

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT

**POHO, 27 mai 2011
Sophie BAYART
CRTH Rennes**

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNNOLOGIQUE

DEFINITION

- Maladie immunologique - bénigne
- Maladie hémorragique la plus fréquente chez l'enfant
- Thrombopénie aigue isolée
- Début brutal
- Souvent quelques jours ou semaines après une infection virale/ une vaccination
- Pas de tests diagnostiques : diagnostic d'exclusion.



PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUN

DEFINITION

- Aigu 0 – 3 mois
- Persistant 3 – 12 mois
- Chronique > 12 mois



PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE

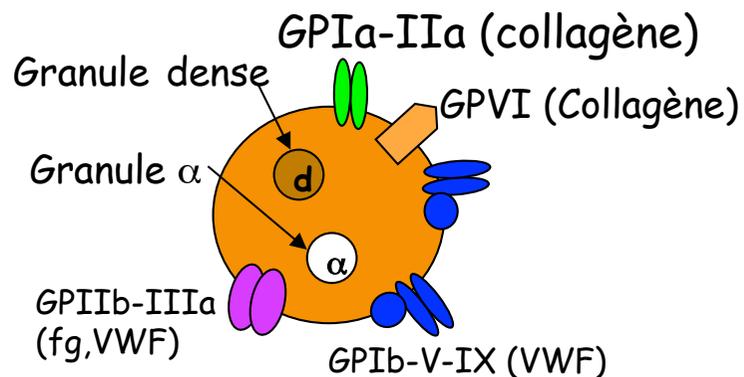
EPIDÉMIOLOGIE

- Incidence annuelle : 5/100000/année
- 70% cas entre 1 et 10 ans ; sexe ratio 1;1
- < 10% avant 1 ans
- < 20% après 10 ans
- Guérison dans 80% des cas
- 159 PTIC/an



PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE PHYSIOPATHOLOGIE

- Production d'auto-anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires (GPIIbIIIa, GPIbIX)
- Durée de vie des plaquettes raccourcie
- Rate principale lieu de destruction des plaquettes



PRISE EN CHARGE DU PTI

- Hétérogène.
- Recommandations actuelles :
 - Pas de Myelo systématique. A réaliser si présentation atypique.
 - Si le myelo est fait : riche (progéniteurs des 3 lignées présents et normaux). Mégacaryocytes très nombreux, normaux et svt regroupés en amas.



CONDUITE À TENIR DEVANT UN PTI AIGU AUX URGENCES DIAGNOSTIC

Anamnèse et clinique

- ≥ 6 mois
- Pas d'élément en faveur d'une thrombopénie constitutionnelle
 - Tendance hémorragique ancienne
 - ATCD Familiaux
 - Syndrome malformatif (radius, retard mental, reins ..)
 - Surdité
 - Cataracte
 - Déficit immunitaire (Infections répétées, Retard staturopondéral, diarrhée...)
 - Eczema sévère.
- Tableau clinique hémorragique cutanéo-muqueux d'apparition rapide, bon état général, pas de S tumoral, pas de Douleurs osseuses.



CONDUITE À TENIR DEVANT UN PTI AIGU AUX URGENCES DIAGNOSTIC

Diagnostic Biologique

- NFS + rétic (hémolyse ?)+ VMP : thrombopénie isolée, autres lignées normales (morphologie et numération)
- Iono-créat : pas d'IR - BU
- Coag : pas de CIVD
- Pas de myelo si tableau clinique et biologique typique, même si corticothérapie ; à faire si doute diagnostique avec anamnèse et clinique non compatible.
- ACAN si enfant > 8 ans
- MAIPA + sérologies virales inutiles sf si FR VIH, si on pense à un EBV

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUN

SCORE DE BUCHANAN

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Aucun	Aucun signe
1	Faible	Peu de pétéchies (≤ 100 au total) et/ou 5 ecchymoses (≤ 3 cm) Muqueuses normales
2	Léger	Nombreuses pétéchies (≥ 100 au total) et/ou > 5 ecchymoses (> 3 cm) Muqueuses normales
3	Modéré	Saignement des muqueuses (épistaxis, gingivorragies, bulles intrabuccales, Saignement intestin, hématuries, métrorragies)
4	Sévère	Hémorragies des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion d'une hémorragie interne
5	Mise en jeu du pronostic vital	HIC ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital.

