

PRISE EN CHARGE DE PURPURA THROMBOCYTOPENIQUE IDIOPATHIQUE/IMMUN (PTI)

Définition :

- Terminologie anglaise : Immune ThrombocytoPenia (ITP) ; terminologie française aussi utilisée : ThromboPénie Immune (TPI).
- Le diagnostic de PTI aigue reste un diagnostic d'exclusion*, pouvant être retenu en présence d'une thrombopénie isolée (thrombocytes <100G/L) pour laquelle il n'y a pas d'autre étiologie, sur la base de trouvailles indicatives à l'anamnèse, l'examen clinique, la formule sanguine complète (FSC) et au frottis de sang périphérique (lu par un hématologue).
- PTI aigu = dans les trois premiers mois après diagnostic ; PTI persistant = au-delà de 3 mois et jusqu'à moins de 12 mois ; PTI chronique > 12 mois.

*Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'exclusion, qui peut être évoqué dans les conditions suivantes :

- Enfant en bon état général
- Absence d'état fébrile
- Absence d'hépatomégalie et/ou splénomégalie
- Absence de poly-adénopathie (≥1 cm) ou adénopathie isolée volumineuse (≥2 cm)
- Absence de perte de poids, de transpiration nocturne, de douleurs osseuses/articulaires
- Absence d'oligo-anurie, de diarrhée sanglante ou pneumonie récente (DD : syndrome hémolytique urémique)
- Absence de lésions cutanées ou autres symptômes/signes compatibles avec une atteinte vasculaire (DD: vasculite, microangiopathie)
- Absence d'anomalie autre que la thrombopénie à la FSC (anémie, neutropénie, réticulocytopenie, présence de blastes)

VALIDITÉ

- Ce protocole propose une prise en charge des **PTI aigus** de l'enfant entre **3 mois et 18 ans**, de présentation inaugurale/nouvellement diagnostiqués, en prenant en compte les recommandations, les évidences de la littérature et des avis d'experts. Ces directives doivent tenir compte du contexte du patient et ne sont à utiliser que dans le cadre de prise en charge du PTI dans l'unité d'hématologie/oncologie pédiatrique (HOP) du CHUV (Lausanne) (l'unité) ou après consultation de l'unité (via le bip de garde HOP PRONTO 021 314 60 12).
- Ce protocole **ne s'applique pas** patients avec **PTI persistant ou chronique et/ou lors d'une présentation atypique (cf. plus haut) de PTI aigu ou dans le cadre d'une autre atteinte du système immunitaire (p.ex. lupus, arthrites, déficits immunitaires communs variables, etc.)**. Dans ces derniers cas, il est indiqué de demander une consultation HOP avant tout traitement.
- ATTENTION : indépendamment des taux de plaquettes, d'autres facteurs doivent être considérés dans la prise en charge initiale du patient, notamment l'anamnèse (saignements majeurs ou non), l'âge, l'activité et la qualité de vie.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES :

- Le PTI chez l'enfant est le plus souvent une affection aiguë qui se présente entre 6 mois et 7 ans de vie, mais qui peut aussi se présenter durant la première année de vie (>3 mois, période néonatale cependant exclue) et à l'adolescence voire à l'âge adulte. L'incidence de PTI de l'enfant est de l'ordre de 2 à 8 pour 100'000 enfants par année.
- Dans environ 2/3 des cas une résolution spontanée est observée dans les 3-6 mois suivant le diagnostic. Les enfants plus

			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Rizzi M.	Renella R	11.09.2023 (v1.0)	

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

âgés (>10 ans) sont plus susceptibles de développer une PTI chronique, contrairement aux patients plus jeunes (moins de 1 an).

