

Thrombopénie Immunologique de l'enfant

Le 09/06/2023

Réunion POHO - Vannes

Dr S BAYART

CHU de rennes

Centre de compétence des cytopénies autoimmunes de l'enfant

Thrombopénie Immunologique

- Diagnostic d'exclusion
- Maladie auto-immune
- Thrombopénie aigue isolée (Pq < 100 G/L) – Brutale
- Destruction périphérique des plaquettes mais pas seulement.
- Souvent plusieurs jours ou semaines après une infection virale (55%)/ une vaccination (ROR).
- Primaire/Secondaire (20%).

Arch Dis Child 2001
Br J Haematol 2009

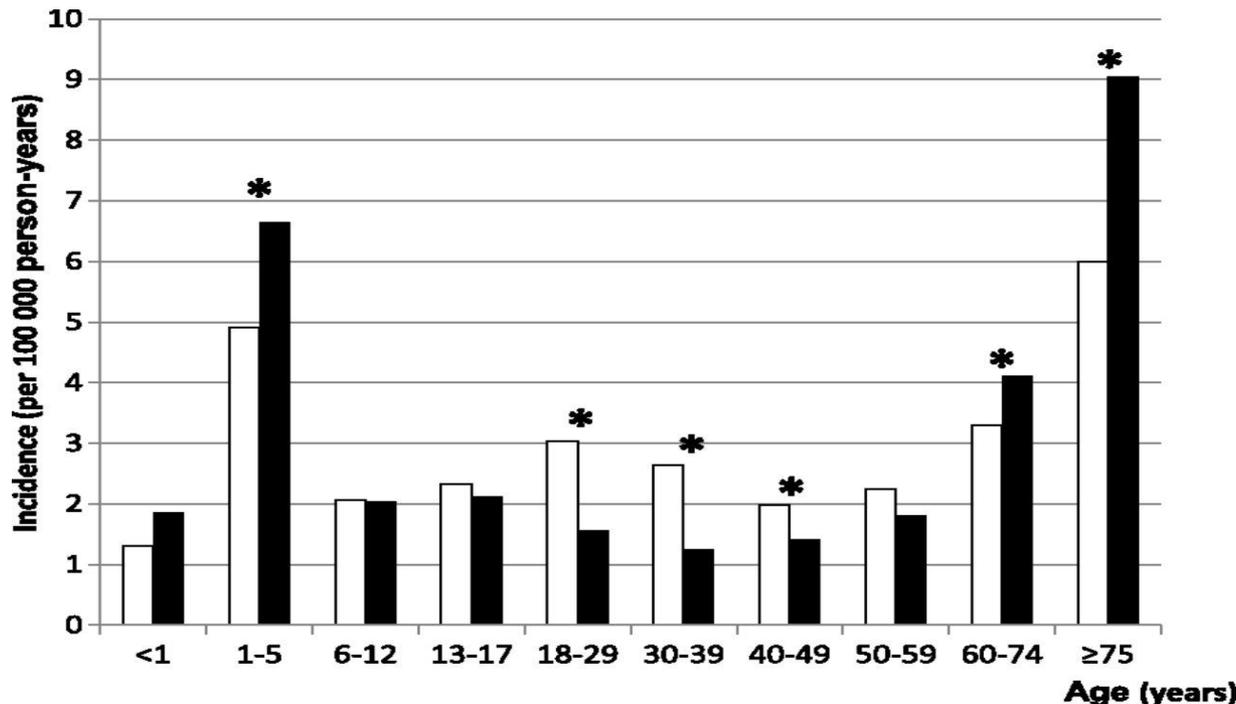
Thrombopénie Immunologique-Epidémiologie

- Incidence enfant : 1,9-6,4/10⁵ /an
- Pic d'incidence chez l'enfant et chez Pers > 60 ans
- Légère prédominance féminine (2:1)
- Risque de chronicité chez l'adulte > 60%
- Risque de chronicité chez l'enfant 20%

Arch Dis Child 2001
Br J Haematol 2009

Thrombopénie Immunologique - Epidémiologie

Moulis et AL 2014 : Incidence of ITP in France during the period from mid-2009 to mid-2011 by age and gender. (Females, white bars; males, black bars. Stars indicate statistically significant differences among males and females ($\alpha = 5\%$).



Prédominance
féminine chez l'adulte
jeune

Maladie du jeune
enfant

Thrombopénie Immunologique – Classification (Rodeghiero et al, blood 2009)

- Aigu : 0 – 3 mois (80-90% des enfants)
- Persistant : 3 – 12 mois
- Chronique : > 12 mois
- Chronique réfractaire : PTI résistant à la splénectomie

Thrombopénie immunologique- Clinique

- Examen normal en dehors des manifestations hémorragiques.

