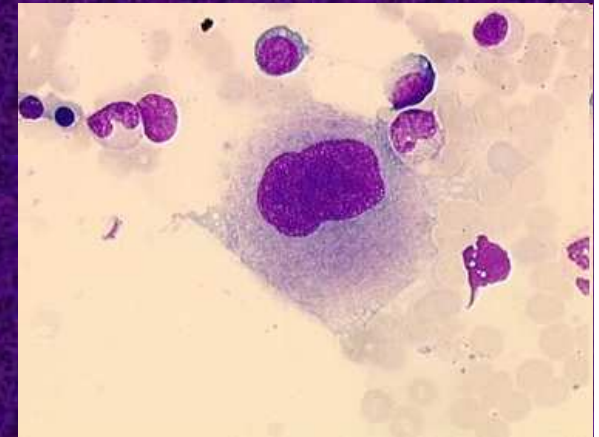


PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT aigue et chronique



Dr Bodet CHU Caen

Dr Favaretto CHG Avranches



PTI aigue

- THROMBOPENIE bénigne
- Maladie hémorragique la plus fréquente chez l'enfant
- Souvent après infection virale ou vaccination
- Mécanisme périphérique et immunologique

PTI DIAGNOSTIC D'ELIMINATION

Éliminer

UNE THROMBOPENIE CENTRALE

Acquise (leucemies, aplasie medullaire,...)

Constitutionnelle (Wiskott Aldrich, MYH9,...)

AUTRE CAUSES DE THROMBOPENIE PERIPHERIQUE

Séquestration splénique (hypertension portale,..)

Consommation (CIVD,..)

SHU

immunologique secondaire (Lupus, ...)

Differential diagnosis of thrombocytopenia in childhood

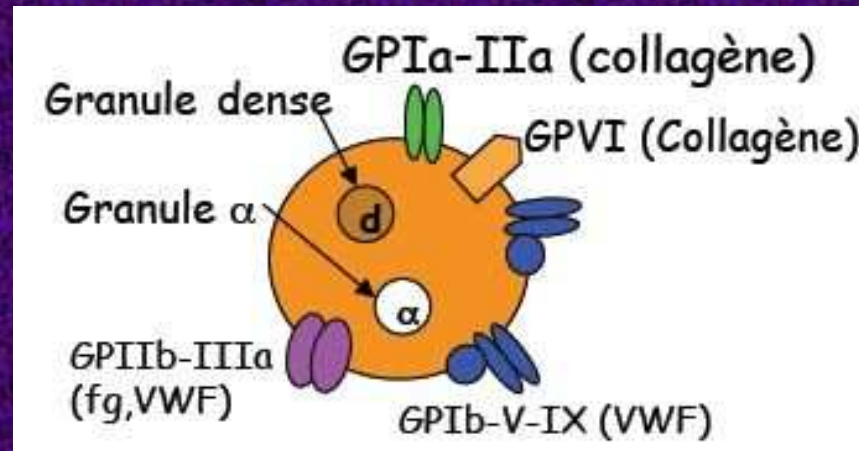
Disorder	Clinical features	Laboratory features	Diagnosis confirmation
Immune thrombocytopenic purpura	Petechiae, ecchymoses Rare mucosal bleeding	Thrombocytopenia Rest of CBC normal	By exclusion of other disorders
Drug-induced thrombocytopenia	Petechiae, ecchymoses History of recent exposure to drug	Thrombocytopenia Rest of CBC normal	By measuring drug dependent antibodies. When drug withdrawn, thrombocytopenia resolves Clinical plus laboratory observations
Thrombocytopenia absent radius syndrome (TAR)	Diagnosed during infancy Skeletal abnormalities (radial hypoplasia, abnormal thumb)	Thrombocytopenia	
Acquired aplastic anemia	Related to the severity of pancytopenia (e.g. pallor, petechiae, active bleeding)	Generalized pancytopenia	Bone marrow aspiration
Fanconi anemia	Short stature, thumb and other skeletal abnormalities	Other cytopenias may be present. Macrocytes on blood smear	Increased chromosomal fragility when cells exposed to diepoxybutane Genetic analysis
Von Willebrand disease type 2B	Mucosal bleeding Family history of thrombocytopenia	Decreased levels of von Willebrand factor	Ristocetin-induced platelet aggregation Genetic analysis
Bernard–Soulier syndrome	Family history of thrombocytopenia (autosomal recessive)	Mild thrombocytopenia Large platelets	Flow cytometry of platelets (decreased GP I α -V-IX complex expression) Electron microscopy of platelets
Giant platelet syndromes (May–Hegglin, Hermansky–Pudlak, Sebastian)	Family history of thrombocytopenia (autosomal dominant) Renal disease Deafness	Giant platelets (size of red cell) seen on the blood smear. Some syndromes include neutrophil inclusions	
Wiskott-Aldrich syndrome	Males (X linked). Usually signs of immunodeficiency. Recurrent otitis media, eczema	Small platelets seen on smear. Low MPV Absent or decreased isohemagglutinins	Abnormal CD43 expression Genetic analysis
Acute leukemia	Usually lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly	Other blood counts affected. Leukocytosis and anemia.	Bone marrow aspiration, cytogenetic analysis
Systemic lupus erythematosus	Usually older children >10 years Clinical criteria for lupus (eg fine hair, rash, joint swelling, etc)	Anemia and leukopenia can be present. Elevated ANA, anti-double stranded DNA	Clinical plus laboratory data
Hemolytic uremic syndrome	History of bloody diarrhea Acute renal failure	Elevated BUN and creatinine Schistocytes on blood smear Escherichia coli 0157:H7 in stool	Clinical plus laboratory data

Some congenital and acquired disorders that present with thrombocytopenia. Other causes of thrombocytopenia, such as sepsis, hypersplenism, infections and metabolic disorders, have not been included.

