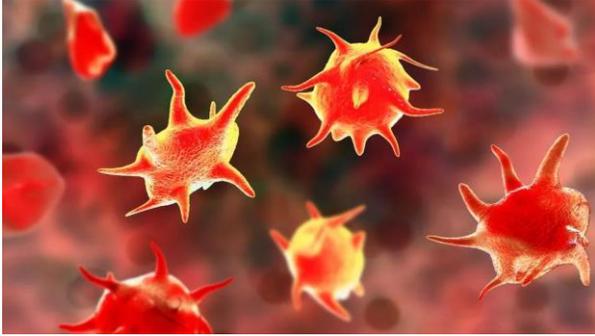




**STP**  
SOCIÉTÉ TUNISIENNE DE PÉDIATRIE  
الجمعية التونسية لطب الأطفال



## **Thrombopénie Immunologique Primaire Nouvellement Diagnostiquée Diagnostic Et Prise En Charge En Pédiatrie**

Rédigé par Dr Rekaia Samia

Validé par le Groupe Immuno-hématologie et oncologie Pédiatrique

Société Tunisienne De Pédiatrie

Version 2024



## 1. PROBLEMATIQUE :

- La thrombopénie immunologique est la cytopénie auto-immune la plus fréquente en pédiatrie avec une incidence annuelle de 2-5/100000 enfants.
- Il s'agit d'une **maladie auto-immune** caractérisée par une augmentation de la destruction des plaquettes, médiée par des autoanticorps en partie, essentiellement au niveau de la rate avec une diminution de la production médullaire.
- La **thrombopénie immunologique** est définie par un taux de plaquettes inférieur à  $100000/\text{mm}^3$ , après exclusion des autres causes de thrombopénie. En fait il n'y pas de test spécifique permettant de confirmer ce diagnostic qui repose donc sur l'exclusion des autres étiologies de thrombopénie.
- La thrombopénie immunologique est dite **primaire** si elle est isolée et **secondaire** si elle est due à une maladie sous-jacente (un déficit immunitaire primitif, des infections chroniques, un lupus érythémateux systémique...)
- La **thrombopénie immunologique primaire** est classée chronologiquement en : **nouvellement diagnostiquée** (dans les 3 mois suivant le diagnostic), **persistante** (entre 3 et 12 mois après le diagnostic) et **chronique** (si elle évolue de plus de 12 mois).
- Chez l'enfant la thrombopénie immunologique primaire évolue souvent vers la guérison dans quelques semaines à quelques mois, le passage à la chronicité ne concerne qu'à peu près 25% des cas.
- Bien qu'il y ait des recommandations internationales pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de thrombopénie immunologique primaire nouvellement diagnostiquée, les conduites pratiques sont très hétérogènes avec une tendance à une **surmédication** des enfants.
- L'objectif de ces directives est d'aider les pédiatres de première ligne à prendre en charge les enfants avec une thrombopénie immunologique primaire nouvellement diagnostiquée aussi bien dans l'exploration que dans la prise en charge thérapeutique.
- Ces algorithmes ne sont pas des normes strictes, mais plutôt des outils pour guider la pratique. L'appréciation et l'avis du médecin traitant demeurent essentiels.

## 2. DEFINITIONS :

- Thrombopénie immunologique, thrombopénie immunologique **primaire** ou **secondaire** et la classification en thrombopénie immunologique primaire **nouvellement diagnostiquée**, **persistante** et **chronique** ont été définis selon les critères du l'International Working Group (IWG) publiés en 2009 (1).
- La réponse aux traitements est définie comme suit selon l'IWG 2009 :
  - **Réponse complète (RC)** : si taux de plaquettes  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  et absence de saignement.
  - **Réponse partielle (R)** : si taux de plaquettes  $\geq 30.000/\text{mm}^3$  avec augmentation d'au moins 2 fois le taux initial et absence de saignement.
  - **Non réponse (NR)** : si taux de plaquettes  $< 30.000/\text{mm}^3$  ou augmentation du taux des plaquettes inférieure à 2 fois le taux initial ou présence de saignement.
  - **Perte de la réponse** : si le taux de plaquettes redevient inférieur à  $100.000/\text{mm}^3$  après RC ou inférieur à  $30.000/\text{mm}^3$  après R ou la baisse est supérieure à la moitié du taux de plaquettes atteint après le traitement après R ou récurrence hémorragique
- L'acronyme **ITP** utilisé auparavant pour abrégier idiopathic thrombocytopenic purpura, est utilisé actuellement pour dire thrombopénie immunologique :
  - **I**TP (**I**mmune **T**hrombocytopenia) : thrombopénie immunologique qui peut être primaire ou secondaire (primary ITP, secondary ITP)
  - **P**TI : Purpura **T**hrombopénique **I**mmunologique (PNDS 2017, Cerevance)
  - **T**IP : utilise dans ce texte pour dire **T**hrombopenie **I**mmunologique **P**rimaire