- Purpura pétéchial

- Ecchymoses

- Vibices



- Signes hémorragiques muqueux (Epistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques, méno-métrorragies et hématuries)

- Saignement intracrâniens (0,6-1,3%), digestifs



Thrombopénie Immunologique. Signes hémorragiques cutanéomuqueux



Hématome récent



Hématome de quelques jours



Thrombopénie Immunologique

Signes hémorragiques cutanéomuqueux



Thrombopénie Immunologique – Etat actuel

- Complications
 - Hémorragiques
 - Si plaquettes < 10 G/L
 - Exceptionnel si Pq > 20 G/L en l'absence de Comorbidités et de prise d'anticoagulants (Moulis et al, 2020)
 - Risque infectieux : utilisation prolongée des corticoïdes

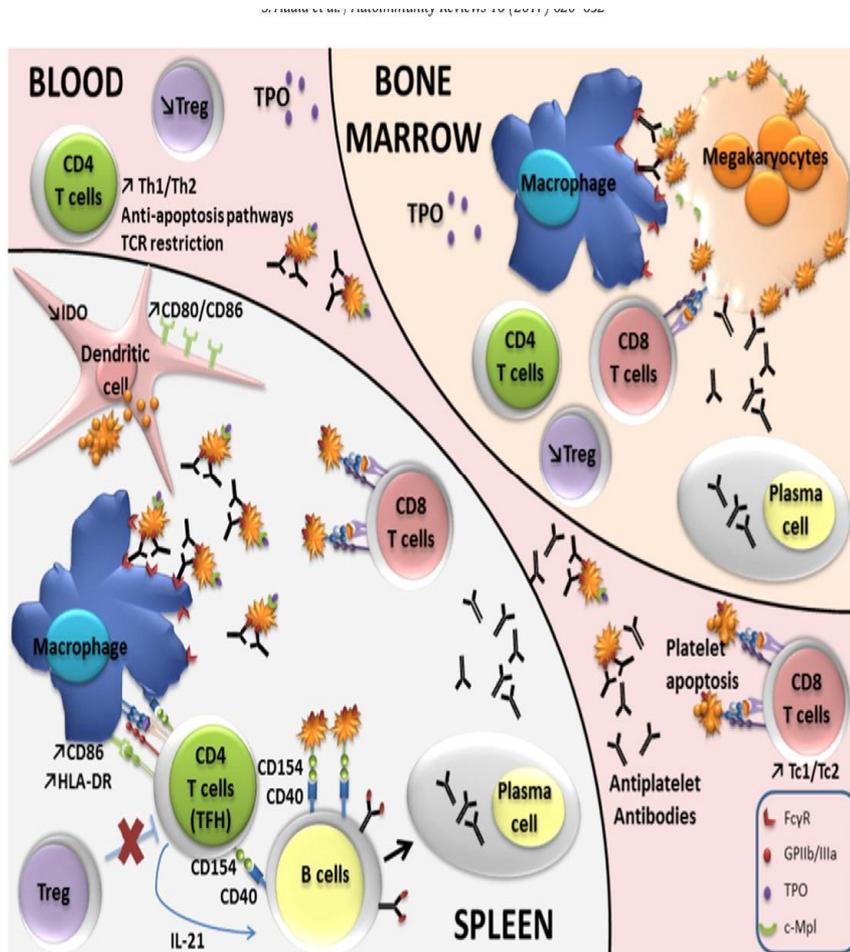
PTI et Hémorragies cérébrales

- ICH surtout chez adultes > 60 ans
 - 71% comorbidités
 - 29% AINS, Anticoagulants et Antiagrégants.
- ICH : 1,5% adultes / 0,5% enfants
- ICH plus fréquent dans la phase aigue
- 2014, Sevrez et al, revue d'oncologie hématologie pédiatrique
 - HIC compliquant un PTI aigu de l'enfant : une étude rétrospective nationale
 - 14 observations entre 1993-2013
 - Tous avait une thrombopénie sévère (< 10G/L)
 - 8 inauguraux ou précoces
 - 8/14 Score de Buchanan ≥ 3
 - 4/6 dt le score < 3 avait un FF.
 - 5 décès