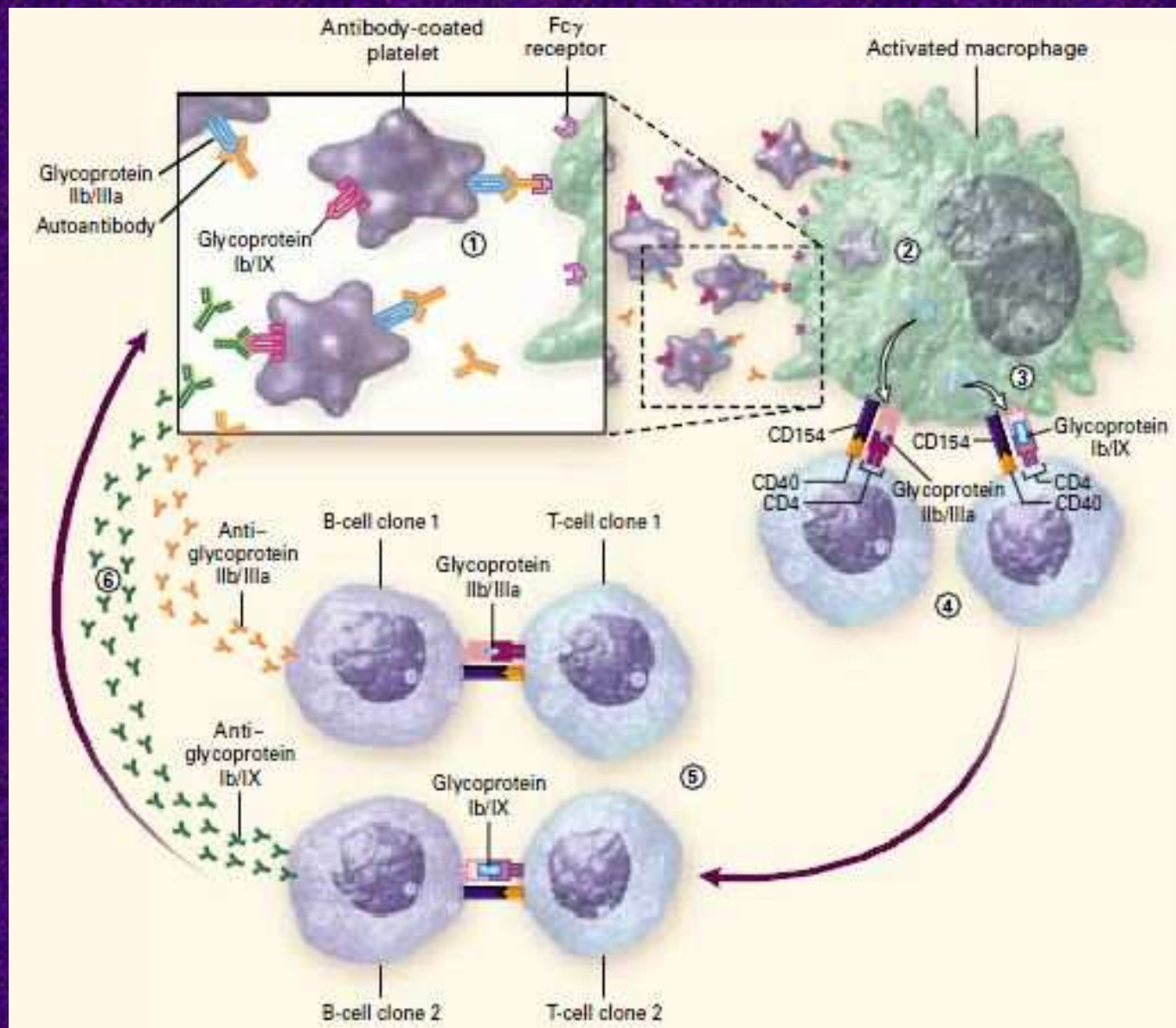
- AIGUE 0 – 3 mois
- PERSISTANT 3 – 12 mois
- CHRONIQUE > 12 mois

Physiopathologie

Thrombopénie liée à la production d'anticorps par un clone de lymphocytes dirigés contre le complexe GPIIb/IIIa et GPIb/IX



Les plaquettes recouvertes d'anticorps sont alors capturées par le système réticulo-histiocytaire (en particulier au niveau de la rate) et détruites



EPIDEMIOLOGIE

- Incidence 5/100 000
- 70% des cas entre 1 et 10 ans
- < 10% avant 1 an <20% après 10 ans
- Pic entre 2 et 5 ans
- Sexe ratio 1:1
- Pic de fréquence printanier

