

# Proposition d'un référentiel de prise en charge de la thrombopénie immune de l'enfant

---

Dr Olfa KASSAR, Dr Lamia SFAIHI  
Hôpital Hédi Chaker Sfax,  
Faculté de médecine de Sfax



# Introduction:

---

- La prise en charge de la **ThromboP**énie **I**mmune (TPI) de l'enfant: **un sujet de controverse**
- Hétérogénéité entre différents centres.
- Nous proposons un référentiel, les objectifs:
  - Avoir une prise en charge uniforme, sous formes de guideline
  - Evaluation prospective de ce guideline



---

On distingue 3 formes évolutives:

- **TPI nouvellement diagnostiquée:** moins de 3 mois
- **TPI persistante:** entre 3 à 12 mois
- **TPI chronique:** évoluant plus de 12 mois

(critère IWG, Blood 2009)



## **Proposition:**

---

1. Un schéma du diagnostic
2. Un schéma du traitement:
  - TPI nouvellement diagnostiquée
  - TPI persistante et chronique

## **Sources principales:**

- Recommandations de la Société Américaine d'Hématologie publiées en Janvier 2010 et en Avril 2011
- Recommandations de la Société Française d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique ( SHIP publiées en 2007)



# Thrombopénie immune: Diagnostic

---

- **Diagnostic de TPI** = diagnostic d'élimination, retenu devant une thrombopénie isolée ( $<100.000/\text{mm}^3$ ), en absence de cause sous-jacente
- **Éliminer les autres causes de la thrombopénie, par:**
  - un interrogatoire
  - un examen clinique complet
  - un hémogramme
  - un frottis sanguin



# Interrogatoire:

---

1. Une étude complète des ATCDS personnels et familiaux:
  - D'affirmer l'absence d'antécédents évocateurs d'une thrombopénie constitutionnelle
  - De rechercher des antécédents familiaux d'auto-immunité
2. Rechercher des facteurs déclenchants:
  - infection virale dans les 3 à 6 semaines précédentes,
  - vaccination dans les 6 semaines précédentes,
  - prise récente de médicaments ou de toxiques
3. Affirmer l'absence de signes associés susceptibles d'évoquer une hémopathie maligne (les douleurs osseuses, fièvre..)



# Examen clinique complet:

---

1. Absence d'anomalie clinique, en dehors du syndrome hémorragique
2. Absence d'anomalie évocatrice d'une thrombopénie constitutionnelle  
(syndrome dysmorphique, retard de croissance..)
3. Absence d'hypertension artérielle, évocatrice de SHU
4. Apprécier la gravité du syndrome hémorragique



## Evaluation de la gravité du syndrome hémorragique selon le score de Buchanan:

---

GRADE	SEVERITE du SAIGNEMENT	DESCRIPTION
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	- Peau : $\leq 100$ pétéchies ou $\leq 5$ ecchymoses ( $\leq 3$ cm de diamètre). - Muqueuses normales.
2	Moyen/peu sévère	- Peau : $\geq 100$ 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 nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	- Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital.





# Examens complémentaires:

---

**1. Hémogramme:** montre une thrombopénie isolée.

En absence du syndrome hémorragique, éliminer une fausse thrombopénie par agglutination à l'EDTA

**2. Frottis sanguin indispensable,** il montre:

- Une taille normale ou légèrement augmentée des plaquettes
- Affirmer la normalité de la morphologie des autres lignées sanguines
- Éliminer la présence de schizocytes et de cellules anormales



# Examens complémentaires:

---

## 3. Myélogramme:

- Non nécessaire au diagnostic
- 3 indications:
  - **Si présence d'anomalies cliniques en dehors des signes hémorragiques** (syndrome tumoral, douleurs osseuses ou fièvre..)
  - **Si présence d'anomalies à l'hémogramme et au frottis sanguin associées à la thrombopénie**
  - **Si une corticothérapie sera envisagée**