Thrombopénie Immunologique - Physiopathologie

- Complexe
- Terrain de susceptibilité génétique
 - Polymorphismes du CMH ou des gènes des R du fragment Fc des Ig de type G ou de cytokines)
- Facteurs environnementaux (Médicaments, Infections)
- Perturbations de la réponse immunitaire humorale et cellulaire
- Physiopathologie à l'origine du développement des ARTPO
- Différente selon les patients :
 - Réponses différentes aux traitements
 - Echec du Rituximab

Thrombopénie Immunologique-Physiopathologie



► **Destruction prématurée des plaquettes** dans le système réticuloendotheliale liés à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les épitopes présents sur les glycoprotéines GPIIb/IIIa, GPIb/IX ou GPIa/IIa. Les plaquettes Opsonisés sont phagocytés par les macrophages spléniques.

► **Production médullaire inadaptée** chez 2/3 des patients : Destruction des mégacaryocytes par des Ac reconnaissant des épitopes exprimés précocément pendant la thrombopoïèse. Cytotoxicité direct des L T cytotoxiques sur les mégacaryocytes.

► **↓ TPO**

Thrombopenie Immunogique

Examens Biologiques au Diagnostic d'un PTI aigu

- Recommandations actuelles (PNDS 2017)
 - NFS (+/- Citrate) + VMP + Reticulocytes.
 - Frottis sanguin +++ (Schizocytes ?)
 - Créatinine
 - TP-TCA-Fg
 - Sérologies VIH-VHB-VHC
 - Chez l'enfant et si contexte infectieux CMV,EBV et parvovirus
 - Groupe sanguin + RAI si forme sévère (AHAI)
 - Ac antinucléaires. Ac antiphospholipides.
 - EPS/ IgAM (enf)
 - Pas de Myelo systématique. A réaliser si présentation atypique (> 60 ans, Anomalie autres lignées, Organomégalie, < 1 an)
 - Ac antiplaquettes : Pas d'intérêt...

Sacha 4 ans

- Adressé aux urgences pour des taches purpuriques au niveau de la nuque, du haut du dos, de l'épaule droite et de la ceinture abdominale et ecchymose à l'œil Gauche.
- Quel bilan vous faites ?
- Que faites vous ?

Sacha 4 ans

- Adressé aux urgences pour des taches purpuriques au niveau de la nuque, du haut du dos, de l'épaule droite et de la ceinture abdominal et ecchymose à l'œil Gauche.
- Quel bilan vous faites ?
 - NFS : Plaquettes : 12 G/L
 - Rai
 - TP TCA
 - Sérologies virales
- Que faites vous
 - Atcd pers et familiaux : asthme du nourrisson
 - Episode infectieux ? Grippe A 3 semaines avant
 - Score de buchanan : 1
 - Abstention thérapeutique

Sacha 4 ans

- 3 semaines après
 - Disparition de la symptomatologie hémorragique.
 - Normalisation de la NFS. Taux de plaquettes à 156 G/L

Cas clinique : Gabin, 3 ans

Adressé par son MT aux urgences pédiatriques pour ecchymoses et pétéchies depuis 10 jours, sans fièvre.

Clinique : BEG, pétéchies et purpura sur le voile du palais.
Rectorragies.

Examens complémentaires :

NFS : Hg 11,4 g/dl (N : 11,5-13), **Plaquettes : 2G/L**, Leucocytes : 6,4 G/L, PNN : 2,11 G/L.

BU : nl.

TP : 87% et TCA ratio : 1,16

Sérologies CMV, EBV, VIH et SARS-COV : négatives.

Groupe sanguin 0

Test à l'Antiglobuline négatif.

Gabin, 3 ans

- Il est porteur d'une thrombopénie immunologique.
- Nécessité d'évaluer le score hémorragique pour décider de sa prise en charge
 - Quel traitement ?
 - Hospitalisation oui/non ?

Thrombopénie Immunologique. score hémorragique (Buchanan) : Quel risque ?

GRADE	SEVERITE DU SAIGNEMENT	DESCRIPTION
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	Peau ≤ 100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (3cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	Moyen/peu sévère	Peau ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre) Muqueuses normales.
3	Modéré	Muqueuses : Epistaxis, bulles intrabuccales, hématuries, métrorragies.
4	Sévère	Saignement des muqueuses nécessitant un geste/ suspicion d'hémorragie interne.
5	Mettant en jeu le pronostic vital	HIC ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital.

