



PTI de l'enfant

Dr Nathalie CHEIKH

Hématologie Oncologie Pédiatrique-Besançon

Cours aux internes HOP-Interrégion Nord-Est

Décembre 2021

Définitions : purpura

Purpura

- extravasation de globules rouges dans le derme
- lésion de la peau ou des muqueuses, rouge à pourpre, **ne s'effaçant pas à la vitropression**
- selon répartition : pétéchies, ecchymoses, vibices
- lié soit à une **anomalie de la paroi vasculaire** (vascularite), soit une **anomalie des plaquettes**



Définitions : purpura

- **Purpura vasculaire**

- atteinte du vaisseau : lésions endothéliales et pariétales
- sans trouble des plaquettes
- orthostatique (déclive), papuleux, infiltré
- pas d'atteinte des muqueuses



Définitions : purpura

- **Purpura thrombopénique :**

- défaut des plaquettes quantitatif ou qualitatif
- Diffus, +/- rapidement extensif
- Atteinte possible des muqueuses (gingivorragies, épistaxis, rectorragies etc...)



Définitions : purpura

- Association **purpura vasculaire + thrombopénique**
+ lésions nécrotiques rapidement extensives
+ signes de choc, fièvre

=> PURPURA FULMINANS



Définitions : thrombopénies

= plaquettes < 150 G/L contrôlée (agrégats, fausse thrombopénie à l'EDTA)

- **Thrombopénies centrales :**

- **Constitutionnelles** : ATCD personnels ou familiaux de tendance hémorragique (bleus dès l'âge de la marche), malformations, retard psychomoteur, cataracte, néphropathie...
- **Acquises** par envahissement médullaire (NBL, leucémie aiguë) ou insuffisance médullaire (hypoplasie/aplasie médullaire, MDS)

- **Thrombopénies périphériques :**

- **Purpura thrombopénique IMMUNOLOGIQUE**
 - autre cause immunologique : allo-immune, TIH...
- Trouble de la répartition (splénomégalie par HTP)
- Consommation (CIVD, MAT...)

- **Thrombopénies médicamenteuses**

- Mécanisme ? Arrêt tout traitement imputable.

Définitions : PTI

Purpura Thrombopénique Immunologique

- **Thrombopénie < 150 G/L biologiquement isolée**
- **Syndrome hémorragique clinique isolé**
- **Diagnostic d'élimination**

- **Classification :**
- PTI nouvellement diagnostiqué (ex PTI « aigu ») : 0 - 3 mois
- PTI persistant : 3 - 12 mois
- PTI chronique : > 12 mois

PTI de l'enfant : généralités

- Cause **la + fréquente** de thrombopénie chez l'enfant
- Pic incidence **entre 2 et 6 ans** (70 % entre 1 et 10 ans)
- Pic fréquence printanier (trigger viral retrouvé dans 55 % des cas)
- Destruction des plaquettes par des **auto-anticorps** (dirigés contre les glycoprotéines membranaires), majoritairement dans la rate
- Pas (encore) de **test sensible et spécifique** :
 - Ac rarement trouvés (chances d'autant plus faibles que la thrombopénie est profonde)

=> Tableau clinique et biologique compatible : thrombopénie AIGUË et **ISOLÉE**.

PTI : diagnostic clinique

- **Histoire évocatrice :**

- Apparition rapide sd hémorragique cutanéomuqueux (en 24-48h)
- Episode viral récent (3 à 6 sem) ou vaccination récente (virus vivants ++)
- Enfant antérieurement sain (pas de retard SP, de déficit immunitaire, de néphropathie.....)

