

Quand plaquettes et globules
 sang-mêlent et brouillent la formule :

**L'HÉMATOLOGIE
 PÉDIATRIQUE
 BÉNIGNE**

9h > 13h

**Matinée
 LIGNÉE ROUGE**

- Conduite à tenir devant une anémie : comment s'y retrouver ?
- L'anémie hémolytique : comment s'orienter ?
- La drépanocytose : quelles nouveautés pour son traitement ?

10h30

- **Flash** : L'anémie ferriprive

11h30

LIGNÉE BLANCHE

- Neutropénie : quand faut-il s'inquiéter ?
- Lymphopénie : quand penser à un déficit immunitaire ?
- Hyperéosinophilie : quand investiguer ?

13h

Lunch - Visite des stands

14h > 18h

Après-midi

14h

**Session GBPF «Pediavox :
 les actualités pédiatriques belges»**

14h20

- Quand s'inquiéter devant un bilan de coagulation perturbé ?
- Hémophilies : quoi de neuf Docteur ?
- Quel bilan de coagulation en cas d'AVC ou de thrombose ?

15h40

- **Flash** : Bilan pré-op chez l'enfant : oui ou non ?

16h15

- PTI : quelles avancées en 2019 ?
- Aplasie médullaire : un nouveau diagnostic ?
- Et les transfusions dans tout ça ?

**Inscriptions et détails
 de la journée sur
www.gbpf.be**

Renseignements :

- Secrétariat scientifique :
 Dr F. Mascart - 0496 61 61 79
- Secrétariat administratif :
 Dr B. Duvivier - 084 31 21 81

En fin de programme :



**The Voice
 Lemmens**

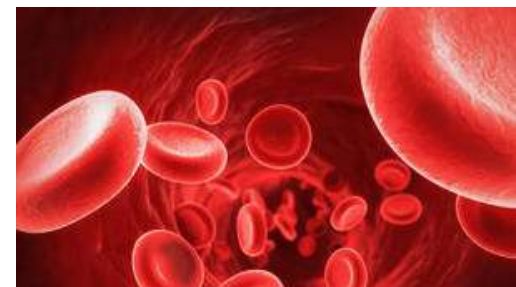
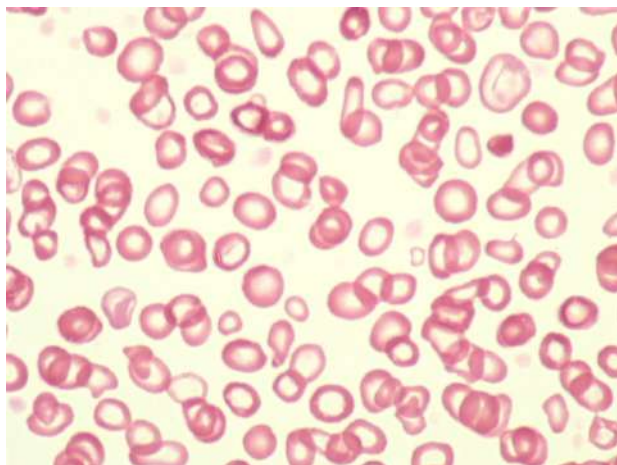
Avec le
 soutien de







Conduite à tenir devant une anémie: comment s'y retrouver?



L. Dedeken

GBPF, Liège, 27 avril 2019

Age - Sexe - Race



PIE GRIFFIOL

DISPONIBLES POUR TOUS LES COMMUNES



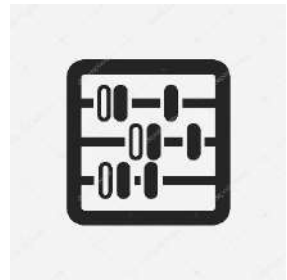


Table 37.1 Normal blood count values from birth to 18 years.

Age	Hemoglobin (g/dl)	RBC ($\times 10^{12}/l$)	Hematocrit	MCV (fl)	WBC ($\times 10^9/l$)	Neutrophils ($\times 10^9/l$)	Lymphocytes ($\times 10^9/l$)	Monocytes ($\times 10^9/l$)	Eosinophils ($\times 10^9/l$)	Basophils ($\times 10^9/l$)	Platelets ($\times 10^9/l$)
Birth (term infants)	14.9–23.7	3.7–6.5	0.47–0.75	100–125	10–26	2.7–14.4	2.0–7.3	0–1.9	0–0.85	0–0.1	150–450
2 weeks	13.4–19.8	3.9–5.9	0.41–0.65	88–110	6–21	1.5–5.4	2.8–9.1	0.1–1.7	0–0.85	0–0.1	170–500
2 months	9.4–13.0	3.1–4.3	0.28–0.42	84–98	5–15	0.7–4.8	33–10.3	0.4–1.2	0.05–0.9	0.02–0.13	210–650
6 months	10.0–13.0	3.8–4.9	0.3–0.38	73–84	6–17	1–6	3.3–11.5	0.2–1.3	0.1–1.1	0.02–0.2	210–560
1 year	10.1–13.0	3.9–5.1	0.3–0.38	70–82	6–16	1–8	3.4–10.5	0.2–0.9	0.05–0.9	0.02–0.13	200–550
2–6 years	11.0–13.8	3.9–5.0	0.32–0.4	72–87	6–17	1.5–8.5	1.8–8.4	0.15–1.3	0.05–1.1	0.02–0.12	210–490
6–12 years	11.1–14.7	3.9–5.2	0.32–0.43	76–90	4.5–14.5	1.5–8.0	1.5–5.0	0.15–1.3	0.05–1.0	0.02–0.12	170–450
12–18 years											
Female	12.1–15.1	4.1–5.1	0.35–0.44	77–94							
Male	12.1–16.6	4.2–5.6	0.35–0.49	77–92	4.5–13	1.5–6	1.5–4.5	0.15–1.3	0.05–0.8	0.02–0.12	180–430

Pediatric Hematology. Arceci, Hann & Smith. Third edition.





Age

Néonat-Très
jeune enfant

3-6 mois

< 6 mois

> 6 mois

- Anémie hémolytique immune
- Infection
- Anomalie héréditaire

Hémoglobinopathie

Rarement une
carence en fer
d'origine
nutritionnelle

Cause acquise

- Carence en fer





Sexe

Maladies héréditaires liées à l'X
(déficit en G6PD)

Race

Drépanocytose
Thalassémie
Déficit en G6PD





Anamnèse

Anémie

- Pâleur
- Fatigue, faiblesse, vertiges
- Céphalées
- Dyspnée

Hémolyse

- Urines foncées
- Ictère conjonctival, ictère

Pertes de sang

- Hématémèse, Méléna, Rectorragie
- Epistaxis
- Méno-métrorragie
- Hématurie





Néoplasie, rhumato

- Douleurs articulaires/osseuses
- Fièvre
- Altération état général

Carences alimentaires

- Diversification, Lait
- Végétarien
- Pica

Temporalité

- Aigu, chronique
- Jours, semaines, mois
- Fréquence, facteurs déclenchants





Voyages

- Malaria
- Hépatites, Tuberculose

Médicaments

- G6PD

Lieux de vie

- Plomb





Antécédents

Ictère néonatal,
photothérapie

Origine ethnique

Croissance
Staturo-
pondérale

Antécédents familiaux

Favisme, anémie,
transfusion,
lithiase,
cholécystectomie,
splénectomie



Examen clinique

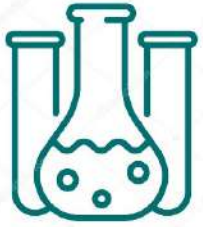
- Retentissement hémodynamique
- Pâleur
 - Conjonctives
 - Paumes des mains
 - Lit de l'ongle
- Hémolyse
 - Ictère conjonctival
 - Hépto-splénomégalie



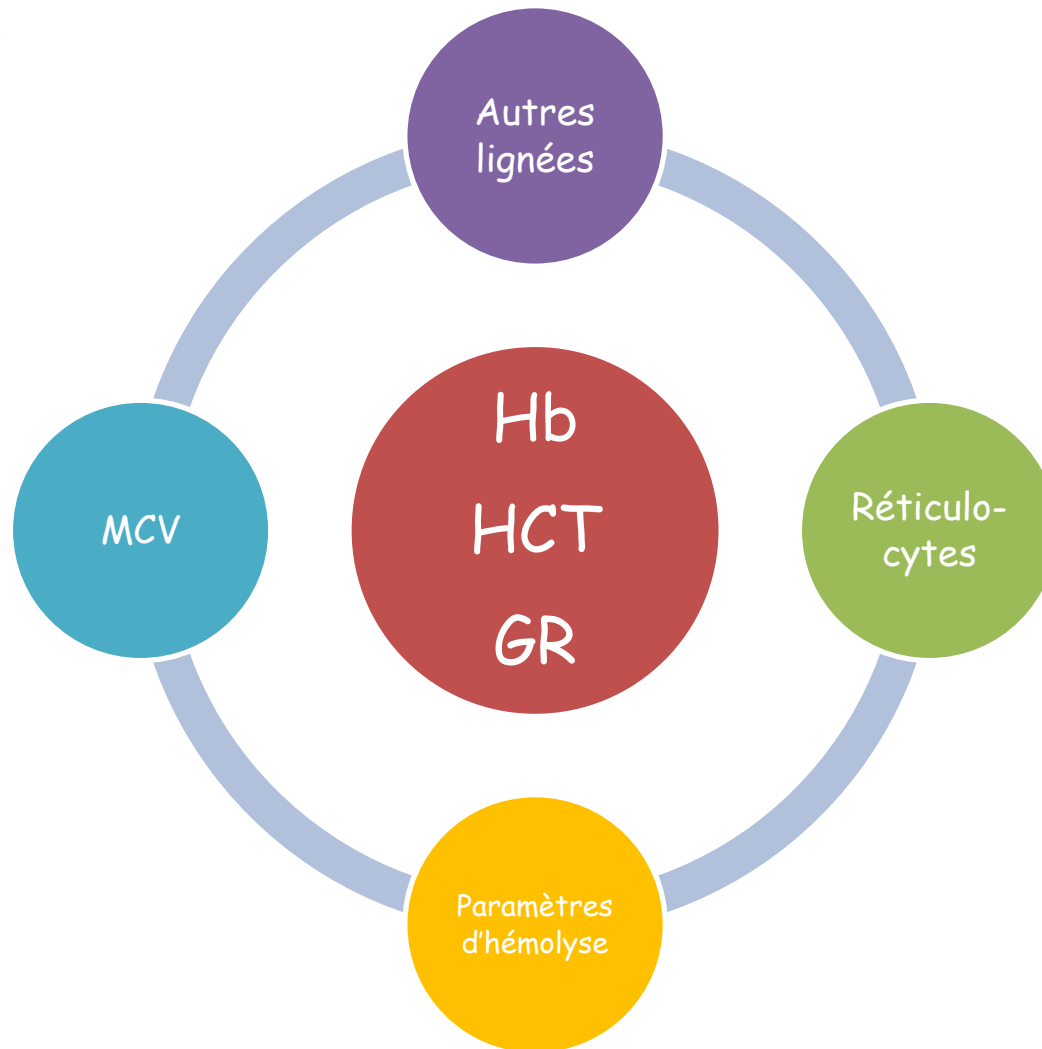


- Mais aussi
 - Ecchymoses, pétéchiés
 - Adénopathies, hépato-splénomégalie
 - Bosses frontales
 - Dysmorphisme
 - Anomalies des membres (pouce)
 - Anomalies des téguments (ongles, cheveux)





Laboratoire





	MCV	MCHC
		Hb/HCT
Micro-/ Hypo-	$\leq 2.5^{\text{ème}}$ Percentile	≤ 32 g/dl
Normo-	2.5-97.5 ^{ème} Percentile	33-34 g/dl
Macro-/ Hyper-	$\geq 97.5^{\text{ème}}$ Percentile	≥ 35 g/dl

! Réticulocytes élevés = Fausse macrocytose





Hémolyse

Taux absolu de réticulocytes = % réticulocytes \times GR (L)

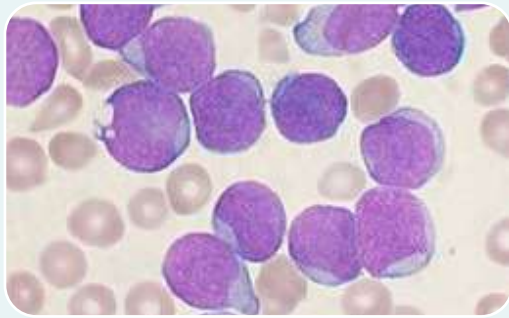
Bilirubine

LDH

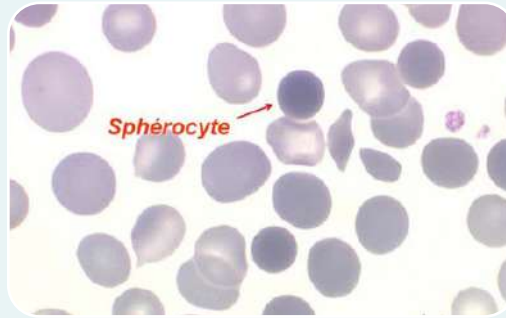




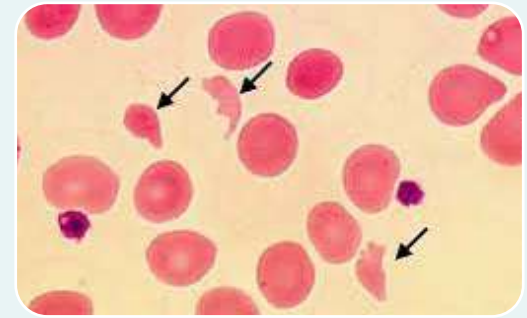
Frottis sanguin



Leucémie

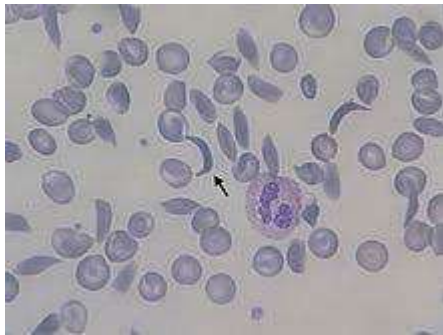


Sphérocytose
Elliptocytose

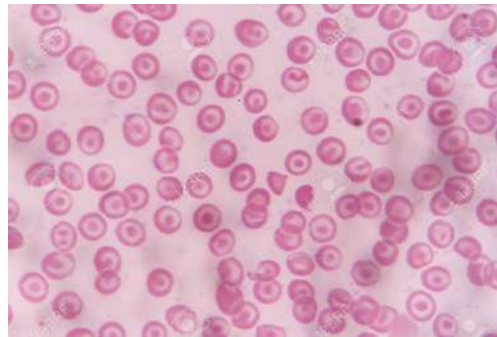


Schizocytes

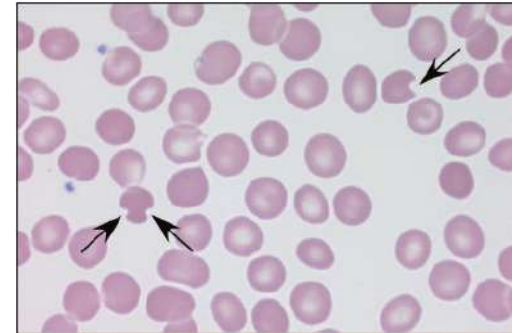




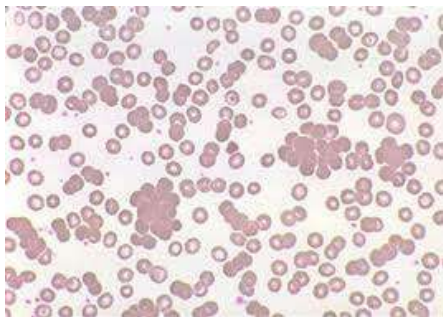
Drépanocytes



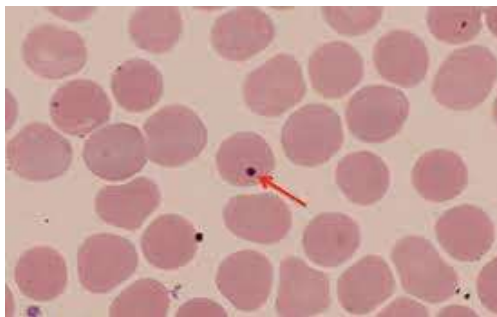
Cellules cibles



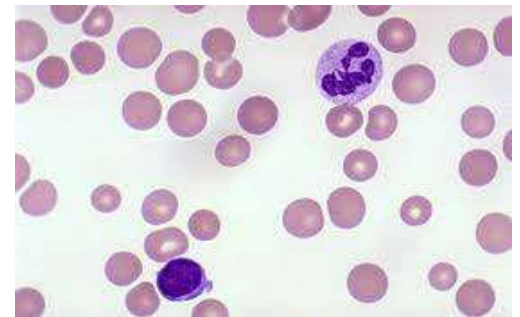
Bite cells



GR agglutinés



Corps de Howell
Jolly



Neutrophiles
hyper-segmentés





Génétique

- Cassures chromosomiques
- Longueur des télomères
- Confirmation hémoglobinopathie
- Gène panel diagnostique



Approche diagnostique



Abaques pour l'âge, le
sexe et la race

Anémie
isolée

Vraie
anémie?

MCV



Cas clinique n°1

- Garçon de 2 ans $\frac{1}{2}$
 - Adressé pour MAP anémie
 - Parents originaires de RDC
 - Retard de développement, comportement autistique
 - Poids et Taille +/- P3



Hb (g/dl)	7,6
MCV (fl)	62
CCMH (g/dl)	28,5
Plaquettes (x10E3 / μ l)	702
GB (x10E3/ μ l)	10,02
Réticulocytose (x10E3/ μ l)	215
Fer (μ g/dl)	26
Saturation de la transferrine (%)	6
Ferritine (μ g/l)	6



- Complément d'anamnèse
 - Troubles alimentaires (refuse toute alimentation en dehors du lait)
 - Pica
 - Pas de perte de sang identifiées



- Bilan complémentaire

Electrophorèse de l'Hb	HbAS
Enzymes intra-érythrocytaires	Déficit en G6PD
Dosage de Plomb	Normal
Hématest dans les selles	Négatif
Breath test C13	Négatif
Gastroscopie	Normale
Recherche HP	Négative



		3 mois post Fer IV
Hb (g/dl)	7,6	12
MCV (fl)	62	75
CCMH (g/dl)	28,5	34
Plaquettes (x10E3 / μ l)	702	187
GB (x10E3/ μ l)	10	5,4
Réticulocytose (x10E3/ μ l)	215	62
Fer (μ g/dl)	26	99
Saturation de la transferrine (%)	6	20
Ferritine (μ g/l)	6	8



ANEMIE MICROCYTAIRE

Carence martiale

Thalassémie

Inflammation / Infection chronique

Anémie sidéroblastique



Anamnèse

Anamnèse diététique

Pertes sanguines

Laboratoire

Bilan martial

Electrophorèse de l'Hb



	Fe	TIBC	Saturation	Hb A₂	Ferritine
Carence en fer	↓	↑	↓ ou N	N	↓
Intoxication plomb	↓	↓	↓	N	N
Maladies Chroniques	↓	↓	N ou ↓	N	N ou ↑
Anémies microcytaires autres Anémie sidéroblastique, anomalies de la Ferroportine, IRB,	N ou ↓	N	N, ↓ ou ↑	N	N, ↓ ou ↑



Cas clinique n°2

- Fillette de 4 mois
- Parents consanguins 1^{er} degré (Syrie et Jordanie)
- Vivent à Dubaï
- En Belgique pour 2^{ème} avis et poursuite de la prise en charge

- PS faite à 1 mois $\frac{1}{2}$ de vie pour pâleur
- Anémie arégénérative ayant nécessité 3 transfusions
- Enfant née à terme par césarienne
- PN 3,2kg
- Pas d'ictère néonatal
- Examen physique banal (Poids P50-75, Taille P75-90)



Hb (g/dl)	8,4
MCV (fl)	83
CCMH (g/dl)	34
Plaquettes ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	391
GB ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	8,8
Réticulocytose ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	6,2



- Bilan complémentaire

HbF	inévaluable
Dosage d'adénosine déaminase	inévaluable
Ponction médullaire	Érythroblastopénie isolée
Recherche de cassure chromosomique	Négative
HbF + Dosage ADA chez les parents	normal
Recherche génétique anémie de Blackfan Diamond	Pas de mutation retrouvée (RPS19, RPL11, RPL5, RPL35a, RP826, RPS17)
Bilan malformatif (échographie cardiaque, échographie rénale)	Négatif



- Prise en charge
 - Transfusions chroniques
 - Chélation
 - Retour en Belgique à 13 mois pour essai des corticoïdes



Anémie de Blackfan Diamond

- Anémie arégénérative souvent macrocytaire chez le jeune enfant
- Erythroblastopénie isolée visible dans la moelle
- Diagnostic
 - 35% < 1 mois, 90% dans la 1ère année de vie
 - Anomalies congénitales dans 50% des cas
 - puce, génito-urinaires, cardiaques, anomalies cranio-faciales,
 - Retard de croissance dans 30% des cas
- Anomalie de la synthèse des ribosomes
 - > 45% formes familiales (! Pénétrance variable)
 - Mutation de RPS19 dans 25% des cas



Diagnostic	Critères mineurs	Critères majeurs
Age < 1an	ADA élevée	Mutation génétique
Anémie macrocytaire (pas d'autre cytopénie)	Anomalies congénitales	Histoire familiale
Réticulocytopénie	HbF élevée	
Cellularité médullaire normale avec érythroblastopénie	Pas d'évidence d'autre syndrome d'aplasie médullaire	

- 4 critères diagnostics
- 3 critères diagnostiques + histoire familiale
- 2 critères diagnostiques + 3 critères mineurs
 - 3 critères mineurs + histoire familiale



	Anémie de Blackfan Diamond	Erythroblastopénie transitoire de l'enfant
Age au diagnostic	90% < 1an	1-4 ans
Sexe ratio (M:F)	1:1	1:2
Etiologie	Constitutionnel	Acquis
Antécédents	/	Virose récente
Taille	50% < standards	Normale
Anomalies congénitales	Présentes dans 35-50% des cas	Absentes
Dosage ADA	Augmentée	Normale
MCV	Élevé au diagnostic	Normal
HbF	Élevée 100%	
i RBC antigène	Présent	Absent



- **Prise en charge**

Corticoïdes	Transfusions itératives	Rémission spontanée
À essayer à partir de 6-12 mois	Patients jeunes	
Réponse dans 50-75% des cas	Patients cortico-résistants	
Facteurs associés à une meilleur réponse: plus âgé au diagnostic, histoire familiale, taux de plaquettes normal	Effets secondaires des corticoïdes	
Facteurs péjoratifs: Mutation RPS26		
40% des cas	40% des cas	20% des cas



ANEMIE MACROCYTAIRE

Réticulocytes N ou ↓

Anémie mégaloblastique
(carence en Vitamine B12/Acide folique)

Blackfan, Fanconi, Dyskératose

Syndrome myélodysplasique

Médicaments
(hydroxyurée, antiépileptiques, ...)

Anémie post-splénectomie

Hypothyroïdie, Pathologie du foie

Réticulocytes ↑

« Fausse macrocytose »

Hémolyse (anémie hémolytique immune)



ANEMIE MACROCYTAIRE



Anamnèse	Laboratoire
Médicaments	Frottis sanguin : PN hyper-segmentés, sphérocytes, Corps de Howell Jolly
Anamnèse diététique	Dosage d'acide folique/B12 Hormones thyroïdiennes Coombs
	Ponction/Biopsie moelle osseuse



Cas clinique n°3

- Garçon de 8ans
 - Origine Bulgare
 - Anémie hémolytique congénitale - diagnostic ??
 - Transfusions chroniques
 - Surcharge en fer majeure



Hb (g/dl)	7,9
MCV (fl)	81
CCMH (g/dl)	34,2
Plaquettes ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	364
GB ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	6,94
Réticulocytose ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	31,4
Bilirubine totale (mg/dl)	4,3
LDH (UI/l)	736
Haptoglobine (mg/dl)	<3



- Bilan étiologique

Électrophorèse de l'Hb	Inévaluable
Enzymes intra-érythrocytaires	Inévaluable
Fragilité osmotique	Inévaluable
Ektacytométrie	CDA non démontrée
Ponction de moelle	Moelle riche, érythropoïèse à tendance mégaloblastique, érythroblastes binulcés, absence de sidéroblastes en anneaux
Ferritine	3500 $\mu\text{g/l}$
IRM T2*	19mg Fer/g de foie sec



Électrophorèse de l'Hb	Inévaluable
Enzymes intra-érythrocytaires	Inévaluable
Fragilité osmotique	Inévaluable
Ektacytométrie	CDA non démontrée
Ponction de moelle	Moelle riche, érythropoïèse à tendance mégaloblastique, érythroblastes binucléés, absence de sidéroblastes en anneaux
Ferritine	3500 µg/l
IRM T2*	19mg Fer/g de foie sec
Analyses génétiques	Recherche CDA négative
Gene panel	Déficit en Pyruvate kinase



Déficit en Pyruvate Kinase

- Anomalie la plus fréquente de la voie de la glycolyse
- Déficits en PK et en G6PD
 - Représentent la cause héréditaire la plus fréquente des anémies hémolytiques « non-sphérocytose »
- Autosomal récessif
- Distribution mondiale mais
 - Possible effet protecteur contre la réplication de la malaria
 - Prévalence dans la population caucasienne +/- 1:20 000
 - Haute prévalence chez les Amish et dans les communautés Roms
- Plus de 200 mutations décrites



- Tableau clinique
 - Hémolyse chronique
 - Anémie +/- sévère
 - Très légère ou complètement compensée
 - Kernicterus néonatal nécessitant un échange transfusionnel rapide et des transfusions chroniques
 - Hydrops foetal
 - À tendance à s'améliorer avec l'âge et peut disparaître
 - Exacerbations lors des infections ou durant la grossesse



- Traitement
 - Transfusions ponctuelles
 - Splénectomie chez les patients dépendants des transfusions
 - Greffe de cellules souches hématopoïétiques
 - Nouveaux médicaments (AG-348)



ANEMIE NORMOCYTAIRE

Réticulocytes N ou ↓	Réticulocytes ↑	
Infection (Parvovirus)	Pas de signe d'hémolyse	Hémolyse
Médicaments, Plomb	Hémorragie	Sphérocytose ou autre anomalie de membrane
Infection/inflammation chronique		Déficit enzymatique (G6PD)
Erythroblastopénie transitoire de l'enfant		Hémoglobinopathie
Perte de sang aigue		AHAI
Insuffisance rénale		Anémie microangiopathique (SHU, Kasabach-Merritt)



ANEMIE NORMOCYTAIRE

Réticulocytes N ou ↓

Réticulocytes ↑



Anamnèse

Laboratoire

Médicaments

Frottis sanguin:
Granulations toxiques, lymphocytes
atypiques, ponctuations basophiles

Conditions de vie

Bilan infectieux

Dosage de plomb

Ponction/Biopsie moelle osseuse



ANEMIE NORMOCYTAIRE

Réticulocytes N ou ↓	Réticulocytes ↑	
Infection (Parvovirus)	Pas de signe d'hémolyse	Hémolyse
Médicaments, Plomb	Hémorragie	Sphérocytose ou autre anomalie de membrane
Infection/inflammation chronique		Déficit enzymatique (G6PD)
Erythroblastopénie transitoire de l'enfant		Hémoglobinopathie
Perte de sang aigue		AHAI
Insuffisance rénale		Anémie microangiopathique (SHU, Kasabach-Merritt)



ANEMIE NORMOCYTAIRE

Réticulocytes N ou ↓

Réticulocytes ↑



Anamnèse

Laboratoire

Antécédents familiaux

Frottis sanguin

Médicaments/alimentation

Coombs

Electrophorèse de l'Hb

Enzymes intra-érythrocytaires

Fragilité osmotique



Take home message







La Drépanocytose: quelles Nouveautés pour son Traitement ?