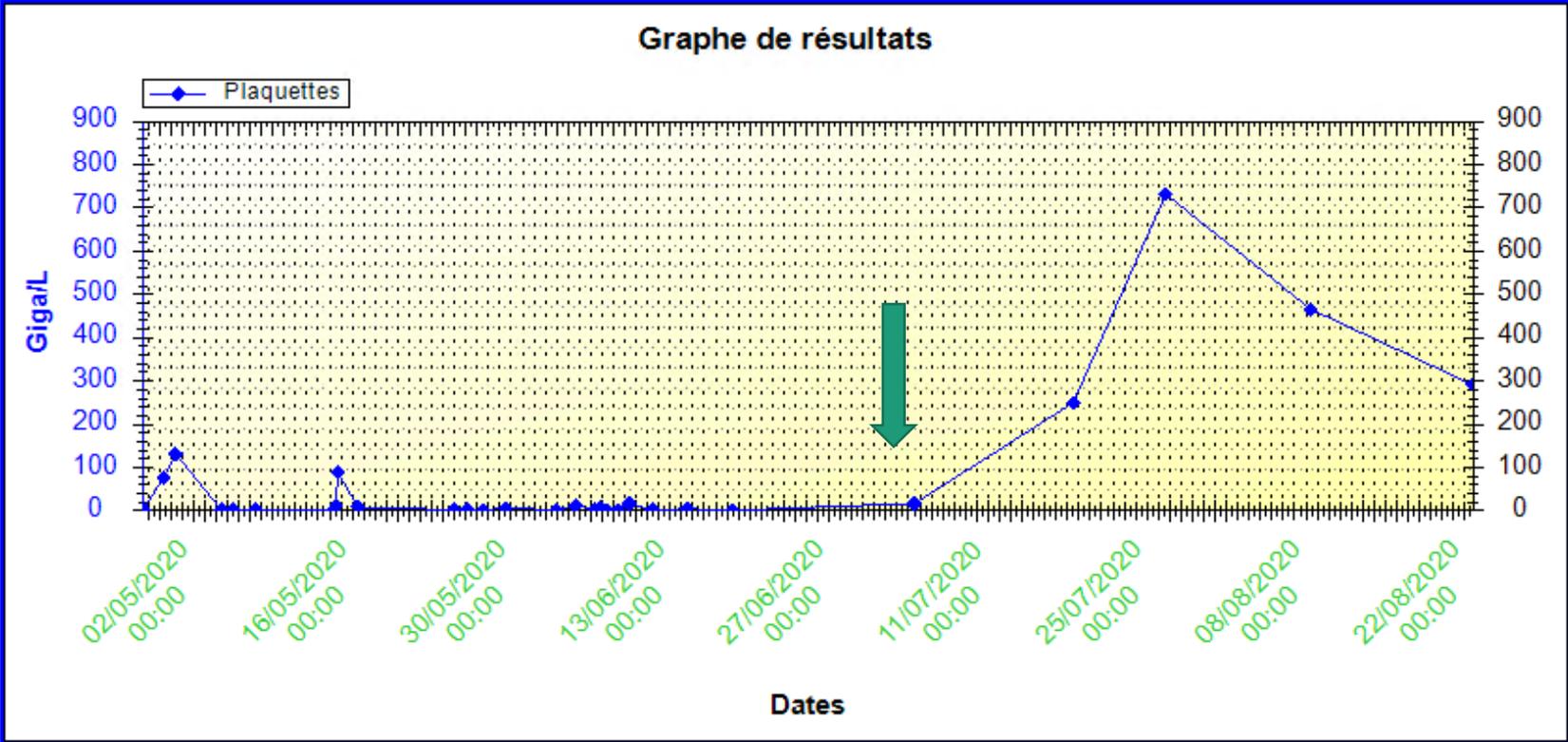
Gabin, 3 ans

- Il est hospitalisé. Il a un score de Buchanan à 3
 - Traitement
 - Ig IV 0,8-1g/kg
 - Prednisone : 4mg/kg/J pdt 4J
 - Remontée des plaquettes à J4 : 130 G/L. Retour à domicile.
 - Evolution
 - J7, Epistaxis+++, Hématémèse (sang dégluti), NFS : Hg à 10,6g/dl. Tx Plq : 35 G/L. Nouvelle hospitalisation.
 - ▶ Ig 1g/kg + Corticoides 4mg/kg 4 jours.
 - ▶ Traitement local (Coalgan puis Mérocel)
 - ▶ Hémostase local par les ORL
 - ▶ Transfusion de concentrés plaquettaires.
 - ▶ Transfusion d'un CGR à J9 pour une anémie à 6,8g/dl.
-  Arrêt des saignements.