DIAGNOSTIC CLINIQUE

- **Hémorragies cutanées** d'apparition brutale
purpura (pétéchies et ecchymose)
parfois associé
- **Hémorragies muqueuses**
Epistaxis, gengivorragie, bulle hémorragique
intrabuccale.... métorrhagie, hématurie
- **Isolé**
EC normale en dehors signes hémorragiques
Pas de syndrome tumorale
Pas de douleurs osseuse
Pas de fièvre

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- NFS avec frottis sanguin

- HEMOSTASE

- MYELOGRAMME

Non indispensable dans les formes typiques et si pas de TT par corticoïdes

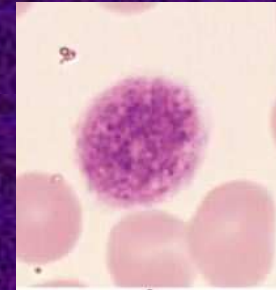
Au moindre doute d'autant plus que corticothérapie envisagée

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- Thrombopénie isolée (Plaquettes < 150.000)

Morphologie plaquette normale

Taille plaquette normale 2-5 μm ou 7-12 fl



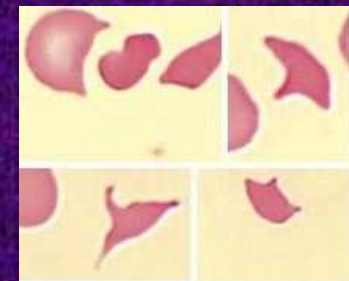
plaquettes géantes
($\geq \Phi$ GR 5-7 μm)

Morphologie leucocytes normale



corps de Döhle

Morphologie hématies normale



schizocytes

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

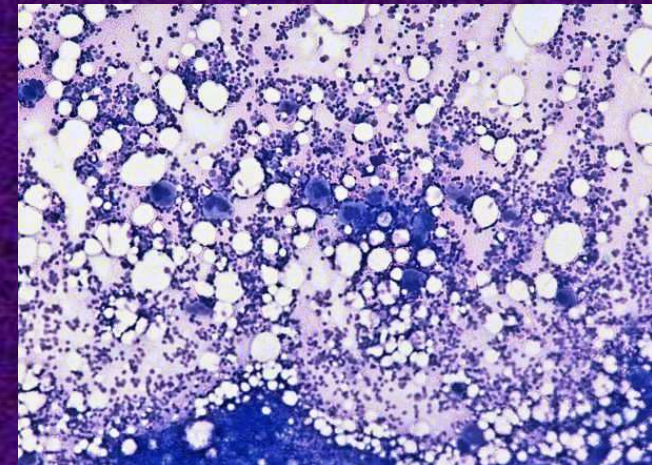
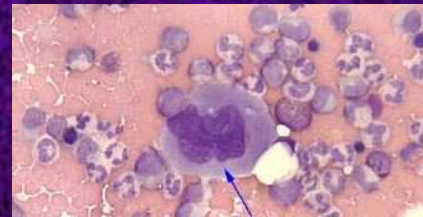
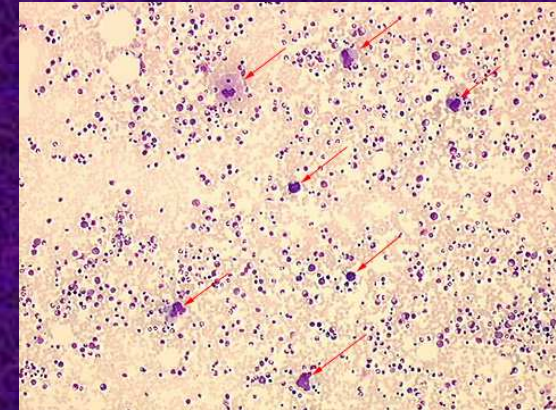
MYELOGRAMME si réalisé

MO riche

maturation des lignée

pas excès de blastes

megacaryocytes nombreux en amas.



Myelogramme

Recommandations

Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia?

Calpin C, Dick P, Poon A, et al.

Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152:345–7.

Objective: To assess the prevalence of leukemia in a series of bone marrow aspiration (BMA) samples collected to confirm provisional diagnoses of acute idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children.

Design: A retrospective cohort.

Setting: All BMA reports at The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario (a tertiary care pediatric hospital), from January 1, 1984, to May 31, 1996, were reviewed.

Patients: Included were BMAs performed to confirm provisional diagnoses of ITP in children (6 months to 18 years of age) with "typical" contemporaneous hematologic features of ITP (platelet count, $\leq 50 \times 10^9/L$; hemoglobin level, ≥ 100 g/L [6–12 months of age] or ≥ 110 g/L [>1 year of age]; white blood cell count, $\geq 5 \times 10^9/L$ [6 months to 6 years of age] or $\geq 4 \times 10^9/L$ [>6 years of age]; and neutrophil count, $\geq 1.5 \times 10^9/L$ [6 months to 6 years of age] or

$\geq 2 \times 10^9/L$ [>6 years of age]). Children with chronic ITP, thrombocytopenia-related chronic conditions, or leukemic blasts on peripheral smears were excluded.

Main Outcome Measure: The finding of leukemia in the BMA report was chosen a priori as the primary outcome for the yield of BMA.