Francoise BERNAUDIN, MD
Referral Center for Sickle Cell Disease and SFGM-TC
Site: drepagrefe.fr



GROUPEMENT BELGE DES PEDIATRES DE LANGUE FRANÇAISE
79^{ème} réunion – 27 avril 2019 – Sart-Tilman, Université de Liège
QUAND PLAQUETTES ET GLOBULES
SANG-MÊLENT & BROUILLENT LA FORMULE :
L'HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE BENIGNE

Many advances in the last 30 years

● **SCD Management**

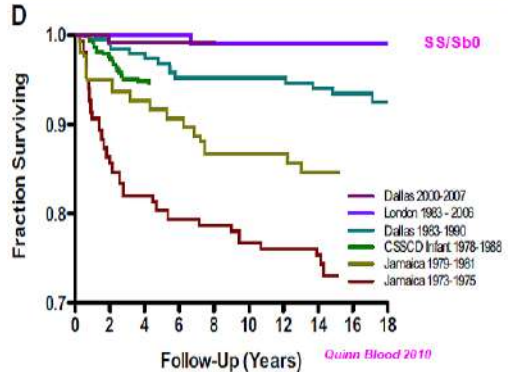
- Pneumococcal prevention
- Hydroxyurea
- Chronic transfusion with oral chelation
- Early detection of cerebral vasculopathy
- L-Glutamine
- Crinalizumab
- GBT 440

● **Transplantation (SCT) for SCD**

- Rejection rate reduction with ATG
- Significant improvement of results with time
- Ovarian or testis cryopreservation before myeloablative conditioning regimens
- Extension from MSD-SCT to MUD and Haplo-SCT
- Non-myeloablative conditioning

Overall Survival

- **During infancy**



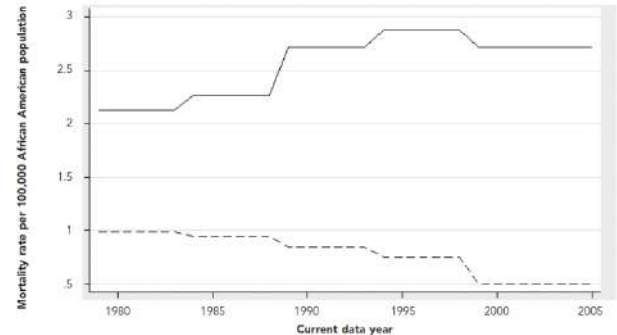
- **Survival by 18y of age in US/Europe**

- Dallas, Quinn, *Blood 2010* 93.9%
- UK, Telfer, *Haematologica 2007* 99%
- Créteil, Bernaudin, *Blood 2011* 97.5%

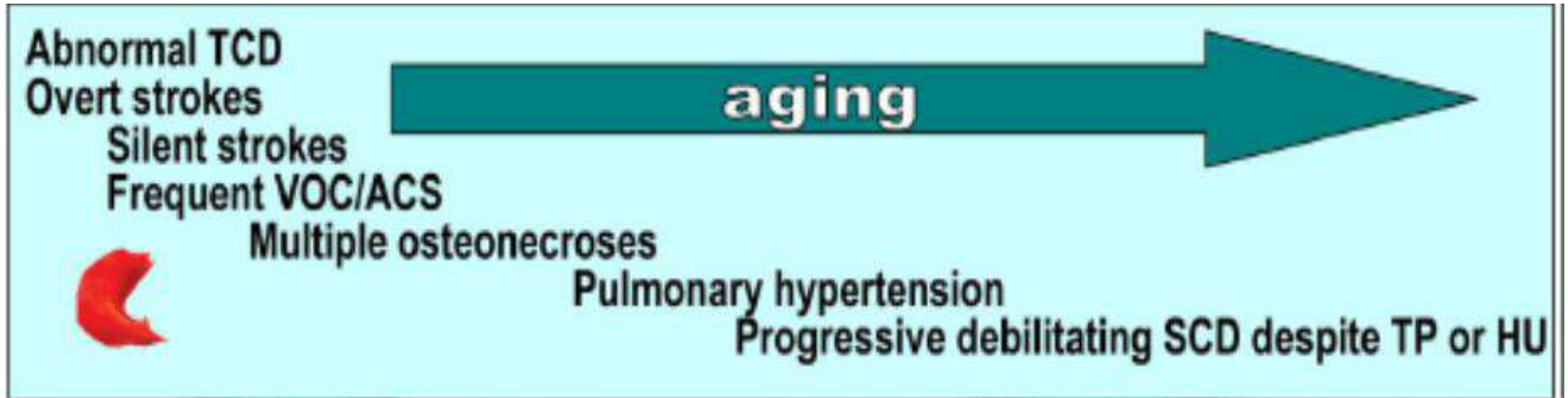
- **But in adults**

- Still early deaths
- No improvement of median age at death
 - Platt NEJM 1994 42y (M), 48 (F)
 - Lanzkron 2013 38y (M), 42 (F)
 - Mortality rate increased by 1% each year

Figure. Mortality rates for adults and children with sickle cell disease: U.S., 1979-2005



Important progressive morbidity with decreasing Quality of Life

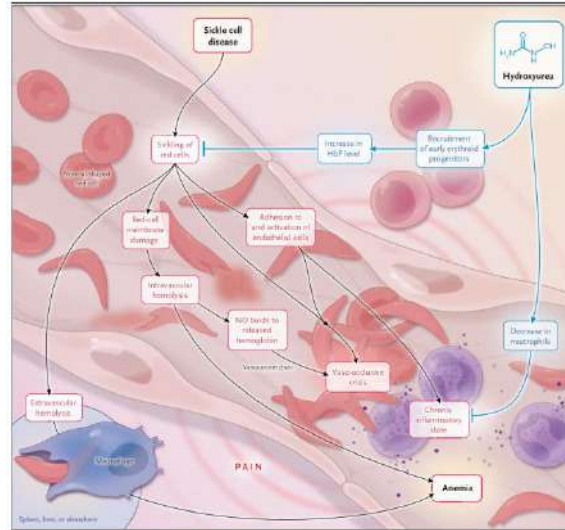


Quels médicaments à notre disposition ?

Hydroxyurea for Sickle Cell Disease

- **Biological effects**
 - Augmentation of HbF and Hb
 - Reduction of leukocytes, neutrophils, platelets, reticulocytes, LDH (*Charache Blood 1992*)
- **Randomized trial**
 - Reduction of
 - VOC rate $p < 0.001$
 - ACS rate $p < 0.001$
 - Need for transfusions $p = 0.001$

(*Charache MSH, NEJM 1995 for adults & Wang BabyHUG for children Lancet 2011*)



← Luzzato, Makani, NEJM 2019

- **Improved survival**
- (*Steinberg 2010, Voskaridou 2010, Lobo 2012*)
 - Association between high HbF and survival
- **1st drug FDA-approved in SCD** 1998 for adults in US; for children 2007 in Europe, 2017 in US

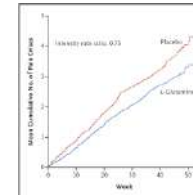
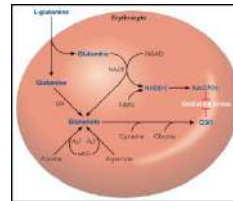
Hydroxyurea for Sickle Cell Disease

- **But...**
- **Response level dependent on**
 - initial HbF level
 - Beta-haplotypes and *BCL11A*
 - lower response in CAR/CAR patients
 - BEN/BEN patients have a higher prevalence of the favorable *BCL11A/rs1427407 T allele* and the best HU response (*Bernaudin 2018*)
- **Organ damage not prevented**
 - Still early deaths in adults (*Lanzkron 2013*)
 - Glomerular filtration in children, TRJV, NT-proBNP, creatinine in adults not modified in patients with the highest HbF (*Fitzhugh 2015*)
 - HU is associated with higher HbF and Hb, but also higher EPO level, suggesting relatively lower oxygen delivery (*Gordeuk Blood 2009*)
 - Silent infarcts not prevented (*Rigano 2013*)

Other drugs for Sickle Cell Disease

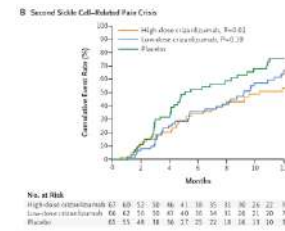
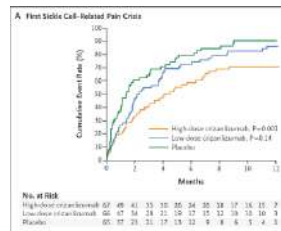
● Glutamine (oral)

- Randomized trial (*Niihara NEJM 2018*)
- 2nd drug FDA approved for SCD 2017 children & adults
- Reduction of oxidative stress, pain crises, but Hb and reticulocytes not modified



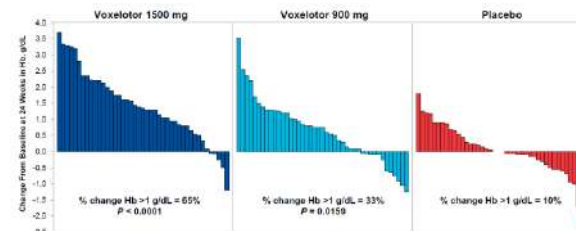
● Crizanlizumab (anti-P-selectin adhesion) monthly, intravenously

- Randomized trial (*Ataga NEJM 2017*)
- Reduction of crisis rate
- No reduction of hemolysis



● Voxelotor (GBT 440)

- Randomized trial (*Vichinsky ASH 2018*)
- Modulator of hemoglobin oxygen affinity
- Inhibits Hb polymerization, reduces crisis rate
- Improves deformability, decreases viscosity
- Decreases hemolysis,
- Improves blood oxygen carrying capacity and tissue oxygen delivery



La Greffe

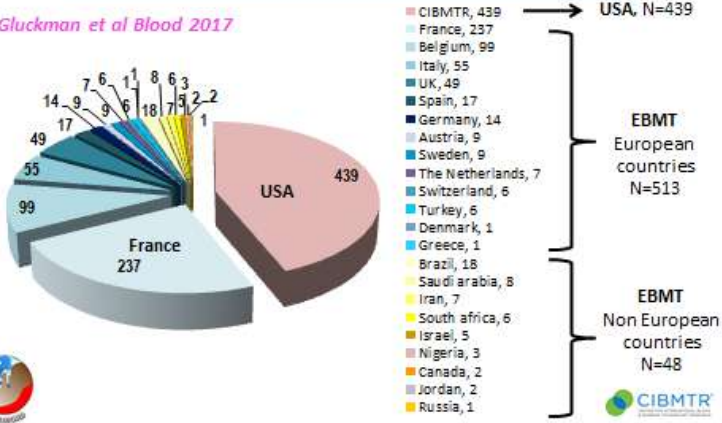
Matched-Sibling Stem-Cell Transplantation International Survey



1000 HLA identical sibling SCD transplants
from 88 centers in 23 countries
Transplant period: 1986-2013



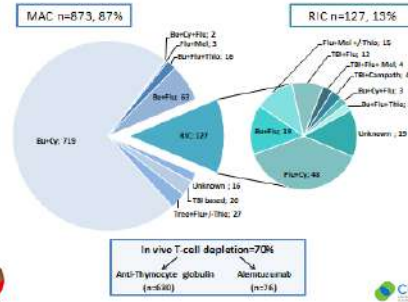
Gluckman et al Blood 2017



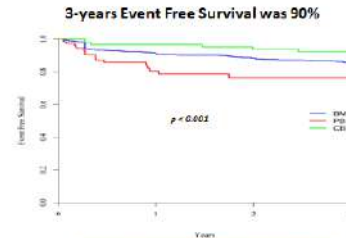
- Children (n=846) 90% MAC, 10% RIC
 - OS 95% (95%CI, 93-97%)
 - EFS 81% (95%CI, 74-88%)
 - Chronic GvHD: 13.3% (95%CI, 10.9-16%)



Conditioning Regimen



Event Free Survival
(alive with engraftment)



Bernaudin, 2019



Myeloablative MSD-SCT in France 1988-2012 (n=234)

● Age at Transplant

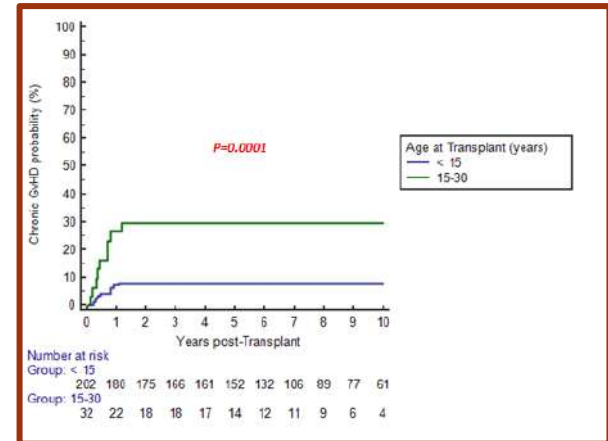
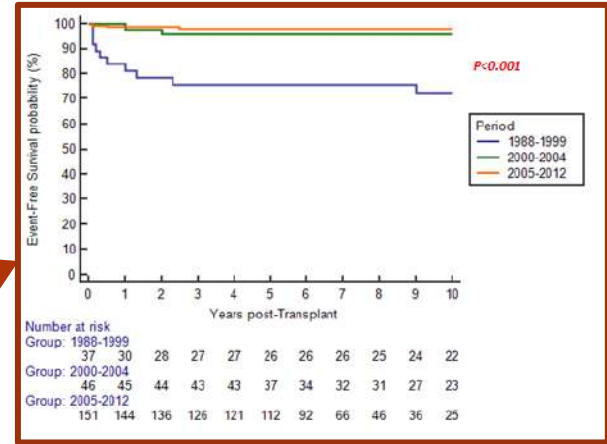
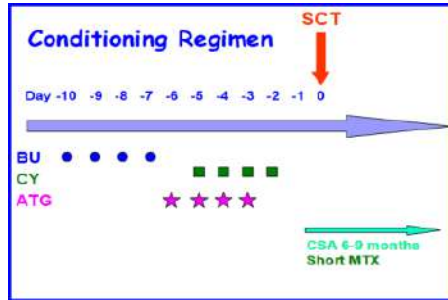
- < 15 years (n=202)
- 15-30 years (n=32)

● At 5 years

Since year 2000 (n=190) 97.9% (95%CI 95.5-100%)

with 1% TRM risk and 1% rejection risk

- Chronic GvHD 10.5% (6.5-14.5%)
 - < 15 years: 7.6% (95%CI, 3.8-11.4%)
 - > 15 years: 29.7% (95%CI, 13.1-46.3%)



Myeloablative MSD-SCT in France 1988-2012 (n=234)

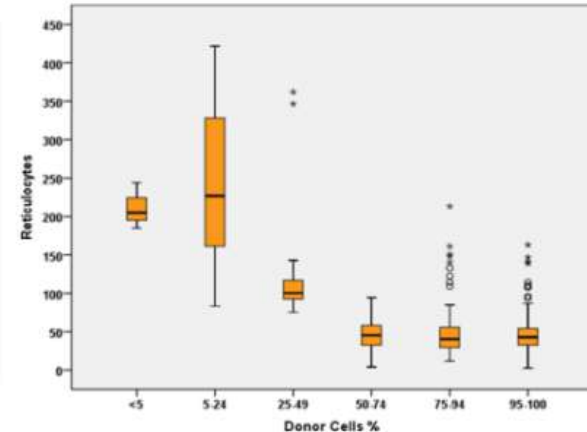
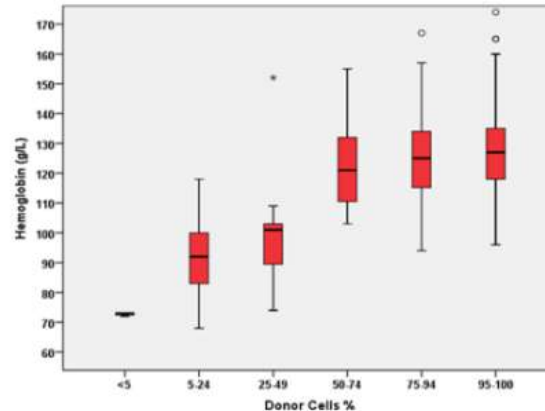
- No significant EFS difference (CB vs BM)



	CB alone (n=30)	BM (n=195)	P-value
Non-engraftment (n)	2	0	0.017
Late rejection	0	6	NS
Cumulative Incidence of rejection at 5 years	6.7% ± 9.2%	2.7% ± 2.4%	NS
Deaths	0	7	NS
EFS at 5 years	93.3% ± 9.2%	93.7% ± 3.6%	NS

- **Mixed Chimerism**

- 44% at 1-year
- No crisis in those with > 15% donor cells
- But hemolysis stigmata when < 50% donor cells



Non-myeloablative MSD-SCT in young patients

- **Bethesda NIH protocol (Hsieh, Tisdale) 2009, 2014**

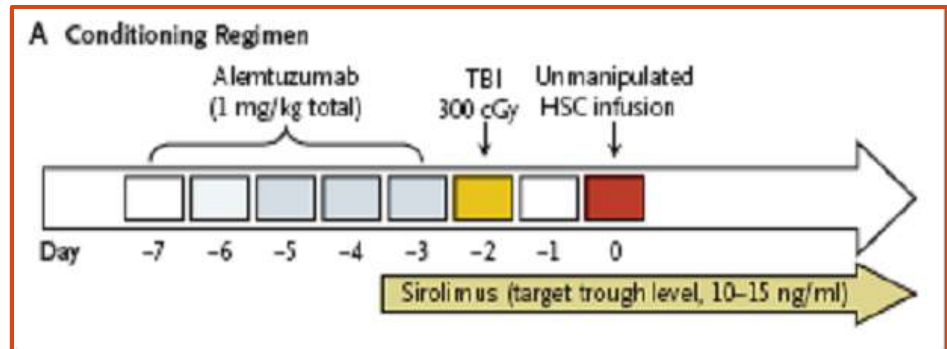
- 30 adults 17-65y
- No GVHD
- 13% rejections
 - autologous reconstitution
- 87% EFS

- **Chicago (Saraf 2015)**

- 13 adults 17-40y
- Idem, no GVHD, 88% EFS

- **Calgary (abstract 2017)**

- 14 children < 18y , no GVHD, EFS 100%



Alternative allogeneic SCT for children

Unrelated SCT

• Cord Blood SCT

- SCURT Trial, RIC (*Kamani BBMT 2012*)
 - n=8 children , EFS 38%, 5/8 rejections
 - 2 GVH with one fatal extensive GVH
- Global results (*Fitzhugh TCT 2019*)
 - N=41, TRM 15%, DFS 44%, ch GVHD 11% of total

• Bone Marrow SCT

- SCURT Trial RIC (*Shenoy Blood 2016*)
 - N=29 children , EFS at 1y:75% but 62% ch GVH at 1y (38% extensive)
- Global results (*Fitzhugh TCT 2019*)
 - N=39, TRM 15%, DFS 74%, extensive chGVD 28% of total

Familial Haplo-SCT

- **Post-Transplant CY (BM)** (*de la Fuente 2018*)
 - With Thiotepa:
 - 6 children
 - 93% EFS
 - 7% moderate ch.GVHD
- **CD3+/CD19+ depletion (PBSC)** (*Foell 2017*)
 - 6 children < 18y
 - Death 1/6 fatal CMV pneumonitis
 - EFS 5/6 83%

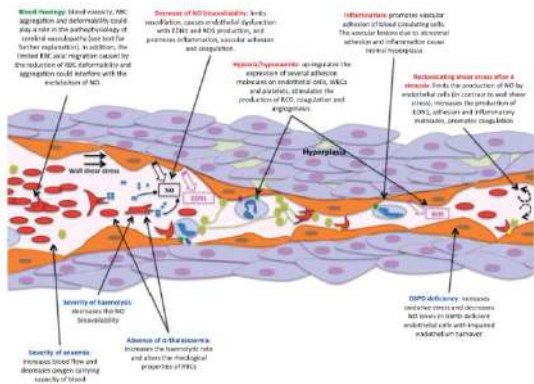
Quel traitement
pour quelle
complication ?

Vasculopathie cérébrale

Cerebral Vasculopathy

- **Macrovasculopathy**

- Stenosis of large vessels on MRA



← *Connes, BJH 2013*

Adhesion of sickle cells to endothelium

hyperplasia of intima

stenosis

Occlusion

thrombus

- **Microvasculopathy**

- Small vessel occlusion by intravascular sickling and sludging
- Ischemic lesions on MRI (sludge and/or ischemia post-stenotic)

Cerebral Vasculopathy: a progressive disease

Progressive MCA/ICA occlusion



Moyamoya

(perforans arteries dilation)



Hemorrhagic stroke risk

CVA IN SICKLE CELL DISEASE

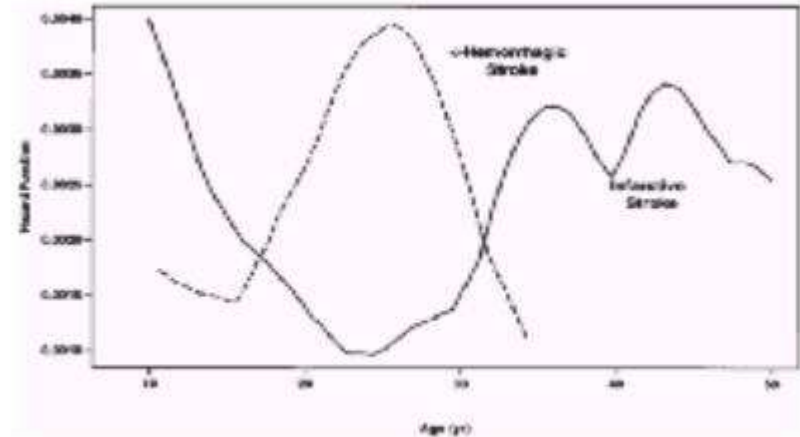
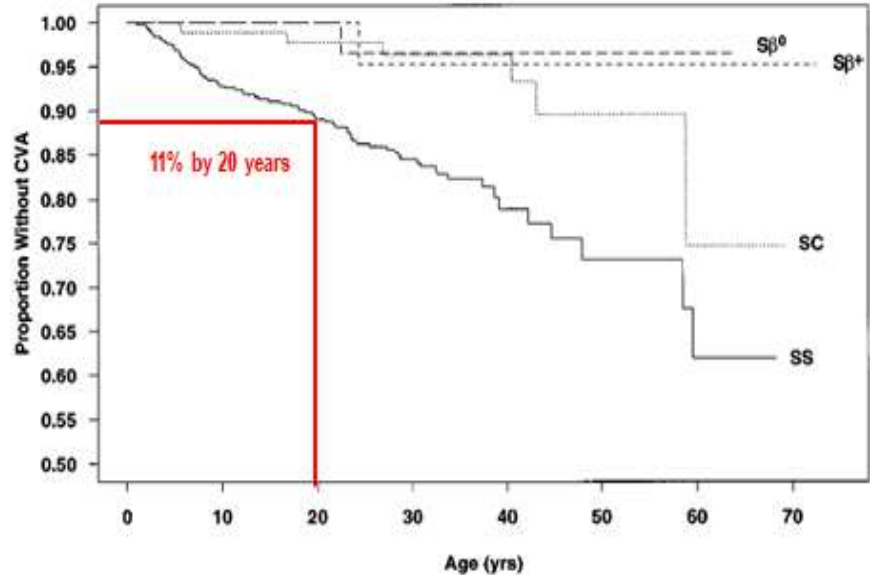


Fig 2. Smoothed hazard rates of infarctive and hemorrhagic stroke in SS patients by age. (—) Infarctive stroke; (---) hemorrhagic stroke.

Ohene Frempong Blood 1998

Stroke risk before TCD screening

- **Risk of stroke x 221-fold**
 - 17 % by 20y of age (*Powars 1978*)
 - 11% by 20y of age (*Frempong 1998*)
 - 11.5% by 18y of age (*Quinn 2004*)
- **Age at occurrence**
 - 20 % before the age of 5y
 - 37 % : 5 -10 years old
 - 29 % : 10 - 15 years
 - 14 % : 15 – 19 y



Secondary Stroke Prevention

- **Chronic Transfusion**

- Recurrence: reduction from 67% to 10% (*Russel 1984*)
- but, still 50% following CT stop (*Wang 1991*)
- 20% stroke recurrence in recent report with 45% silent stroke (*Hulbert Blood 2011*) and stenosis progression (*Bader Meunier 2008, Brousse 2009*)

- **Hydroxyurea**

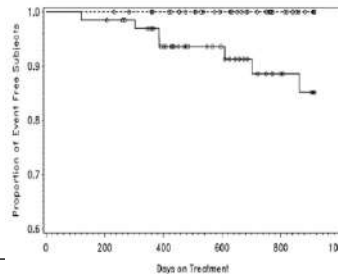
- 19% recurrence at 4 months (*Ware Blood 1999*)
- SWITCH trial: HU/phlebotomy vs CT/oral chelation (*Ware Blood 2012*)
 - 7/67 (10%) strokes in HU arm vs 0/66 in CT arm

Chronic Transfusion with Chelation remains the referral treatment for patients with available blood products

- **Matched Sibling Donor-Transplantation**

- 73 patients with stroke history (*Walters 1996 + Bernaudin 2007&2016, + Vermlyen 1998*)
 - 4 hemorrhagic strokes post-SCT: 5.5%
 - Risk factors: hypertension, CSA, steroids for GvHD
 - No ischemic stroke recurrence: 0%

SCT offers the best Secondary Stroke Prevention

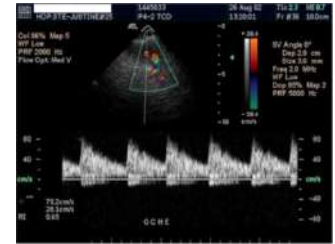
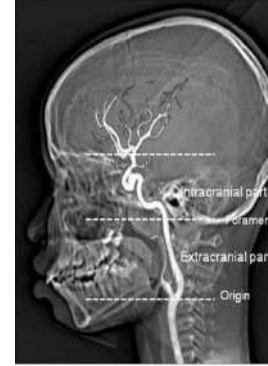


Bernaudin, 2019

Primary Stroke Prevention

Transcranial Doppler (TCD) screening

- Non invasive technic
- Utilization of temporal window
 - Flow velocities in MCA, ACA, ICA
- Submandibular window
 - Extracranial part of ICA



Time-averaged mean of maximum velocities (TAMV)

- Velocities (TAMV)
 - Normal < 170 cm/s
 - Conditional 170-199 cm/s
 - Abnormal \geq 200 cm/s



- Stroke Risk within 36 months

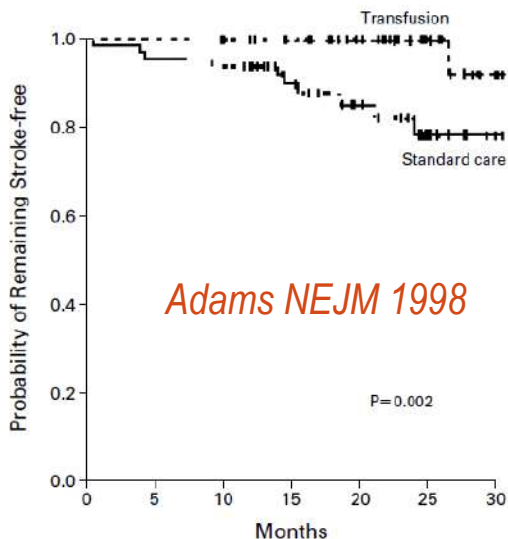
- 2%
- 7%
- 40%

Adams NEJM 1992 & Ann Neurol 1997

Abnormal Velocities (TAMV ≥ 200 cm/s)

2 randomized trials

- **STOP-1 Chronic Transfusion**



- Reduction of stroke risk by 92% ($p < 0.001$)

- **But STOP-2 stopping transfusions**

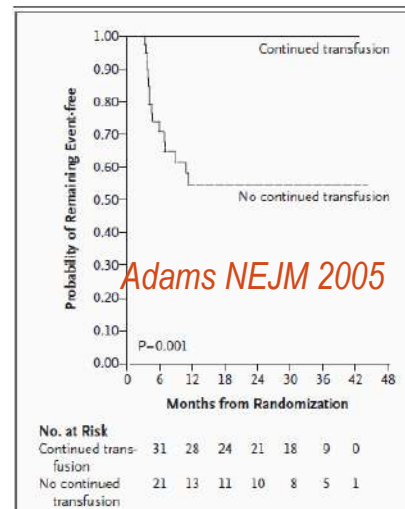
- After at least 30 months
- In patients with normalized TCD and no severe stenosis
- Stopping vs pursuing CT



- High rate of stroke and abnormal-TCD recurrences after discontinuation of Transfusion encouraging



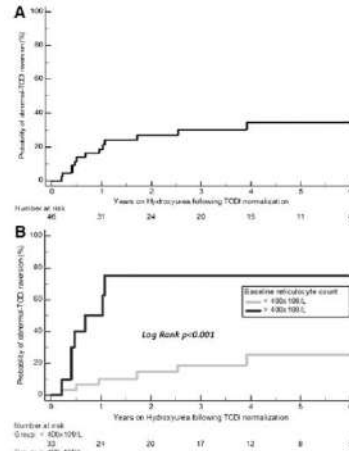
- Hydroxyurea ?
- SCT



Switch to hydroxyurea after chronic transfusion for patients with a history of abnormal-TCD

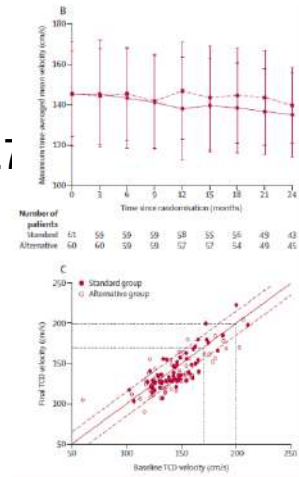
• Créteil, France

- 1998-2014, switch to HU in patients with normalized TCD and no stenosis (*Bernaudin et al Ped radiol 2005 & Blood 2016*)
 - Non randomized study
 - 46 switches /92 patients
 - TCD controlled / 3m
 - 13/46 reversions to abnormal TCD
- ↓
- CT reinitiation
- Risk factor for reversion
 - Baseline reticulocytes > 400x10⁹/L



• TWITCH trial in US & Canada

- Non-inferiority, randomized trial
- CT pursuing vs HU (*Ware et al, Lancet 2016*)
- 2011-2013, after at least 12m CT, patients with no severe vasculopathy (n=121, 61 CT, 60 HU)
- 27% HbF at MTD-HU
- No reversion to abn TCD
- Non-inferiority met but
 - Mean age at enrollment 9.7
 - Mean duration of CT: 4.5y
 - Long overlap 7m CT-HU
 - Short follow-up 50% 24m
- Longer FU required



Matched-sibling transplantation

for patients with abnormal-TCD

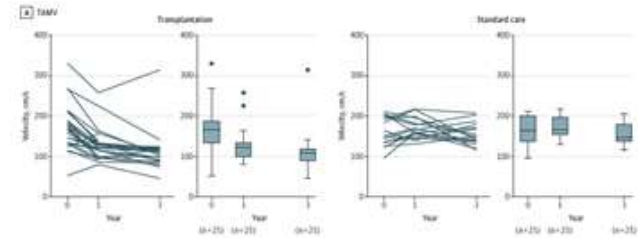
- French national trial « Drepagrefe » comparing MSD-SCT vs CT (*Bernaudin et al, JAMA, 2019*)

Inclusions

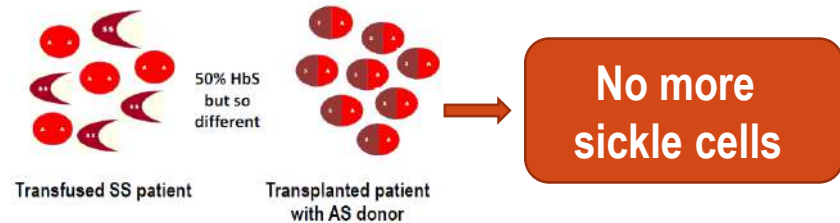
- 5-15 years old SS/Sb0 children on CT for abnormal-TCD history (7 had stroke history)
- With at least one non-SCA sibling and parents agreeing HLA-typing and MSD-SCT if available MSD
- Dec-2010 to june-2013: 67 inclusions (32 in SCT group, 35 in CT group)

Bernaudin, 2019

- **Results** : no death, no stroke in 2 groups
- No rejection and no chronic GVHD in the SCT group
- **TAMV cm/s (SCT vs CT/HU)**
 - at 1 year: 129.6 vs 170.4, difference -40.8 cm/s, $p < 0.001$
 - at 3 years: 112.4 vs 156.7, difference -44.3 cm/s, $p < 0.001$