Gabin, 3 ans

- J18 , Nouvelle Hospitalisation pour épistaxis et déglobulisation.(Hb : 3,5g/dl et Plq < 10 G/L)
 - Traitement
 - Ig IV,
 - Bolus de corticoïdes (Methylprednisolone 30mg/kg)
 - Une corticothérapie par prednisone 4mg/kg/j
 - Nouvelle transfusion d'un concentré plaquettaire et d'un CGR + acide tranexamique.
 - Intensification du traitement
 - Corticothérapie 5mg/J
 - Ig 1g/kg tous les 15J
 - Romiplostim (Nplate) 5ug/Kg augmenté à 7,5 ug/kg devant la thrombopénie sévère (< 10 G/L) et les épistaxis récidivants.

Gabin, 3 ans - Evolution



Gabin , 3 ans

- Un an plus tard, il va bien
- Pas de rechute du PTI.
- Normalisation des plaquettes
 - Hg : 12,6g/dl
 - Plaquettes : 354 G/L

Prise en charge thérapeutique d'un PTI nouvellement diagnostiqué (PNDS 2017)

- **Enfant**
- R/ si $Pq < 10 - 20 G/L$ et symptomatique.
- Certaines équipes proposent l'abstention thérapeutique si score de Buchanan à 1 même si plaquettes à $10 G/L$.

PTI et Prise en charge

- Traitement de première ligne (PTI aigu)
 - Codifié et Consensuel
 - Corticoïdes seuls/associés - Court
 - Prednisone 4mg/kg/j en 2 prises par jour 4 jours
 - Dexamethasone. (20mg/m² x 2/J pdt 4J)
 - IgIV (1g/kg à J1)
 - Abstention thérapeutique.
 - Blood 2018, HEITINK –POLLE et al A randomised controlled Trial
 - >200 enfants avec PTI nouvellement diagnostiquée.
 - IgIV/Abstention
 - Plus de saignements grade 4-5 groupe NT/gpe T/. 0 décès. 1 HC
 - Réponse thérapeutique et Pronostic = dans les 2 bras.
 - ARTPO : Romiplostim
 - Ac Tranexamique

PTI et prise en charge

- PTI persistant et chronique
 - Est-ce un vrai PTI ?
 - Si atypie
 - NFS des parents et de la fratrie
 - Bilan autoimmun et Immunitaire
 - Myélogramme +/- caryotype médullaire.
 - NGS des gènes de la thrombopoïétine
 - Consultation Ophtalmo/ORL
 - Sa prise en charge
 - Non consensuelle
 - Fonction du SH, de la qualité de vie, l'asthénie

PTI et Prise en charge

- Traitement de seconde ligne : réservé aux formes sévères
 - Immunosuppresseurs
 - Azathioprine (Imurel) : Tx de réponse 75% (Cohorte cerevance)
 - Génotypage préalable des gènes TPMT et ITPA codant pour les enz du métabolisme des purines.
 - Micophenolate Mofetil
 - Monitoring de la pharmacocinétique.
 - Chimiothérapie
 - Alcaloïdes de la pervenche (Vinblastine, vincristine)
 - Anti CD20 (Rituximab)
 - Suspensif, Tx de réponse 26% à 5 ans (Iyang et al, 2012)
 - Antipaludéens si FAN + > 1/160, F, adolescente
 - Danazol, Dapsone
 - ARTPO
 - Splénectomie. (80% de réponse),
 - > 5 ans, Epreuve isotopique de la durée de vie des plaquettes.

PTI et Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO).

Rôle : stimulent de façon dose dépendante la production de plaquettes.

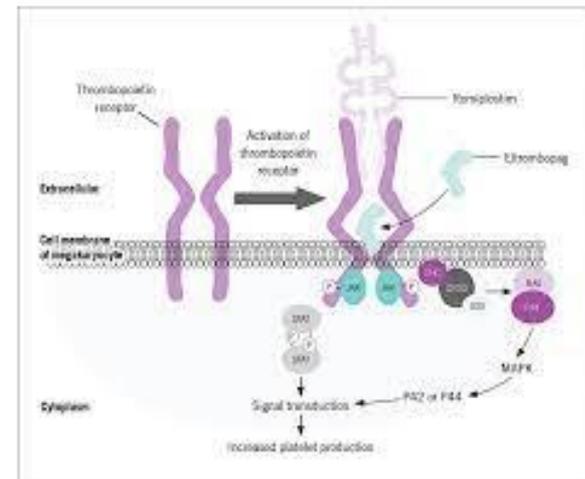
Différence de fixation sur R-TPO

- Romiplostim:

- voie SC, hebdomadaire 5 – 10 ug/kg
- Partie extra membranaire du R-TPO
- Mécanisme compétitif avec TPO endogène

- Eltrombopag:

- Per os, cp 25mg, 50mg et 75mg
- Partie trans membranaire du R-TPO
- Pas de compétition avec TPO endogène



PTI et Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO).