# Examens complémentaires:

---

## 4. Autres bilans:

- ❑ **Taux de réticulocytes:** si anémie est associée éliminer une hémolyse
- ❑ **Etude de la coagulation:** TP, TCA, fibrinogène, D-Dimère si contexte de CIVD
- ❑ **Dosage de la créatinine, protéinurie ou hématurie** si suspicion de SHU
- ❑ **Sérologie HIV, EBV** si contexte évocateur
- ❑ **Dosage pondérale des Ig,** si contexte de déficit immunitaire



# TPI nouvellement diagnostiquée: Traitement

---

## Données de la littérature:

- 2/3 des enfants: guérison spontanée en 4-6 semaines
- Un syndrome hémorragique sévère est plus fréquent avec un taux de plaquettes  $<10.000/\text{mm}^3$
- Hémorragie cérébro-méningée rare (0.1 à 0.5%)

(Butros LJ, J Pediatr Hematol Oncol.2003)



# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## Indication du traitement:

### Dépend:

- l'importance du syndrome hémorragique
- du taux de plaquettes

# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## 1- Une abstention thérapeutique:

Chez les enfants ayant:

**un taux de plaquettes  $>10.000/mm^3$**

**et un score hémorragique de Buchanan 0 à 2**

( absence de syndrome hémorragique ou hémorragie cutanée)

- Une surveillance clinique et biologique
- Des conseils aux parents ++
- CI : Aspirine, AINS, IM, sports violents.

(SHIP2007)



# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## Traitement est indiqué:

- Tous les TPI ayant taux de plaquettes  $\leq 10.000/\text{mm}^3$
- Pour ceux qui ont plus de 10.000 plaquettes  
Si score Buchanan  $\geq 3$



# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## 2. Moyens thérapeutiques:

- **Les corticostéroïdes**
- **Les Immunoglobulines IV**





# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## 1. Les corticostéroïdes:

- Traitement standard, à cause de: efficacité, non coûteux
- La dose et la durée varient selon les études
- **Prednisone:** 1-2 mg/kg/j x (14- 21jrs),  
ou 4mg/kg x 4j en 2 prises (max180mg/j)
- **Méthylprednisolone** (Solumédrol®), à la dose de 15-30mg/kg/j \* 3j
- Pas d'études comparatives entre les ≠ doses



# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## 1. Les corticostéroïdes:

### Avantages:

**Prednisone à 4mg/kg/j x 4 jours**

1. Dans 80% des cas, une  $\nearrow$  du taux de plaquettes  $> 20.000$  à 48h et à 7jours  
et dans 65% des patients, taux de plaquettes  $> 50.000$  au 7<sup>ème</sup> jours

(M Carcao et al. Acta Paediatrica Suppl, 1998)

2. Moins d'effets secondaires observées par rapport une corticothérapie prolongée

(V Blanchette. Ped Clin N Am 2008)



# Traitement TPI nouvellement diagnostiquée:

---

## 2. Les immunoglobulines IV:

- Réponse dans plus de 80% des cas
- **Effet plus rapide** que les corticoïdes **au bout de 48h**
- La dose recommandée:

0.8 ou 1g/kg sur 1j à débit lent 18 à 24h

(Blanchette, et al,1994, Tarantino,et al.1999)