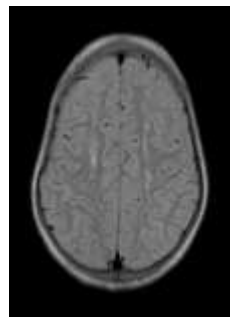


- **Normalization (TAMV < 170 cm/s) rate**
 - 80% vs 48% at 1 year, $p = 0.045$



Silent Cerebral Infarcts (SCI)

Ischemic lesions on MRI in absence of clinical cerebral event



- **Associated with significant cognitive impairment**

- *Armstrong et al Pediatrics 1996*
- *Bernaudin et al Ped Neurol 2000*
- *Schatz et al Neurology 2001*

- **Can be progressive**

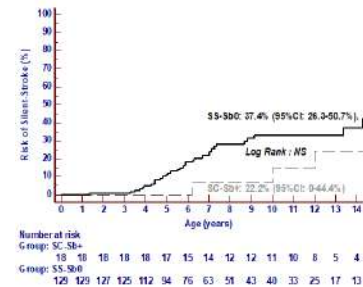
- *Pegelow Blood 2002*

- **Associated with risk of subsequent overt stroke**

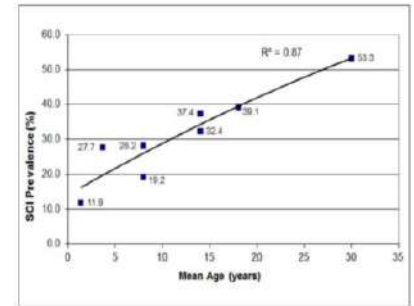
- *Miller J Pediatr 2001*

- **Probability of SCI**

- 37.7% by age 14 in SS/Sb0
- « no plateau » confirmed in adult patients



Bernaudin Blood 2011



DeBaun Blood 2016

Silent Cerebral Infarct Prevention

- **Chronic Transfusion**

- Randomized trial *DeBaun et al NEJM 2014*
- 3y CT vs observation
- Endpoints (stroke or SCI extension) incidence:
CT vs observation 2.0 vs 4.8/100 patient-years,
 $p=0.04$
- 2.9/100 patient-years in patients with abn TCD
Bernaudin et al JAMA 2014



- **Hydroxyurea**

- New or enlarging SCI
 - Adults with Sb Thal in Italy (*Rigano 2013*)
 - 2.8 per 100 patient years
 - Children HUSTLE (*Nottage, BJH 2016*)
 - 1.4 per 100 patient years
 - Children Alabama *Rushton BJH 2017*
 - 3.7 per 100 patient-years

- **Matched Sibling Donor-Transplantation**

- MRI unchanged (no new SCI in patients successfully engrafted)
 - Children (n=83) *Bernaudin Blood 2007*
 - Adults (n=29) *Hsieh JAMA 2014*
 - Children (n=32) *Bernaudin JAMA 2019*

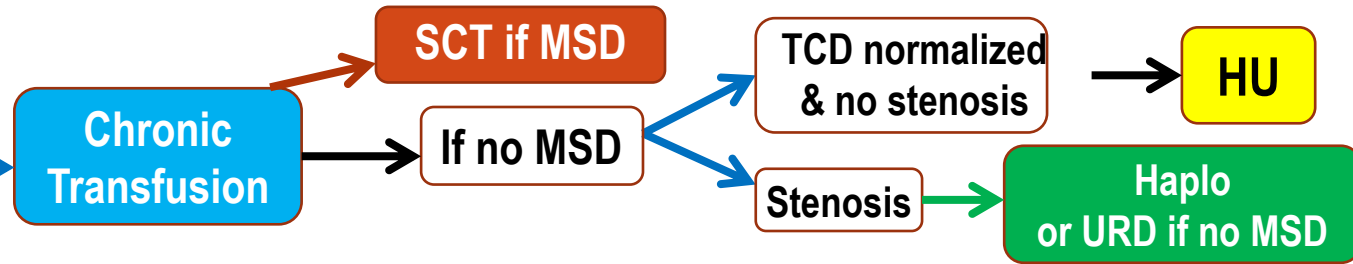
**SCT offers the best
Silent Cerebral Infarct Prevention**

Cerebral vasculopathy

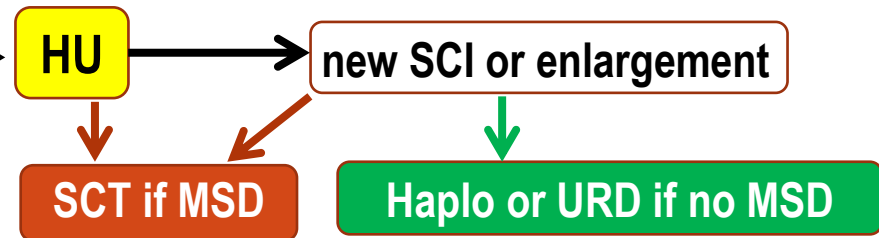
- Stroke with cerebral arteriopathy or Stenoses



- Abnormal-TCD



- Silent Infarcts in absence of stenosis



Crises vaso-occlusives et syndromes thoraciques

Pain and Acute Chest Syndrome Prevention

- **Chronic Transfusion**

- Randomized trial CT vs observation
- Children 5-15yr at enrollment
- *DeBaun et al NEJM 2014*
- **Pain:** 42 events/100 patient-years vs 102/100 patient-years
- **ACS:** 1.8 /100 patient-years vs 14.3 (observation)



- **Hydroxyurea**

- Baby-HUG randomized trial *Thornburg Ware Blood 2012*
- 9-18 months of age at enrollment
- **Pain:** 94 events/100 patient years vs 203 on placebo
- **ACS:** 4.2 events/100 patient years vs 14.6 on placebo

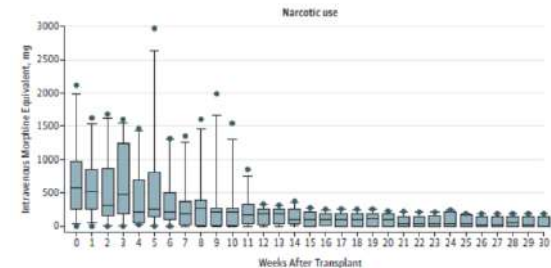
Bernaudin, 2019

- **Matched Sibling Donor-Transplantation**

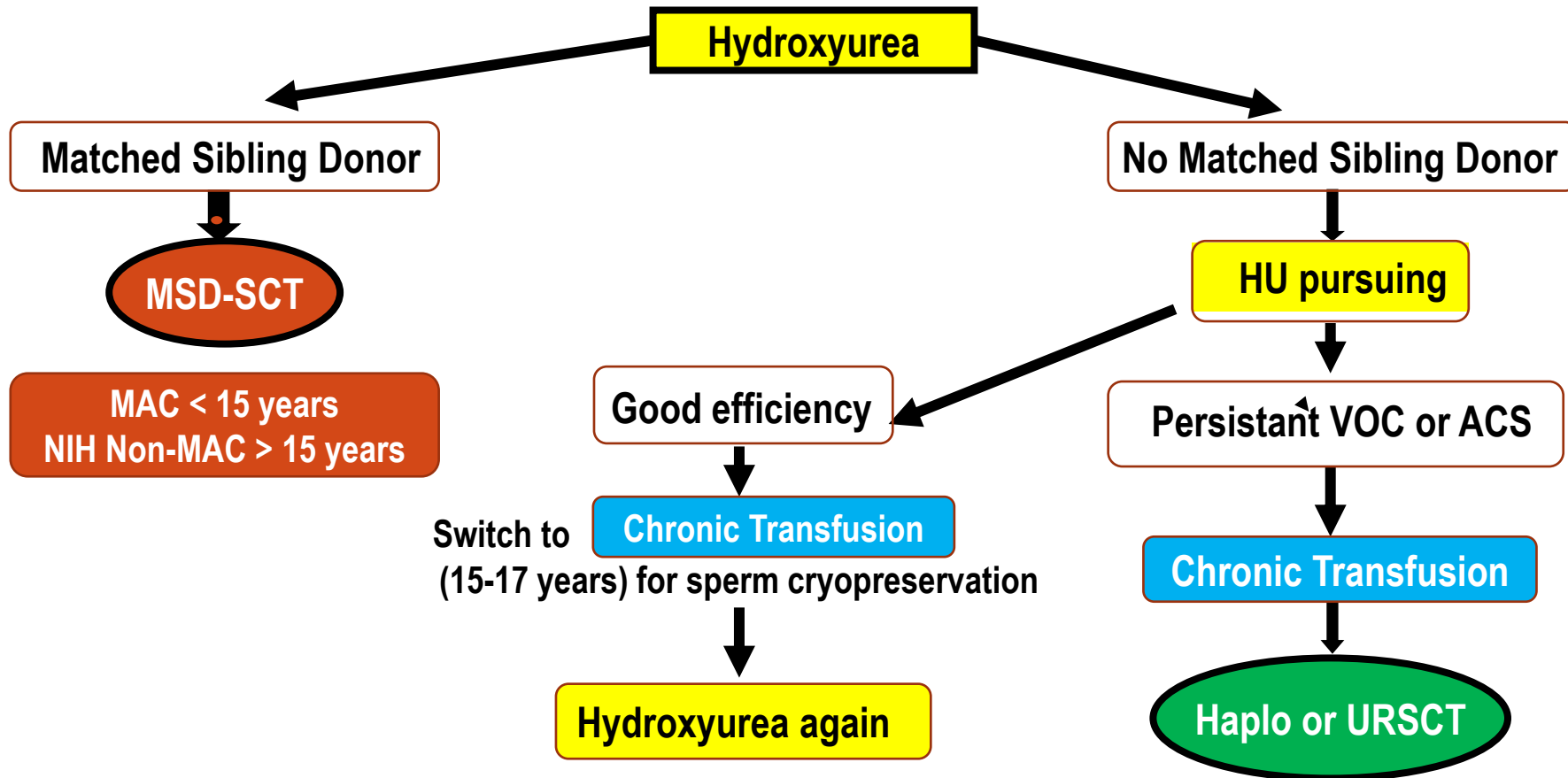
- No VOC & ACS post-transplant in successfully engrafted children
 - *Walters Blood 2000, Vermuyen, 1998*
 - *Bernaudin Blood 2007 & JAMA 2019*

**SCT offers the best
Pain & Acute Chest Syndrome Prevention
in Children**

In adults, longer time is necessary for pain control

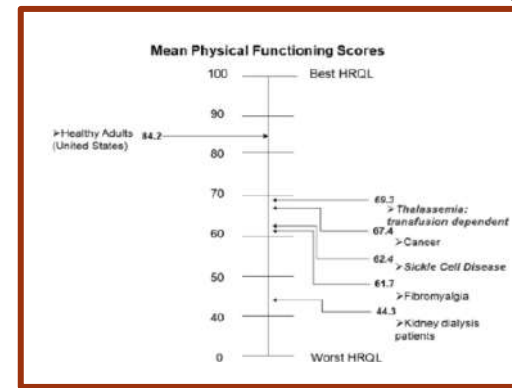


Frequent VOC or recurrent ACS in children



Quality of life in children with SCD

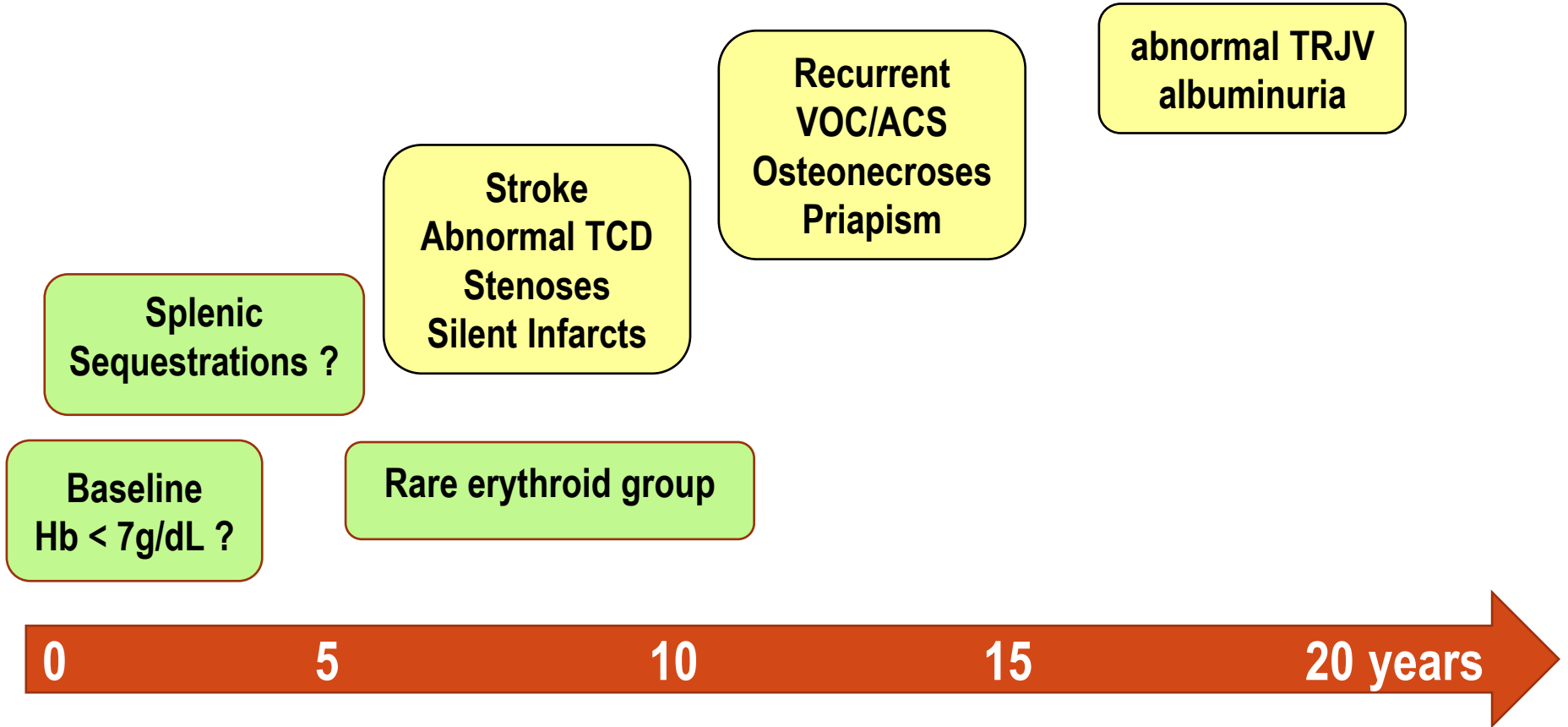
- **Non intensified**
 - Total score 68. *Panepinto 2008*
- **Chronic Transfusion (SITT)**
 - physical function on CT +11.5
Beverung 2015
- **Hydroxyurea**
 - Total score on HU vs no treatment
 - 75 (62, 86) vs 69 (54, 80) +6 on HU
Thornburg 2011



- **Stem Cell Transplantation**
 - Improvement of HRQL
 - *Bathia 2015, Saraf 2016,*
 - Total score post-Transplant vs standard care
 - At 3y: 84.8 vs 73.2, $p=0.002$
Bernaudin 2019

In absence of cGVHD, SCT offers the best Quality of Life

When to recommend MSD-SCT?



Quel choix de greffe ?

MAC vs Non-MAC for children with MSD ?

- **Myeloablative CR**

- 98% EFS in the most recent series with 1% death and 1% rejection
- 7.6% chronic-GVHD risk < 15 y and 29.7% after 15y of age
- Ovarian failure and fertility risk in males and females

- **NIH non-myeloablative CR**

- 87% EFS (in adults) with 13% rejection but no death, no chronic-GVHD and
- Fertility preservation
- but longer immunosuppression

**NIH non-MAC should be preferred after 15y and
MAC could be preferred < 15y provided to perform ovarian or testis cryopreservation**

Haplo- vs URD-SCT for children with MSD ?

Only in absence of MSD and in experimental controlled studies

- **URD-SCT**

- Low chances of having a good donor among Afro-American children and almost nul in those from Central-Africa
- Chronic-GVHD risk too high (38% extensive) in the SCURT trial
- However, better results could be probably obtained with different preparative regimen

- **Haplo-SCT**

- Almost all patients have a familial Haplo-donor
- Reported chronic-GVHD is lower but rejection risk higher
- Recent attempts to reduce rejection rate, seem to increase the GVHD risk

Familial Haplo preferred vs URD-SCT because donors more accessible, lower GvHD risk

Conclusions 1:

- **Pneumococcal prophylaxis**
 - **Pneumovax and then Pneumo-23 at 2 years of age**
 - **Oral penicillin.....**
- **Folic acid**
- **Hydroxyurea**
 - **As soon as 9 months of age like in US ?**
 - **Only in patients with frequent VOC/ACS or anemia < 7g/dL**
 - **Or after the 1st complete check-up performed during the 2nd year of life (biologic parameters recording)**
- **Other treatments**
 - **Only in experimental trials**

Conclusions 2: SCT

- As soon as intensive therapies (HU/Chronic Transfusion) are required to treat or prevent SCD-complications, SCT should be recommended if available MSD
- Non-myeloablative CR should be preferred after 15 years of age
- In absence of a MSD, alternative SCT could be discussed and proposed, but only in experimental controlled studies
- For this non-malignant disease, CR protocols with the lowest chronic GVHD risk should be preferred. Thus, Haplo-related should be considered over unrelated SCT.
- Gene therapy should be considered when successful results are confirmed

Thank You !!

- **Colleagues**
 - At Referral centers for SCD
 - Transplant units
- **Families and Children**
- **Thanks for your attention**



Renseignements pratiques

- **Formations**

- **DU « Drépanocytose » Paris Descartes**
- **DU Drépanocytose Créteil**
- **DIU Immuno-Hémato Pédiatrique (Lyon-Marseille)**

- **Réunions**

- **Réseau Hôpital Tenon, 1^{er} Ven Octobre (au moment des JPP)**

- **Congrès**

- **ASH Décembre Orlando**

- **Site internet à visiter: « drepagrefe.fr »**

- **Informations sur la greffe**
- **témoignages**



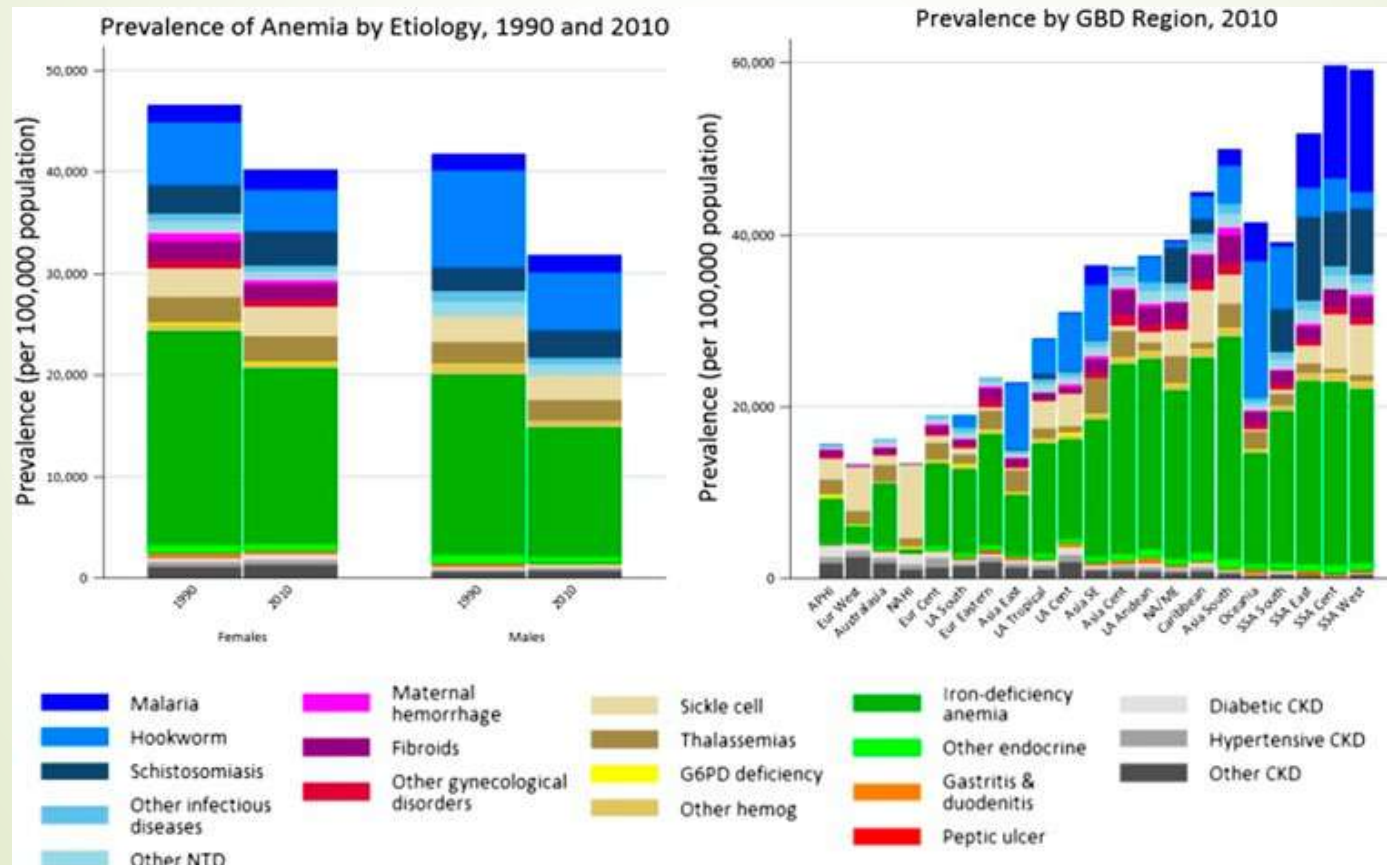


L'anémie ferriprive

Dr Annelise Bruwier,
Grand Hopital de Charleroi
GBPF 27/04/2019

Introduction:

- Carence martiale = carence nutritionnelle la plus fréquente.
- Si non reconnue, aboutit à une anémie



[Blood](#). 2014 Jan 30; 123(5): 615–624.

A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010

[Nicholas J. Kassebaum](#),^{1,2} [Rashmi Jasrasaria](#),³ [Mohsen Naghavi](#),¹ [Sarah K. Wulf](#),¹ [Nicole Johns](#),⁴ [Rafael Lozano](#),⁵ [Mathilda Reagan](#),⁶ [David Weatherall](#),⁷ [David P. Chou](#),⁸ [Thomas P. Eisele](#),⁹ [Seth R. Flaxman](#),¹⁰ [Rachel L. Pullan](#),¹¹ [Simon J. Brooker](#),¹¹ and [Christopher J. L. Murray](#)¹

Evaluation:



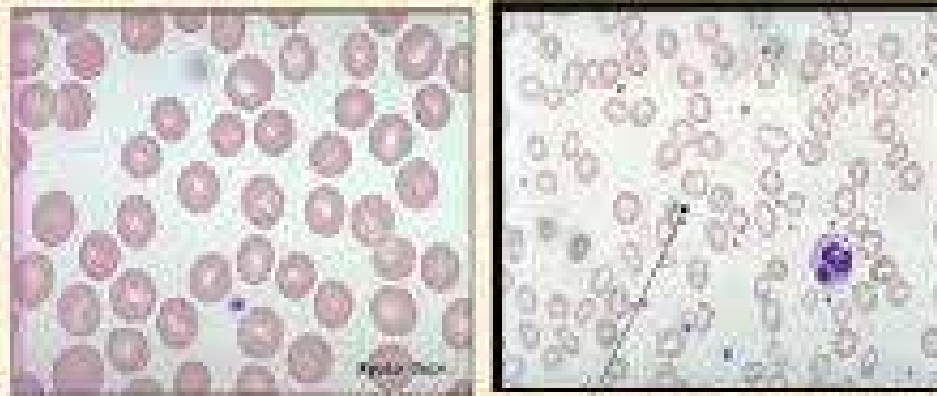
- ▶ En première intention: **Réserve en fer:**
 - ▶ Meilleur marqueur: **ferritine**: $< 12 \mu\text{g/L}$ < 5 ans, $< 15 \mu\text{g/L}$ > 5 ans (WHO, 2011)
MAIS... non interprétable en cas d'inflammation, d'IRC ou d'affection maligne
- ▶ En deuxième intention: **Compartiment circulant** (le matin à jeun)
 - ▶ Dosage du **fer**: ~~seul~~: peu fiable du fait d'une variabilité importante intra-individuelle (rythme circadien) et inter-individuelle.
 - ▶ Dosage de la **transferrine**: transporteur plasmatisque du fer (2-4 g/l) dont la synthèse est augmentée par la carence martiale
 - ▶ Coefficient de saturation en fer de la transferrine (N = 20 à 40%), reflet de la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse, diminué en cas de carence martiale.

Evaluation:

► Compartiment fonctionnel:

- Anémie: concentration en Hb < 2 DS en fonction de l'âge et du genre.
 - ↓ VGM ou MCV (variable selon l'âge)
 - ↓ MCH ou TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (< 27)
 - ↑ de l'indice de distribution des Globules rouges: anisopoïkilocytose
 - ↓ des Rc et de leur charge en hémoglobine: CHR

Anémie microcytaire et hypochrome



Physiologie:

Répartition du Fer dans l'organisme

- Quantité totale de fer dans l'organisme : 3 à 4 gr (30-45 mg fer/kg)

FER DE RESERVE

= dans la ferritine

- Foie
- Rate
- Moelle osseuse
- Sang (macrophages)
- Muscles

FER DE TRANSPORT

= lié à la transferrine

- Sang / plasma

FER FONCTIONNEL

= dans

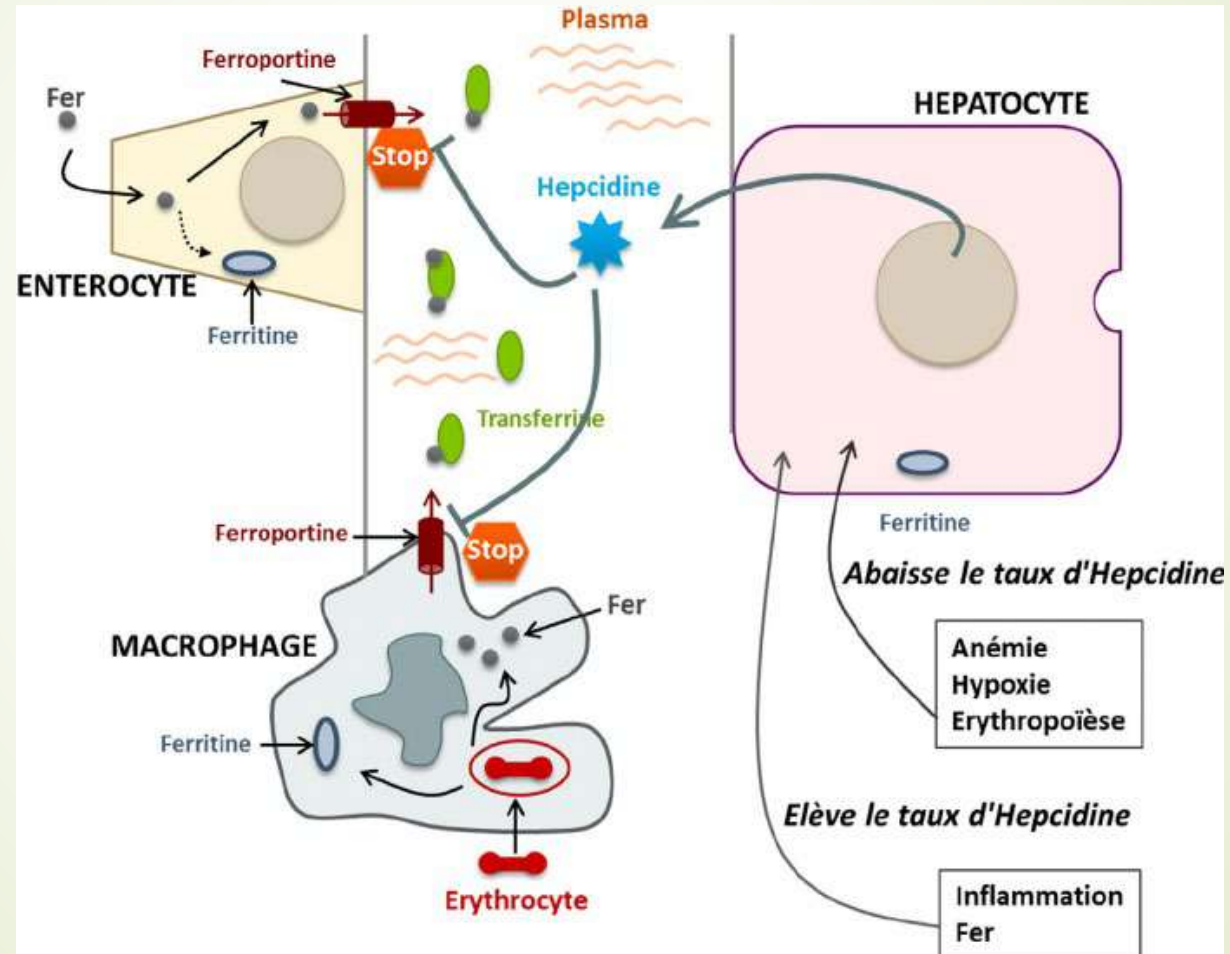
l'hémoglobine

- Sang / plasma

Et dans la myoglobine

- Muscles

Métabolisme du fer:



Circonstances favorisant la carence:

- ▶ Durant les 6 premiers mois de vie:
 - ▶ déficit maternel en fer en anténatal
 - ▶ obstétricale: hémorragie materno-foetale, TTS, petit poids de naissance
 - ▶ prématurité (moins de fer transféré durant le dernier trimestre, mois de sang à la naissance, phlébotomie, absorption GI pauvre, traitement par EPO...)
 - ▶ AM exclusif sans supplémentation en fer
 - ▶ Lait de vache < 12 mois, > 600 ml/j (colite induite par la PLV)





Prévention < 1 an

- ▶ Si AM exclusif:
 - ▶ supplément en Fer: 1 mg/kg/j (max 15 mg) dès 4 mois « until appropriate iron-containing complementary foods”
- ▶ Si premature et AM exclusif:
 - ▶ supplement de 2 mg/kg/j à partir de deux semaines, jusqu'à 12 mois

Pediatrics November 2010, VOLUME 126 / ISSUE 5 From the American Academy of Pediatrics Clinical Report

Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age)

Robert D. Baker, Frank R. Greer, The Committee on Nutrition

- ▶ Limiter la quantité de lait de vache ingérée à maximum 600 ml par jour

Circonstances favorisant la carence:



- ▶ Adolescent: ↑ besoins: augmentation du volume sanguin & masse musculaire, menstruations souvent majorée la première année.
- ▶ Vivre sous le niveau de pauvreté, statuts d'immigré
- ▶ Malabsorption digestive: coéliquaue, crohn, giardiase, HP, short bowel syndrome.
- ▶ Perte de sang: épistaxis, ménorragies (> 80 ml/mois)...
- ▶ Malnutrition
- ▶ Végétarien
- ▶ Maladie chronique
- ▶ ATC de carence martiale
- ▶ Obésité (alimentation de mauvaise qualité, besoin majoré vu le poids, affecterait le niveau d'hepcidine)

Et les symptômes?