- Globalement, le taux de complications hémorragiques est faible. Moins de 1-3% des enfants présentent des hémorragies importantes, telles qu'hémorragies cérébrales, digestives ou épistaxis majeures. Plusieurs études suggèrent des catégories à plus haut risque de saignement important : (a) les enfants en bas âge (< 3 ans); (b) les enfants avec situation à risque, comme un trouble dans le spectre de l'autisme, ou du comportement (p.ex. TAD-H), etc. (c) les enfants présentant des saignements muqueux et/ou une hématurie macroscopique (saignements "humides").

System de scoring modifié d'après le "*Buchanan and Adix bleeding score*" (Schoettler ML et al., *Pediatr Blood Cancer* 2017):

Grade		
0	None	No new hemorrhage of any kind
1	Minor	Few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 cm diameter), no mucosal bleeding
2	Mild	Many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 cm diameter)
3	Moderate: Low risk ^a	Blood crusting in nares, painless oral purpura, oral/palatal petechiae, buccal purpura along molars only, mild epistaxis ≤ 5 min
	Moderate: High risk ^a	Epistaxis > 5 min, hematuria, hematochezia, painful oral purpura, significant menorrhagia
4	Severe	Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage (brain, lung, muscle, joint, etc.) that requires immediate medical attention or intervention
5	Life threatening/fatal	Documented intracranial hemorrhage or life-threatening or fatal hemorrhage at any site

^aModification: Original Buchanan and Adix grade 3/moderate—overt mucosal bleeding (epistaxis, gum bleeding, oropharyngeal blood blisters, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, etc.) that does not require immediate medical attention or intervention.

EVALUATION INITIALE :

1. **Anamnèse** : Absence d'état fébrile, de perte de poids, de transpiration nocturne et/ou douleurs osseuses/articulaires. Absence de diarrhée sanglante ou pneumonie récente (DD : syndrome hémolytique urémique).
2. **Examen clinique** : Absence d'hépatomégalie splénomégalie et/ou poly-adénopathies, autres signes de maladie chronique et/ou anomalies physique.
3. **Bilan sanguin** : thrombopénie ($<100\text{G/L}$) isolée avec normalité des autres éléments la FSC, notamment la différenciation leucocytaire (valeurs absolues en neutrophiles, monocytes et lymphocytes), et examen du frottis de sang périphérique dans la norme (ou compatible avec un PTI) selon appréciation d'un hématologue. Il est recommandé d'effectuer le bilan sanguin initial chez tous les patients :
 - FSC, réticulocytes et frottis
 - Test de Coombs
 - Groupe sanguin
 - [Taux IgG, IgA, IgM, IgG sous-classes, ANA, sérologie (hépatite B,C, HIV), +/- réponses vaccinales à faire avant traitement par immunoglobulines **et/ou** si âge <1 ans]

CRITÈRES POUR EFFECTUER UNE PONCTION BIOPSIE MOELLE (PBM) :

- Absence d'une rémission précoce, ou absence de réponse à un traitement standard (= atypique pour un PTI pédiatrique).
- La présence d'éléments atypiques, comme la présence d'une bi- ou pancytopenie (DD : syndrome d'Evans).
- Si des traitements de deuxième intention, tels que les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA), du rituximab ou autre immunosuppresseur, une splénectomie sont considérés, une ponction/biopsie de moelle osseuse est recommandée.

CRITÈRES ET MODALITÉ DU TRAITEMENT :

La décision du traitement médicamenteux est basée surtout sur (a) la présentation clinique des saignements et (b) le degré de thrombopénie.

- **Algorithme de prise en charge selon sévérité de la présentation clinique de et plaquettes >10 G/L :**