### 3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Thrombopénie inférieure à  $100000/\text{mm}^3$  chez un enfant de trois mois à 18 ans :

Anamnèse, Examen physique, NFS, Frottis sanguin périphérique

Éliminer une fausse thrombopénie si l'enfant est **asymptomatique (1)**

- Cas typique de TIP : Thrombopénie isolée d'apparition brutale
- Age entre 18 mois et 4 ans
- Examen clinique normal (sauf signes hémorragiques)
- Plaquettes  $< 20000/\text{mm}^3$ , VPM :  $7-11\mu^3$ , Frottis sanguin sans anomalies
- Absence de signes d'alarme (2)

- Cas atypiques
- Signes d'alarme
- À explorer selon les signes d'orientation
- Avis hémato-pédiatre

- Hospitalisation (3)
- Pas d'indication à d'autres explorations d'emblée
- Pas d'indication au frottis médullaire même avant une éventuelle corticothérapie (4+5)
- NFS de contrôle (24H-72H) même en l'absence du traitement (6)

- Absence de réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (7)
- Apparition de nouveaux signes clinique ou à la NFS.
- Persistance de la thrombopénie au-delà de trois mois.

- Thrombopénie reste isolée
- **Réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (RC ou R)**

- Si orientation clinique : examens complémentaires appropriés
- Discuter avec un hémato-pédiatre
- Discuter la recherche des anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires (8)
- Bilan médullaire

- **Limiter les explorations :**
- TCD, GS phénotypé
- Sérothèque avant la perfusion des Ig polyvalentes

**Remarque :** Pour les enfants au-delà de **8-10 ans** faire **AAN** et **anti-DNA (9)**

- (1) Fausse thrombopénie** : si l'enfant est strictement asymptomatique, penser aux fausses thrombopénies et refaire la NFS sur un tube citraté.
- (2) Signes d'alarmes : signes contre le diagnostic d'une TIP :**
  - **Anamnèse** : ATCDs familiaux de thrombopénie, d'hémopathies malignes, de déficit immunitaire primitif (DIP), âge moins de 12mois au moment de découverte de la thrombopénie même si le diagnostic de TIP reste possible à partir de 3mois, début insidieux, ATCDs de syndrome hémorragique, présence d'autres manifestations (infections à répétition, atteintes rénale, ophtalmique...), patient asymptomatique ou très symptomatique
  - **Examen physique** : syndrome tumoral, syndrome malformatif, anomalies cutanées (angiomes, taches café au lait, Eczéma), signes d'hypertension portale, présence d'hypertension artérielle ou de protéinurie, retard de croissance
  - **Frottis sanguin périphérique** : macro-plaquettes (**VPM > 12fl**) dépassant 5% ou présence de plaquettes géantes, microplaquettes, aspect des plaquettes grises (thrombopénies génétiques), anisocytose (en faveur d'un syndrome myélodysplasique), anomalies des autres lignées (anémie non expliquée par le syndrome hémorragique, macrocytose, réticulocytopenie (taux de réticulocytes inférieur à 20000/mm<sup>3</sup>) en faveur d'une insuffisance médullaire même en l'absence d'anémie franche), présence de corps de DOHLE qui sont des inclusions cytoplasmiques intra-leucocytaires en faveur du syndrome MYH9, schizocytes, blastes
- (3) Hospitalisation** : on suggère l'admission dans une structure hospitalière chez tout les enfants avec une thrombopénie inférieure à 20000/mm<sup>3</sup>, cependant dans les cas typiques, en l'absence d'un saignement muqueux et si les conditions socioéconomiques sont favorables avec une possibilité de consultation rapide en cas de saignement muqueux une prise en charge en ambulatoire est possible avec un contrôle clinique et de la NFS dans les 48 heures.
- (4) Frottis sanguin périphérique** : obligatoire, cytologiste expérimenté, beaucoup d'informations non apportées par la simple formule sanguine automatisée. En fait plusieurs pathologies peuvent donner au début un tableau de thrombopénie en l'apparence isolée (hémopathie maligne, insuffisance médullaire, MAT atypique) et le frottis sanguin périphérique peut aider à rectifier le diagnostic.
- (5) Frottis médullaire** : n'est pas systématique devant un tableau typique de thrombopénie immunologique primaire. Pas d'indication formelle non plus avant la mise du patient sous corticothérapie, cependant cette décision doit être prise par un pédiatre senior ou un hémato-pédiatre et après avoir récupéré le frottis périphérique, en effet même si le diagnostic d'une hémopathie maligne soit rare en présence d'une thrombopénie isolée avec un examen physique et un frottis sanguin normal, il est crucial de ne pas négliger cette possibilité. L'absence de réponse aux traitements de première ligne est une indication formelle au bilan médullaire (frottis et étude cytogénétique)
- (6) NFS du contrôle précoce** : pour s'assurer de l'absence d'apparition d'autres anomalies à la NFS
- (7) Absence de réponse au traitement de première ligne (corticothérapie ou Ig)** : indication au bilan médullaire, chercher les autres causes de thrombopénie y compris les thrombopénies génétiques
- (8) Recherche d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires** : les nouvelles techniques par **MAIPA** ont une meilleure spécificité par rapport aux méthodes anciennes avec une forte spécificité (80-100) et une sensibilité aux alentours du 50%. Donc la recherche des auto-anticorps n'est pas obligatoire devant les cas typiques, un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic, un résultat positif indique la présence d'un mécanisme immunologique et ça peut aider au diagnostic dans les cas atypiques.  
Les auto-anticorps ciblent essentiellement les glycoprotéines GP IIb-IIIa, GP Ib-VI.
- (9) Thrombopénie immunologique découverte à l'adolescence** : risque d'évolution chronique plus important par rapport aux petits enfants, peut précéder ou révéler un lupus érythémateux systémique, recherche d'AAN et d'anti-DNA natif systématique chez les enfants de plus de 8ans.

