le challenge futur serait de déterminer des facteurs prédictifs de PTI sévères et de préciser l'algorithme thérapeutique des PTI réfractaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Godeau B, Aladjidi N. Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte; 2017. 74 p. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf
2. Bennani B, Khoussar I, Oubelkacem N, et al. Purpura thrombopénique immunologique de l'adolescent et du jeune adulte: particularités cliniques et thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2021;**42**:A141.
3. Gurion R, Siu A, Weiss AR, Masterson M. Use of recombinant factor VIIa in a pediatric patient with initial presentation of refractory acute immune thrombocytopenic purpura and severe bleeding. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;**17**:274-80.
4. Rezki H, Haddad L, Zerroukhi A et al. Formes cliniques atypiques de la COVID 19 chez l'enfant . *ASJP* 2021;**06**:88-94.
5. Audia S, Bonnotte B. Emerging therapies in immune thrombocytopenia. *J Clin Med* 2021;**10**:1004.
6. Hallan DR, Simion C, Sciscent BY et al. Immune thrombocytopenic purpura and intracerebral hemorrhage, incidence, and mortality. *Cureus* 2022;**14**:e24447
7. Ito M, Yagasaki H, Kanazawa K et al. Incidence and outcomes of refractory immune thrombocytopenic purpura in children : a retrospective study in a single institution. *Sci Rep* 2021;**11**:14263.
8. Audia S, Mahévas M, Nivet M, et al. Immune thrombocytopenia : recent advances in pathogenesis and treatments. *Hemasphere* 2021;**5**:e574.
9. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19 : a systematic review. *SN Compr Clin Med* 2020;**2**:2048-58.
10. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;**3**:3780-817.
11. Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP) : study of 40 cases. *Blood* 2009;**114**:4777-83.
12. Gui RY, Zhang GC, Wang CC, et al. Incidence, clinical features, risk factors and outcomes of refractory acquired immune thrombotic thrombocytopenic purpura : a Chinese multi-center experience. *HemaSphere* 2019;**3**(Suppl1):355.
13. Miano M, Rotulo GA, Palmisani E, et al. Sirolimus as a rescue therapy in children with immune thrombocytopenia refractory to mycophenolate mofetil. *Am J Hematol* 2018;**93**:E175-7.
14. Feng Y, Xiao Y, Yan H, et al. Sirolimus as rescue therapy for refractory/relapsed immune thrombocytopenia: Results of a single-center, prospective, single-arm study. *Front Med (Lansanne)* 2020;**7**:110.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Dethier A, Service d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, CHU Liège, site CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : ambre.dethier@gmail.com