Aucun ou saignements légers (= Grade 0 to 3 low risk) → 80% des cas - Pas de saignements ; ou ecchymoses, pétéchiies, épistaxis légère occasionnelles - Pas ou très peu d'interférence avec la vie quotidienne - Peut inclure des pétéchiies sur la muqueuse buccale ou une légère épistaxis résolue	Saignements modérés (= Grade 3 high risk) → 15-20% des cas - Manifestations cutanées plus sévères avec aussi des lésions de la muqueuse orale - Épistaxis importantes (>5 min.) et/ ou ménorragie - Hématurie	Saignement sévère (= Grade 4 et 5) → 1-5% des cas - Épisodes hémorragiques (épistaxis, méléna, ménorragie et / ou hémorragie intracrânienne) nécessitant une hospitalisation et / ou une transfusion de produit sanguin
- Prendre le temps (si nécessaire hospitalisation pendant 24 heures) pour discuter avec la famille des risques, avantages et préférences des différents options thérapeutique possibles : 1. Observation seule (cf. plus bas) ou 2. Prednisone¹ (ou Prednisolone) 4 mg/kg/jour (max. 150mg/jour) p.o. pour 4 (max. 7) jours ou 3. Immunoglobuline (Ig) i.v.² 0.8-1g/kg 1x arrondir à la fiole la plus proche; - Avant traitement par Ig prélèvement FSC, reti, Coombs, typage, IgG, IgM, IgA.	- Hospitalisation étage/soins intermédiaires - Consultation HOP nécessaire - Discuter avec la famille des risques, avantages et préférences des différentes options thérapeutiques : 1. Prednisone¹ (ou Prednisolone) 4 mg/kg/jour (max. 150mg/jour) p.o. pour 4 (max. 7) jours. ou 2. Immunoglobuline (Ig) i.v.² 0.8-1g/kg 1x arrondir à la fiole la plus proche ; - Avant traitement par Ig prélèvement FSC, reti, Coombs, typage, IgG, IgM, IgA. - En présence de saignement actifs (épistaxis, hématurie macroscopique), considérer un traitement par Ig en première ligne au vu de l'augmentation du taux plaquettaire plus rapide par rapport aux stéroïdes).	- Hospitalisation en soins intensifs - Consultation hématologique nécessaire - Consultation en chirurgie (avertir l'équipe de chirurgie, une splénectomie en urgence étant l'une des options à considérer) - Bilan comprenant : FSC avec réticulocytes, TP, aPTT, fibrinogène, typage et discuter indication à une transfusion érythrocytaire/plaquettaire. • Pour les saignements ne menaçant pas la vie, suivre l'algorithme de saignement modéré • Pour une hémorragie qui menace la vie, administrer une combinaison de : - Immunoglobulines 0.8-1g/kg IV, ET Solumédrol® (méthylprednisolone) 30mg/kg/dose, max. 1g . +/- Acide tranéxamique (Cyklokapron®) 10 mg/kg IV (max 500 mg) sur min. 10 minutes q8hr pour un minimum de 72 heures, puis 25 mg/kg (max 1500mg) PO q8h pour 5 à 7 jours. +/- Transfusion plaquettaire, après discussion avec hématologie pédiatrique

Remarques: ¹ Prednisone : les doses et durée d'administration des stéroïdes varient selon les études. Nous préférons un traitement de prednisone court de 4-5 jours à 4mg/kg/jour. Ce type de traitement permet une augmentation du taux de plaquettes à 48h et à 7 jours >20x10⁹/L dans environ

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

80% des cas, 65% des patients ayant un taux de plaquettes >50 G/L à 7 jour (Carcao M. et al. *Acta Paediatrica*, 1998;424:71-4). Bien qu'il n'existe pas d'étude comparative entre un traitement court et un traitement de plus longue durée (habituellement sur 14 à 21 jours), des effets secondaires sont plus fréquemment rapportés lors d'une utilisation prolongée (intolérance au glucose, agitation, trouble de l'humeur, hypertension artérielle, etc. – V Blanchette. *Ped Clin N Am* 2008;55:393-420. 2)

²: Immunoglobuline i.v. permet en général une augmentation rapide (<72h) du taux plaquettaire. Dans les cas où les stéroïdes sont contre-indiqués ou lorsque le diagnostic n'est pas clair, les IgIV peuvent être utilisées à raison de 0,8-1g/kg/dose. Si le taux plaquettaire n'a pas augmenté et que l'enfant reste à risque de saignement, une seconde dose d'IgIV peut être administrée. Les effets secondaires des IgIV (réaction allergique, méningite aseptique, coût, nécessité d'une administration intrahospitalière) doivent être évoqués.