#### 4. PRISE EN CHARGE :

La prise en charge thérapeutique des enfants avec thrombopénie immunologique primaire nouvellement diagnostiquée peut être assurée par les pédiatres de 1ère ligne. Les indications thérapeutiques tiennent compte essentiellement de la gravité du syndrome hémorragique qui doit être faite à l'aide des scores hémorragiques (score de la société américaine d'hématologie, score de Buchanan...) et aussi de l'âge de l'enfant, des éventuelles comorbidités, des conditions socioéconomiques de la famille et de la qualité de vie de l'enfant. Dans ces directives le score de la société américaine d'hématologie (ASH) a été adopté.

##### Score hémorragique de la société américaine d'hématologie (ASH) :

Degré du saignement	Syndrome hémorragique
<b>Saignement grade 1 (minime)</b>	Quelques pétéchies ( $\leq 100$ ) et/ou petites ecchymoses ( $\leq 3$ cm), pas de saignement muqueux
<b>Saignement grade 2 (léger)</b>	Plusieurs pétéchies ( $> 100$ ) et/ou larges ecchymoses ( $> 3$ cm), pas de saignement muqueux
<b>Saignement grade 3 (modéré)</b>	Saignement muqueux modéré, saignement muqueux manifeste ou altération de la qualité de vie
<b>Saignement grade 4 (Sévère)</b>	Saignement muqueux avec déglobulisation de $> 2$ g/dL ou suspicion d'hémorragie interne

---

# Prise en charge thérapeutique

Pas de saignement ou saignement grade 1 et 2

Saignement G3 quel que soit le taux de plaquettes (2)

Saignement muqueux menaçant le pronostic vital G4 (3)

Abstention thérapeutique (1)  
Surveillance

Prednisolone à la dose de 4 mg/kg/j pendant 4 jours ou 2 mg/kg/j pendant 7 jours per os

ou

Immunoglobulines polyvalentes 0,8 - 1 g/kg en IVL sur 12 heures (+/- à J3)

ou

Si patient Rhésus positif, non splénectomisé et en absence d'hémolyse associée :

Immunoglobuline anti-D 50-75 µg/kg en IV ou SC

**Traitements adjuvants :**

- \*traitement hormonal (Avis spécialisé)
- \*Anti fibrinolytiques (Exacyl®)
- \*Dicynone
- \*Traitement local (méchage...)

Transfusion de plaquettes toutes les 8 heures  
+ Immunoglobulines polyvalentes 0,8-1 g/kg en IVL (à renouveler au bout de 24 heures en fonction de l'évolution)

+ Méthylprednisolone 15-30 mg/kg en IVL (3j) \*

± Immunoglobulines anti-D 75 µg/kg en IV

**NB:** si pas d'amélioration discuter d'autres molécules en urgence :

-Vincristine à la dose de 1mg/m SC sans dépasser 2mg

-Agonistes des récepteurs de la TPO (Eltrombopag)

-Facteur VIIa (Novo Seven®) à la dose de 90-120 µg/kg à renouveler selon l'évolution