POUR

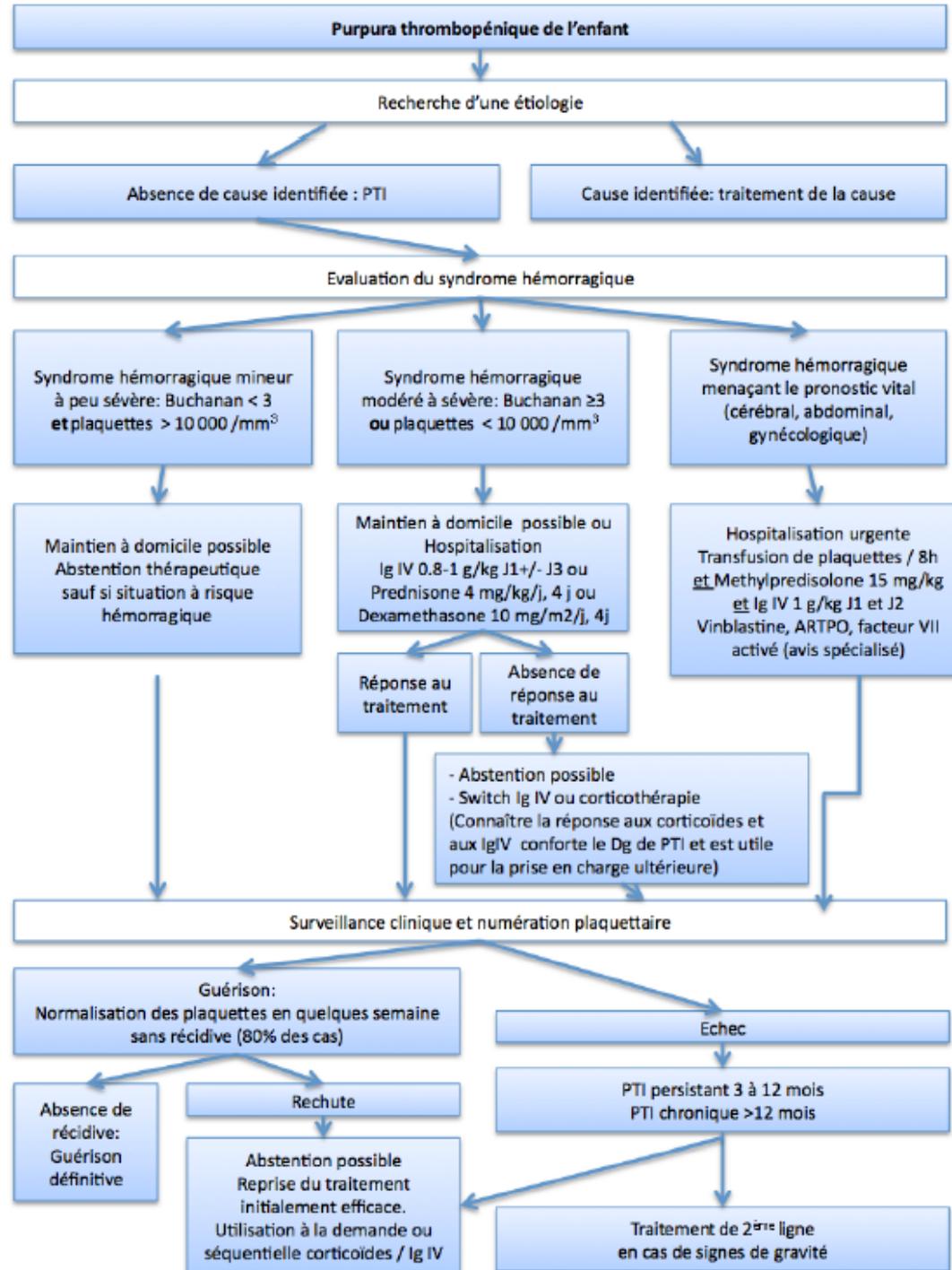
- ▶ Meilleur % de réponse qu'avec les autres Tt de seconde ligne
- ▶ Efficaces chez les splénectomisés
- ▶ Réponse soutenue tant que le Tt est administré
- ▶ Amélioration de la qualité de vie
- ▶ Bien toléré
- ▶ AMM