CRITÈRES GESTION ABULATOIRE VERSUS HOSPITALISATION :

Chez les enfants avec un PTI inaugural/nouvellement diagnostiqué et un taux plaquettaire de (ou $\geq$ 20 G/L) ou < 20 G/L qui n'ont pas ou peu de saignements (manifestations cutanées avant tout), une prise en charge ambulatoire avec observation seule, sans traitement administré, est préférable et envisageable après discussion avec la famille sur les risques et bénéfices.

Attention : Pour les patients en situation d'incertitude sur le diagnostic, ceux qui ont des problèmes sociaux, ceux qui vivent loin de l'hôpital, à risque de saignement possiblement accru à cause de facteurs spécifiques à l'enfant comme de l'agitation ou un trouble de comportement/développement, et ceux dont le suivi ne peut être garanti, l'admission à l'hôpital peut être préférable. (Documentation de la discussion avec les parents dans le dossier du patient).

CRITÈRES D'HOSPITALISATION :

Une hospitalisation est recommandée pour les patients possiblement :

- (a) plus à risque de/ avec complication hémorragiques et/ou
- (b) nécessitant des investigations et/ou
- (c) début du traitement (cf. ci-dessous)

Ceci inclut :

- Enfant avec PTI avec présentation atypique justifiant de plus amples investigations.
- Enfant avec PTI et thrombopénie <10 G/L, surtout si âgé de moins de 3 ans, pour début du traitement et surveillance.
- Enfant avec PTI et thrombopénie <20 G/L **avec** saignement léger et incapacité pour les parents de garder l'enfant en sécurité et/ou facteurs spécifiques à l'enfant, notamment agitation, trouble du comportement, situation psycho-sociale, domicile éloigné d'un centre hospitalier et/ou barrière linguistique.
- Enfant avec PTI et thrombopénie <50 G/L **avec** saignement de grade modéré à sévère pour traitement et surveillance.

L'unité d'hématologie-oncologie pédiatrique au CHUV doit être consulté pour tous les cas nécessitant une hospitalisation, via le bip de garde HOP PRONTO 021 314 60 12. Dans ces cas, une revue du frottis sang périphérique sera effectuée par l'hématologue à la recherche d'anomalies telles que blastes ou schistocytes).

CRITÈRES DE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX :

- Thrombopénie < 10 G/L
- Enfant avec PTI et thrombopénie < 20 G/L et saignement légère **avec** incapacité pour les parents de garder l'enfant en sécurité et/ou facteurs spécifiques à l'enfant, notamment agitation, trouble du comportement, situation psycho-sociale, domicile éloigné d'un centre hospitalier et/ou barrière linguistique.
- Enfant présentant un PTI avec thrombopénie < 50G/L **avec** saignements de grade modéré à sévère (selon score décrit ci-dessus).
Cave : un rash pétéchiol isolé léger à modéré n'est pas considéré comme saignement actif.
- Enfant avec PTI aigu et saignements muqueux et/ou une qualité de vie diminuée.
- Avant toutes intervention chirurgicale

CRITÈRES DE CONSULTATION / PRISE EN CHARGE PAR L'ÉQUIPE D'HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE DU CHUV :

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

Les patients suivants doivent être évalués par un médecin spécialiste d'hématologie-oncologie pédiatrique ou adressés pour une consultation au CHUV pour évaluation/suivi (après discussion et consultation initiale au sujet du diagnostic et du traitement éventuel) :