-Une splénectomie d'urgence peut être proposée si échec de toute thérapeutique

### (1) Observation vigilante des enfants avec thrombopénie immunologique sans saignement muqueux

**indépendamment du taux de plaquettes** : cette approche repose sur les considérations suivantes :

- Bien qu'il soit exact que les patients avec des taux de plaquettes supérieurs à  **$30 \times 10^9/l$**  présentent rarement un syndrome hémorragique, il n'existe pas vraiment de corrélation entre le taux de plaquettes et la gravité du syndrome hémorragique dans la TIP.
- Chez les enfants avec thrombopénie immunologique primaire nouvellement diagnostiquée : Les saignements sévères (grade 4) sont rares, surviennent dans 0 % à 4 % des cas. L'incidence de l'hémorragie intracrânienne (ICH) varie **de 0 % à 1 %**.
- Le Traitement de première ligne ne modifie le cours évolutif de la maladie, ne change pas la probabilité de rémission ni le risque du saignement sévère
- Risque des effets indésirables liés aux traitements
- Cout important des immunoglobulines polyvalentes
- Cependant il faut garder en tête que le risque du syndrome hémorragique est plus important au cours de TI nouvellement diagnostiquée par rapport à la TIP persistante et chronique.
- Traitement de première ligne peut être proposé en l'absence d'un saignement muqueux dans certaines situations comme : les nourrissons avec risques des chutes fréquentes (<18mois), les conditions socio-économiques précaires et aussi comme un test diagnostique (une bonne réponse ça reconforte le diagnostic d'une thrombopénie immunologique)

### (2) Traitement de première ligne d'un saignement muqueux modéré à manifeste (grade 3) :

- Les immunoglobulines polyvalentes à dose immunomodulatrice ou la corticothérapie courte durée (2 à 4 mg/kg/jour de prednisone pendant 4 à 7 jours) ont la même efficacité (réponse globale = 60%), en revanche l'effet des Ig IV est plus précoce. L'ASH suggère l'utilisation de la corticothérapie plutôt que les Ig IV vu le faible cout et les moindres effets indésirables. Nous optons aussi pour une corticothérapie courte durée à condition d'une bonne évaluation par un pédiatre ou un hémato-pédiatre comme précédemment détaillé.
- Certaines études (non randomisées) ont montré une efficacité similaire des immunoglobulines anti-D par rapport aux immunoglobulines polyvalentes, les accidents hémolytiques grave ont été rapporté chez les personnes âgés. Vu le risque d'hémolyse les immunoglobulines anti-D ne sont indiquées en monothérapie qu'en cas d'impossibilité d'utiliser les immunoglobulines polyvalentes et la corticothérapie avec une surveillance rapprochée de la NFS.

### (3) Saignement sévère : les saignements grade 4 sévères nécessitent une prise en charge multidisciplinaire impliquant le pédiatre, l'hémato-pédiatre, le réanimateur, le chirurgien avec l'association systématique des Immunoglobulines polyvalentes, de la corticothérapie par voie intra-veineuse et des immunoglobulines anti-D ainsi que les transfusions des concentrés plaquettaires toutes les huit heures.

La corticothérapie est administrée à au moins la dose de 4mg/Kg/j, les boli des corticoïdes 15 à 30mg/kg/48 3 fois sont indiquées essentiellement dans les hémorragies intracrâniennes

### (4) Corticothérapie : début de réponse=1-3jours, pic de réponse=4-14jours

### (5) Immunoglobulines polyvalentes : début de réponse=2-7jours, pic de réponse=7-28jours

## Durant les trois mois d'évolution d'une TIP (1)

- Bonne réponse aux traitements de première ligne
- Saignement muqueux rare

- Traitement du chaque épisode de saignement muqueux
- Ne viser pas à normaliser le taux des plaquettes

Si saignement sévère récurrent, retentissement sur la qualité de vie

- Eliminer les autres causes de thrombopénies
- Immunoglobulines IV de façon régulière 0,5g/kg/2-3semaines
- Eltrombopag

### (1) Prise en charge durant les trois premiers mois d'évolution :

- Surveillance initialement hebdomadaire pour s'assurer du diagnostic, pour assurer l'éducation des parents et du patient
- Ne pas viser à normaliser le taux de plaquettes, les deux tiers des patients qui ont répondu aux traitements de première ligne perdent leurs réponses dans les six semaines
- Evolution souvent favorable, ne pas utiliser des traitements "radicaux" ou avec effets indésirables majeurs (splénectomie, Immunosuppresseurs)

## REFERENCES

1. American society of hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia
2. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia
3. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A consensus conference from the italian association of pediatric hematology and oncology
4. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group
5. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial
6. Comparison of anti-d immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. J thromb thrombolysis.
7. Comparison of intravenous immunoglobulin (ivig) and intravenous anti-d for treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura
8. Efficacy and safety of anti-d immunoglobulins versus intravenous immunoglobulins for immune thrombocytopenia in children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
9. Immune thrombocytopenia (ITP): current limitations in patient management