- **Mais:**

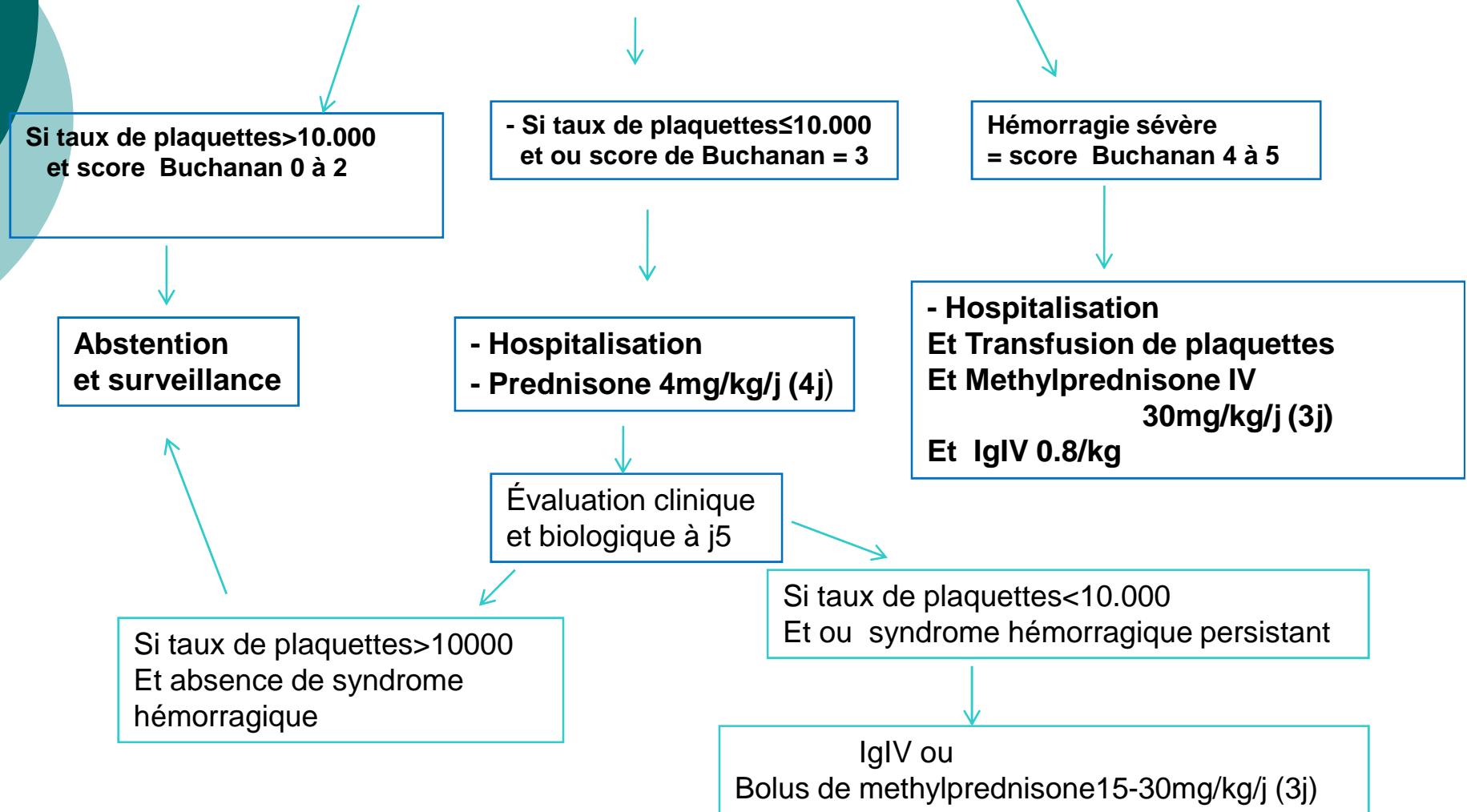
Réponse transitoire (durée 2 à 4 semaines)

Coût élevé++

Méthylprednisone 30mg/kg/j (3j) induit une réponse similaire aux Ig

(Van Hoff et al,1988,Khalifa et al,1993)