- Patient avec PTI atypique
- Patient nécessitant une hospitalisation et/ou hospitalisé pour investigation approfondie d'une présentation atypique
- Patient avec PTI à l'âge < 1 an
- Patient avec PTI et saignement modéré à sévère
- Patient avec diagnostic de PTI sans réponse au traitement de prednisone, définie par un taux de plaquettes <30 G/L au contrôle de FSC à J5 (soit après traitement de prednisone 4 mg/kg (max. 120 mg /jour 4mg/kg pendant 4 jours (max. 7 jours)
- Patient avec diagnostic de PTI sans réponse à un traitement par IgIV, définie par un taux de plaquettes <30 G/L au contrôle de FSC à J3
- PTI persistant > 3 mois

PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ATTEINTS DE PTI QUI N'ONT PAS DE RÉPONSE AU TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE :

- Chez les enfants avec PTI qui ont des saignements des muqueuses ne mettant pas leur vie en danger et / ou qualité de vie diminuée et ne répondent pas au traitement de première intention, nous recommandons l'utilisation des TPO-RA plutôt que le rituximab ou splénectomie (cette dernière à être considérée comme *ultima ratio*).
- Les traitements de PTI de deuxième et troisième ligne sont généralement réservés aux patients atteints de PTI persistant et chronique. Dans ces cas, la prise en charge nécessite l'implication de l'unité d'hématologie/oncologie pédiatrique du CHUV. Selon la situation spécifique, les options thérapeutiques possibles incluent des agents d'immuno-suppression/-modulation tels que rituximab, 6-mercaptopurine, mycophénolate mofétil (CellCept®) et azathioprine. L'utilisation des agonistes des récepteurs TPO (TPO-RAs), notamment eltrombopag (Promacta®, Novartis) et romiplostim (Nplate®, Amgen), ont montré des résultats favorables chez l'adulte et l'enfant, tant au niveau de leur efficacité que de leur profil de toxicité. La splénectomie reste une option thérapeutique à envisager lorsque les différentes options ont échoué ou en présence de saignement sévère menaçant la vie.

CONDITIONS DE RETOUR A DOMICILE :

- Absence de signes de saignements sévères
- Enfant en bon état et paramètres vitaux dans la norme
- Les parents ont compris les risques d'un retour à domicile et sont en accord avec cette proposition (à documenter dans le dossier du patient)
- Information à la sortie inclut également le numéro de téléphone du médecin de garde de pédiatrie CHUV/HEL et de la consultation d'hématologie pédiatrique au CHUV (021 314 35 90)

SUIVI DU PATIENT AVEC PTI AIGUE :

Le suivi d'un patient avec PTI aigu (**du J5 à 3-6 mois**) se fera prioritairement chez son pédiatre ou dans un hôpital de proximité pas un spécialiste en pédiatrie. En cas d'impossibilité, le suivi se fera en policlinique d'hématologie-oncologie pédiatrique au CHUV.

JOUR (J) 5-7 : FSC

- **Patient sous observation seule (non-traité) :**
 - Si plaquettes ≥ 10 G/L et absence de saignements modéré/sévère (selon algorithme ci-dessus) prévoir prochain rendez-vous (RV) à J10-14
 - Si plaquettes < 10 G/L, aussi si absence de saignements : une consultation pour évaluation clinique avec discussion possible début du traitement près aussi discussion avec l'oncologue-hématologue de garde au CHUV.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- **Patient traité :**

- Si plaquettes ≥ 20 G/L : Prochain rendez-vous J10.
- Si plaquettes < 20 x G/L : contacter l'oncologue-hématologue de garde au CHUV car il s'agit d'une non-réponse au traitement. Si absence de saignements modéré/sévère (selon algorithme ci-dessus): poursuivre le suivi ambulatoire avec FSC 1 fois x semaine pendant le premier mois.