Manifestations cliniques:

Carence martiale sans anémie

- ▶ Asymptomatique
- ▶ Fatigue, faiblesse, perte d'énergie, malaise vagues
- ▶ Pica
- ▶ ↓ des performances physique
- ▶ ↓ des performances cognitives et de concentration
- ▶ Corrélation évoquée avec le syndrome des jambes sans repos.
- ▶ Selon certaines études: alopecie et fragilité des cheveux (cheveux cassants)
- ▶ Labilité émotionnelle
- ▶ ...

Carence martiale avec anémie

- ▶ Asymptomatique mais anémie microcytaire hypochrome
- ▶ Si sévère: léthargie, pâleur, irritabilité, cardiomégalie, tachypnée
- ▶ Difficulté à s'alimenter, pica (argile, craie, savon, papier...), pagophagie (glace).
- ▶ Développement neurocognitif perturbé, processus visuel et auditif plus lents, diminution des fonction cognitive
- ▶ Faiblesse
- ▶ Céphalée
- ▶ Syndrome des jambes sans repos



Train



Traitement PO:

- Indication: ferritine < 15 ou 12 µg/l
symptômes de carence martiale
- Fer élémentaire: 3-6 mg/kg 1*/j (3 mg/kg = mieux toléré)

[JAMA](#). 2017 Jun 13;317(22):2297-2304.

Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial.

[Powers JM](#)¹, [Buchanan GR](#)², [Adix L](#)³, [Zhang S](#)⁴, [Gao A](#)⁴, [McCavit IL](#)

- À jeun, 30-45 minutes avant le repas ou à 2 heures d'un repas, avec de l'eau ou du jus
- ! Eviter le lait (calcium), 2 h avant ou 4 h après antiacide
- Effets secondaires: douleur abdo, nausée, constipation, diarrhée, selles noires
- Fer +++ (ferrique) mieux toléré que fer ++ (ferreux)
 - En Belgique, sirop de fer disponible: Ferricure: 100 mg fer élémentaire/5ml



Evaluation du traitement:



- Contrôle biologique:
 - \uparrow 1 g/gl d'Hb en 4 w si Hb 9-11, en 2 w si Hb $<$ 9 ($<$ 10 g/dl chez les ado), (réponse réticulocytaire déjà visible après 72 h de traitement)
 - contrôle chaque 2-3 mois jusqu'à normalisation de l'Hb
 - Poursuivre 3 mois pour reconstituer les stocks. Contrôle après 2 w d'interruption de traitements.
 - Si uniquement carence martiale sans anémie, contrôle à 3 mois

- Si pas d'amélioration...



Evaluation du traitement:

- Compliance? (dose, timing, erreur diététique, effets secondaires...)
- Infection intercurrente?
- Perte de sang supérieure à la capacité d'absorption de fer par voie entérale
- Malabsorption (colite induite par les PLV, maladie coeliaque...)
- Insuffisance rénale chronique
- Mauvais diagnostic:
 - maladie inflammatoire chronique
 - alpha ou beta-thalassémie
 - IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia)



Traitements IV: indications:

- **Seconde ligne après PO!**
 - vu prix et effets secondaires potentiels.
- Malabsorption: IBD: inefficacité ou intolérance au fer PO
- Carence martiale réfractaire au traitement oral avec suspicion de mauvaise compliance
- Perte digestive ou gynécologiques supérieures à la capacité d'absorption du fer par le tube digestif
- Insuffisance rénale chronique ou utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse.





Traitement IV/

- Risque: réaction d'hypersensibilité au fer => choc anaphylactique
- Dose Fer IV:
Si <35Kg : 15mg fer/kg , > 35Kg : 500mg
- Chez les patients recevant un traitement par voie intraveineuse, la ferritine doit être contrôlée au plus tôt huit à douze semaines après la dernière injection

Traitement: transfusion de GRC:

- Indication: anémie ferriprive sévère: $< 5\text{g/dl}$ d'Hb ET majoration de la FC ou majoration de la FR ou léthargie ou anorexie.
- Transfusion prudente: 5 ml/kg en 3-4 h pour éviter surcharge liquide et insuffisance cardiaque



Take Home Message:

- ▶ Carence martiale = la plus fréquente des carences première cause d'anémie
- ▶ Evaluation:
 - ▶ 1/ FERRITINE
 - ▶ 2/ fer et transferrine
- ▶ AM exclusif: 1 mg/kg/j > 4 mois
- ▶ Penser aux facteurs de risque
- ▶ Symptômes variés
- ▶ Traitements: régime, fer PO, IV, transfusion



Le mot de la
FIN...





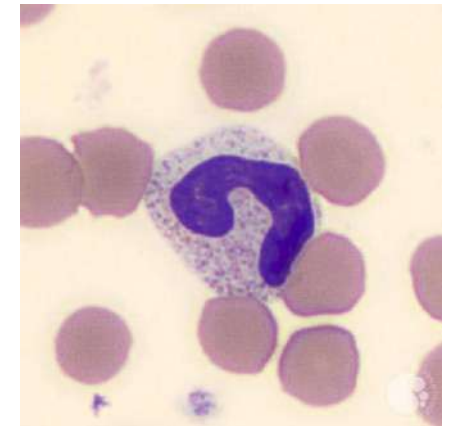
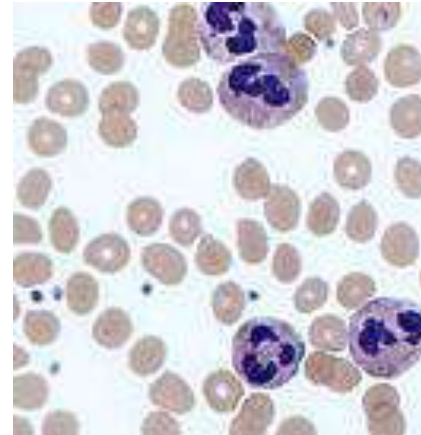
Neutropénie : quand faut-il s'inquiéter ?

Dr Alina Ferster (HUDERF)



Normes et définition

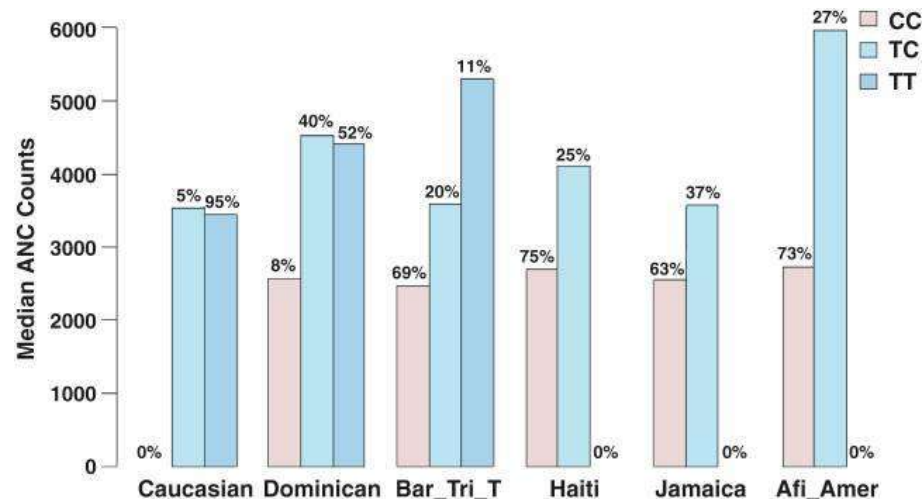
- Neutropénie: Diminution des PMN (segmentés ou non) sous la norme pour l'âge et le groupe ethnique
- Normes:
 - NN à terme
 - < 1 semaine > 5000/ μ L
 - 1 à 2 semaines > 1500/ μ L
 - Nourrisson > 1000/ μ L
 - Enfant – adolescent > 1500/ μ L
 - NB: 5% des PMN dans le compartiment circulant



Normes et définition

- Ethnicité:

- PMN <900/ μ L (moyenne 200-600) chez les personnes d'o. africaine. Lié à un polymorphisme du gène codant pour *Duffy antigen receptor for chemokines* (DARC)
- La protéine FY nécessaire à l'infestation de l'hématie par plasmodiums vivax et knowlesi



DARC rs2814778 genotype
Grann et al. Br J Haematol, 2008

Comment approcher les neutropénies de l'enfant?

- Circonstances de découverte:
 - Lors d'une infection sévère ou d'une lésion stomato, ou cutanée aigue*
 - Dans un contexte de pathologie associée*
 - Lors d'une infection banale ou lors d'un bilan
 - Suivi indispensable
 - Résolutif? intermittent? chronique?

Comment approcher les neutropénies de l'enfant?

- Questions?
 - Neutropénie acquise
 - Neutropénie primitives isolées
 - Neutropénies associées à une pathologie génétique complexe
 - Neutropénie néonatale

Evaluation du risque clinique

- Aucun si $>1000/\mu\text{L}$
 - Modéré si $500 - 999/\mu\text{L}$
 - Sévère si $< 500/\mu\text{L}$
 - Agranulocytose si $< 200/\mu\text{L}$
-
- Neutropénie centrale \gg périphérique
 - Neutropénie chronique \gg aigue

Evaluation du risque clinique

- Questions?
 - NP chronique (> 2 mois) ou aigue?
 - Est-ce que les neutrophiles peuvent être mobilisés du compartiment médullaire? Réponse au G-CSF?
 - Etiologie centrale ou destruction périphérique?

Evaluation du risque clinique

- Epidémiologie
 - NP aigue: très fréquente
 - NP sévère congénitale (NSC): 1 pour 10^5 naissances (?)
 - Neutropénie cyclique (Ncy): 1 pour 10^5 (?)

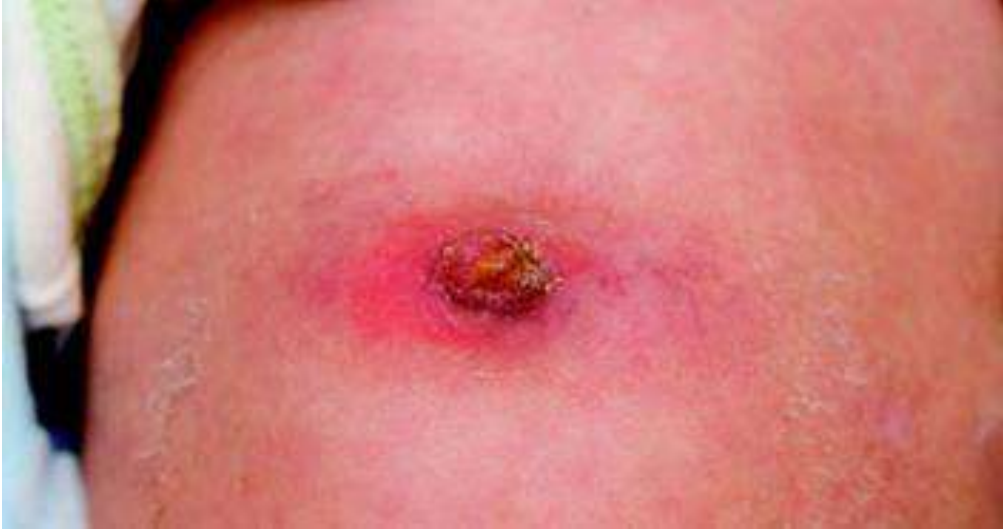
Quand pensez à une NSC?

- Infection bactérienne sévère
- Infections récurrentes
- Pyrexie prolongée ou élevée
- Pneumonie, infections GU, stomatites, gingivites chroniques, infections peri-rectales, cellulites, etc...
- Histoire familiale d'immunodéficience, de cancer; prise de médicaments etc...

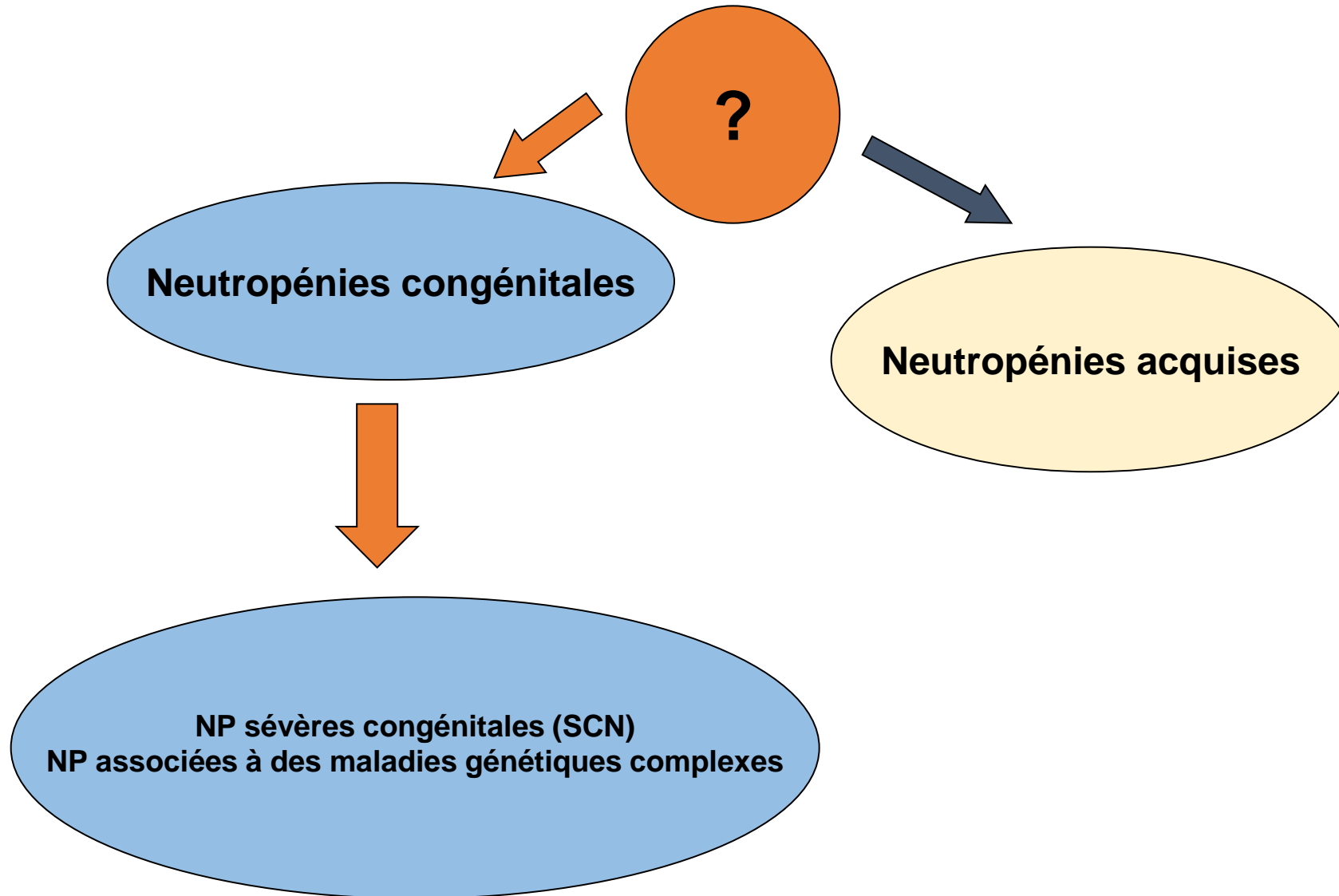
Présentation clinique des NSC

- ↑ susceptibilité aux bactéries (Staph. Doré, Pseudomonas aeruginosa) et aux infections fongiques (Aspergillus sp)
- Signes cliniques parfois atténués (↓ pus)
- Infections:
 - Cellulite, furonculose, abcès
 - Otite récurrente, pneumonie
 - Gingivo-stomatite, périodontite
 - Ulcères – aphotose buccale (péri-rectale)
 - Abcès cellulite péri-rectale
 - ...
- Chute tardive du cordon ombilical







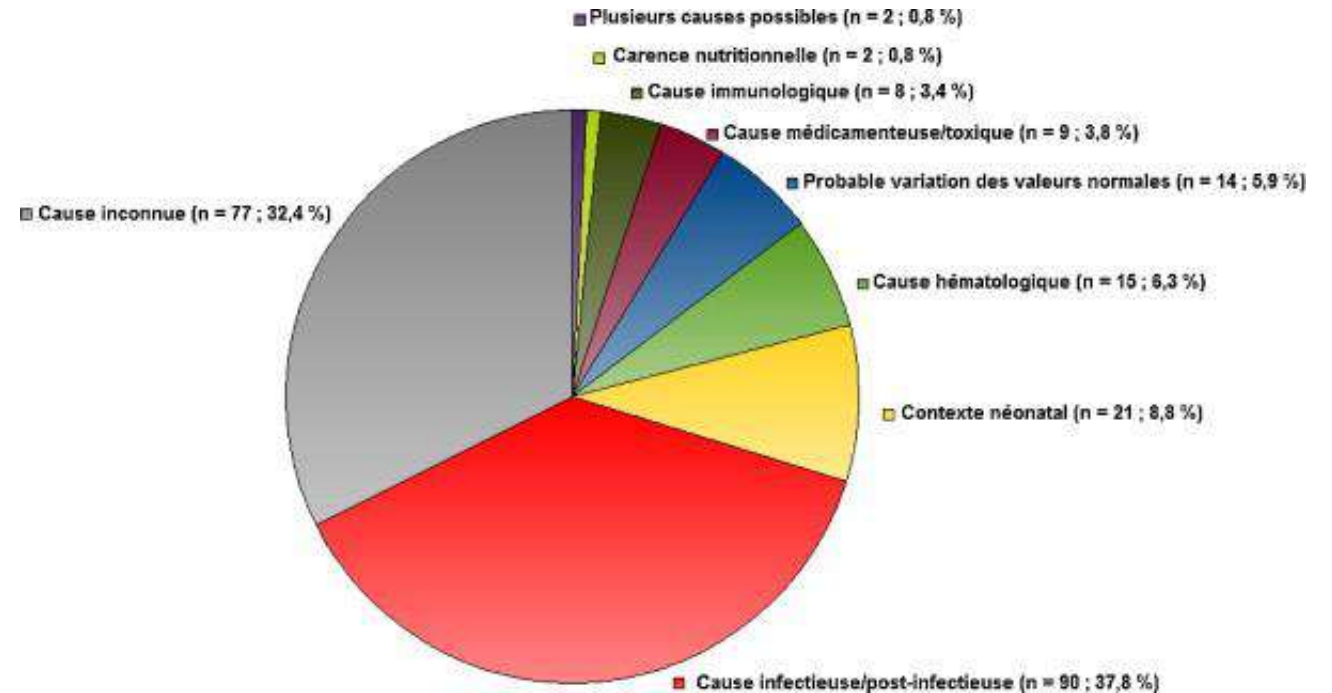
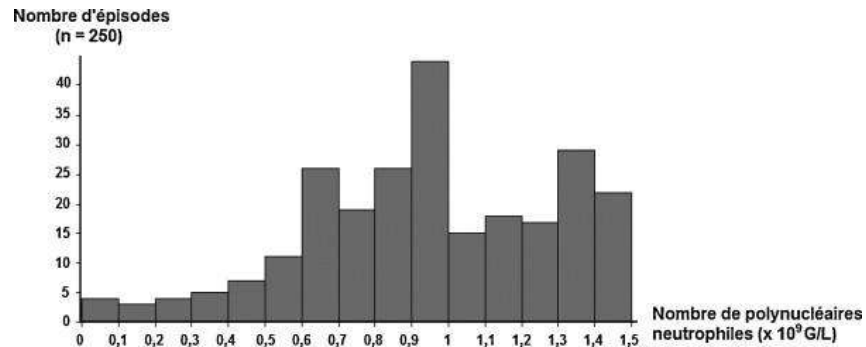


Mémoire original

Neutropénies de découverte fortuite chez l'enfant : diagnostic et suivi

Fortuitously discovered neutropenia in children: Diagnosis and follow-up

J. Gaudichon^a, E. Cornet^b, O. Minckes^a, D. Bodet^a



- 8966 hémogrammes (consultations ou hospitalisations)
- 250 neutropénies chez 238 patients
- 195 suivis (suivi médian = 12,8 mois)
- PMN $< 0,5 \times 10^9$ /L (9,2 %) \rightarrow persistante (RR = 3,08, IC 95 % = [1,31–7,22])
- Causes infectieuses majoritaires (37,8 %)

Neutropénies acquises

Infection

- Infection virale aiguë
- Shock septique
- Infection prolongée

Médicamenteuses

Auto-immunes

- Neutropénie chronique bénigne !!!!
- Associée à d'autres maladies AI (Lupus, syndrome d'Evans, ALPS...)

Idiopathiques

Hémopathies acquises/ Aplasie médullaire

Carences

- B12, acide folique
- Cuivre (malnutrition, TPN prolongée, ...)
- Multiples (anorexie)

Endocrinopathies

- Hypo et hyperthyroïdie
- Insuff. Surrénalienne

NP d'origine médicamenteuses

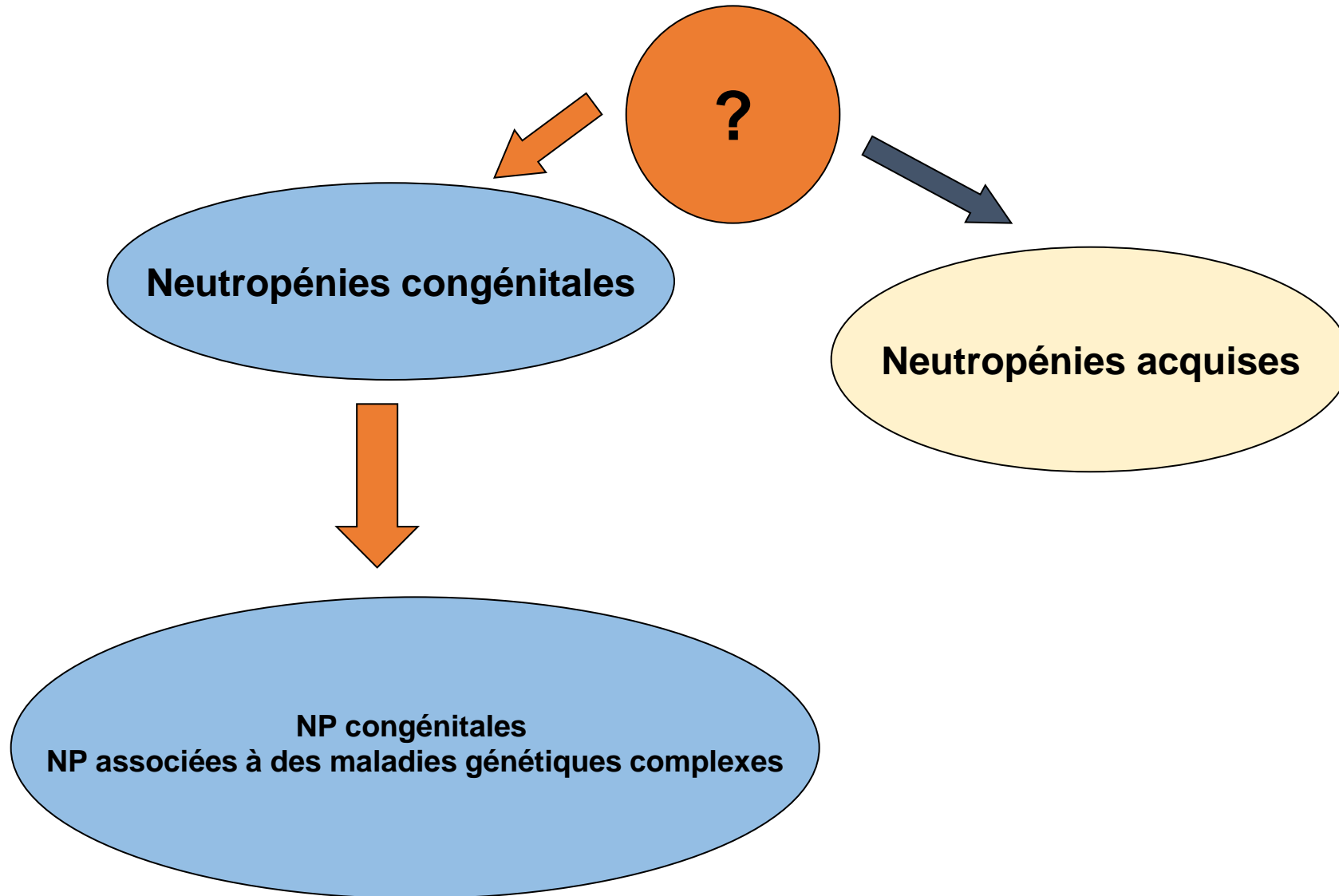
- Classes
 - Antibiotiques (β lactames et cotrimoxazole)
 - Antithyroidiens
 - Anti-épileptiques et neuroleptiques
 - AINS
 - Agents chimiothérapeutiques
- Pathogénèse:
 - Toxique (dose, durée)
 - Immunologique (début brutal, moelle variable)
- Résolution spontanée en 2 semaines

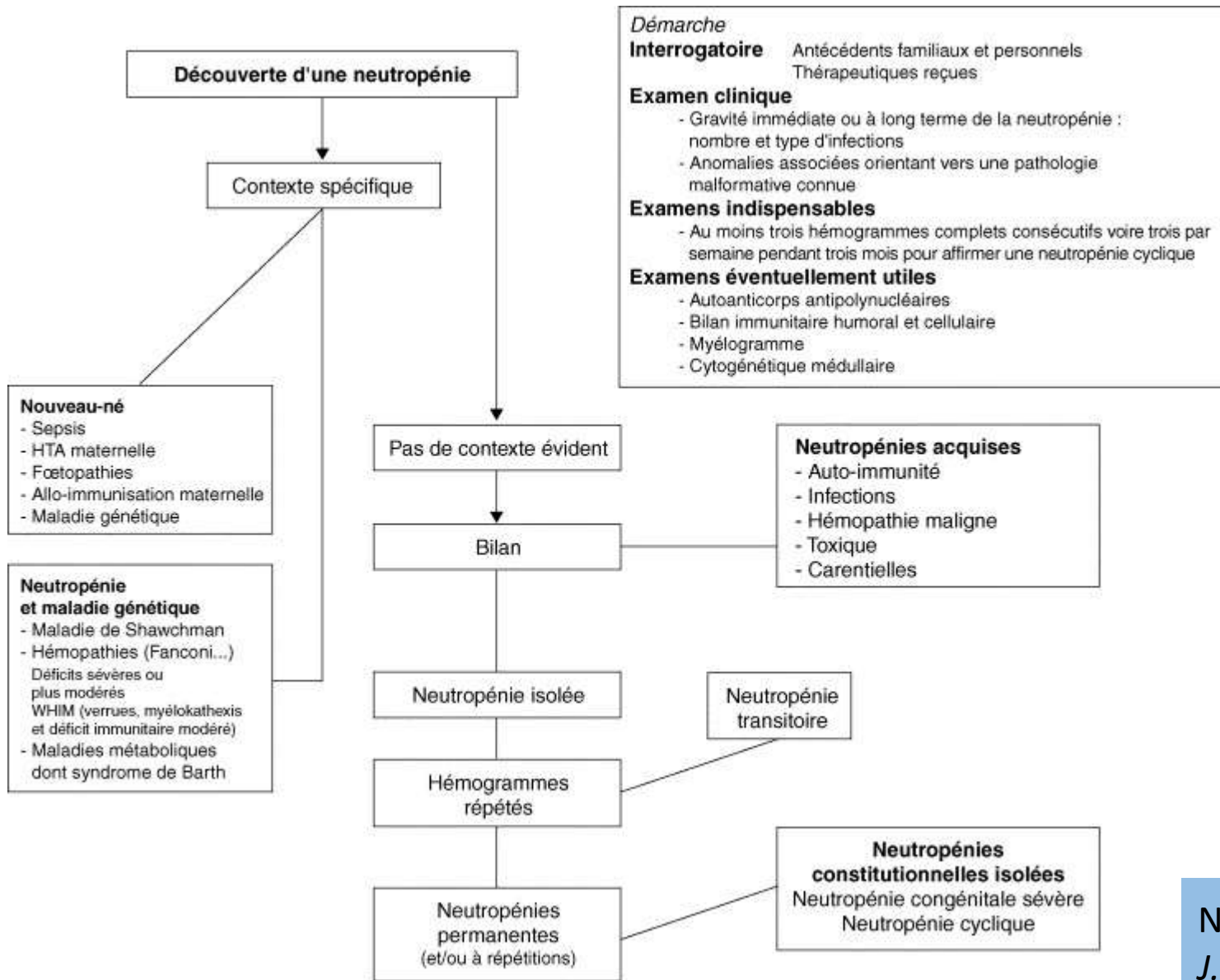


Risque d'agranulocytose: 1/1200

Neutropénie chronique bénigne

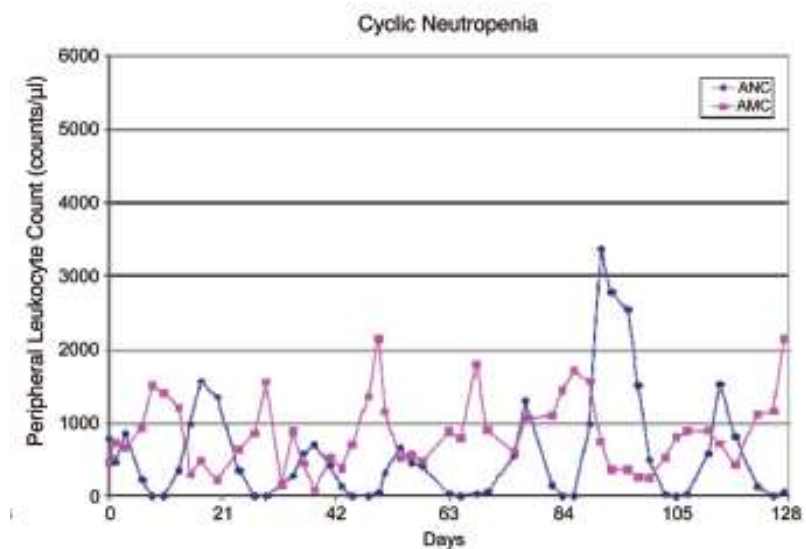
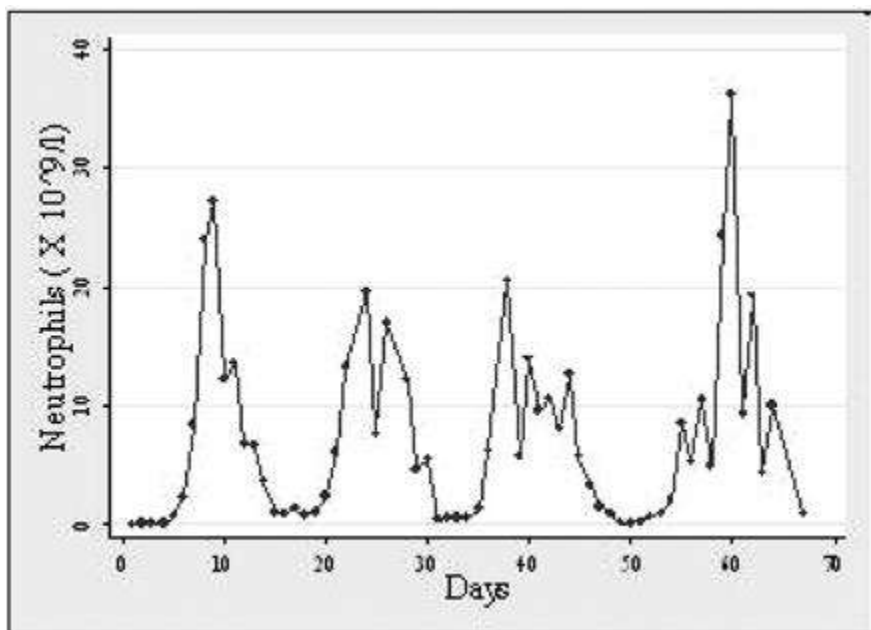
- Prévalence: 5 à 10 cas symptomatiques/100.000
- Age: 5 - 15 mois
- Infections: légères dans la plupart des cas
- Neutrophilie: 0 – 1500/ μ L; pfs mono et eosino++
- Moelle: normale
- Immunologie: médiée par Ac antigranulocytaires (HNA-1a; HNA-1b)
- Pronostic: excellent (résolution spontanée < 2 ans)
- Traitement: aucun - TMP-SXT – G-CSF (rarement)