CONTRE

- ▶ Traitement « de support »
- ▶ Rebond de la thrombopénie à l'arrêt ?
- ▶ Sécurité à long terme ?
- ▶ Coût +++
 - ▶ 1 cp 50mg revolade : 63 euros
 - ▶ 1 flacon 250 ug N plate : 584 euros

ARTPO en pédiatrie

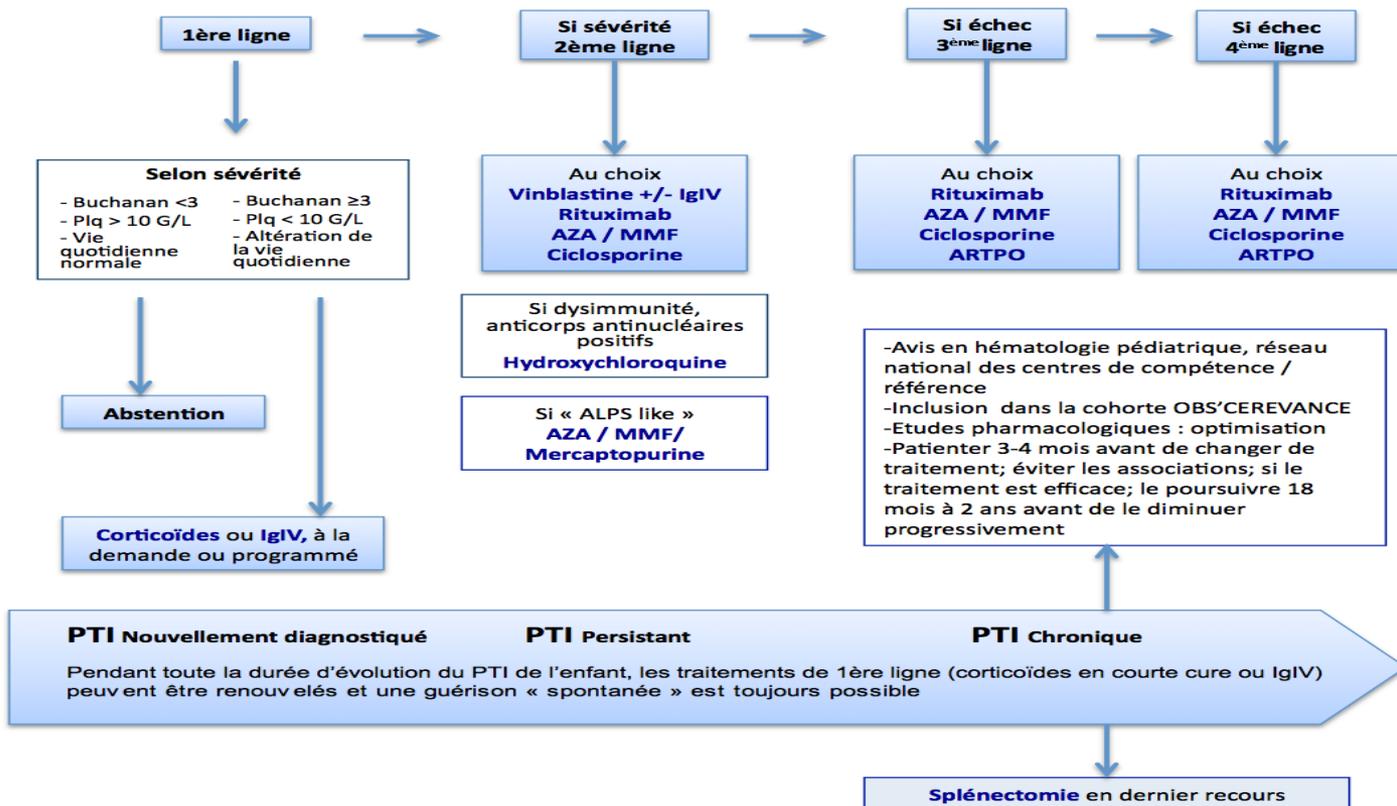
- Etude BJH 2013, Pasquet et al,
 - Cohorte obs'cervance 1326 enfants
 - 30 pts avec un PTIC réfractaires traités par ARTPO
 - 60% de réponse initiale (18/30)
 - Taux de RC plus élevé (73%) avec Romiplostim/Elthrombopag (29%) ($p < 0,05$)
- Blood, 2021, Nolla et al
 - 15 pts entre 2009-2019, âge médian 4,3 ans traité par ARTPO dans un délai de 20 Jours
 - Groupe 1 :
 - 8 Pts traités par Romiplostim en urgence, dans un délai médian de 6j pour un SH sévère (Buchanan à 4 et Plaquettes < 10 G/L). Tous recevaient Ig + corticoïdes
 - A J15, RC 75% et RP : 25%
 - A 3 et 6 mois 8 pts sans R/ 7pt en RC et 1 en RP
 - Groupe 2 :
 - 7 pts : 4 sous Elthrombopag – 3 sous Romiplostim - délai médian 37 jours – SH persistant
 - Durée d'exposition aux ARTPO : 99J R/ corticoïdes + Ig IV pour tous.
 - A J15 Romiplostim 1/3 et Elthrombopag 0/4
 - A 3 mois Romiplostim 1/3 et Elthrombopag $\frac{3}{4}$
 - A la fin du suivi Romiplostim 3/3 et Elthrombopag 2/4