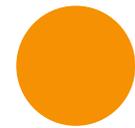
SCORE DE BUCHANAN



Hématome récent



Hématome de quelques jours



CONDUITE À TENIR DEVANT UN PTI AIGU AUX URGENCES EVALUER LA GRAVITE

- La numération plaquettaire n'est pas corrélée à la gravité
- **Stade A mineur (SB 1 et 2)**
 - Hématomes et pétéchies cutanés
 - Pas d'hémorragies des muqueuses
 - Ou ≤ 2 épistaxis en 48 h
 - **Abstention thérapeutique**
CI Aspirine, AINS, IM, sports violents.
Conseils aux parents
Pas de numération plaquettaire systématique
Consultation à 1 mois



CONDUITE À TENIR DEVANT UN PTI AIGU AUX URGENCES EVALUER LA GRAVITE

○ Stade B modéré (SB 2)

- Hémorragie muqueuse

- ≥ 3 épistaxis en 48h, pétéchies et bulles hémorragiques buccales

→ **Prednisone** : 4mg/kg/j en 3x 4 jours (max 180mg/J)

→ **Retour à domicile**

CI : Aspirine, AINS, IM, sports violents.

Conseils aux parents (lettre)

Pas de numération plaquettaire systématique

Consultation à 1 mois



CONDUITE À TENIR DEVANT UN PTI AIGU AUX URGENCES EVALUER LA GRAVITE

○ Stade C modéré + : SB 3

- Pas de déglobulisation et hémorragie digestive/génitale, gingivorragie active
- Hématurie macroscopique

→ **Groupe (X2), Rai, Sérothèque**

Hospitalisation

Prednisone 4mg/kg/J, 4J en 3 prises/J
(max 180mg/J) + **Ig** 0,8g/kg 1x



CONDUITE À TENIR DEVANT UN PTI AIGU AUX URGENCES

EVALUER LA GRAVITE

○ **Stade D : Sévère**

- Déglobulisation et syndrome hémorragique profus.
- HIC (rare, 0,2 – 1%) ou Pc Vital engagé
 - Groupe (x2) + sérothèque
 - **Hospitalisation (+/- Réa)**
 - **Solumédrol** 4mg/kg/J 7 J en 3X/J, décroissance en 15J (Bolus 30mg/kg/J dose max 1g IVL sur 1H x 2- 3 J)
 - **+ Ig 0,8g/KG/J** x 1 à plusieurs Jours
 - +/- transfusions de plaquettes
 - +/- geste local (ORL)



PRISE EN CHARGE DU PTI

- R/ préventif
 - CI Aspirine et AINS
 - CI T° intra-rectal et IM
 - CI PL et tout geste invasif
 - Limiter les activités physiques sportives.
- Vaccinations
 - PTI a : CI temporaire des vaccinations
 - Reprise des vaccins 1 an après guérison.



PTI AIGU ETUDE PGRX

- Etude PGRX : Etude cas témoins
 - A proposer au diagnostic
 - Enquête téléphonique sur les médicaments et vaccins reçus dans les 2 ans précédents.
 - 123 cas inclus depuis 2008
 - Consentement à faire signer.