PENDANT LE PREMIER MOIS : FSC 1x/semaine

- Si plaquettes ≥ 10 G/L et absence de saignements modéré/sévère (selon algorithme ci-dessus): poursuivre le suivi ambulatoire avec FSC 1 fois tous les 14 jours (et en présence de nouvelles saignements consultation en ambulatoire d'hématologie pédiatrique)
- Si plaquettes < 10 G/L aussi si absence de saignement : une consultation pour un évaluation clinique et discussion avec l'oncologue-hématologue de garde au CHUV, évaluation par rapport au possible début du traitement.

JUSQU'AU 3 (-6) MOIS : FSC 1x/ toutes les deux semaines

- Si plaquettes ≥ 10 G/L et absence de saignements modéré/sévère (selon algorithme ci-dessus): poursuivre le suivi ambulatoire avec FSC 1 fois tous les 14 jours (et en présence de nouvelles saignements consultation en ambulatoire d'hématologie-oncologie pédiatrique au CHUV)
- Si plaquettes < 10 G/L aussi si absence de saignement : une consultation pour évaluation clinique et discussion avec l'oncologue-hématologue de garde au CHUV.

A 3 ET/OU 6 MOIS, SI THROMBOCYTOPENIE PERSISTANTE: Prévoir contrôle clinique à l'ambulatoire d'oncologie-hématologie au CHUV avec FSC (+/- autres examens) pour discussion de la suite de prise en charge.

A TOUT MOMENT en présence de plaquettes < 10 G/L (même en absence de saignement) et/ou saignement modéré/sévère contacter l'oncologue-hématologue de garde au CHUV sans délais et prévoir une hospitalisation pour traitement.

CRITERES DE REMISSION :

Plaquettes ≥ 140 G/L sur deux FSC effectuées à 7 jours d'intervalle et $> 4-6$ semaines post-traitement = rémission complète.

AUTRES

- Les enfants ne doivent pas participer à des activités sportives présentant un risque élevé de traumatisme ou de blessure à la tête, notamment arts martiaux, football américain, hockey sur glace et le football de compétition jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit stable à 50 G/L. La natation est autorisée (mais la plongée et le plongeon ne le sont pas). Les activités sur trampoline doivent être découragées. Les autres activités ne doivent pas être restreintes et l'enfant doit être encouragé à poursuivre l'école.
- Les médicaments qui interfèrent avec la fonction plaquettaire doivent être interrompus (p.ex. les AINS).
- Intervention dentaire : Les extractions dentaires et anesthésie avec bloc mandibulaire doivent être évités jusqu'à ce que les plaquettes soient > 30 G/L. Pour d'autres intervention telles que détartrage ou traitement de carie simple, la numération plaquettaire peut être inférieure mais doit être > 10 G/L. Une ablation de dent de sagesse ne devrait être réalisée qu'avec une numération plaquettaire ≥ 50 G/L.
- Des mesures hémostatiques locales efficaces peuvent inclure la suture et l'utilisation d'agents hémostatiques topiques.
- Une thérapie anti-fibrinolytique avant et après les procédures orales peut limiter les hémorragies excessives.
- Le diagnostic / histoire de PTI n'est pas considéré comme contre-indication aux vaccins prévu en âge pédiatrique. Les enfants atteints de PTI non vaccinal ou lié au vaccin qui ont déjà reçu leur première dose de vaccin ROR, les titres de vaccin peuvent être vérifiés ; si l'enfant présente une immunité totale (90% à 95% des enfants), alors aucun autre vaccin ROR ne doit être administré ; si l'enfant n'a pas une immunité adéquate, alors l'enfant doit être revacciné avec le vaccin ROR à l'âge recommandé.

RÉFÉRENCES:

- Neunert C. et al. **American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood advances 2019.**
- Schoettler M. L. et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®) *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26303
- Rodeghiero F. et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596-606
- Neunert C. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190–4207.
- Provan D. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86
- Rodeghiero F. et al. : Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–2393
- Blanchette V., Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Ped Clin N Am* 2008;55:393-420. 2. doi: 10.1016/j.pcl.2008.01.009.
- Carcao M. et al. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatrica*,1998;424 :71-4