- **Examen clinique : Syndrome hémorragique isolé**

- Pas de syndrome tumoral (ADP, HSM, testis)
- Pas de syndrome malformatif
- Pas d'eczéma
- Pas HTA, pas de fièvre, pas AEG, HD stable

PTI : bilan biologique

- **Hémogramme (frottis +++) + réticulocytes : thrombopénie isolée**
 - Morphologie plaquettaire normale (et VPM !...ok si discrètement augmenté)
 - Morphologie érythrocytaire normale (et VGM) + absence de schizocytes
 - Leucocytes normaux (formule, blastes, MDS...)
 - Réticulocytes normaux
- Bilan de coagulation normal (CIVD)
- Groupe x 2, RAI
- Coombs
- Sérothèque et dosage pondéral IgGAM (surtout si IgIV)
- BU + Ionogramme sanguin + créatinine (SHU)

PTI : bilan biologique

- **recherche d'anticorps anti-plaquettes** pas indispensable mais peut aider au diagnostic si la présentation n'est pas typique (sensibilité très faible, surtout si thrombopénie profonde)
- **Myélogramme ?**
 - **Non indispensable** dans les formes typiques
 - A faire si doute diagnostique
 - surtout si corticothérapie envisagée (ne pas passer à côté LA)
 - Résultats : myélogramme riche avec progéniteurs des 3 lignées présents et normaux, voire hyperplasie plaquettaire (n'élimine pas toutes les thrombopénies constitutionnelles...)

PTI : examens complémentaires

- **Sérologie VIH** si risque d'infection
 - +/- sérologie VHC mais lien moins bien établi
- **Echographie abdominale** si douleurs abdominales ou organomégalie
 - HSM, HTP, hémorragie
- **Scanner cérébral** si signe neurologique ou notion de TC récent

Traitement du PTI : généralités

- **Préventif :**

- **Pas d'aspirine ou AINS**
- Limiter les activités physiques ou sportives si plaquettes < 50 G/L
- Pas d'intramusculaires
- Pas de prise de température en intra-rectal

- **« Curatif » :**

- **Guérison spontanée dans environ 80 % des cas à 12 mois**
- Pas influence du traitement sur évolution
 - => intérêt : contrôler **syndrome hémorragique**/améliorer **qualité de vie**

Traitement du PTI : généralités

- Traitements de **1ère ligne / de l'urgence** :
 - Objectif : contrôle du sd hémorragique
 - Corticothérapie, Immunoglobulines IV
- Traitements de **2nde ligne**
 - Objectifs = contrôle sd hémorragique après échec ttt 1^{re} ligne OU prévenir sd hémorragique/amélioration qualité de vie
 - Immunosuppresseurs, ARTPO, splénectomie, facteur VII activé...

Traitement du PTI : généralités

- Malgré thrombopénie profonde, **signes hémorragiques sévères très rares**
- Sd hémorragique **menaçant le pronostic vital** : 0 à 4 % des PTI ND
 - atteinte des muqueuses avec **déglobulisation**
 - suspicion d'**hémorragie sévère digestive, cérébrale, gynécologique...**
 - incidence hémorragies cérébrales de 0 à 1 %
 - attention Sd Evans +++ (hémorragies plus sévères que PTI isolé)
- **Indications thérapeutiques** dépendent :
 - De la gravité du tableau clinique (score hémorragique)
 - Parfois de l'âge de l'enfant (nourrissons)

Traitement du PTI : score hémorragique

Score de Buchanan

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Pas de saignement	Pas de signe
1	Moyen	Peau : ≤ 100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	De moyen à peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre). Muqueuses : normales
3	Modéré	Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies ...)
4	Sévère	Saignement des muqueuses sollicitant un geste ou soupçon d'hémorragie interne
5	Qui met en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

Traitement du PTI : score hémorragique

Table 8. Updated bleeding scale for pediatric patients with ITP

Grade	Bleeding	Management approach
Grade 1 (minor)	Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 cm in diameter), no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2 (mild)	Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 cm in diameter), no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 3 (moderate)	Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach grade 1 or 2
Grade 4 (severe)	Severe bleeding, mucosal bleeding leading to decrease in Hb > 2 g/dL or suspected internal hemorrhage	Intervention

This bleeding scale is based on the one used in the previous consensus report,¹ updated based on the authors' opinion.
Hb, hemoglobin.