TRAITEMENT DES PTI PERSISTANTS DE L'ENFANT 3 – 12 MOIS D'ÉVOLUTION

- 10 à 20% des PTI persistants à 6 mois, guérissent à 12 mois
- Abstention
- Immunoglobulines ou Corticoïdes, à la demande (en cas de poussée) ou programmés
- Recherche et traitement d'un *Helicobacter pylori* ?
- Possibles : AntiD (si Rh+), Plaquenil (si FAN > 1/160), Velbé
- Et toujours : mesures symptomatiques / qualité de vie



EVOLUTION VERS LA CHRONICITE

- *Kühne et al. JOP, 2003*

- Le passage à la chronicité est plus fréquent chez les enfants plus âgés

- Pourcentage de passage à la chronicité

- 23,1% < 1 an
- 28,1% 1-10 ans
- 47,3% 10 -16 ans



PTI CHRONIQUE

- Rare
- 10% des PTI chronique relèverait d'un traitement
- < 10% des PTIc ont un Syndrome hémorragique sévère
- 10% des PTIc ont un taux de PS < 20000



PTI CHRONIQUE ET BILAN

- **Exclure une thrombopénie constitutionnelle, centrale et une maladie générale**
- **Exclure une maladie auto immune, HP, un DI**
 - Frottis sanguin et plaquettaire + réticulocytes
 - VPM. Taille et aspect des plaquettes
 - Recherche de pseudo corps de dohle (S MYH9)
 - BHC (bili, ASAT,ALAT,PAL,GGT)
 - Hapoglobine,LDH
 - Urée, créatinine, proteinurie,hématurie
 - BH si non fait : Tp, TCA,FVIII, Willebrand Ag et RCO
 - Sérologies VIH et VHC
 - FAN + antiphospholipides. Coombs
 - Dosage IgG,IgA et igM
 - Dosage des fractions C3 et C4 du complément
 - Myelo si ancien ou non fait auparavant
 - MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilized Platelet Antigen) : préciser la spécificité des autoanticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires.
 - Echo abd (HTTP ?)
 - Epreuves fonctionnelles plaquettaires (cytométrie) +/- agrégation plaquettaire