# TIP nouvellement diagnostiqué: Traitement





---

# **Schéma de la prise en charge de la TPI persistant ou chronique**



# Le bilan recommandé en cas de TPI persistant ou chronique:

---

**But du bilan:** Exclure une thrombopénie constitutionnelle, centrale, une maladie générale et une maladie auto immune

**Bilans:**

- Frottis sanguin + réticulocytes (taille et aspect des plaquettes)
- BH (bili, ASAT,ALAT,PAL,GGT)
- Urée, créatinine
- Bilan hémostase si non fait : TP, TCA,FVIII, Willebrand Ag (si maladie de Willebrand IIB?)
- Sérologies VIH, VHB et VHC
- Sérologie d'hélicobacter pylori
- ANN + antiphospholipides
- Dosage IgG, IgA et IgM
- Myélogramme si ancien ou non fait auparavant
- Epreuves fonctionnelles plaquettaires (cytométrie) +/- agrégation plaquettaire (Bernard Soulier?)



# TPI persistant ou chronique: Traitement

---

## Objectifs du traitement:

- Maintenir un taux de plaquettes hémostatique ( $>30.000/\text{mm}^3$ ) et le plus durable possible
- Minimiser l'utilisation prolongée de corticothérapie
- Et une toxicité minime relative au traitement



# TPI persistant ou chronique: Traitement

---

## Moyens thérapeutiques:

- Splénectomie
- Rituximab
- Autres traitements: corticoïdes, immunosuppresseurs (ciclo, azathioprine, vincristine, vinblastine), danazol..



# TPI persistant ou chronique:

## 1. Splénectomie:

La pratique d'une splénectomie reste discutée vue le risque infectieux associé

**Indication:** chez enfant plus de 5 ans souffrant du TPI chronique avec manifestations hémorragiques

	Nombre de patients	Rémission Complète	Durée de rémission
ASH review	271	72	NR
Blanchette (1992)	21	81	NR
Ben Yehuda (1994)	27	67	NR
Mantadakis (2000)	38	76	NR
Aronis (2004)	33	79	75% de RC persistant à 4 ans
Kuhne (2006)	134	86	80% de RC persistant à 4 ans
Wang (2006)	65	89	NR
Total	589	74	



# TPI persistant ou chronique:

## 2. Rituximab:

---

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/semaine(4sem)

- Rémission partielle et complète dans 30-60% cas
- Durée de rémission variable mais peut être durable en cas de réponse (4-75 mois)

- Risques associés:

Réactions aiguës

Risque infection: faible

***Blood. 2006;107:2639-2642***

***PediatrBlood Cancer. 2006;46:693***

***PediatrBlood Cancer 2009;52:259-262***



# TPI persistant ou chronique: Question:

---

## **Rituximab avant splénectomie ou après échec de splénectomie?**

Aucune étude n'a comparé Rituximab à la splénectomie

(CurrOpinHematol.20007)

# TPI persistant ou chronique:

## 3. Autres traitements :

### a. Corticoïdes:

- \* Prednisone 4 mg/kg/j x 4j
- \* Corticoïdes de forte dose:

Auteurs	Molécules	Taux de réponse
Kuhne,et,al1997 Borgna C1997	Dexamethasone 28 à 40/mg/m <sup>2</sup> /j (4j)	89% 67% Perte de réponse à 26 mois
Erduran et al,Turk J pediatr 2003	Methylprednisone 30mg/kg/j(2-3) puis 20mg/kg/j (4j)	Efficace comme IgIV, 60-86% Réponse transitoire



## TPI persistant ou chronique:

---

### **b. Les immunosuppresseurs:**

ciclosporine, azathioprine, alcaloïdes de pervenche  
(vincristine, vinblastine) :