Results: Four hundred eighty-four BMAs were performed to confirm provisional diagnoses of acute childhood ITP. No diagnoses of leukemia were revealed in the 332 children with typical hematologic features of ITP. The risk of missing the diagnosis of leukemia in this setting is less than 1%.

Conclusions: The yield of BMA for leukemia in this setting is low. Routine BMA is not necessary for children with typical acute ITP.

Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152:345-347

MYELOGRAMME

RECOMMANDATIONS SHIP 2007

Recommandé

présentation atypique
avant traitement par corticoïdes
en absence de réponse au traitement

Non obligatoire avant traitement pas corticoïdes

- si forme typique
- si décision prise par un clinicien expérimenté

CONDUITE A TENIR AUX URGENCES (SHIP)

Interrogatoire

- **Age > 6 mois**
- **Antécédents évocateurs de thrombopénie constitutionnelle**
- **Antécédents familiaux d'autoimmunité**

- **Absence de signes associés susceptibles d'évoquer une hémopathie maligne**
 - Fièvre*
 - Douleurs osseuses*

- **Rechercher des facteurs déclenchants**
 - infection virale dans les 3 à 6 semaines précédentes,*
 - vaccination dans les 6 semaines précédentes (ROR notamment)*
 - prise récente de médicaments ou de toxiques*

- **Circonstances d'apparition du syndrome hémorragique**
 - apparition rapide en 24 à 48 heures*

CONDUITE A TENIR AUX URGENCES (SHIP)

Examen clinique complet

Absence d'anomalie clinique, en dehors du syndrome hémorragique et d'éventuelles hémorragies viscérales

Absence d'anomalies évocatrices de thrombopénie constitutionnelle

- Tendance hémorragique ancienne
- Syndrome malformatif (radius, retard mental, reins ..)
- Surdité, Cataracte
- Déficit immunitaire (Infections répétées,Retard staturopondéral, diarrhée...)
- Eczema sévère

Absence de syndrome tumoral, évocateur d'hémopathie : adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie

Absence d'hypertension artérielle, évocatrice de syndrome hémolytique ou urémique

CONDUITE A TENIR AUX URGENCES (SHIP)

Examen clinique complet

Gravité du syndrome hémorragique

Score hémorragique de Buchanan

Saignement cutané pur

pétéchial

Ecchymotique

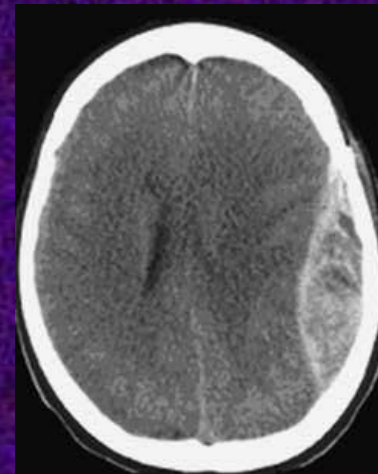
Saignement cutanéomuqueux

épistaxis, pétéchies ou bulles hémorragiques intrabuccales, hématurie, rectorragie

Hémorragie viscérale

céphalée, anomalie de l'examen neurologique, douleur abdominale etc...

SCORE DE BUCHANAN



SCORE DE BUCHANAN

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 : 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.

CONDUITE A TENIR AUX URGENCES (SHIP)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

NFS avec plaquettes + Frottis sanguin + réticulocytes (pour éliminer une hémolyse compensée)

Agglutination EDTA

Groupe sanguin si hémorragie sévère

Hemostase (TP, TCA, fibrinogène) CIVD, vW, ACC

Sérothèque avant perfusion Ig

Fonction rénale (urée créatinine) + BU SHU

ACAN après l'âge de 8 ans

MAIPA et sérologies virales inutiles sauf si risque VIH
EBV? CMV? H pylorii? Parvovirus? HCV? Rubéole? Mycoplasme?

FO? céphalées ou autre signe neurologique ou syndrome hémorragique sévère et/ou de thrombopénie sévère (<20 000/mm³).

GRAVITE

Apprécié sur le syndrome hémorragique et la localisation (score de Buchanan) plutôt que sur le taux de plaquettes

Malgré thrombopénie profonde peu de signes hémorragique

Hémorragie intracrânienne estimé a 0,1 – 0,5%

Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases

Bethan Psaila,^{1,2} Aleksandra Petrovic,³ Lemke K. Page,¹ Jill Menell,⁴ Matthew Schonholz,¹ and James B. Bussell¹

¹Department of Pediatric Hematology-Oncology, Weill Cornell Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, NY; ²Department of Haematology, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom; ³Pediatrics, Department of Blood and Marrow Transplant, All Children's Health System, St Petersburg, FL; and ⁴Department of Pediatrics, St Joseph's Hospital, Paterson, NJ

Intracranial hemorrhage (ICH) is a rare but devastating complication of childhood immune thrombocytopenia purpura (ITP). A survey of ICH from 1987 to 2000 identified cases of ICH in childhood ITP in the United States. Forty patients with ICH and 80 matched ITP control subjects were accrued. The estimated incidence of ICH was 0.19% to 0.78%. Platelet counts were less than $20 \times 10^9/L$ in 90% and less than $10 \times 10^9/L$

in 75% of children with ICH. Eighteen (45%) children developed ICH within 7 days of diagnosis of ITP; for 10 of these, ICH was the presenting feature of ITP. Twelve (30%) children had chronic ITP. Head trauma and hematuria were the most prominent features associated with ICH, identified in 33% and 22.5% of the patients with ICH and 1 and none of the controls (both $P < .001$). Bleeding beyond petechiae and ecchymoses was

also linked to ICH. Mortality was 25%; a further 25% had neurologic sequelae. Strategies by which high-risk children could be identified were considered, and the costs of preventive combination treatment were estimated. Children with severe thrombocytopenia plus head trauma and/or hematuria appeared to be at particularly high risk of ICH. Aggressive treatment of these children may be appropriate. (Blood. 2009;114:4777-4783)

Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany

A H Sutor, A Harms, K Kaufmehl

Universitäts-Kinderklinik, Freiburg, Germany.