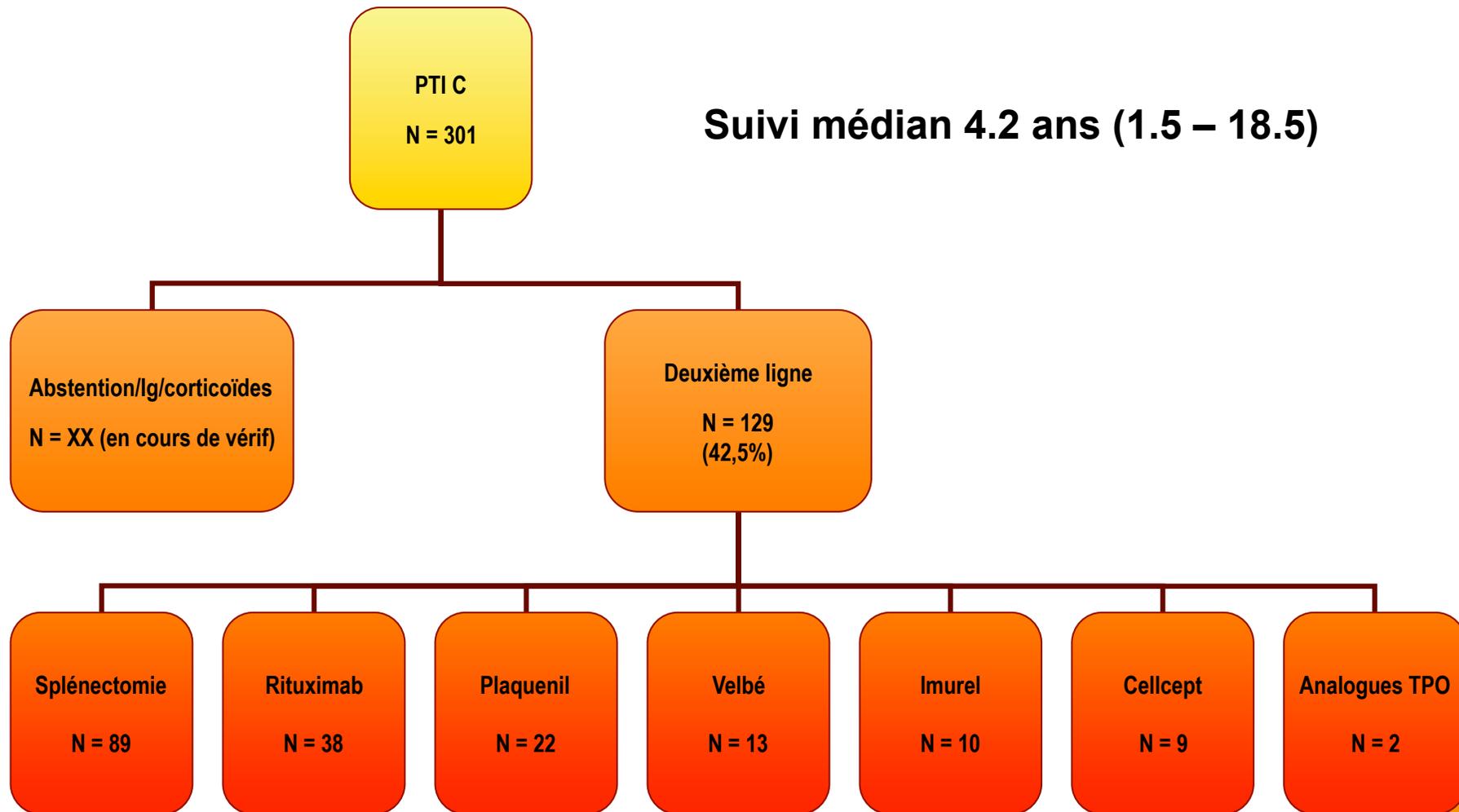
PTI CHRONIQUE ET VACCINATIONS

- Reprise des vaccinations si RC complète durable
- Autres cas
 - Décaler au max les rappels
 - Les vaccinations à discuter en tenant compte
 - R/ en cours IS/corticoides
 - Rapport bénéfice/risque du vaccin
 - Taux sériques des Ac vaccinaux
 - Vaccins en SC si PS basses.
 - Si R/ par rituximab, vaccins anti méningo et pneumo à faire.



CEREVANCE

ETAT DES LIEUX DE LA BASE DE DONNÉES



PTI CHRONIQUE

Traitements de seconde ligne

- R/ de seconde ligne
 - PTI chronique, symptomatique, répondant mal ou pour une durée courte aux R/ de 1ere ligne
 - Anti D (Rhésus +)
 - Plaquenil
 - Velbé
 - Rituximab
 - Imurel/cellcept
 - Splenectomie
 - Analogues de la thrombopoïétine (Romiplostim et elthrombopag)



PTI CHRONIQUE ET RITUXIMAB

- **Cible** : lymphocyte B ; détruire le clone
- Beaucoup de débats : doses variables
- **Réactions allergiques** : surveillance hémodynamique pdt perfusion.
- Cas de LEMP (leucoencéphalite multifocale progressive) chez l'adulte
- Risque d'hypogammaglobulinémie
- Absence de données claires sur la sécurité d'emploi de ce médicament sur le long terme. Nécessité d'une étude.
- Pas de recommandations actuellement. Discussions en RCP



PTI CHRONIQUE ET RITUXIMAB

Intérêt du rituximab comme traitement de PTI chronique (archives de pédiatrie, juin 2008, S Ducassou)

2005 – 2008, 34 enfants sur 11 centres, PTI 17 m (6 – 120)

Rituximab X4 (n=24), X3 (n=1), X2 (n=7)

IVIg prophylactiques (n=9)

Bonne tolérance : 2 allergies, 1 neutropénie transitoire

Aux dernières nouvelles : 3/34 réponses durables

Intérêt modeste du rituximab dans le PTI chronique de l'enfant – 11% de réponse



PTI CHRONIQUE et PLAQUENIL

- **Immunomodulation**

- **Données de la cohorte cérévance**

- 22 PTI entre 2003 -2008
- Âge moyen lors du recueil 13,8 ans
- 4PTIA/7PTIP/11PTIC
- Dose : 6,6mg/kg/J
- 9 en RC après 3 mois, tjrs en RC après 12 mois.
- Facteurs prédictifs 5 en RC ont un FAN > 1200 4 en RC ont FAN – mais 2 ont antiphospholipides +

- **Recommandations**

- **Indications**

- PTIP/PTIC ou PTIA réfractaire et buchanan > 3 avec qualité de vie perturbée et PS < 10000 et FAN + > 1/160 ou Ac antiphospholipides.