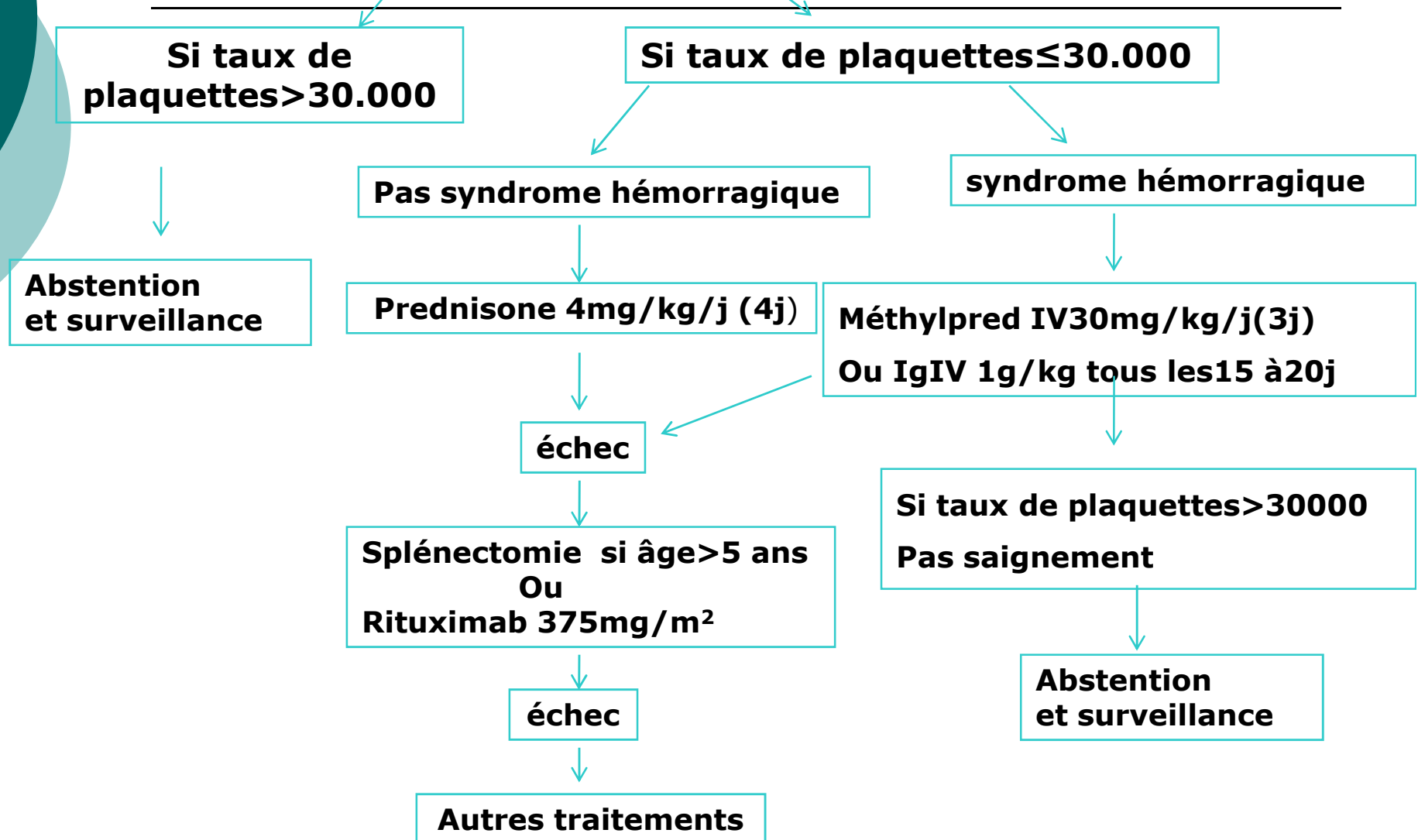
- Non recommandés, expérience limitée chez enfant

### **C- Analogues de la thrombopoïétine:**

Pas d'étude pédiatrique, n'est prescrit que dans le cadre  
d'essais clinique, son effet transitoire et coût élevé

# TPI persistant ou chronique

## Traitement





## Conclusions:

---

- ❑ Diagnostic assez simple dans la forme typique, basé sur clinique + hémogramme+ frottis sanguin
- ❑ L'abstention thérapeutique peut-être souvent proposée dans les formes nouvellement diagnostiquées
- ❑ Des controverses persistent dans la prise en charge des TPI chroniques