Seminars in thrombosis and hemostasis (impact factor: 3.21). 07/2001; 27(3):253-67.

Étude prospective sur 323 enfants

Incidence PTI

2,16/100 000

< 2ans	5,8	♂	3,8	♀
>14 ans	0,44	♂	0,89	♀

83% PLT < 20000

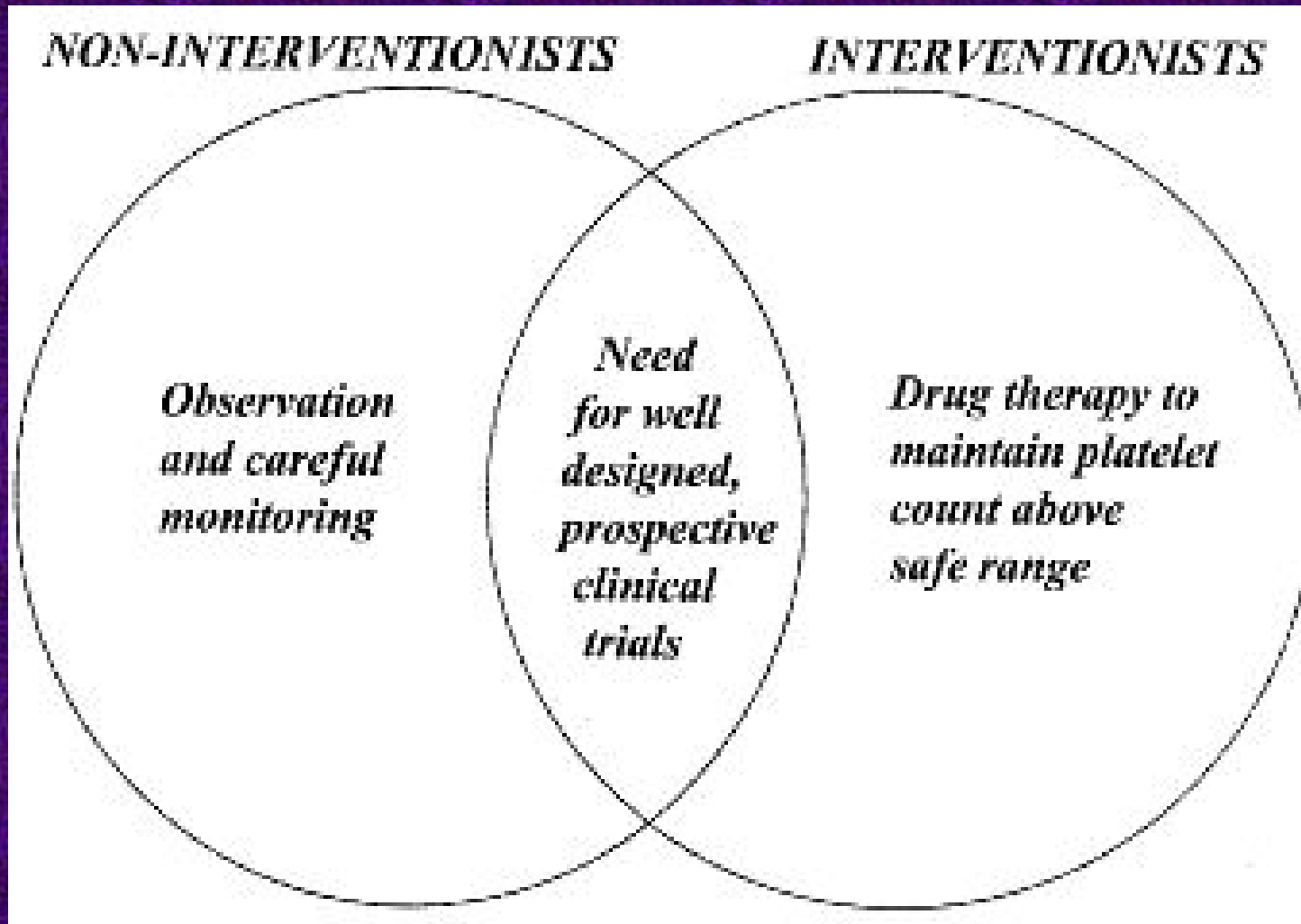
56% PLT < 10000

Hémorragie grave

2,5% transfusion et méchage nasal

Pas HIC

PRISE EN CHARGE



PRISE EN CHARGE

Traitement dépend

de la sévérité du syndrome hémorragique
(Europe)

plutôt que

du nombres de plaquettes (North America)