PTI et traitement chez l'enfant (PNS 2017)

Annexe 4b.

Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'enfant



Légendes: ARTPO: agonistes du récepteur de la thrombopoïétine; AZA: azathioprine; IgIV: immunoglobulines; MMF: mycophénolate mofetil;

Evolution vers la chronicité chez l'enfant

- Le passage à la chronicité est plus fréquent
 - Chez les enfants plus âgés (> 10 ans)
 - Début insidieux
 - 2 Semaines avec SH avant le Diagnostic

Glantz et al, Pediatrics 2011, Edslev et al, Br J Hematol 2007, Revel-Vilk et al, Journal of Pediatrics 2013, Heintink-Pollé et al, Blood 2014,

- Pourcentage de passage à la chronicité (*Kühne et al. JOP, 2003*)
 - 23,1% < 1 an
 - 28,1% 1-10 ans
 - 47,3% 10 -16 ans

Cas clinique

- Mme L, PTI connu depuis 2006, Enceinte, 1^{er} enfant
 - Taux de plaquettes : 90 G/L, Va bien.
 - Aucune symptomatologie hémorragique.
- 24 semaines, Taux de plaquettes : 50 G/L.
 - Pas de saignement, Que faire ?
 - Abstention
- 38 semaines et 5 J, Taux de plaquettes : 30 G/L
 - Que faire ?
 - Corticoïdes 1mg/kg/J : échec
 - Ig 1g/Kg : échec.
 - Accouchement par césarienne pour non progression du travail sous AG et sous concentrés plaquettaires.
 - Prélèvement sang de cordon : Taux de plaquettes Normal chez le NN-contrôle J3-J5

PTI et grossesse

- PTI 1-4% des cas de thrombopénies ds les grossesse
- Incidence PTI (Tx de Pq < 50 G/L) : 0,85/100 000 G
- DD
 - Thrombopénie gestationnelle (Plus tardif, Tx de Plaquettes plus élevé 80 -100 G/L)
 - Prééclampsie
 - PTT

PTI et Grossesse

- Traitement à débiter chez la mère que si SH et Plaquettes < 30G/L
- Traitements autorisés : Corticoïdes, Ig, Hydroxychloroquine, Azathioprine, Cyclosporine
- Recommandations pour l'accouchement
 - Voie d'accouchement : uniquement pour motif obstétricale
 - Accouchement : Tx Plaq > 50 G/L
 - Péridurale Tx Plaq > 75 G/L
- **PTI néonatal**
 - 12-28% - Passage des Auto Ac à travers le placenta
 - Histoire de splénectomie maternelle
 - NFS sang cordon puis J3-J5
 - ETF si Plaq < 50 G/L
 - R/ IG IV si TX de Pq < 30 G/L (1 -5% des NN).
 - IHC < 1%
 - Guérit en 3 mois

PTI et Grossesse

Risque hémorragique (Webert et al Blood 2003)

Non augmenté chez la mère - Aucun décès, aucune séquelle. Pronostic favorable sur 92 patientes (119 Grossesses)

Pas de risque foetal.

Risque mineur chez l'enfant lors de la délivrance et les jours suivants

Conclusion

- L'abstention thérapeutique peut être souvent proposée dans les formes aiguës chez l'enfant.
- Traitement individualisé.
- Pas de traitement en excès aussi bien pour les grossesses que pour les PTI chroniques.
- Nouvelles voies thérapeutiques (ciblant le récepteur Fc des cellules présentatrices d'Ag et ses voies de signalisation)



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques Reconnue par le Ministère de la Santé