Neutropénies constitutionnelles et acquises
J. Donadieu et O. Fenneteau. Hematologie, 2005

Neutropénie cyclique



Neutrophiles et monocytes dans la NSC et la neutropénie cyclique

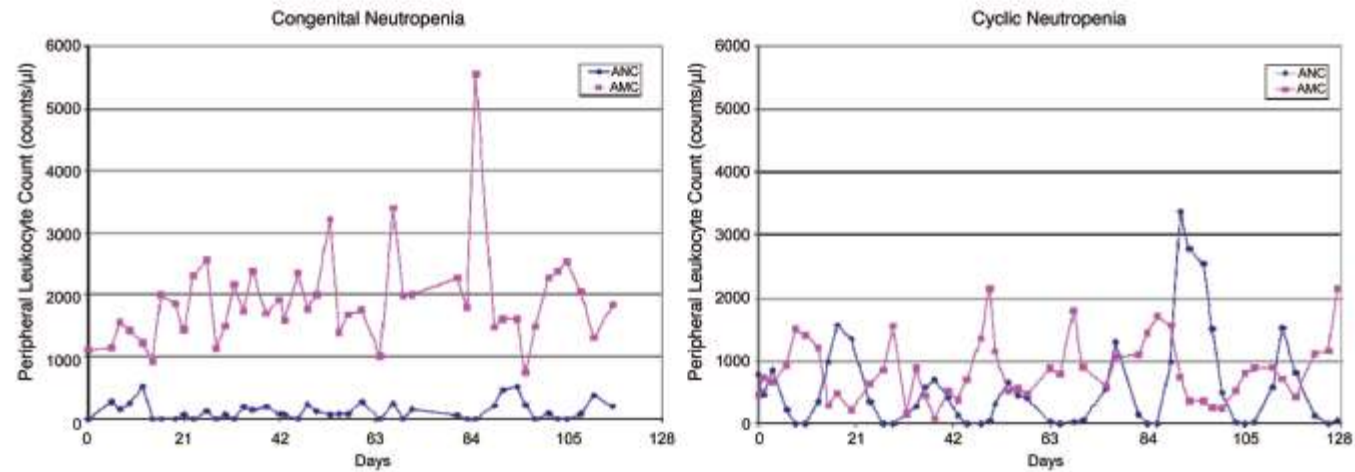
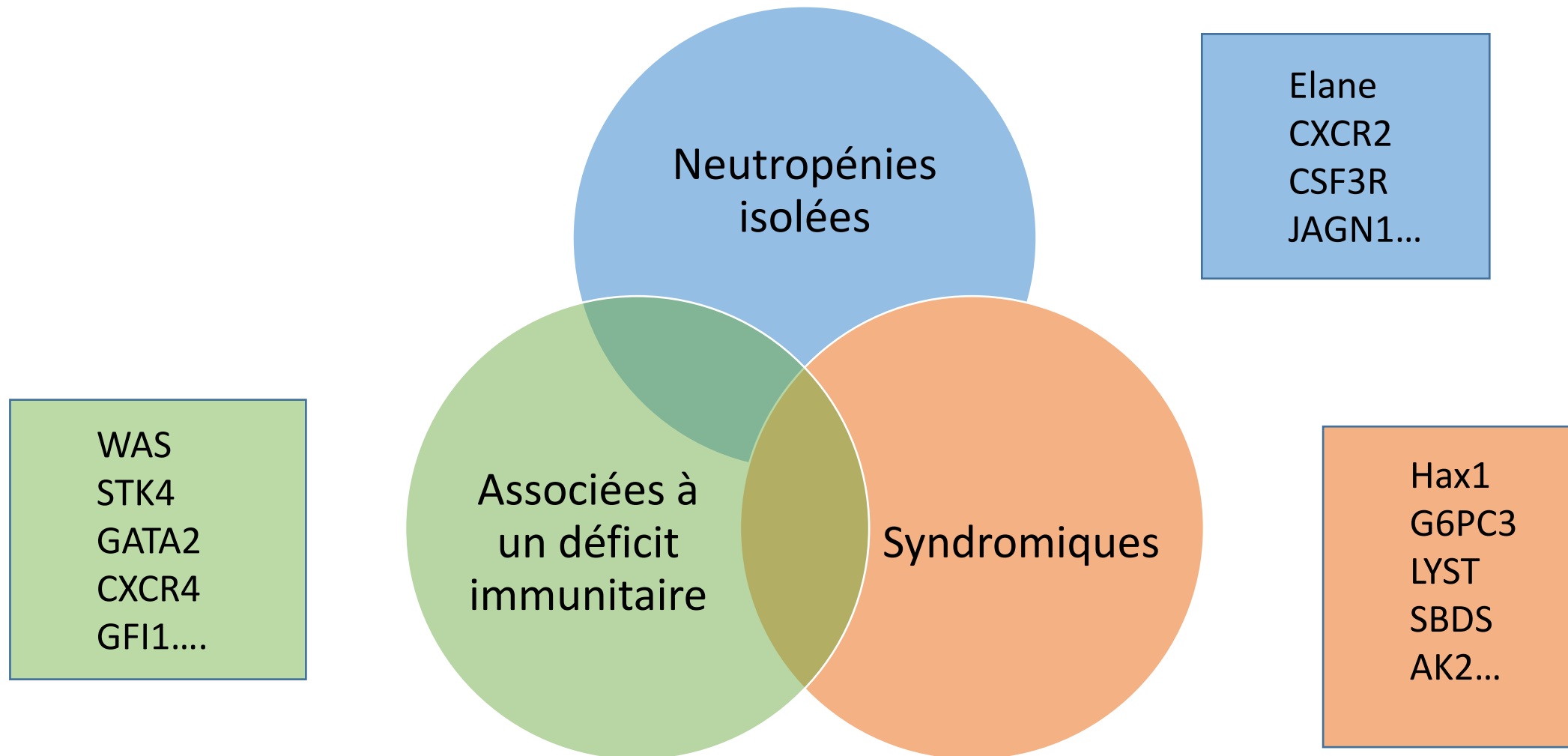
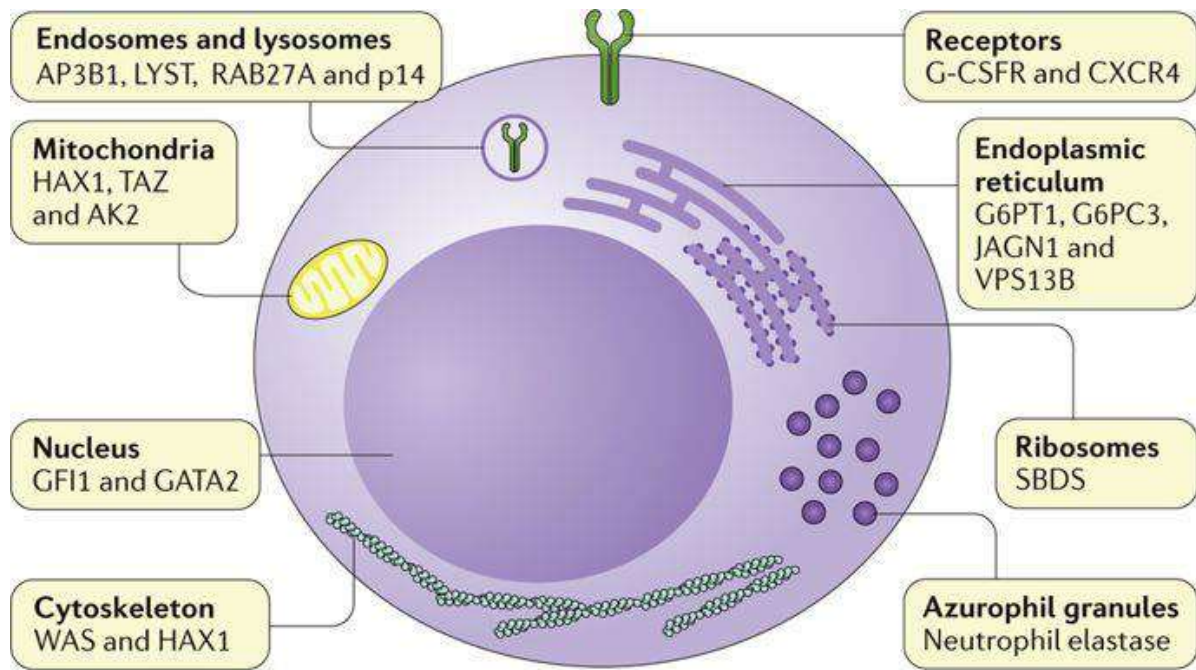


Figure 1. Pattern in a patient thought to have cyclic neutropenia compared with an individual with classic cyclic neutropenia. (Left) ANC and absolute monocyte count in a patient with congenital neutropenia over time. (Right) ANC and absolute monocyte count in a patient with cyclic neutropenia over time.

NP congénitales

NP associées à des maladies génétiques complexes





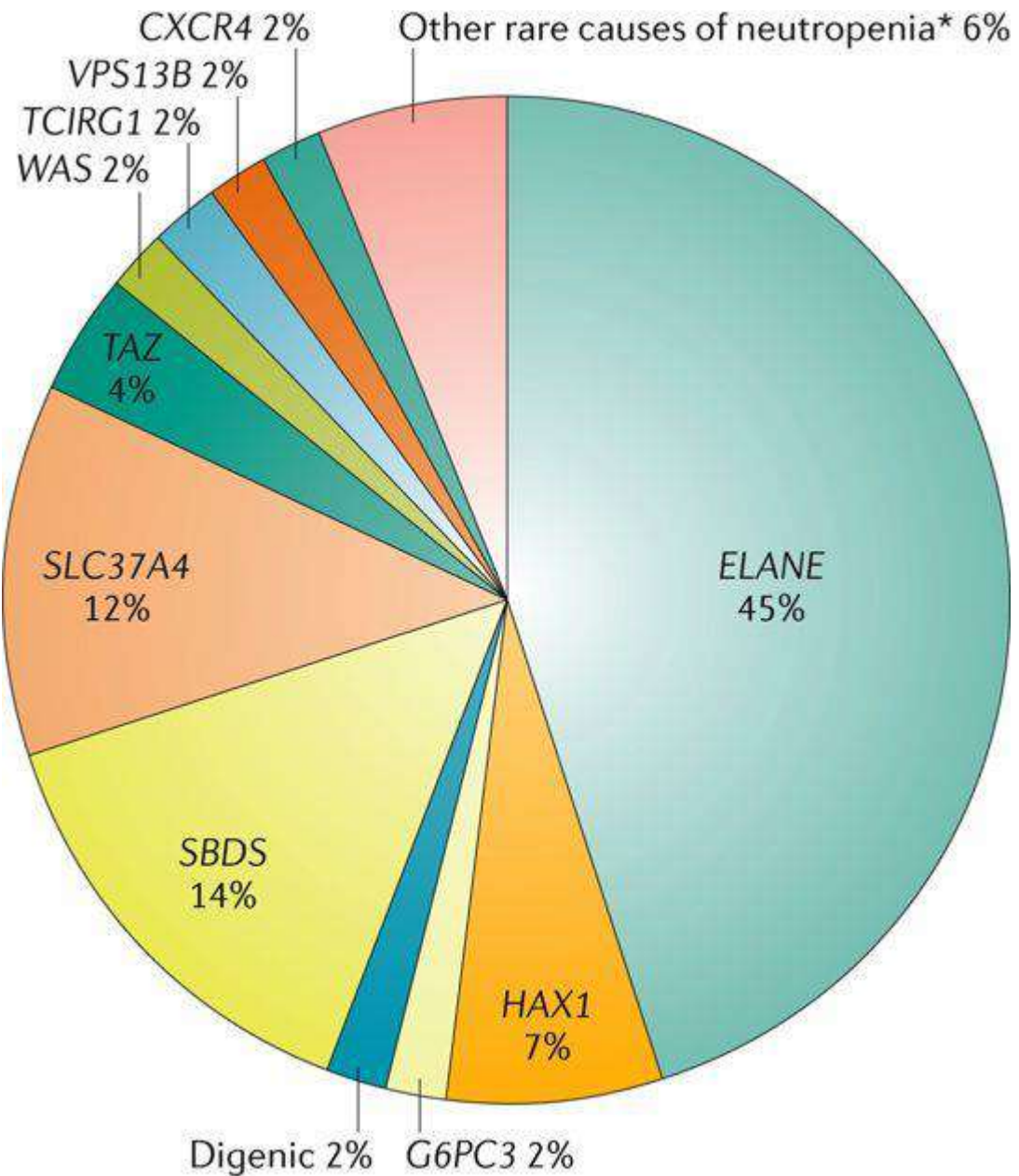
Nature Reviews | Disease Primers

Neutropénie sévères congénitales

- Mutation ELANE
- CSF3R
- G6PC3
- JAGN
- WAS
- WHIM

Neutropénies modérées

- Syndrome de Shwachman-Diamond (SBDS)
- GATA2 deficiency
- SAMD9/SAMD9L

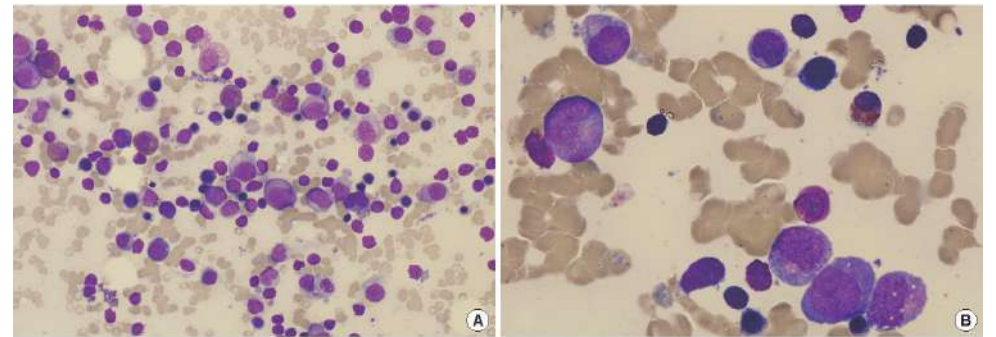


- Désordres de la myélopoïèse
- Désordres ribosomiaux ou dysfonction des télomères
- Maladies métaboliques
- Désordre du transport vésiculaire
- Déficits immunitaires
- Maladies génétiques complexes

La plus fréquente: Mutation *Elane* (ELA2; AD)

NSC

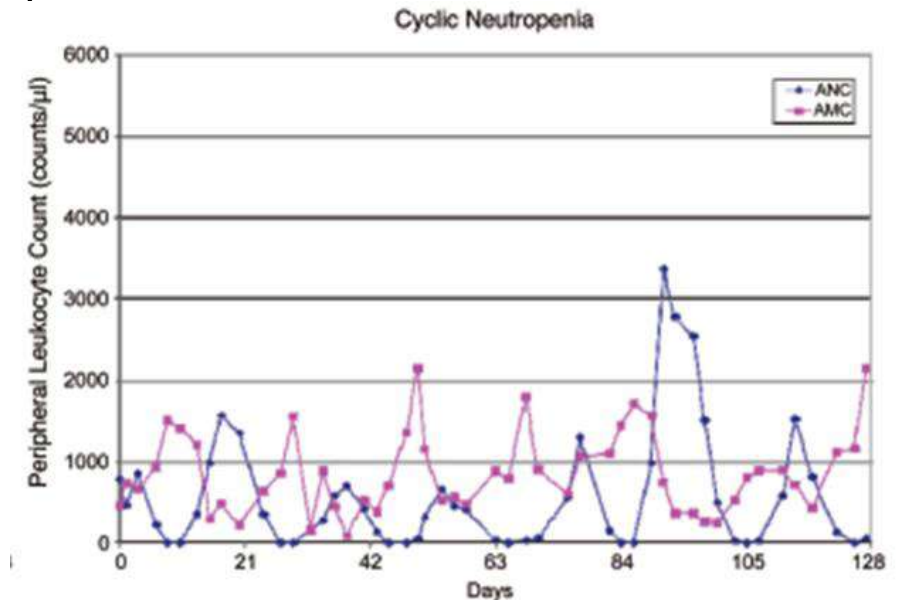
- Aucune manifestation extra hématologique
- Infections +++ (*staph, strepto, pneumo, enterococcus, ps. Aeroginosa, candida, aspergillus*)
- Age diagnostic: \pm 6 mois
- Arrêt maturatif dans la moelle (promyélocytes)
- PMN $< 200/\mu\text{L}$ (*monocytose, hyperéosinophilie*)
- Risque de leucémogénèse
- Réponse à des hautes doses de G-CSF
- Greffe de moelle si mauvais répondeur au G-CSF ou si evolution vers SMD



La plus fréquente: Mutation *Elane* (ELA2; AD)

Neutropénie cyclique

- Moins sévère (atteinte stomatologique) mais infections sévères sont possibles.
- Diagnostic souvent moins précoce
- Moelle variable
- Fluctuation régulière (cycle de 16 à 28 jours) des PMN, associée à des fluctuations des autres lignées sanguines (*monocytes*)
- Nadir des polynucléaires → susceptibilité
 - Infections
 - aphtes buccaux
 - douleurs abdominales





La plus emblématique: le syndrome de Kostmann (mutation HAX1)

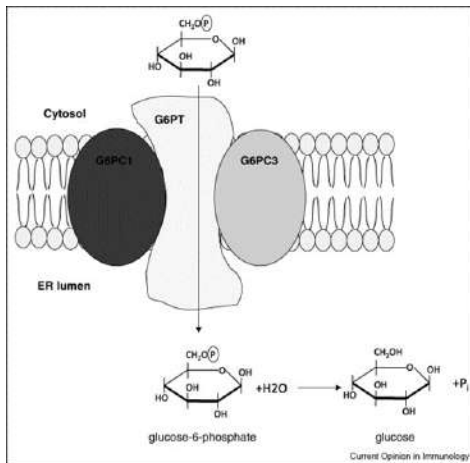
- Suède et Kurdistan
- PMN < 200/ μ L, monocytose, hyperéosinophilie
- AR
- Infections sévères < 1 an
- Développement de troubles neurologiques au cours de la 2^o decade (retard mental, convulsions,...)
- **HS1-associated protein X1** code pour une protéine anti-apoptotique

Maladie du métabolisme glucidique: Déficit en G6PC3

Sous unité de la glucose-6-Phosphatase localisée dans le RER
Hydrolyse G6P en Glucose et phosphate

Associe:

- Malformations urogénitales
- Cardiopathie
- HT artérielle pulmonaire





Maladie du métabolisme glucidique: Glycogénose par déficit en glucose-6-phosphatase de type Ib

- Mutation SLC37A4
- AR
- G6Pase microsomiale catalyse la dernière étape de la glycogénolyse et de la néoglycogénèse
- hypoglycémies sévères dès la période néonatale, hépatomégalie, retard de croissance, développement d'adénomes hépatiques, IR

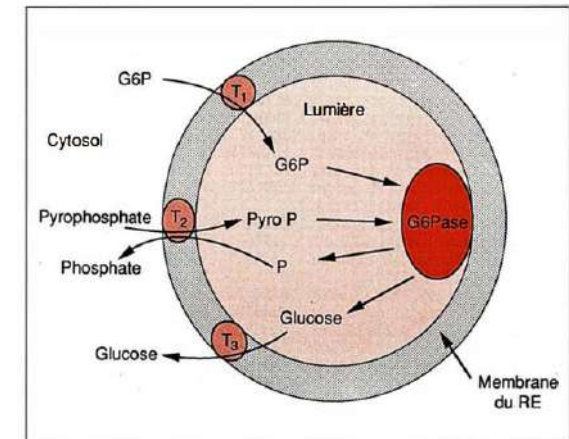


Figure 1. **Schéma du système glucose-6-phosphatase.** L'enzyme G6Pase est située à la face interne de la membrane. Les translocases sont à l'intérieur de la membrane. Le G6P pénètre via T1. Le pyrophosphate pénètre via T2. Le phosphate minéral sort via T2. Le glucose sort via T3. (D'après [1])

WHIM ((warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis)

- AD
- Myelokathexie (retention PMN)
- Neutrophiles hypersegmentés
- Mutation CXCR4 (GOF)

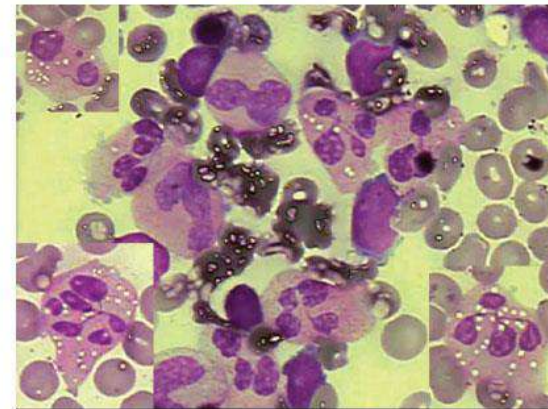
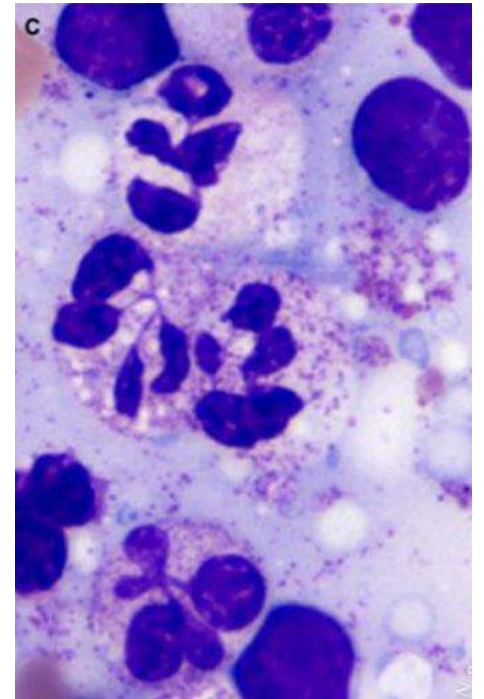
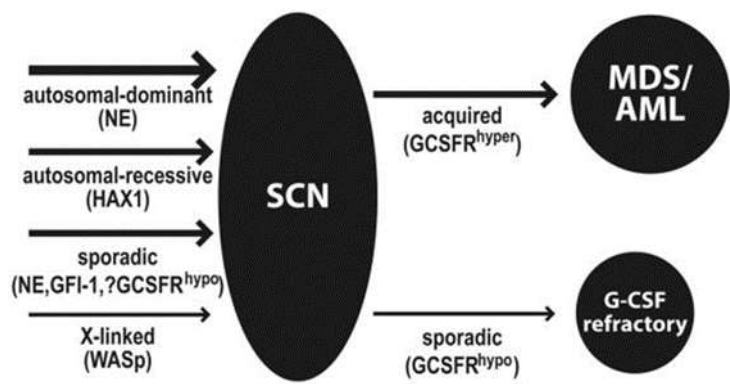
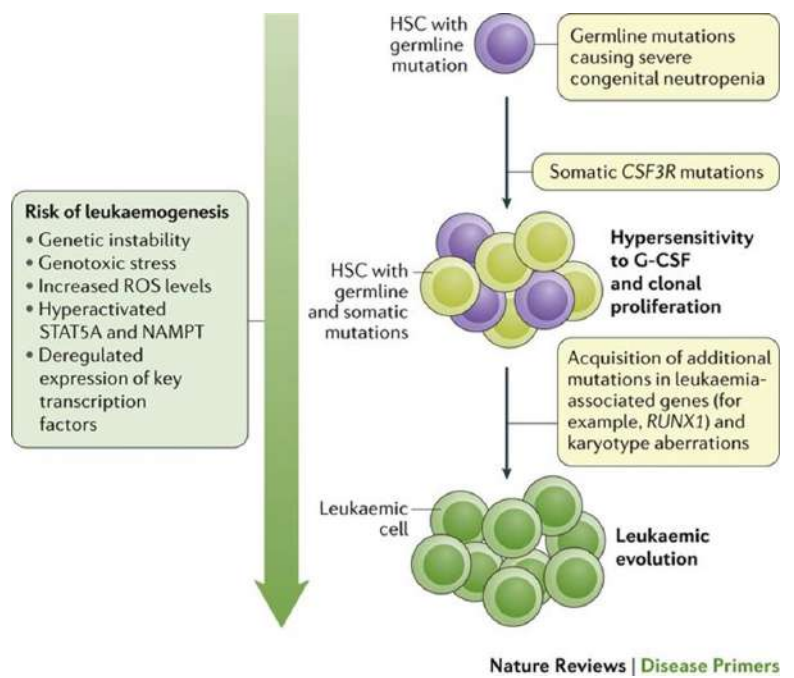


Figure 1 – Morphological abnormalities of mature neutrophils on Leishman stained bone marrow aspirate film. Neutrophils show cytoplasmic vacuolization, nuclear hypersegmentation and nuclear lobes separated by long strands of chromatin.