PRISE EN CHARGE

Traitement préventif

- Pas AINS ou Aspirine
- Limiter les activité sportive si $PLT < 50000$
- CI injection IM
- CI intrarectale
- CI PL et tout geste invasif

Vaccinations

- CI temporaire
- Reprise vaccins 1 an après guérison

PRISE EN CHARGE

TRAITEMENT

- Surveillance
- Immunoglobuline polyvalente
- Corticoïdes (Prednisone/Methylprednisolone)
- Anti D si groupe sanguin Rh +

PRISE EN CHARGE

ETUDES RANDOMISEES

Pas influence du traitement (Ig ou corticoïdes) sur l'évolution du PTI a long terme (guérison dans 70 a 80% des cas a 12 mois)

Raccourcissement de la durée de la thrombopenie

A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura†

MB, BChir, FRCP [Victor S. Blanchette](#), MD, FRCP(C) [Brian Luke](#), MD, FRCP(C) [Maureen Andrew](#), BSc [Sharon Sommerville-Nielsen](#), MD, FRCP(C) [Dorothy Barnard](#), MD, FRCP(C) [Barrie de Veber](#), BSc [Michael Gent](#)

53 enfants PLT < 20 000

7m – 14 ans

Abstention vs IGIV (1 g/Kg/J x 2j) vs Prednisone (4mg/Kg/J pdt 7j puis décroissance)

Délai médian (j)

	N	> 20 000	> 50 000
Abstention	16	4	16
IGIV	19	1	2
Prednisone	18	2	4

P < 0,01 vs Ig et Pred

P < 0,01 vs Pred

IG versus Prednisone

IG polyvalente

0,8 g/Kg/j J1 ± J3

Coût

Voie IV

Risque théorique transmission agents infectieux

En cas de doute diagnostic

1g IGIV = 41 euros

5 mg Prednisone = 0,04 euros

Prednisone

4 mg/Kg/J : 3 pendant 4j (max 180 mg/j)