- **Posologie, durée, surveillance**

- 4-6 mg/kg/J en une prise
- Surveillance ophtalmo
- Si échec à 4 mois arrêt, l'obtention de la RC est parfois précédée d'une RP pendant 1-3 mois
- Si efficace, à poursuivre 6 mois si < 10 ans, > 2 ans si adolescente.

PTICHRONIQUE ET AGONISTE DE LA THROMBOPOIETINE

- Pas d'études pédiatriques
- Ne peuvent être prescrits que dans le cadre d'essais cliniques
- **Romiplostim (Nplate)** 1-10 μ g/kg en sc 1x/sem
- **Elthrombopag (Révolade)** 25-75 mg per os
- Rechute à l'arrêt du traitement
- **Toxicité** : Augmentation trame réticuline médullaire
- **Coût élevé**: 677 euros pour 250 μ g Nplate 14 cp de 25 mg Revolade
518 Euros
- Leur place reste à définir



PTI ET SPLÉNECTOMIE

Détruire le sanctuaire

- Enfants > 5 ans souffrant d'un PTI chronique (évolution > à 1 an) et symptomatique
- Epreuve isotopique plaquettaire recommandée
- R/ efficace - Réponse complète 73-86%
- Risque infectieux : germes encapsulés
Vaccination anti méningococcique, anti pneumococcique et antihaemophilus (si non protégé). Prophylaxie anti- infectieuse à vie.
- Chez l'enfant de moins de 10 ans au diagnostic initial de PTI, la splénectomie a moins de chances d'être efficace (plus de rechutes)

PTI ET SPLENECTOMIE

Recommandations Cerevance

- Le plus tard possible (12-24 mois de PTI)
- Thrombopénie Sévère (<10 G/L)
- Présence de signes hémorragiques – altération qualité de vie
- Absence d'efficacité ou perte d'efficacité des R/ antérieurs
- Splénectomie programmée : Coelioscopie avec possibilité de conversion per-op en laparotomie.
- Consignes anti-infectieuses à vie



SPLÉNECTOMIE DANS LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT : ÉTUDE NATIONALE RÉTROSPECTIVE FRANÇAISE, À PROPOS DE 71 CAS
R SANTIAGO (1); N ALADJIDI * (2;13); C PONDARRÉ (3); A LAMBILLIOTE (4); H CHAMBOST (5); G LEVERGER (6); P ROHRLICH (7); S CLAYSENS (8); S BAYART(9); A MARIE-CARDINE (10); T LEBLANC (11); Y PEREL (12)

- Etude rétrospective française

- Critères d'inclusion
 - Age < 18 ans
 - PS < 100 G/L
 - 1/01/2000 – 31 Août 2009

- Critères d'exclusion
 - Thrombopénie centrale ou constitutionnelle
 - PTI secondaire (Lupus, DI)



SPLÉNECTOMIE DANS LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT : ÉTUDE NATIONALE RÉTROSPECTIVE FRANÇAISE, À PROPOS DE 71 CAS
R SANTIAGO (1); N ALADJIDI * (2;13); C PONDARRÉ (3); A LAMBILLIOTE (4); H CHAMBOST (5); G LEVERGER (6); P ROHRLICH (7); S CLAYSENS (8); S BAYART(9); A MARIE-CARDINE (10); T LEBLANC (11); Y PEREL (12)