- **La prise en charge doit toujours tenir compte de :**
 - l'appréciation du médecin
 - de la qualité de vie des patients et des parents avec ou sans traitement
 - (pas de la numération plaquettaire)

PTI : traitements de 1^{re} ligne

Grade 1 (minor)	Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 cm in diameter), no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2 (mild)	Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 cm in diameter), no mucosal bleeding	Consent for observation

« Watch and wait »

- consignes de surveillance données aux parents (**écrites** +++)
- **surveillance à H24 ?** contrôle clinique +/- biologique chez médecin traitant
- **biologie entre J21 et 28 ?** prévoir consultation spécialisée à 1 mois
- **Traitement +/- hospitalisation** si aggravation des signes hémorragiques cliniques

Si l'accès au soins est difficile, si l'altération de la qualité de vie est importante, cela peut constituer une indication de traitement

PTI : traitements de 1^{re} ligne

Grade 3 : atteinte des muqueuses et/ou altération qualité de vie

- Indication de traitement souvent retenue si PTI-ND
 - abstention thérapeutique possible, hospitalisation non-nécessaire
- **IgIV** : une dose de 0,8 à 1 g/kg qui peut être répétée à J3 si inefficace
- **Ou corticoïdes** : cure courte
 - Prednisone : 4 mg/kg/j en 3 prises pendant 4 jours (arrêt sans décroissance)
 - DXM : 10 mg/m²/j pendant 4j
- Réponse thérapeutique si **plaquettes > 50 G/L** avec délai médian :
 - Corticoïdes : 3 à 4 jours
 - IGIV : 1 à 2 jours

PTI : traitements de 1^{re} ligne

Grade 3 : atteinte des muqueuses et/ou altération qualité de vie

- Etude Blood 2018 : enfants avec signes cliniques de grade 1 à 3 et thrombopénie < 20 G/L, 2 groupes :
 - IgIV : une dose
 - Watch and wait policy
 - Meilleure réponse à 1 semaine et 1 mois dans le groupe traité
 - **A 6 et 12 mois : absence de différence significative entre les 2 groupes**
- => action uniquement suspensive des traitements**

Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. Blood. 2018. Heitink-Poll 'e KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, et al.

PTI : traitements de 1^{re} ligne

Grade 4 (ou Buchanan 4 et 5) : sd hémorragique menaçant le pronostic vital

- Hospitalisation **urgente**
- La réalisation d'une imagerie cérébrale ne doit pas retarder le traitement
- **Traitement immédiat** associant :
 - Immunoglobulines polyvalentes IV : 0,8 à 1g/kg/j J1 et J2
 - **ET** Methylprednisolone IV 30mg/kg/J (maximum 1g)
 - transfusions plaquettes fractionnées toutes les 8h

PTI : traitements de 2nde ligne

Dans le PTI-ND : que faire en cas d'échec du traitement de 1^{re} ligne = sd hémorragique non-contrôlé

- **Rituximab**
 - Efficacité immédiate dans 60 % des cas ; risque infectieux non-nul (JC virus) ; hypogammaglobulinémie
- **Autres immunosuppresseurs** (VBL, MMF, AZA, CsA, plaquenil, 6MP)
 - Réponse lente
- **Splénectomie:**
 - Pas d'indication dans le PTI ND ou en tout dernier recours
- **aRTPO ?**
 - Stimulation dose-dépendante de la production plaquettaire
 - Semble efficace en urgence quand Buchanan 4 et 5 (d'emblée ou si échec)

PNDS, PTI de l'enfant et de l'adulte, mai 2017

Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique de l'enfant et de l'adolescent, M.Pasquet et al, Revue d'oncologie hématologie pédiatrique, 2015

PTI : traitements de 2nde ligne

Dans le PTI persistant ou chronique : mêmes molécules à discuter :

- Perfusions **IgIV** ou **ctcd** po à la demande ou programmées (selon réponse antérieure)
- **Immunosuppresseurs**, à discuter selon présentation clinique :
 - AAN +, fille -> hydroxychloroquine / ALPS like -> 6-mercaptopurine, MMF, sirolimus...
- **aRTPO** : romiplostim SC x 1/sem ; eltrombopag po quotidien
 - manque de recul sur tolérance à long terme, mais de + en + utilisé
 - indication discutée en RCP nationale

+ place de la **splénectomie** :