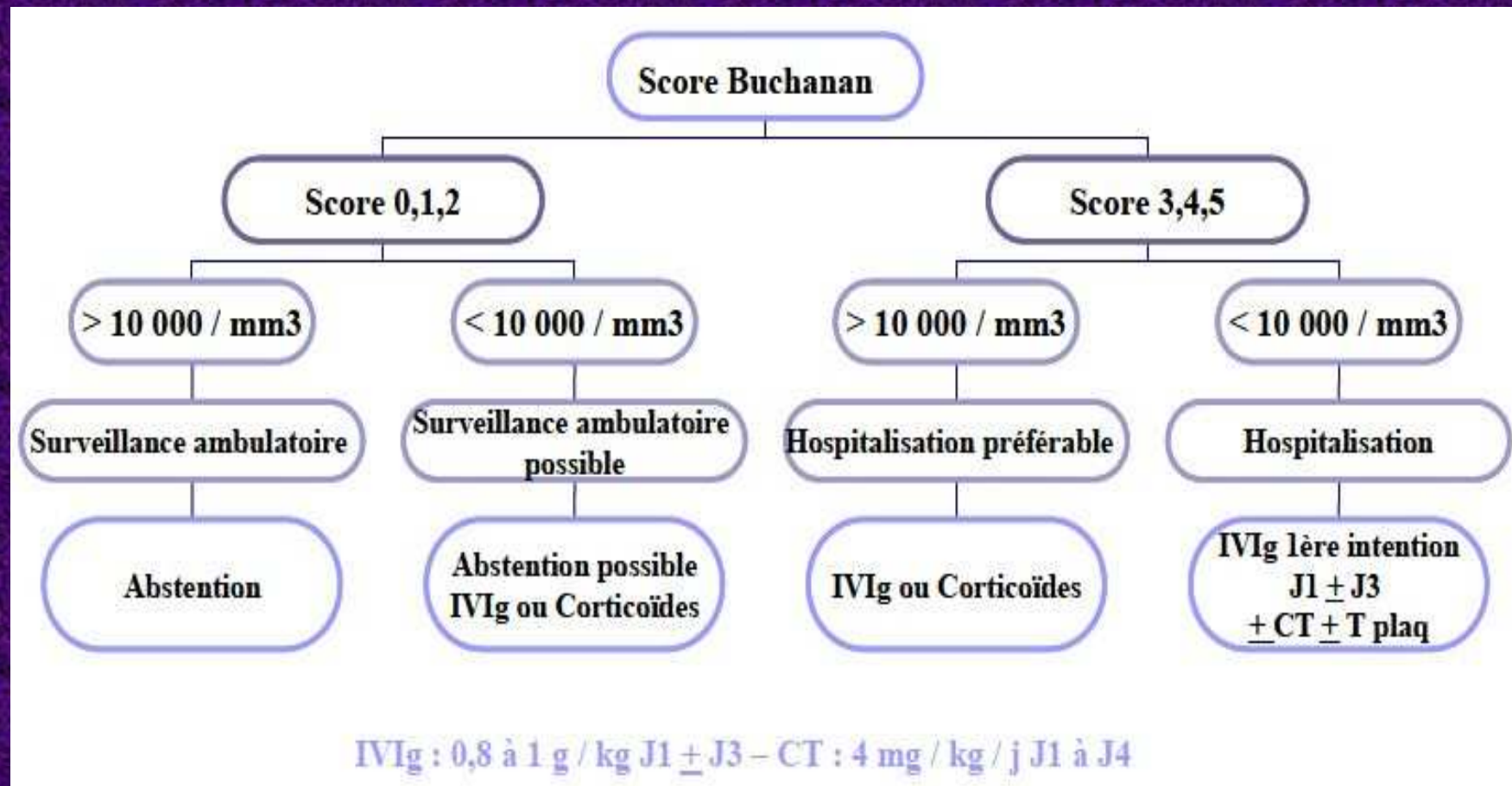
Faible coût

Voie orale

Éliminer infection évolutive

pas effets indésirables si cure courte

PRISE EN CHARGE (Recommandation SHIP 2007)



PRISE EN CHARGE en cours de validation (enfant > 2 ans)

Recommandations thérapeutiques

Stade A : mineur
hématomes et pétéchies
Pas d'hémorragie muqueuse
Ou ≤ 2 épistaxis en 48h

Abstention thérapeutique
Retour à domicile

Stade B : modéré
hémorragies muqueuses (≥3 épistaxis en 48h, pétéchies et bulles hémorragiques buccales)

Prednisone
4mg/kg/j en 3 X, 4 jours (Max 180 mg/j)
Retour à domicile

Stade C : modéré +
Pas de déglobulisation et
Hémorragie digestive ou génitale, gengivorragie active
Hématurie macroscopique

Groupage ACI sérothèque
Hospitalisation
Prednisone 4 mg/kg/j, 4 J, en 3 prises/j (Max 180 mg/j)
+ IG 0.8 g/kg X1

Stade D : sévère
Déglobulisation et syndrome hémorragique profus
Hémorragie intracrânienne ou pc vital engagé

Groupage ACI sérothèque
Hospitalisation (+-réa)
Solumédrol 4 mg/kg/j 7 J, en 3 X/j, décroissance 15 J (ou bolus 30 mg/Kg/j dose maxi 1g IVL sur 1 H X 2 à 3 j)
+ IG 0.8 g/kg/j X1 à plusieurs jours
+/- transfusion plaquettaire
+/- geste local (ORL)

Reconvoquer en consult. hémato. à 1 mois
Pas de numération plaquettaire systématique

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter

Table 8. Grade of severity and management of patients with ITP

Bleeding/quality of life	Management approach
Grade 1. Minor bleeding, few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation
Grade 2. Mild bleeding, many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 -cm diameter); no mucosal bleeding	Consent for observation or for treatment in selected children
Grade 3. Moderate bleeding, overt mucosal bleeding, troublesome lifestyle	Intervention to reach grade 1/2 in selected children
Grade 4. Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage	Intervention

Modified from Buchanan and Adix¹⁶¹; Bolton-Maggs and Moon¹⁷⁴; Imbach et al.¹⁷¹

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter

Table 9. First-line/initial treatment in children with ITP

Recommended management strategy	Approximate response rate	Approximate time to platelet recovery	Toxicities	Sustained response
IV anti-D 50-75 μ g/kg	50%-77% achieve a platelet response depending on dose	\geq 50% respond within 24 h	Headache, fever, chills (less common than with IVIg) Hemolysis, renal failure (very rare in absence of comorbidity)	Similar to IVIg although longer responses have been described with repeated dosing
IVIg single dose of 0.8-1 g/kg on d 1	Effective in more than 80% of patients	1-2 d	Side effects include headache (which can be severe), fever	Similar to corticosteroids. One-third of patients fall below acceptable platelet counts after 2-6 wk
Prednisone conventional dose 1-2 mg/kg/d for a maximum of 14 d; 4 mg/kg/d for 3-4 d	Up to three-fourths (\leq 75%) of patients will respond, depending on dose	2-7 d	Transient mood changes, gastritis, and weight gain. Caution in presence of active infection (especially varicella) or GI bleeding	No curative benefit known
Watch and wait	Approximately two-thirds of children will improve spontaneously within 6 mo	Days to ~ 6 mo	Preventable hemorrhage occurs, activity restriction, anxiety	Spontaneous remissions are generally durable

QUELLE SURVEILLANCE? (SHIP)

Contrôle du taux de plaquettes doit être effectué

non régression clinique dans les 48 h suivant le diagnostic ou aggravation du score hémorragique

J3 du début du traitement par IGIV

J3 - J5 du début du traitement par corticoïdes

J21 - J28 du début du traitement + consultation

taux normal ⇨ arrêt NFS

sauf si nouveau sdr hémorragique ou intervention

taux bas ⇨ modalité de la surveillance a discuter mais pas excès.
(suivre SHIP 2007)

QUELLE SURVEILLANCE? (SHIP)

Pour les patients en « echec », ou en cas d'effets secondaires du traitement choisi un traitement par IGIV sera proposé aux patients traités initialement par corticoïdes et vice-versa.

Contact téléphonique avec le médecin traitant de l'enfant

En cas de forme sévère ou réfractaire un avis spécialisé doit être demandé.