○ **Caractéristiques de la population**

- 74 patients
- Sexe ratio M/F 36/38
- Age au diagnostic du PTI 9,3 (médiane)
- Taux de plaquettes médian au Dg 13 G/L
- Age de la splénectomie (médiane-année) : 12,4
- Nombre médian de R/ avt splenectomie médiane 2
 - CT et/ou Ig seuls 50; Ac anti D 5; Rituximab 8; Plaquenil 6; VLB/VCR 5
 - CSA 5 Imurel 3 et autres 5
- Nadir du taux de plaquettes avt splenectomie (médiane) : 3



**SPLÉNECTOMIE DANS LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE DE
L'ENFANT : ÉTUDE NATIONALE RÉTROSPECTIVE FRANÇAISE,
À PROPOS DE 71 CAS**

R SANTIAGO (1); N ALADJIDI * (2;13); C PONDARRÉ (3); A LAMBILLIOTE (4); H
CHAMBOST (5); G LEVERGER (6); P ROHRLICH (7); S CLAYSENS (8); S BAYART(9); A
MARIE-CARDINE (10); T LEBLANC (11); Y PEREL (12)

- Durée d'évolution du PTI avt splénectomie
 - PTI aigu 2/74 (3%)
 - PTI persistant 12/74 (16%)
 - PTI chronique 60/74 (81%)

- Age de la splénectomie
 - < 5 ans 3/74 (4%)
 - 5-10 ans 16/74 (22%)



SPLÉNECTOMIE DANS LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT : ÉTUDE NATIONALE RÉTROSPECTIVE FRANÇAISE, À PROPOS DE 71 CAS
R SANTIAGO (1); N ALADJIDI * (2;13); C PONDARRÉ (3); A LAMBILLIOTE (4); H CHAMBOST (5); G LEVERGER (6); P ROHRLICH (7); S CLAYSENS (8); S BAYART(9); A MARIE-CARDINE (10); T LEBLANC (11); Y PEREL (12)

- Vaccination préopératoire
 - Anti pneumococcique (70/71 99%)
 - Anti méningococcique (46/71 65%)
- Rappel à 5 ans de la splénectomie
 - Rappels antipneumococcique (11/21 52%)
 - Rappels antiméningococcique (8/21 38%)
- Antibioprophylaxie
 - Chez tous les enfants sauf 1 99%
 - Arrêt 25%



SPLÉNECTOMIE DANS LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT : ÉTUDE NATIONALE RÉTROSPECTIVE FRANÇAISE, À PROPOS DE 71 CAS
R SANTIAGO (1); N ALADJIDI * (2;13); C PONDARRÉ (3); A LAMBILLIOTE (4); H CHAMBOST (5); G LEVERGER (6); P ROHRLICH (7); S CLAYSSSENS (8); S BAYART(9); A MARIE-CARDINE (10); T LEBLANC (11); Y PEREL (12)

- Réponse à la splénectomie : suivi 39 mois
 - A 1 mois RC 80% ; RP 10%; Pas de réponse 10%
 - Après un suivi médian de 39 mois (1-109)
 - RC 83%
 - RP 8,5%
 - NR 8,5%
 - RCD 70%

- Evolution post splénectomie
 - Moins de rechutes chez les enfants de plus de 10 ans au diagnostic initial du PTI
 - Peu de rechutes tardives – dans les 7 mois
 - Meilleure réponse chez le grand enfant- Résultats comparables aux données de la littérature
 - Consignes anti infectieuses à poursuivre toute la vie d'adulte



CONCLUSION

- PTI : Maladie bénigne
- Diagnostic simple dans la forme typique : clinique + hémogramme
- L'abstention thérapeutique peut être sv^t proposée dans les formes aiguës
- PGRX – cas témoins
- 10% des PTI chroniques nécessitent un R/



CONCLUSION

Inclusion dans CEREVANCE pour PTI C - AHAI et S d'EVANS.

Arrêt temporaire des inclusions de JUIN à novembre 2011.

Attention aux corticothérapies prolongées.

Pas de recommandations pour les PTI chroniques en dehors de la splénectomie.

Discussion en RCP pour les R/ de seconde Ligne.