- traitement associé à la meilleure réponse à 24 mois
- efficacité prédictible par imagerie isotopique (séquestration splénique)
- risque infectieux à long terme/thrombose per-opératoire

Prospective Evaluation of the First Option, Second-Line therapy in Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia : Splenectomy or immunomodulation, S. Ducassou et al, The Journal of Pediatrics, December 2020

PTI : vie quotidienne

- **Vaccinations** :

- respecter programme vaccinal autant que possible
- Vaccin anti-COVID 19 encouragé
 - (NFS à J8)
- vaccin vivant :
 - discuter de différer rappel si possible après 1 an de RC
 - si non vacciné : à discuter au cas par cas
 - pas si traitement immunosuppresseur
- si **splénectomie** envisagée : Pneumo23, méningocoques, HiB

- **Sport** :

- PTIc et > 50 G/L : pas de restriction
- Éviter sports traumatiques si < 50 G/L (Livret « **Sport et PTI** », association O'Cyto www.o-cyto.org)
- PAI à l'école (modèle www.cerevance.org)

PTI : vie quotidienne

- Traitements adjuvants :

- **Ménorragies** : règles souvent normales. Si besoin : **Exacyl**, contraception hormonale.
- Hygiène dentaire : **brosse à dents souple** +/- **Exacyl** si gingivorragies
- **Chirurgie** : prévoir **ttt préopératoire ctcd ou Ig IV** (selon réponse antérieure aux ttts) +/- Plq PENDANT le geste
- Epistaxis : mèches hémostatiques, pommade HEC, cautérisation tâche vasculaire

- Surveillance :

- clinique (**éducation** des parents, du médecin traitant)
- **surveillance biologique raisonnable** (répétition des contrôles anxioènes)
- consultation spécialisée de suivi

PTI : évolution

- **Guérison** : Plaquettes > 150 G/L sans traitement pendant 1 an
- **PTI « chronique »** : au delà de 12 mois (10 à 20 %)
 - **Facteurs de risque ?** sexe féminin, âge > 10 ans au diag initial du PTI, atcd AI au 1er degré, AAN > 1/160
 - **Bilan différentiel** : myélo si non fait, bilan immunologique, bilan auto-immun, recherche cause génétique (WAS, attention VPM), Willebrand, déficit en ADAMTS13...
 - ALD 30
 - **Registre OBS'CEREVANCE**
 - Traitement 2ème ligne ?
 - Certains finiront par se mettre en rémission, mais attention risque évolution (Evans, LES...)

PTI et grossesse

- Surveiller NFS maternelle (risque aggravation pdt grossesse)
 - Attention aux mères splénectomisées !
 - Pas de bénéfice de la césarienne
 - IgIV à la maman si thrombopénie
- Passage IgG maternelles anti-plaquettes **via placenta et lait maternel**
 - **10 à 15 % de nouveaux-nés** thrombopéniques si PTI maternel
 - risque maximum à **24-48h** de vie : contrôle des plaquettes chez le nouveau-né, à la **naissance puis J3-J5**
 - risque hémorragique : **HIC : 0 à 1,5 %**
 - Traitement néonatal si plaquettes < 30 G/L (IgIV polyvalentes 0,8 à 1 g/kg)
 - Ou < 50 G/L chez le prématuré
 - Pas de contre indication allaitement

Références

- PNDS PTI de l'enfant et de l'adulte, mai 2017
- Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Drew Provan et al. Blood advances. Sept 2019.
- Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. Heitink-Poll 'e KMJ et al. Blood. 2018.
- Thrombopoietin receptor agonists as an emergency treatment for severe newly diagnosed immune thrombocytopenia in children, M. Nolla et al, Letter to Blood, jan 2021
- Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. S.Ducassou, Br J Haematol. 2020 Jun
- Prospective Evaluation of the First Option, Second-Line Therapy in Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia: Splenectomy or Immunomodulation. S.Ducassou et al. J.pediatr 2020
- Les thrombopénies périnatales d'origine maternelle. Chantrain C, Debauche C, Langhendries JP et al. Arch Pédiatr 2000.



Bonne journée !