Neutropénies constitutionnelles et acquises

Constitutional and acquired neutropenia

J. Donadieu (Coordinateur du registre français des neutropénies constitutionnelles)^{a,*}, O. Fenneteau (Praticien hospitalier)^b

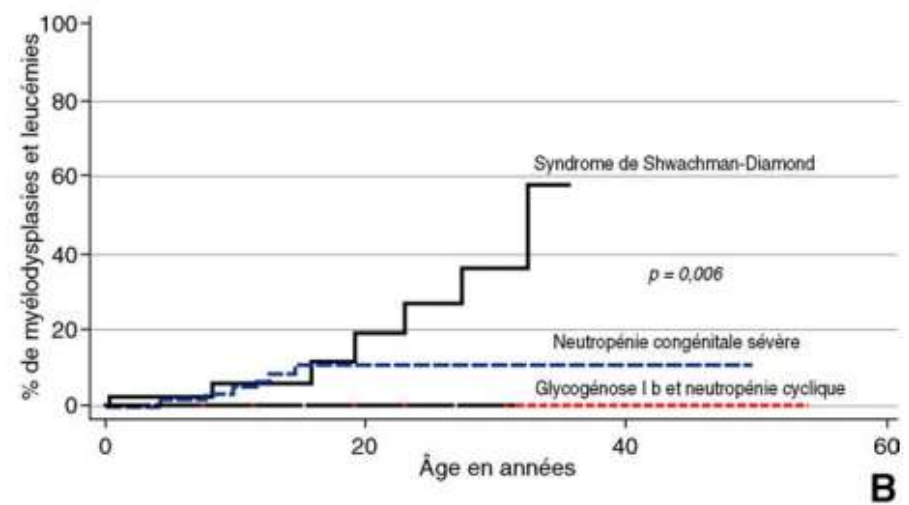
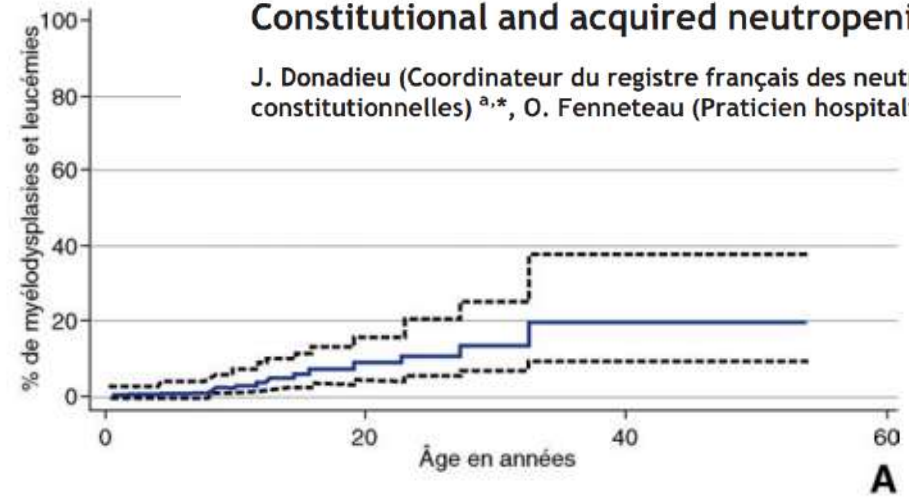


Figure 13 A. Risque cumulé de leucémie dans la vie pour l'ensemble des patients atteints d'une neutropénie congénitale.⁸³
B. Risque cumulé de leucémie dans la vie pour les patients atteints d'une neutropénie congénitale en fonction du diagnostic de la neutropénie.⁸³

Comment approcher l'enfant neutropénique? (1)

- Anamnèse et examen
 - Histoire infectieuse/circonstances de découverte
 - Anomalies associées
 - T°, HSM, ganglions...
 - Infection récente? Prise de médicaments?
 - Consanguinité?
 - Gingivite?
- Si pas d'infection et neutropénie modérée: réévaluer
- Si NP et T°/ infection
 - → ABT IV « large »
 - → »Isolement » inutile

Examens de 1° intention

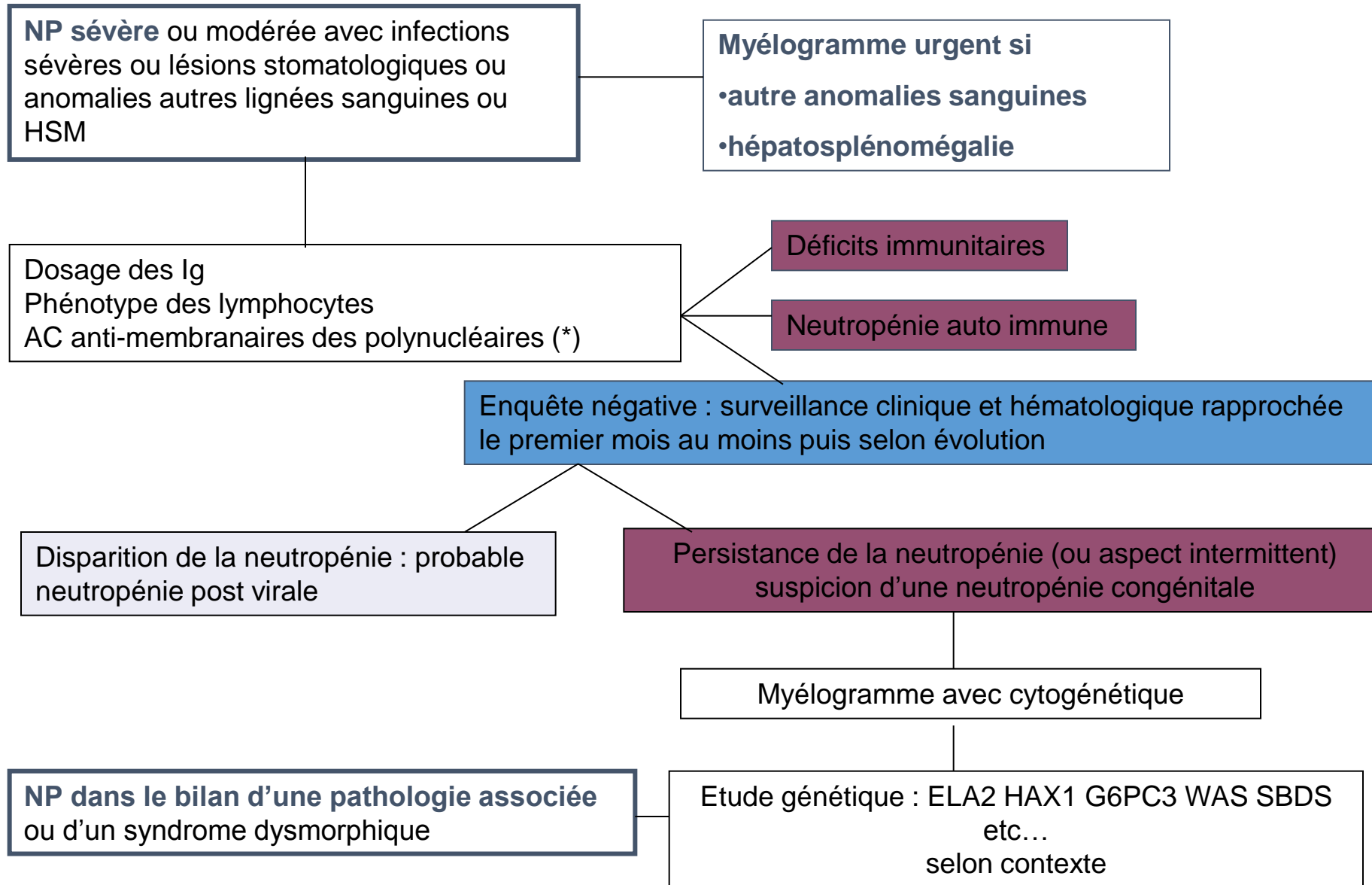
- EHC et examen du frotti
- Si neutropénie → 3 EHC/ semaine x 6 semaines
- Test de Coombs
- Ac anti-neutrophiles (?!)
- Sérologies, recherche infectieuse si processus aigu
- ANA, LDH,
- Acide urique

Neutropénie modérée $> 500/\mu\text{L}$

- Si découverte fortuite
- Si NP isolée
- Si pas d'infection
- Si absence de contexte particulier

- Surveillance clinique simple
- Evaluation en urgence en cas de fièvre

Neutropénie : démarche diagnostique



Traitement

- Neutropénie sévère + infections bactériennes récurrentes
 - Débuter G-CSF → Ajuster dose
 - Suivi Moelle vu risque d'évolution clonale
 - Greffe si échec/ transformation/ ↓réponse
- Autres neutropénies
 - Watch and see?
 - Antibio-prophylaxie si infections répétées
 - G-CSF si récurrence d'infections
- Si T°: Hospitalisation à décider au cas par cas (milieu social, diagnostic, PMN,...)
 - ABT orale
 - Si syndrome inflammatoire: hospitalisation et ABT IV
 - Si infection cliniquement sévère ou site cutané ou pulmonaire: + G-CSF

Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management

Jean Donadieu^{1*}, Odile Fenneteau², Blandine Besupain¹, Nizar Mahlaoui³ and Christine Bellanné-Chantelot⁴

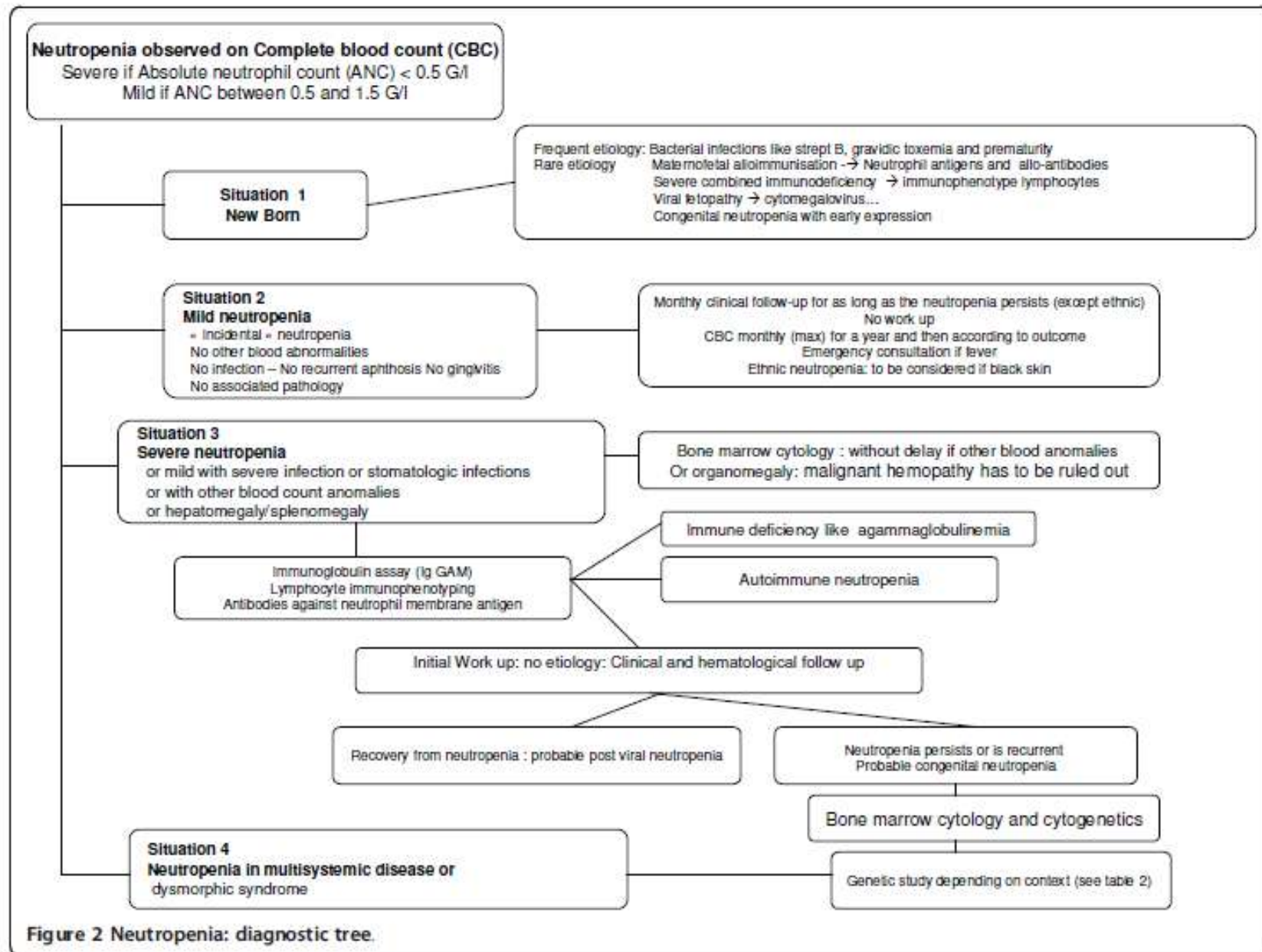


Figure 2 Neutropenia: diagnostic tree.

Neutropénies du nouveau-né

Incidence élevée (de 6 % à 17 %)

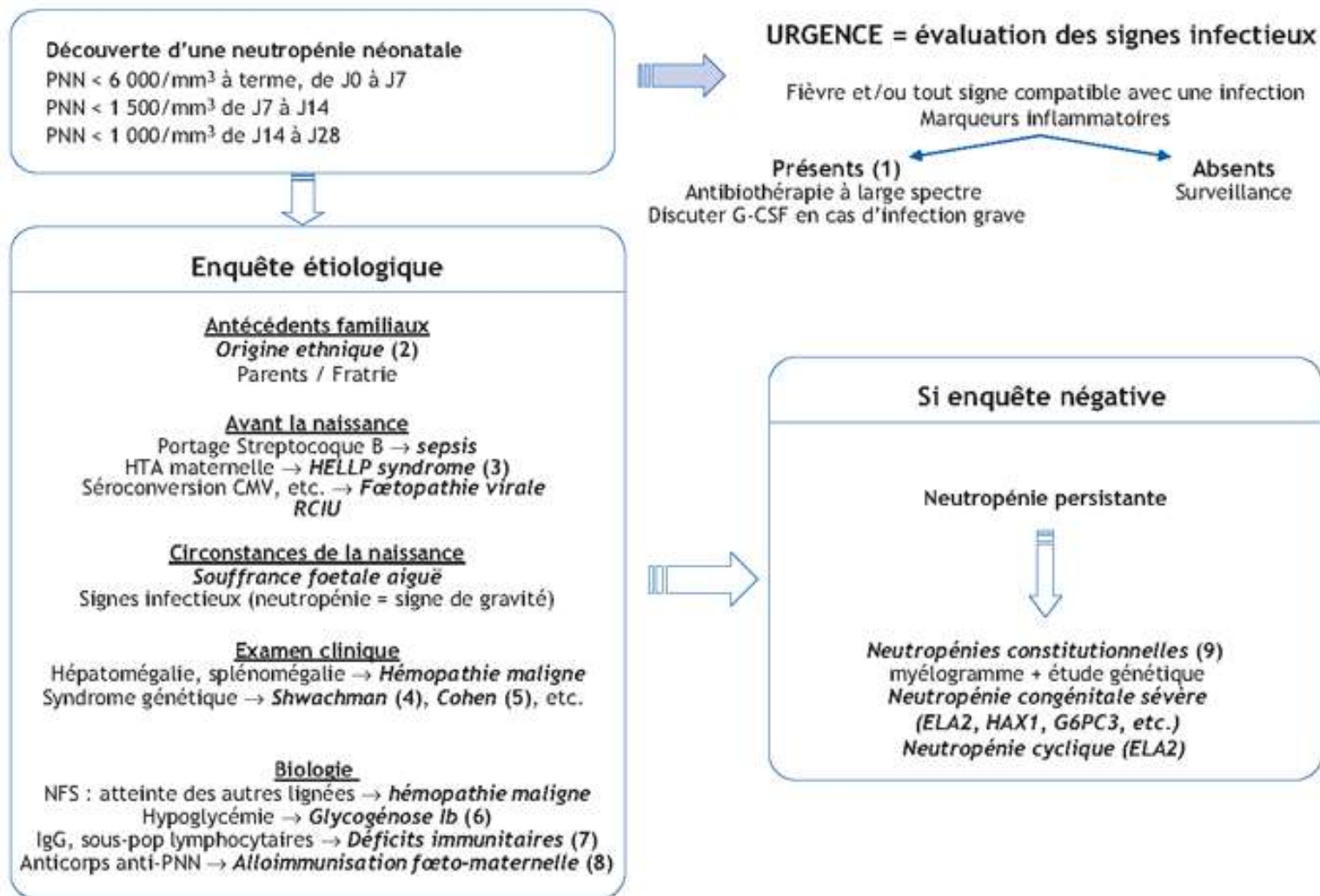
Etiologies les plus courantes:

- Infection bactérienne: Conséquence/facteur de gravité d'une infection bactérienne néonatale
- Neutropénie allo immune:
 - < présence chez la mère d'AC contre un AG des PMN
 - < allo-immunisation foeto-maternelle
 - HLA
 - Ag spécifiques des PMN
 - Diagnostic: NP périphérique et détection chez la mère d'anticorps reconnaissant les PMN de l'enfant et du père
 - Spontanément résolutif

Neutropénies du nouveau-né

- Neutropénie liée à une hypertension maternelle:
 - "HELLP syndrome" (HTA, cytolyse hépatique, hémolyse, thrombopénie) -
 - Risque de neutropénie (50 %)
 - Evolution NP favorable mais risque liés à la dys-prématurité/ infection nosocomiale
 - Thrombopénie +/- associée
- NP liée à une foetopathie virale
- Les NP congénitales.....

F. Fouyssac 2013

■ **Abréviations**

CMV : cytomégalovirus

G-CSF : granulocyte-colony-stimulating factor

HTA : hypertension artérielle

IgG : immunoglobulines G

NFS : numération formule sanguine

PNN : polynucléaires neutrophiles

RCIU : retard de croissance intra-utérin

Merci pour votre attention!



Hyperéosinophilie : quand investiguer ?

Pierre PHILIPPET

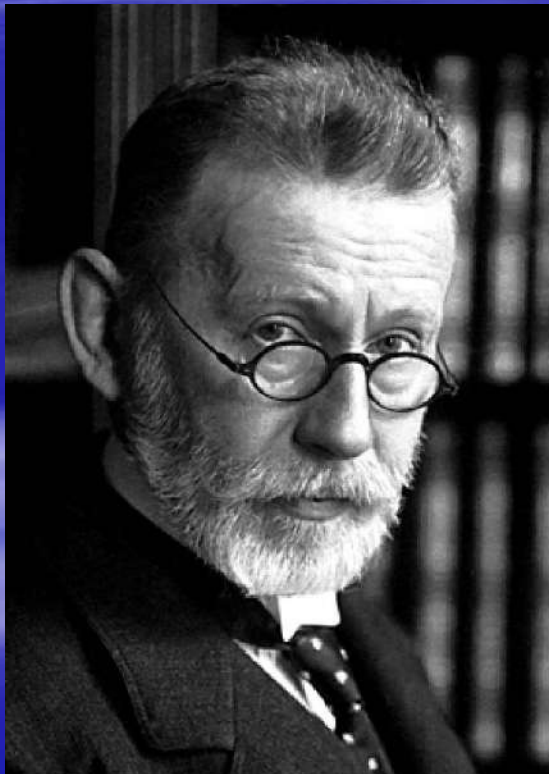
SUHOPL – CHC – Liège

Clinique de l'Espérance – Montegnée

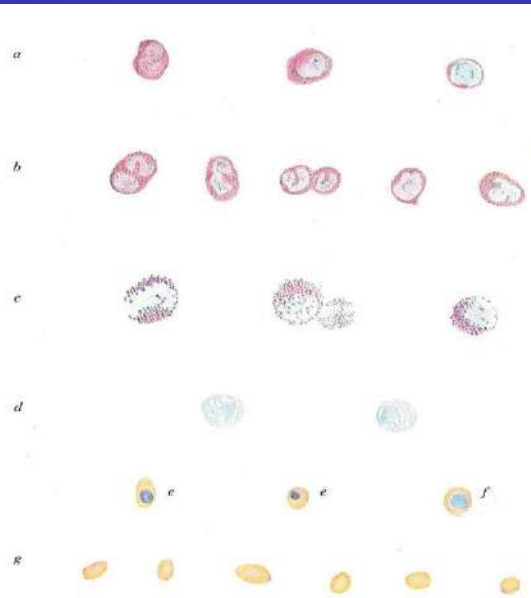
GBPF Liège – 27 avril 2019

D'où viennent-ils ?

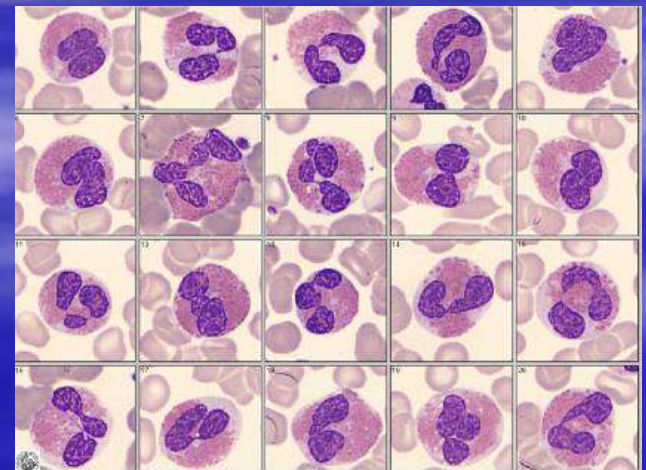
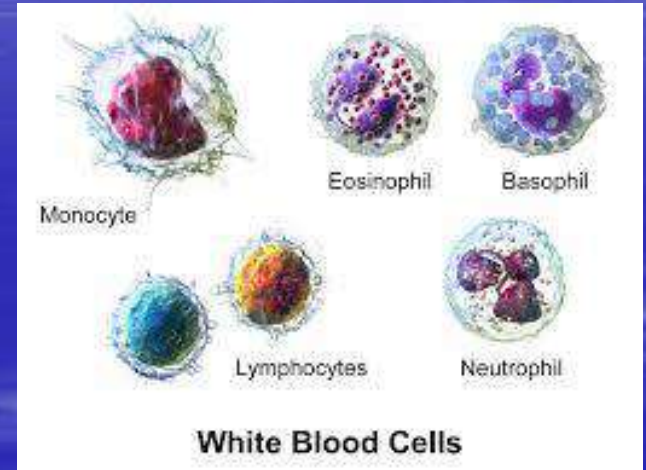
- 1879 : Paul Ehrlich



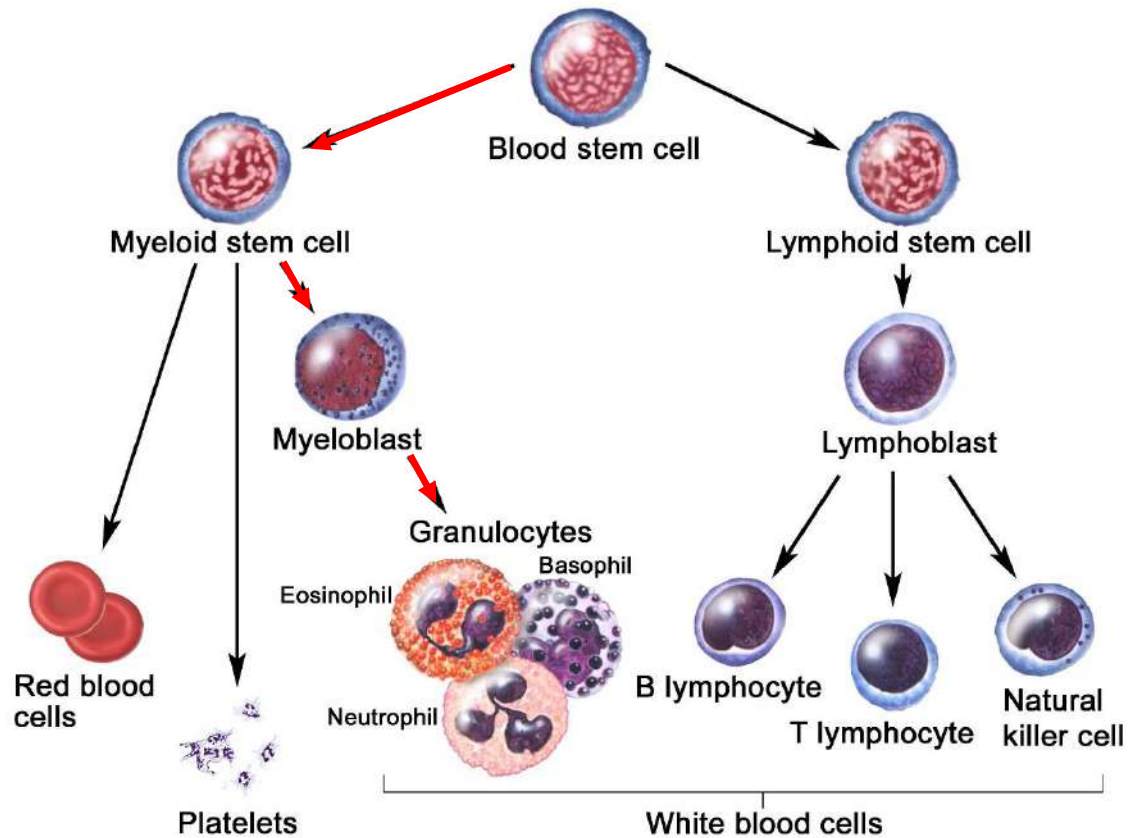
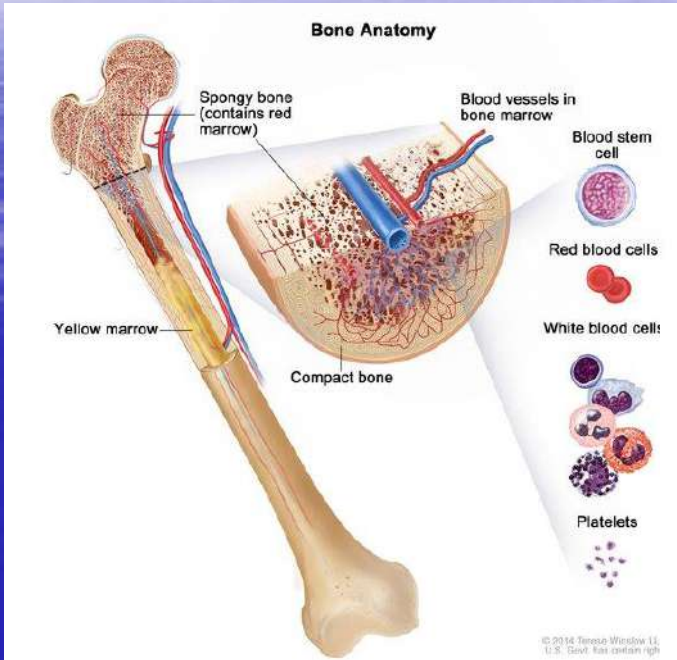
Paul Ehrlich (1854-1915)



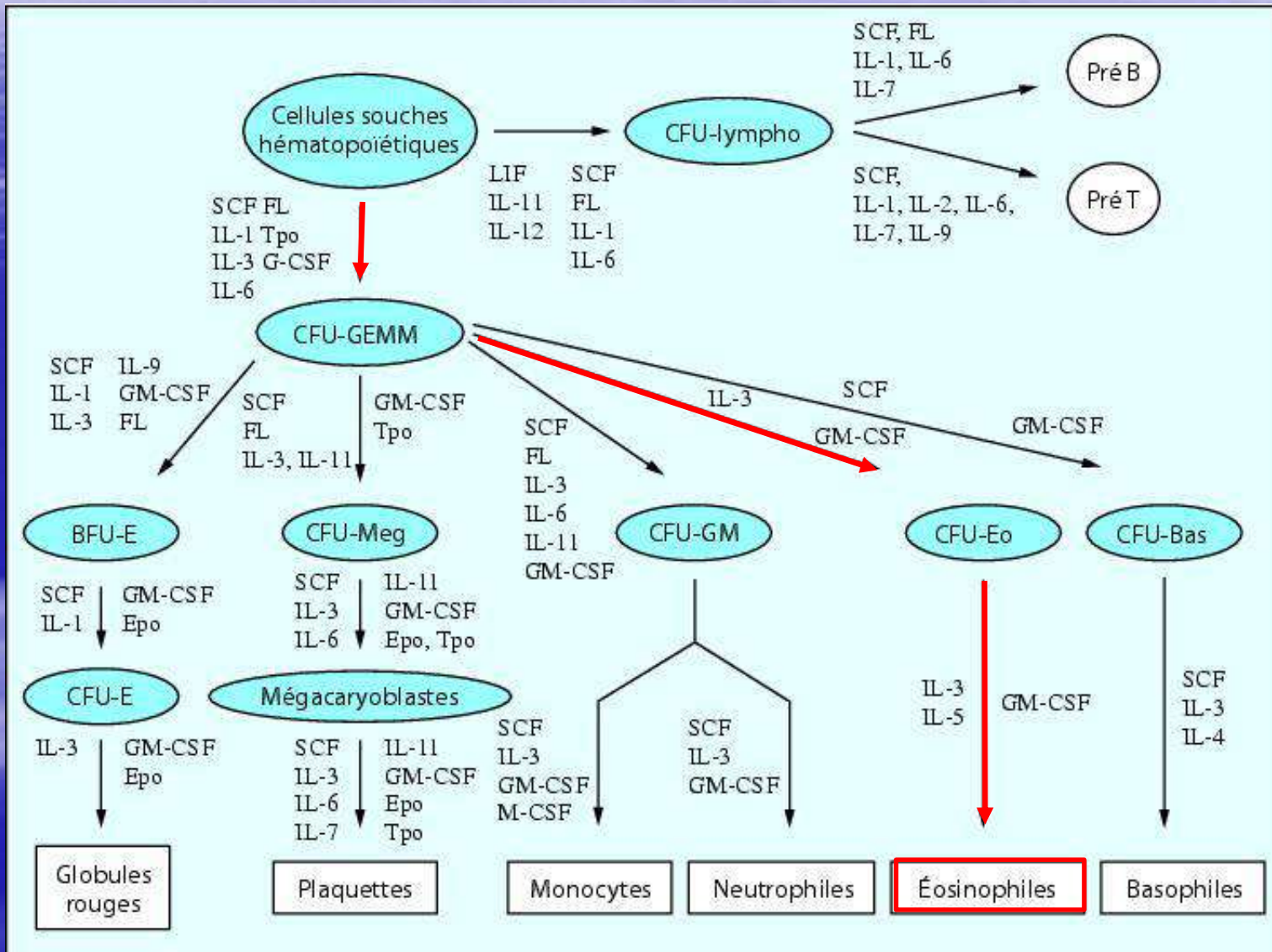
Blood corpuscles stained with a triacid solution
 a. Neutrophil myelocytes b. Polynuclear neutrophil leucocytes
 c. Eosinophils d. Mast cells
 e. Normoblasts f. Megaloblast
 g. Erythrocytes



D'où viennent-ils ?



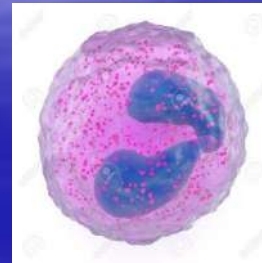
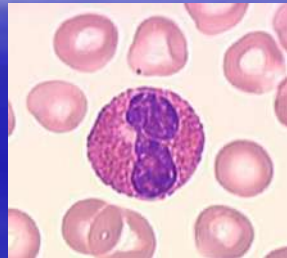
D'où viennent-ils ?