PRISE EN CHARGE HEMORRAGIE GRAVE (SHIP) BUCHANAN ≥ 4

Pas études validés

L'objectif est d'obtenir rapidement et de maintenir un taux constant de plaquettes $>$ à 30 000/mm³ et l'arrêt du saignement

ASSOCIATION Ig+ GC \pm CPA

Méthylprednisolone IV 30 mg/kg/jour, maximum 1gr/jour, pendant 2 à 3 jours

Ig IV 0,8 à 1 gr/kg/jour 2 jours de suite

Transfusion de plaquettes

richesse en unité de concentré plaquettaire doit être multiplié par 2 ou 3 (discuter directement avec un médecin de l'EFS)

(Vincristine ou Vinblastine, Rituximab, plasmaphérèse, splénectomie en urgence)

EVOLUTION

Guérison dans 70% des cas

Pas influencé par le traitement initiale

Arch Dis Child. 2007 August; 92(8): 704–707.

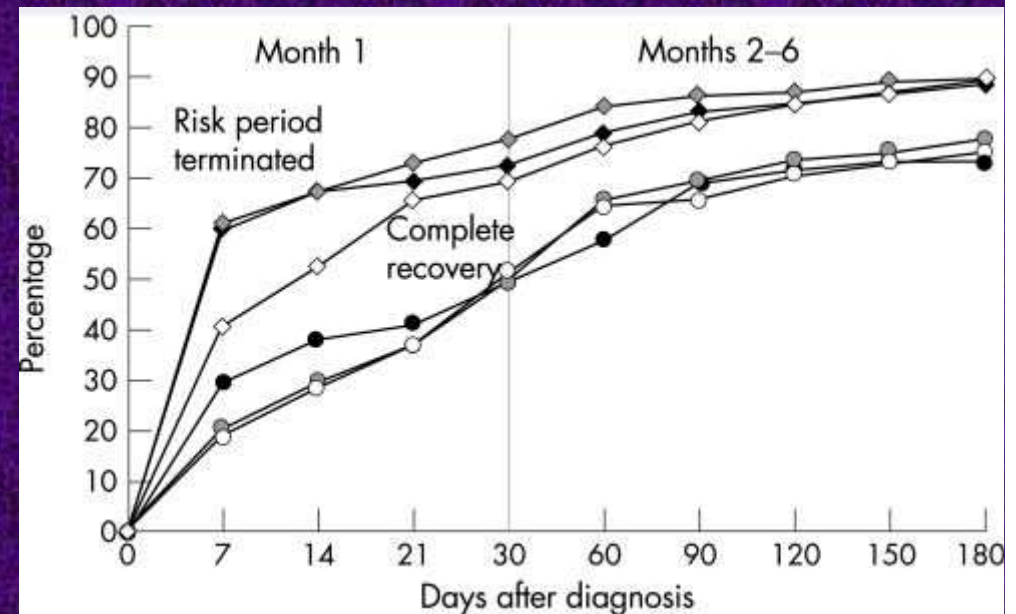
PMCID: PMC2083887

Published online 2007 April 25. doi: [10.1136/adc.2006.098442](https://doi.org/10.1136/adc.2006.098442)

[Copyright notice](#)

Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity?

Iris Treutiger, Jukka Rajantie, Bernward Zeller, Jan-Inge Henter, Göran Elinder, and Steen Rosthøj, for the NOPHO ITP Study Group



EVOLUTION VERS LA CHRONICITE

« Previous

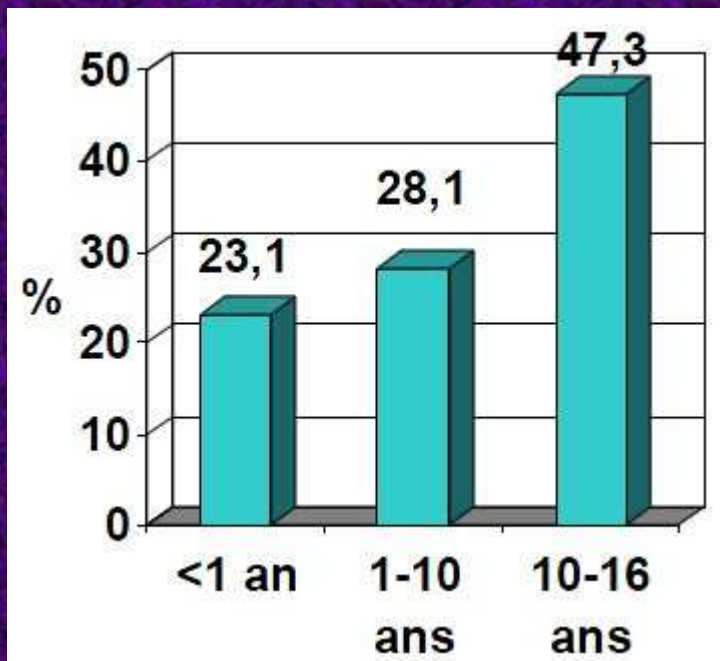
The Journal of Pediatrics

Next »

Volume 143, Issue 5, Pages 605-608, November 2003

A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group☆

Thomas Kühne, MD, George R Buchanan, MD, Sherri Zimmerman, MD, Lisa A Michaels, MD, Regina Kohan, MD, Willi Berchtold, PhD, Paul Imbach, MD, for the Intercontinental Childhood ITP Study Group



A noter HIC 3/1742 = 0,17%