Régulation

- Facteurs de croissance et de différenciation :
 - GM-CSF
 - IL-3
 - **IL-5** (chromosome 5q31)

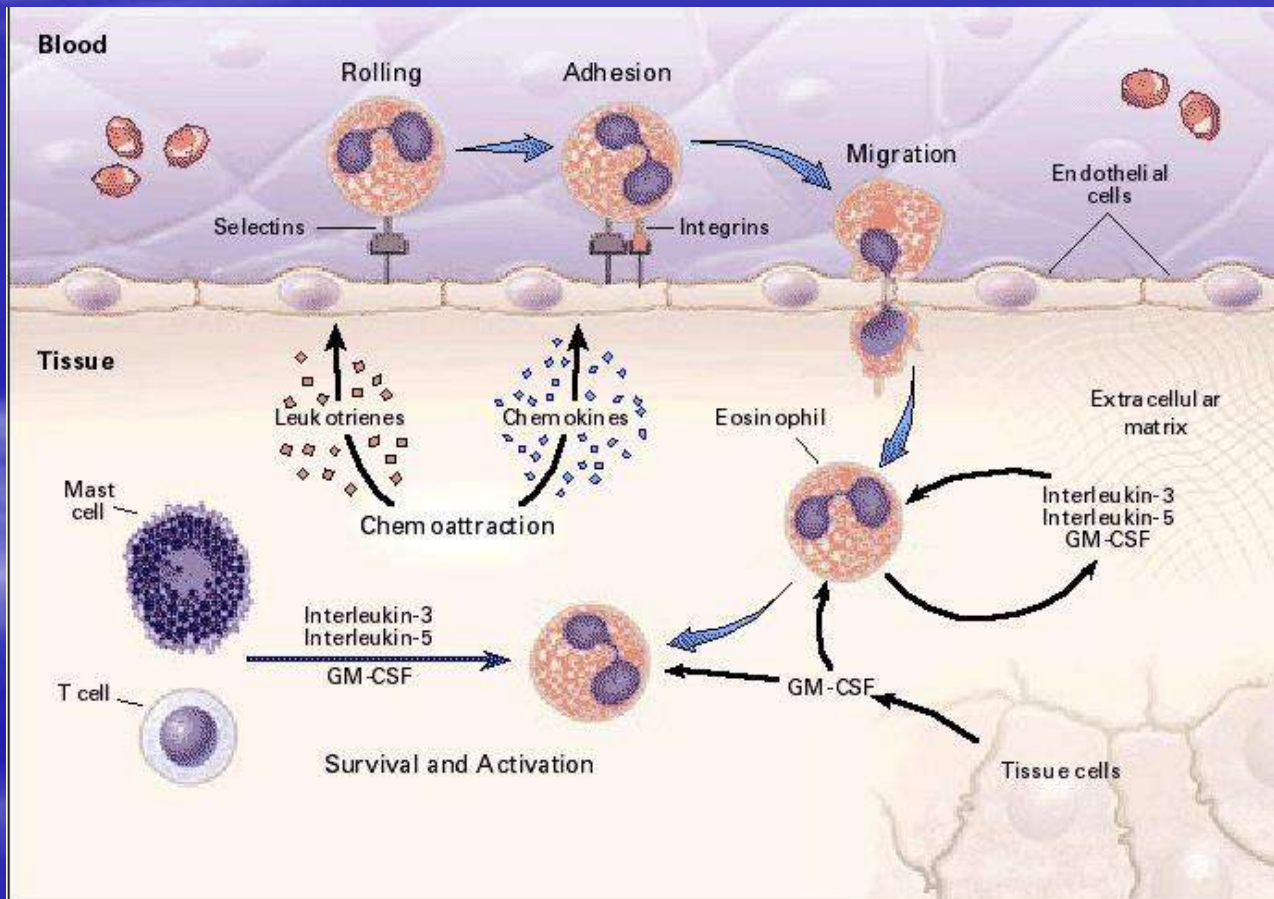
Bone marrow



Rothenberg NEJM may 1998

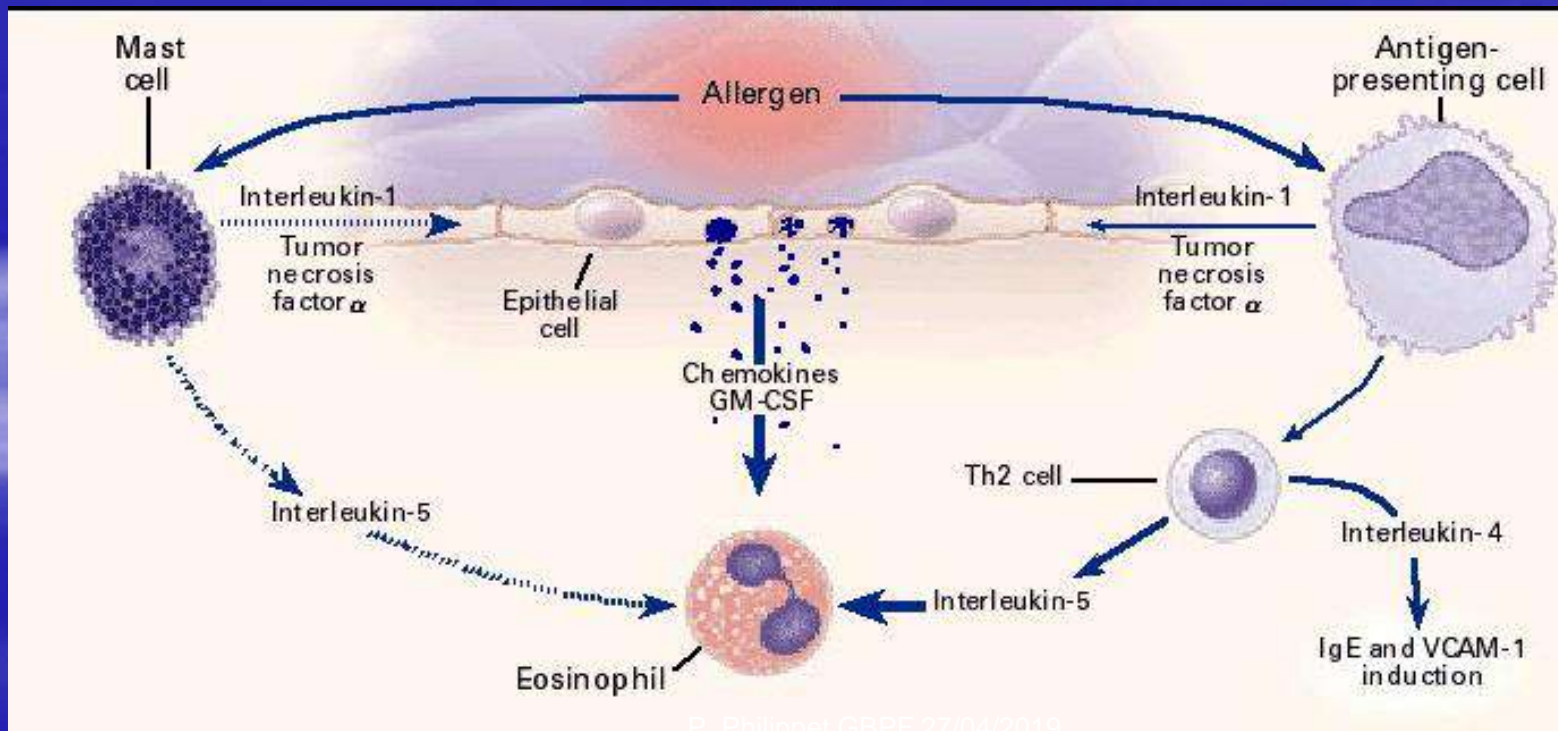
Régulation

- Migration :
 - Molécules d'adhésion, sélectines, intégrines, chémokines



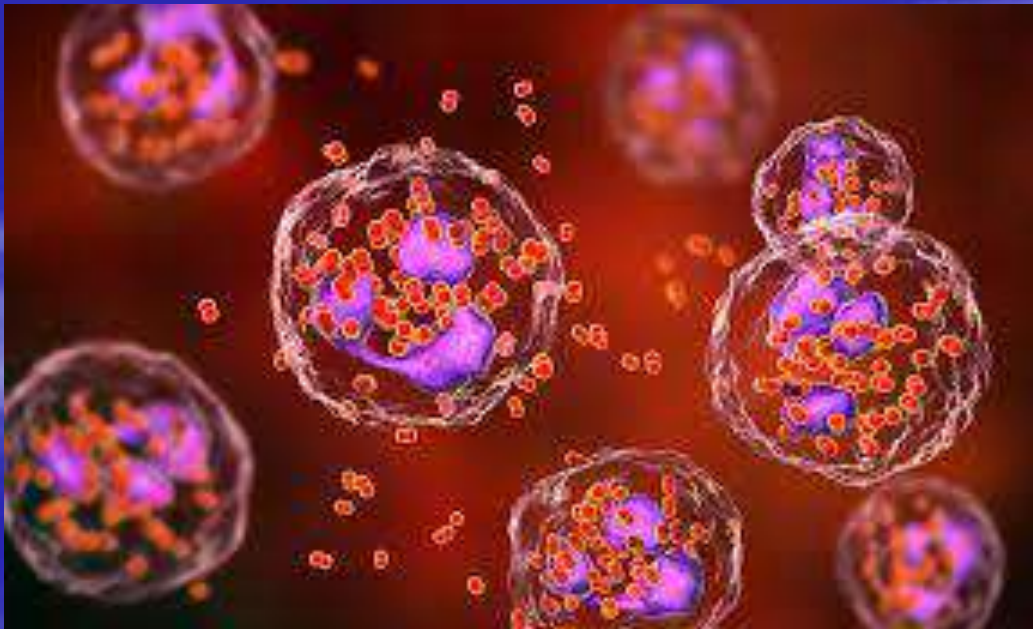
Régulation

- Régulation :
 - Allergie, parasitose : Lympho Th2 → IL-4, **IL-5**, IL-13
 - Lymphome T : → **IL-5**
 - Leucémie avec translocation chr. 5 ⇒ activé → **IL-5**



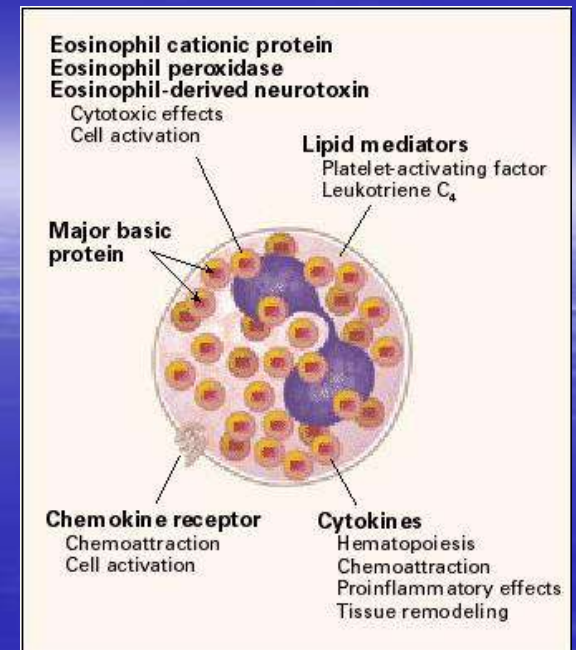
Régulation

- Rythme circadien inverse au cortisol
- Majorité dans les tissus et aux interfaces muqueux



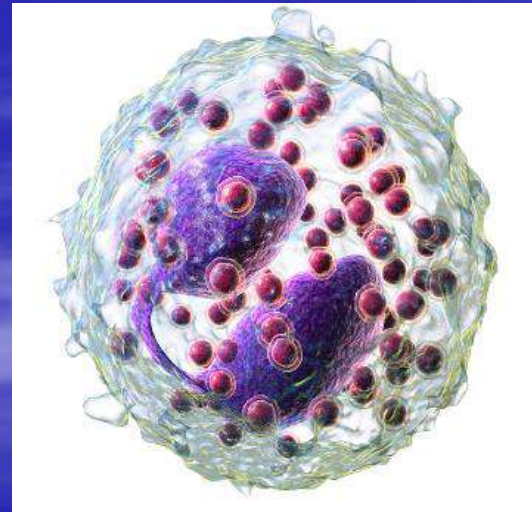
Fonctions

- Enzymes :
 - Diamine oxydase : **catabolise histamine**
 - Arylsulfatase : **dégrade leucotriènes**
 - Phospholipase D : **inhibe paf-acéther**
- Granules :
 - → protéines cationiques, cytokines, **médiateurs de l'inflammation, neurotoxines**
 - Eosinophil peroxydase, major basic protein (MBD), eosinophilic cationic protein : **dégranulation des basophiles et des mastocytes, inhibe les battements ciliaires, altère l'épithélium respiratoire**
 - Leucotriènes, prostaglandines, platelet-activating factor : **bronchospasme**
- Récepteurs pour IgE



Fonctions

- Conséquences :
 - Phagocytose
 - Cytotoxicité
 - Activation endothéliale
 - Thrombose
 - Neurotoxicité
 - Pro-inflammatoire
 - Bronchospasme



Hyperéosinophilie : conséquences

- Cardiomyopathie, myocardite, endocardite, ...
- Encéphalopathie, méningite, cérébellite, névrite, polyneuropathie, ...
- Pneumopathie, fibrose pulmonaire, embolie, ...
- Atteinte digestive
- Angio-oedème, urticaire, ulcères, ...
- Cellulite, fasciite
- Hépatite, pancréatite
- ...

Eosinophilie : normes

- 1 - 3 % des GB
- Max. 300 - 600 / mm³

Hyperéosinophilie	/mm ³
Légère	(300) - 600 - 1500
Modérée	1500 - 5000
Sévère	> 5000

Hyperéosinophilie : causes

- **Primitives :**

Syndrome hyperéosinophilique

Hyperéosinophilie essentielle

SHE

- **Définition :**

– > 1500 / mm³ pendant > 6 mois + atteinte d'organe, sans cause identifiable (critères de Chusid)

– > 1500 / mm³ à 2 reprises à 1 mois d'intervalle OU éosinophilie tissulaire sur biopsie ET atteinte spécifique d'organe liée aux éosinophiles

Hyperéosinophilie : causes

■ Secondaires :

- Allergies : asthme, atopie, aspergillose allergique pulmonaire
- Hypersensibilité médicamenteuse
- Infections : helminthes, ectoparasites (scabies), protozoaires, champignons (coccidiomycose), HIV, ...
- Cancers : leucémies, lymphomes, adénocarcinome, ...
- Dysrégulation immunitaire / auto-immunité : sarcoïdose, IBD (Crohn, ...), connectivites, lupus.
- Divers : Insuffisance surrénalienne, embols cholestérol, irradiation, mastocytose

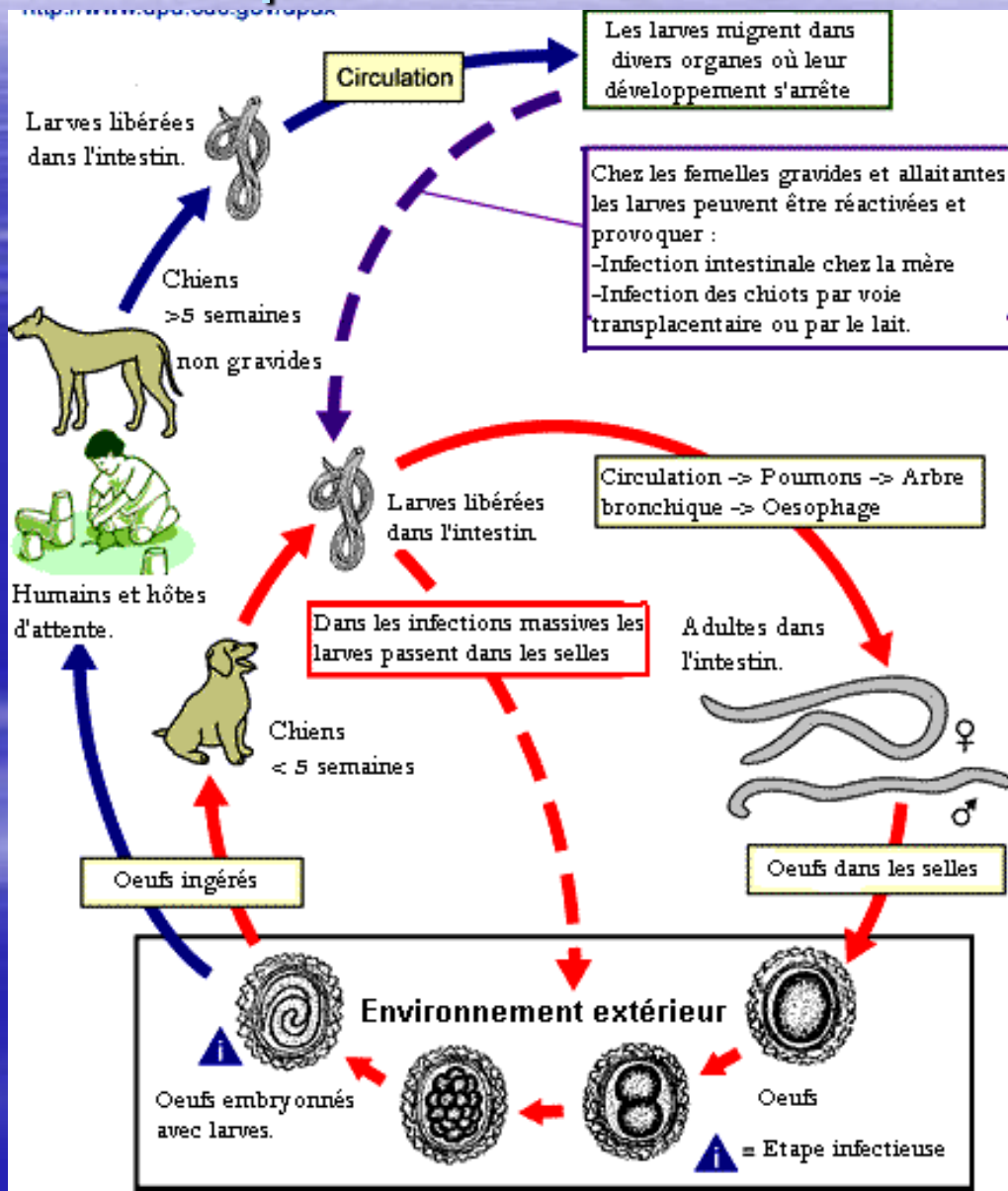
Hyperéosinophilie 2^{aire} : infections

- Ectoparasites : scabies
- Protozoaires : toxoplasmose, plasmodium, trypanosome, leishmania, giardia, ...
- Champignons : coccidiomycose
- HIV
- Pneumocystis Jivoreci (Carinii)
- Parasites

Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites autochtones

Eosinophilie						
Parasitose/helminthes	Aiguë	Persistante	Sites infestés	Diagnostic	Sérologie	Echantillon
Cosmopolites						
Anguillulose (<i>Strongyloides stercoralis</i>)	+	+	Tube digestif, poumon, peau	Larves dans selles, sérologie	+	Selles
Trichinellose (<i>Trichinella spiralis</i>)	+	+	Tube digestif, muscles	Sérologie, biopsie muscle	+	
Toxocarose (<i>Toxocara canis; catis</i>)	+	+	Foie, œil, poumon	Sérologie, larves dans tissus	+	
Ascaridiase (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	+		Tube digestif	Œufs dans selles		Selles*
Fasciolose (<i>Fasciola hepatica</i>)	+	+	Foie + voies biliaires	Œufs dans selles, sérologie	+	Selles*
Ankylostomose (<i>Ancylostoma duodenale</i>)	+	+	Tube digestif, poumon (phase aiguë)	Œufs dans selles		Selles*

Hyperéosinophilie 2^{aire} : toxocara canis



Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites autochtones

Parasite		Contamination	Clinique	Hyperéosinophilie	Diagnostic
Toxocarose	<i>Toxocara canis</i>	Ingestion aliments souillés par des déjections canines	Syndrome de larva migrans viscéral	> 1,5 G/L	Sérologie
Distomatose	<i>Fasciola hepatica</i>	Ingestion végétaux contaminants (cresson)	Signes digestifs, hépatite	> 1,5 G/L	Sérologie
Trichinose	<i>Trichinella spiralis</i>	Consommation gibier (sanglier), viande de porc ou cheval peu cuite	Myalgies et oedèmes	> 1,5 G/L	Sérologie
Myiase	<i>Hypoderma bovis</i>	Ingestions œufs (contact ovidés, bovidés)		> 1,5 G/L	
Ascariidose	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Crudités, eau, terre souillés (Exceptionnel en France)	Sd de Loeffler, signes digestifs	> 1,5 G/L	Ex. des selles
Oxyurose	<i>Enterobius vermicularis</i>	Ingestion d'œufs (auto-infestation)	Prurit anal (vespéral)	< 1,5 G/L	Scotch-test
Taeniasis	<i>Taenia saginata, solium</i>	Ingestion viande bœuf ou porc peu cuite	Rares signes digestifs	< 1,5 G/L	Ex. des selles
Hydatidose	<i>Echinococcus granulosus</i>	Contact avec chiens infestés ou ingestions aliments souillés		< 1,5 G/L	Sérologie
Echinococcose alvéolaire	<i>Echinococcus multilocularis</i>	Ingestion végétaux souillés	Kyste hydatique hépatique	< 1,5 G/L	Sérologie
Anisakiase	<i>Anisakis sp</i>	Ingestion poissons crus (hareng, merlan, maquereau)	Signes digestifs, granulome éosinophile intestinal	< 1,5 G/L	Sérologie, biopsie

Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites autochtones

Parasitose	HE	Lavier	Löffler	Clinique	Diagnostic
Toxocarose	+++	-	+	Anmx domestiques	Sérologie
Ascaridiose	+++	+	++	Aliments souillés	EPS > Sérologie
Distomatose	+++	+	-	Cresson / Hépatite	Sérologie + EPS
Trichinose	++	+	-	Myalgies, oedèmes	Sérologie
Myiase	++	-	-	Pseudofuronculose	Extériorisa° larve
Oxyurose	+	+	-	Enfant / Prurit anal	Scotch test
Taeniasis	+	-	-	Anorexie / boulimie	Anneaux ds selles
Hydatidose	+	-	-	Hépatomégalie	Sérologie
Trichocéphalose	+	+	-	Asymptomatique	EPS

Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites tropicaux

Pays tropicaux/émergents

Filarioses				Sérologie	+	-
• <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia</i> spp.	+	+	Circulation sanguine, lymphatique	Microfilaires dans le sang, sérologie, CFA	+	-
• Eosinophilie pulmonaire tropicale	+	+	Poumon	Sérologie	+	-
• <i>Loa loa</i>	+	+	Tissus sous-cutanés, œil	Microfilaires dans le sang, visualisation directe du ver		Sang
• <i>Mansonella ozzardi</i>	+	+	Sang	Microfilaires dans le sang		Sang
• <i>Mansonella perstans</i>	+	+	Sang, cavités corporelles	Microfilaires dans le sang, ver adulte dans tissus		Sang, tissus
• <i>Mansonella streptocerca</i>	+	+	Peau et tissus sous-cutanés	Microfilaires dans la peau		Peau
• <i>Onchocerca volvulus</i>	+	+	Peau, tissus sous-cutanés, œil	Microfilaires dans la peau, adultes dans nodules		Peau
Clonorchose (<i>Clonorchis sinensis</i>)	+	+	Foie + voies biliaires	Œufs dans selles, sérologie	+	Selles*
Opisthorchiase (<i>Opisthorchis</i> spp.)	+	+	Foie + voies biliaires	Œufs dans selles		Selles*
Distomatose pulmonaire (<i>Paragonimus</i> spp.)	+	+	Poumon, système nerveux central (SNC), tissus sous-cutanés	Œufs dans expectorations/ lavage bronchoalvéolaire, selles		Selles*
Distomatose à <i>Fasciolopsis</i> spp.	+		Tube digestif	Œufs dans selles		Selles*
Gnathostomose (<i>Gnathostoma</i> spp.)	+	+	Tissus mous	Sérologie, ver dans échantillon	+	
Angiostrongyloïdose (<i>A. cantonensis</i>)	+		SNC	Larves dans liquide céphalorachidien (LCR)		LCR
Bilharziose	+			Sérologie		
• <i>Schistosoma haematobium</i>	+		Voies urinaires	Œufs dans urines	+	Urines
• <i>Schistosoma intercalatum</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*
• <i>Schistosoma japonicum</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*
• <i>Schistosoma mansoni</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*
• <i>Schistosoma mekongi</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*

* L'élimination des oeufs dans les selles survient souvent > 1-2 mois après l'infestation.
CFA: antigènes filariens circulants.

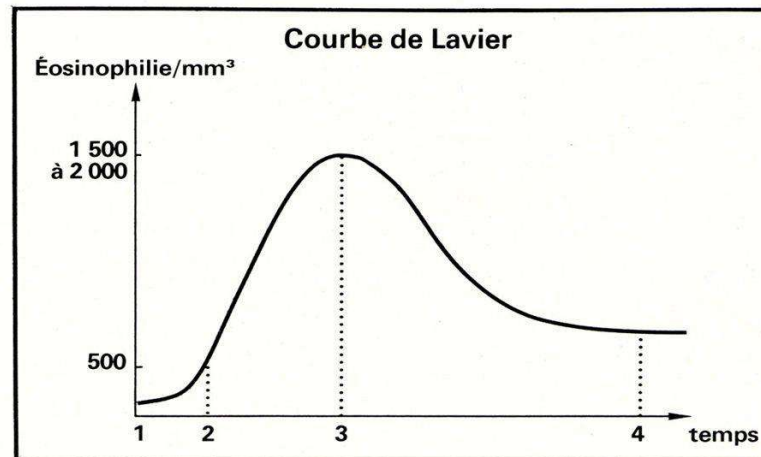
Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites tropicaux

Parasitose	HE	Lavier	Löffler	Clinique	Diagnostic
Filarioses: 1/Loa loa	+++	-	-	Migration SC	Sérologie
2/F. Lymphatique	+++	-	-	Elephantiasis	Sérologie
3/Onchocercose	+++	-	-	Nodules SC, œil	Sérologie
Bilharziose	+++	-	-	Hématurie, s. dig	Sérologie + EPS
Anguillulose	+++	-	-	Larva currens cutané	Sérologie + EPS
Ankylostomiase	+++	-	+	Anémie ferriprive	Sérologie + EPS

Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites

Evolution de l'éosinophilie selon le temps:

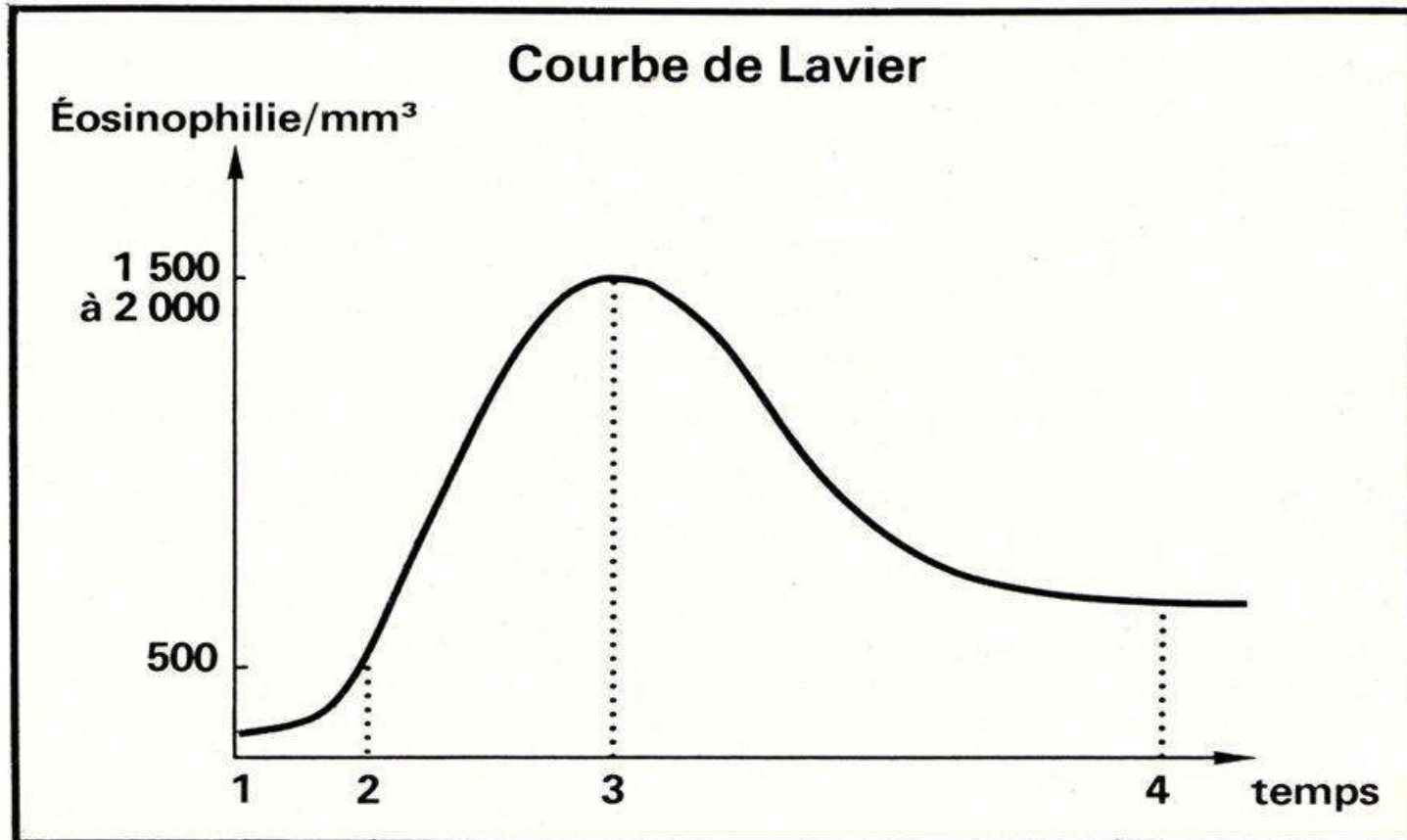
- HE élevée et durable si impasse parasitaire
ex: toxocarose
- Pics successifs si autoinfestation ou réinfestation
ex: anguillulose, oxyurose
- HE très modérée (500 à 1000 / mm³) si absence de phase tissulaire (uniquement endocavitaire)
ex: oxyurose, trichocéphalose
- Courbe de Lavier si la parasitose évolue d'un seul tenant
ex: ascariidose, ankylostomose



Évolution du taux d'éosinophiles en fonction du temps au cours des helminthiases (exemple de l'ascariidose).

1. Repas infestant. - 2. Apparition de l'hyperéosinophilie après une phase de latence (vingtième jour). - 3. Maximum de la courbe. - 4. Apparition des œufs dans les selles (soixantième jour).

Hyperéosinophilie 2^{aire} : parasites



Évolution du taux d'éosinophiles en fonction du temps au cours des helminthiases (exemple de l'ascaridiose).

1. Repas infestant. - 2. Apparition de l'hyperéosinophilie après une phase de latence (vingtième jour). - 3. Maximum de la courbe. - 4. Apparition des œufs dans les selles (soixantième jour).

Hyperéosinophilie 2^{aire} : médicaments

- Antibiotiques : pénicillines, céphalosporines, tétracyclines, ...
- Anti-épileptiques : phénytoïne, carbamazépine, ...
- Anti-inflammatoires : AINS, ...
- Anticoagulants : héparine, ...
- Produits de contraste
- Membranes de dialyse
- ...

- DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms :
 - Toxidermie sur médicament + atteinte viscérale

Hyperéosinophilie 2^{aire} : médicaments

Types de manifestation	Médicaments fréquemment associés
Eosinophilie asymptomatique	Pénicillines, céphalosporines, natalizumab (Tysabri)
+ Eruption cutanée	Médicaments divers (surtout antibiotiques, AINS), y compris produits de contraste
+ Œdèmes	GM-CSF, IL-2
+ Infiltrats pulmonaires	AINS, nitrofurantoïne
+ Néphrite intersituelle	Aminopénicillines, céphalosporines, inhibiteurs de la pompe à protons
+ Myocardite	Ranitidine
+ Hépatite	Aminopénicillines, tétracyclines
+ Vasculite d'hyper-sensibilité	Allopurinol, phénytoïne
+ Gastroentéocolite	AINS
+ Asthme et polypose nasale	Aspirine et autres AINS
+ Myalgies	Suppléments L-tryptophane (syndrome d'éosinophilie-myalgie)
+ Symptômes généraux (fièvre, adénopathies) CAVE: DRESS (drug relation with eosinophilia and systemic symptoms)	Sulfasalazine, hydantoïne, carbamazépine, allopurinol, thiazidiques, ciclosporine, névirapine

Hyperéosinophilie 2^{aire} : médicaments

- Enquête médicamenteuse systématique devant une HE
- Parfois, clinique associée:
 - Prurit, rash, urticaire
 - Dyspnée, toux sèche, PNP interstitielle
 - DRESS
- Très nombreux médicaments incriminés
- Régression à l'arrêt du traitement

Hyperéosinophilie 2^{aire} : allergie

- Eosinophilie modérée (500 à 1000)
- Contexte souvent évocateur:
 - Terrain atopique
 - Rhinite, conjonctivite
 - Asthme
 - Dermatite atopique, urticaire
- Examens complémentaires:
 - Prick tests
 - IgE totales
 - IgE spécifiques (RAST et Phadiatop)

Hyperéosinophilie 2^{aire} : dysimmunité

■ Déficit immunitaire :

– Syndrome de Wiskott-Aldrich :

- Gène WAS – XR
- Thrombopénie sévère, micro-plaquettes, eczéma, auto-immunité

– Catch 22 Di George :

- Del 22q11 – AD
- Dysmorphie cranio-faciale, cardiopathie, hypocalcémie, thymus, ...

– Syndrome hyper-IgE Buckley-Job :

- Type 1 = STAT3 LOF – AD / Type 2 = DOCK8 – AR / Types ...
- Infections muco-cutanées, abcès staph., herpès, IgE >>, ...

Hyperéosinophilie 2^{aire} : dysimmunité

■ Maladies auto-immunes :

- Lupus
- Connectivites
- Pemphigoïde
- Psoriasis
- Sarcoïdose
- Dermatomyosite

■ Vascularites :

- Churg-Strauss : +++ (neuropathie, asthme)
- Wegener

Hyperéosinophilie 2^{aire} : dysimmunité

- **Maladies inflammatoires :**
 - IBD : Crohn, ...

- **GVH**

- **Atteintes d'organes :**
 - Pneumonie à éosinophiles (syndrome de Carrington / de Löffler)
 - Oesophagite à éosinophiles
 - Gastro-entérite à éosinophiles
 - Cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells)
 - Fasciite à éosinophiles (syndrome de Schulman)

Hyperéosinophilie 2^{aire} : cancers

- **Cancers** :
 - Solides : adénocarcinome, ...
 - Hémopathies : leucémies, lymphomes, Hodgkin
 - Histiocytose

Hyperéosinophilie 2^{aire} : divers

- Insuffisance surrénalienne, hypoadrénalisme
- Embols cholestérol
- Irradiation
- Mastocytose

Hyperéosinophilie et asthme

HE et asthme « non atopique »

3 causes à évoquer:

- **Syndrome de Widal:**
 - Polypose nasale
 - Intolérance AAS et AINS
- **Churg et Strauss:**
 - Asthme tardif et sévère
 - ANCA + (pANCA) type MPO
- **Aspergillose bronchopulmonaire allergique:**
 - Moules bronchiques
 - IgE sériques élevées
 - Imagerie

Hyperéosinophilie primitive

Syndrome hyperéosinophilique

Hyperéosinophilie essentielle : SHE

- Définition :

- $> 1500 / \text{mm}^3$ pendant > 6 mois + atteinte d'organe, sans cause identifiable (critères de Chusid)
- $> 1500 / \text{mm}^3$ à 2 reprises à 1 mois d'intervalle OU éosinophilie tissulaire sur biopsie ET atteinte spécifique d'organe liée aux éosinophiles

Syndrome hyperéosinophilique : SHE

Entités

- **Clonaux = leucémies chroniques :**
 - **Forme myéloïde / Myéloprolifératif**
 - transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR4 (del 4q12)
 - > Tryptase, > Vit.B12, splénomégalie, anémie, thrombocytopénie, éosinophiles dysplasiques, myélofibrose, mastocytes « spindle-shaped »
 - Atteinte d'organes, hommes >> femmes
 - Tt : Imatinib
 - **Forme lymphoïde / Lymphoprolifératif**
 - Lymphoprolifération T périphérique indolente
 - → IL5
 - > TARC, > IgE, atteinte cutanée, histoire d'atopie
 - Familial AD chromosome 5q31
- **SHE réactionnels** = cfr syndrome de Gleich (angio-œdème)
- **SHE idiopathique** = ?

Hyperéosinophilie : démarche diagnostique

- Anamnèse :
 - Contexte atopique : wheezing, asthme, rhinite, eczéma
 - Voyages
 - Chiens
 - Cancer
 - Médicaments

Hyperéosinophilie : démarche diagnostique

- Lésion tissulaire ? :
 - Cellulite = Well's syndrome
 - Fasciite = Shulman syndrome
 - Pneumonie = Löffler syndrome
 - Neuropathie, vascularite, asthme = Churg-Strauss syndrome
 - Tube digestif = IBD
 - ...

Hyperéosinophilie : bilan

ORIENTE PAR L'ANAMNESE

- 1^{ère} intention :
 - Sang complet
 - Vit.B12, IgE, Tryptase
 - Sérologies (HIV, parasites, ...)
 - Urines
 - Selles

Hyperéosinophilie : bilan

ORIENTE PAR L'ANAMNESE

- 2^{ème} intention :
 - Bilan organes (cœur, poumons, TD, ...)
 - Biopsie de tissu
 - Recherche d'auto-immunité (FAN, ANCA, ASCA, ...)
 - PMO + génétique

Hyperéosinophilie : bilan

En première intention	Après traitement antiparasitaire d'épreuve	À réaliser en centre spécialisé
NFS avec frottis sanguin	Sérologie HTLV-1	Myélogramme avec caryotype
Ionogramme sanguin, fonction rénale, CRP	Facteurs antinucléaires	Immunophénotypage lymphocytaire
Bilan hépatique	ANCA	Recherche du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α
Électrophorèse des protéines	Dosage pondéral des Ig sériques	
Sérologie VIH, VHB, VHC	Dosage des IgE totales sériques	
Examen parasitologique des selles 3 jours de suite	Dosage de la vitamine B $_{12}$ sérique	
Sérologie toxocarose	Tryptase sérique	
Sérologies parasitaires orientées par la clinique		
Radiographie de thorax	Scanner thoraco-abdomino-pelvien	
Échographie abdominale		
Échographie cardiaque		
Biopsie d'organe selon la symptomatologie (digestive; cutanée)		

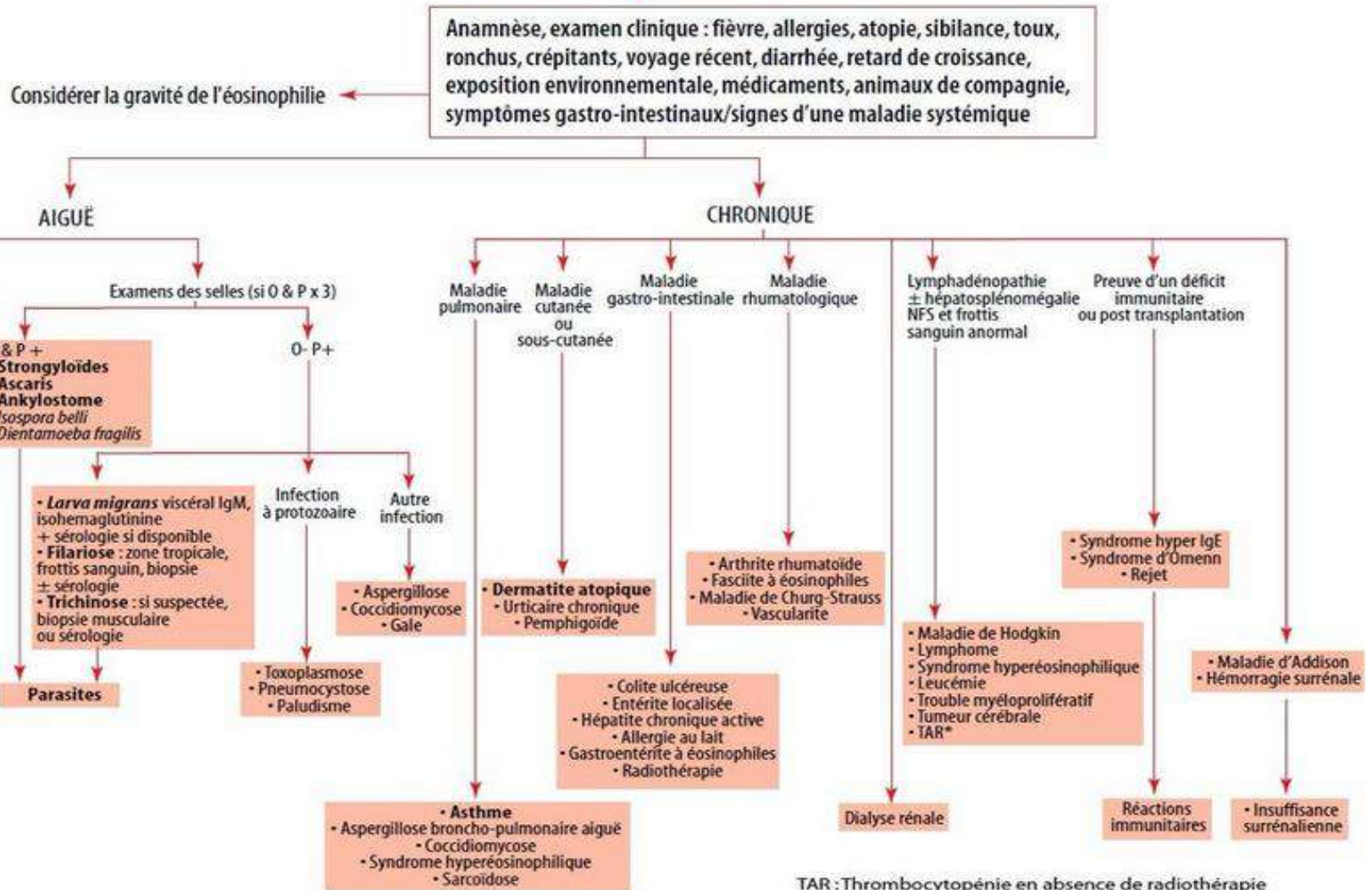
NFS: numération-formule sanguine; HTLV-1: *Human T-cell lymphoma virus*; CRP: C reactive protein; ANCA: anticorps anticytoplasme des polymucléaires neutrophile; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; Ig: immunoglobuline.

Hyperéosinophilie : orientation diagnostique

1. Refaire une formule sanguine complète	L'éosinophilie est-elle confirmée et quel est le taux d'éosinophiles absolu (G/l)?
2. Rechercher s'il existe des valeurs antérieures de formules sanguines complètes	
3. Compléter l'anamnèse a) Anamnèse par système b) Médicaments et toxiques <ul style="list-style-type: none"> • Traitements prescrits • Médicaments obtenus sans prescription • Suppléments/médecines parallèles • Stupéfiants c) Allergies d) Voyages e) Régimes particuliers f) Entourage	Symptômes généraux (fièvre, sudations, perte pondérale), signes respiratoires, digestifs, cutanés Identifier ceux potentiellement responsables d'une éosinophilie Insister sur les médicaments pris de manière régulière (AINS, inhibiteur de la pompe à protons et autres) En particulier vitamines, préparation à base d'oligoéléments, phytothérapies, tisanes... Rhino-conjonctivite, asthme, eczéma, syndrome de Widal, antécédents de réactions médicamenteuses Voyages récents ou anciens, en recherchant l'exposition à des risques parasitaires: contact avec eaux douces stagnantes, séjour en forêt tropicale, aliments contaminés... Consommation de viande ou de poisson cru ou mal cuit, consommation de cresson sauvage Exposition à des animaux
4. Examen physique	Bien examiner peau, muqueuses et tissus mous, rechercher des adénopathies et ausculter
5. Examens paracliniques de base a) Exclure une dysfonction d'organes b) Rechercher un syndrome inflammatoire c) Recherche de parasites d) Radiographie du thorax	Tests hépatiques complets, créatinine plasmatique, sédiment urinaire, troponine Vitesse de sédimentation et/ou protéine C réactive (CRP) Sérologie helminthes Europe, y compris Strongyloïdes (+ tropiques si voyage ou en provenance d'une zone endémique) En cas de symptômes respiratoires
6. Examens complémentaires	Selon anamnèses/signes d'appel à l'examen clinique et/ou selon résultats du bilan de base <ul style="list-style-type: none"> • Recherche de parasites dans selles, urines, lavage bronchoalvéolaire (BAL), expectorations... • Biopsie tissulaire • CT ou IRM • Ponction-biopsie de moelle • Autres: anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), tryptase, FIPI-LI-PDGF-RA

Hyperéosinophilie : orientation diagnostique

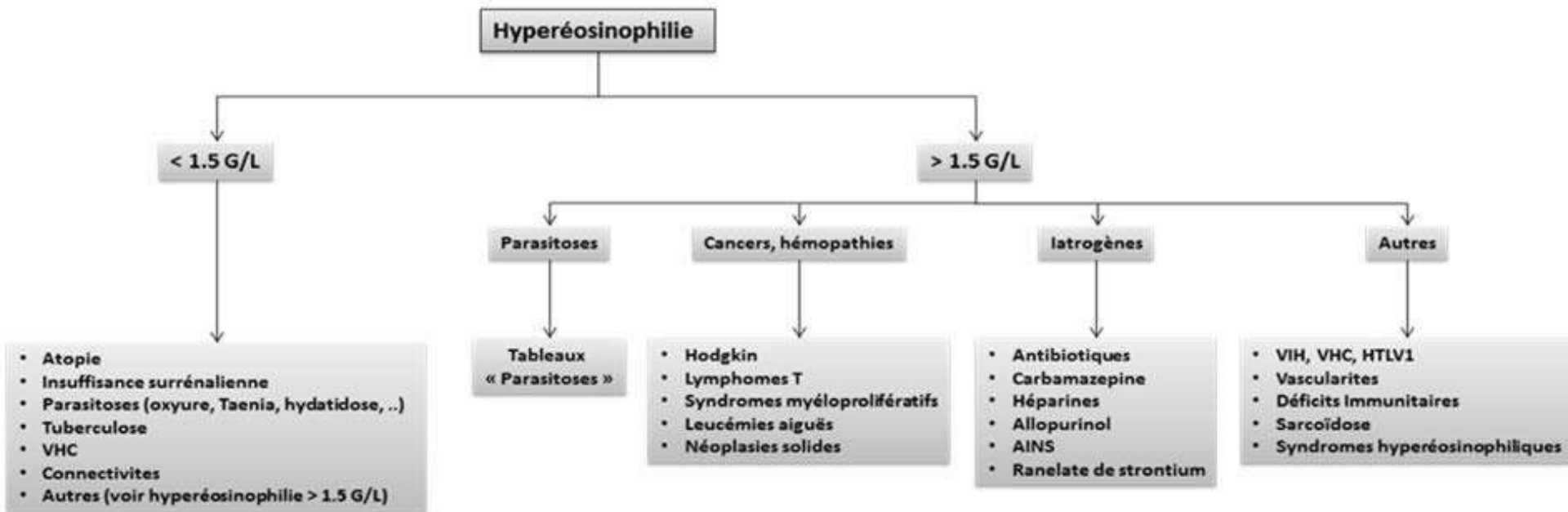
Éosinophilie



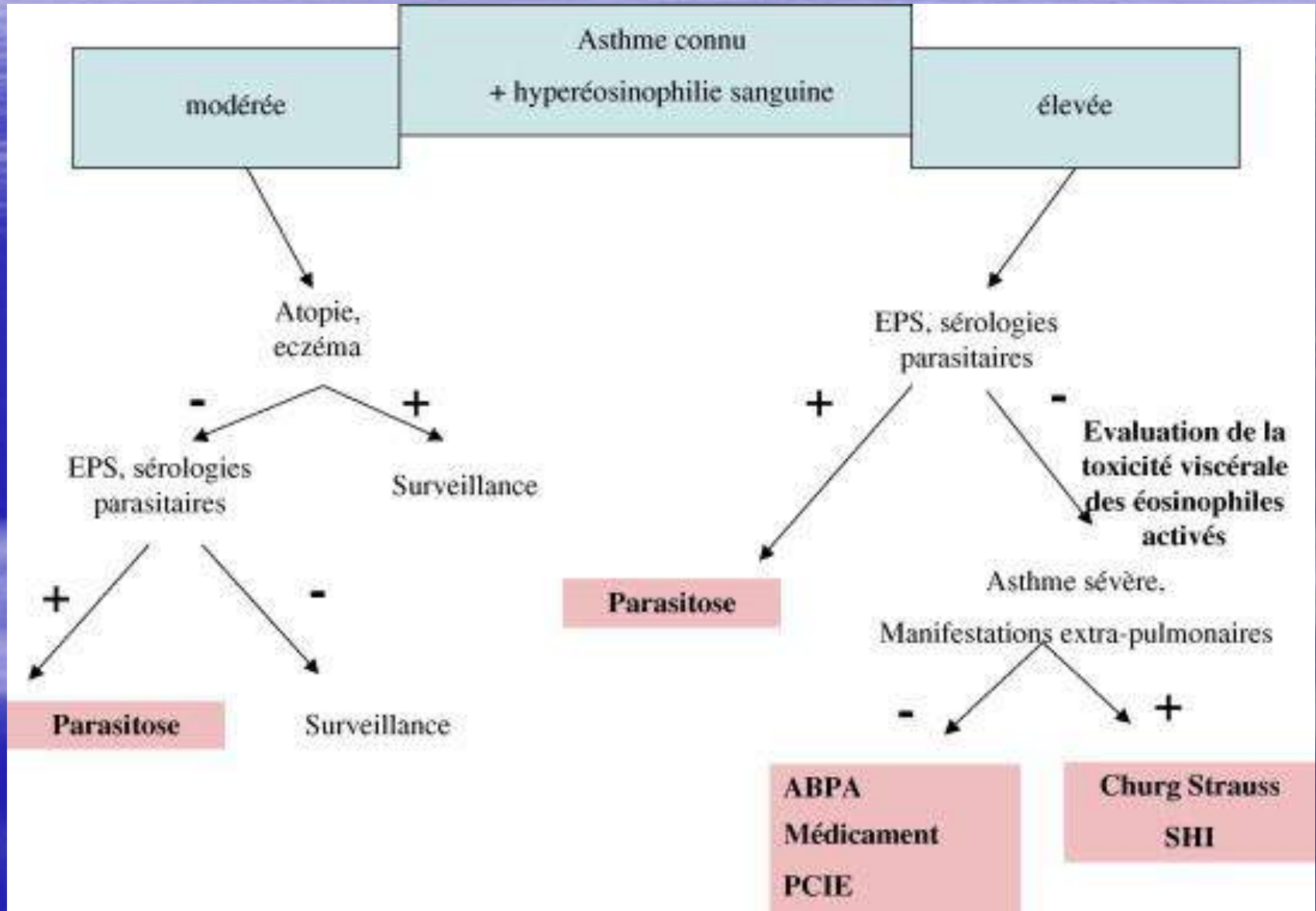
Hyperéosinophilie : orientation ↔ sévérité

Degrés d'éosinophilie sanguine	Causes principales	Causes rares
Léger (éosinophiles 0,6-1,5 G/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinite allergique • Asthme • Dermatite atopique • Hypersensibilité médicamenteuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies inflammatoires systémiques • Néoplasies • Pneumopathies professionnelles • Helminthes
Modéré (éosinophiles 1,5-5 G/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme • Hypersensibilité médicamenteuse • Helminthes • Syndrome pulmonaire éosinophilique 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies inflammatoires systémiques • Syndrome hyperéosinophilique idiopathique • Néoplasies
Sévère (éosinophiles > 5 G/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome hyperéosinophilique idiopathique • Helminthes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité médicamenteuse • Néoplasies

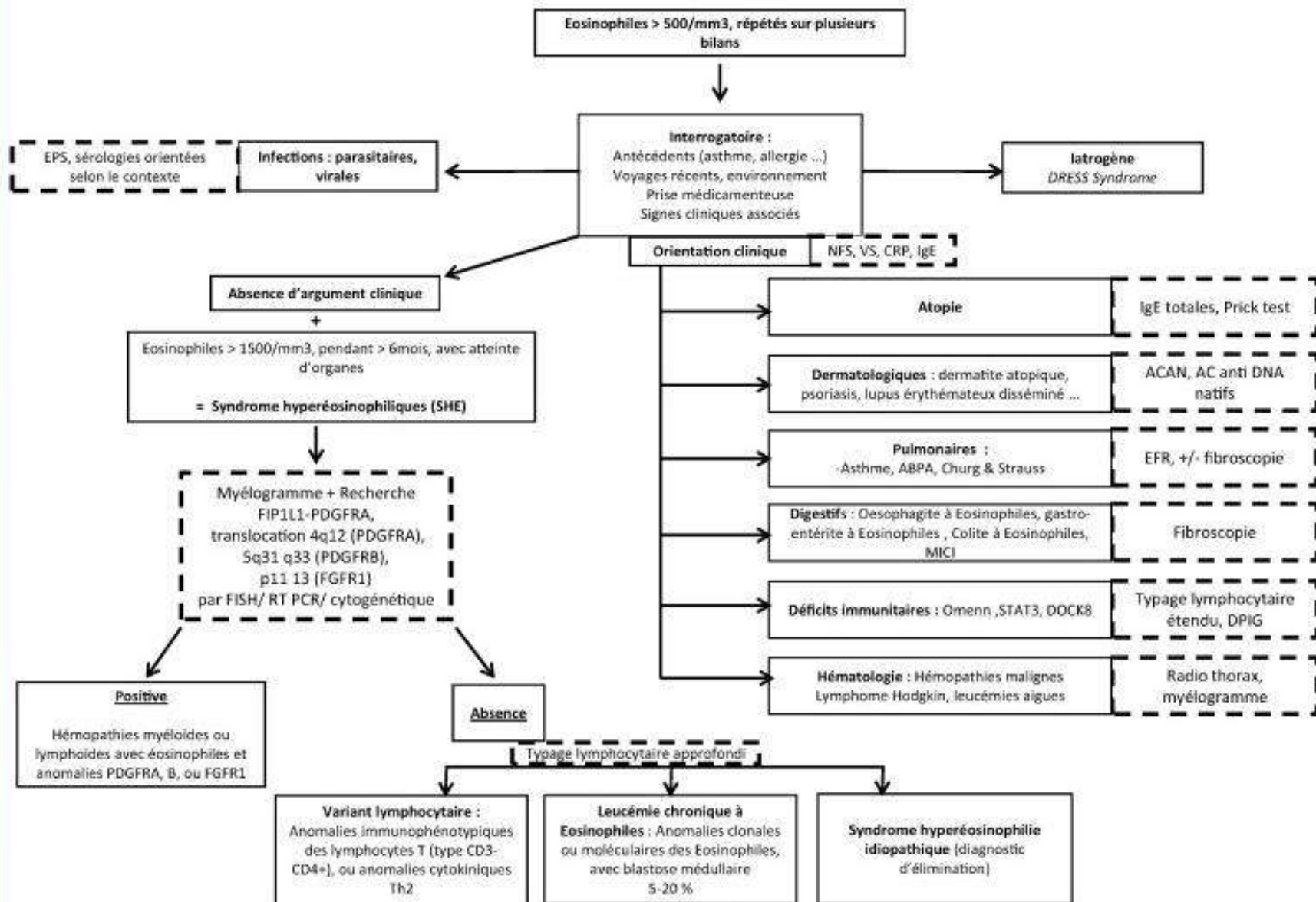
Hyperéosinophilie : orientation ↔ sévérité



Hyperéosinophilie : orientation diagnostique



Hyperéosinophilie : bilan



Hyperéosinophilie : orientation

**Eosinophilie > 1500 éléments/mm³
depuis au moins 6 mois**

Manifestations pulmonaires

- Pneumonie chronique à éosinophiles de Carrington
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique
- Pneumopathies médicamenteuses
- Syndrome hyperéosinophilique
- Angéite de Churg et Strauss

Syndrome hyperéosinophilique

Syndrome digestif

- Gastro-entérite à éosinophiles
- Rectocolite hémorragique
- Hépatite chronique active
- Pancréatites
- Maladie de Crohn ou de Whipple

**Pas de cause
décelable**

Arthralgies

- Polyarthrite rhumatoïde
- Sarcoïdose

Maladies systémiques

- angéite d'hypersensibilité
- Périartérite noueuse
- Angéite de Churg et Strauss
- Syndrome de Shulman

Myalgies

Dermatomyosite

Affection maligne

- Cancer digestif, respiratoire, utérin avec métastases (foie, os)
- Histiocytose maligne
- Maladie de Hodgkin, Vaquez

Manifestations cutanées

- Pemphigus, dermatite herpétiforme
- Prurit chronique

Causes rares d'hyperéosinophilie

orientation selon le contexte clinique

Hyperéosinophilie : pièges

- Diminution de l'hyperéosinophilie si :
 - Corticoïdes
 - Infection bactérienne

Hyperéosinophilie : traitement

- Si légère / modérée : 0
- Si 2^{aire} : Traitement de la cause
- Si SHE ou conséquence délétère :
 - Atteinte d'organe : Prednisolone 1 mg/kg/j 5 jours
 - Corticoïdes : inhibe → IL-3, IL-5, GM-CSF
 - Anti-IL-5 : Mepolizumab, Benralizumab
- Si SHE clonal (mutation FIP1L1-PDGFRα) :
 - Imatinib (inhibiteur tyrosine-kinase)

Hyperéosinophilie : conclusions

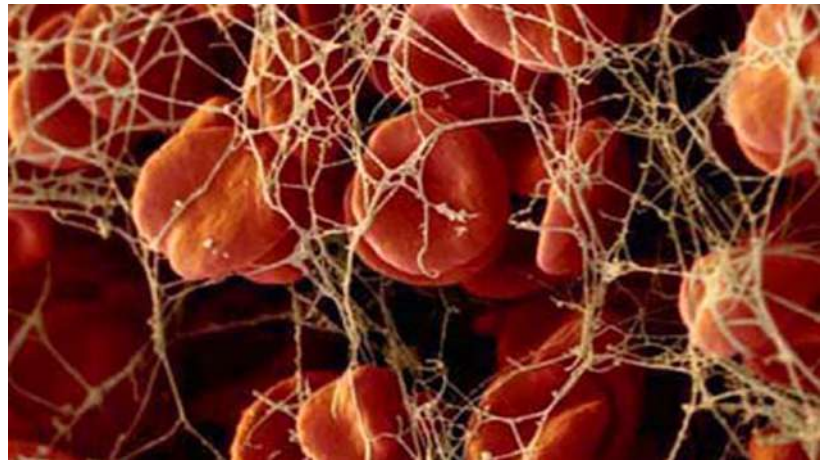
Hyperéosinophilie : quand investiguer ?

- Si hyperéosinophilie modérée persistante ($> 1500/\text{mm}^3$)
- Si hyperéosinophilie sévère ($> 5000/\text{mm}^3$)
- Si atteinte d'organe

Hyperéosinophilie : conclusions

- Importance de l'anamnèse
- En première intention, penser à une cause 2^{aire} :
 - Parasitose autochtone ou tropicale
 - Allergie
 - Médicaments
- En cas de suspicion de parasitose, envisager un traitement d'épreuve (mebendazole / albendazole / ivermectine)
- En cas d'hyperéosinophilie sévère persistante, sans cause mise en évidence, référer pour bilan complémentaire





Quand s'inquiéter devant un bilan de coagulation perturbé?

Prof Dr A Van Damme
Hématologie Pédiatrique
27 avril 2019
GBPF



**INSTITUT
ROI ALBERT II**

CANCÉROLOGIE ET HÉMATOLOGIE
Cliniques universitaires **SAINT-LUC** | **UCL** Bruxelles

Défi diagnostique

- Hémostase = processus complexe





Défi diagnostique

- Hémostase = processus complexe
- Connaissance détaillée
- Grande variation de diagnostics possibles
- Réponse hémorragique excessive à un défi hémostatique modéré
- Symptômes aspécifiques: hématomes, épistaxis
- Symptômes discrets avec conséquences importantes lors d'une procédure chirurgicale



Cas clinique

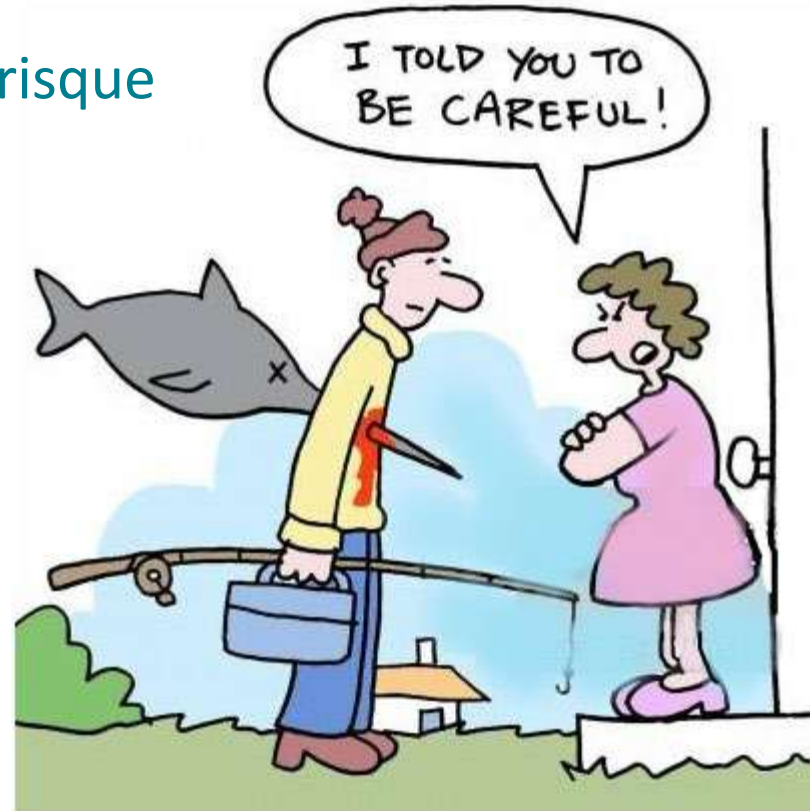
- Garçon de 15 ans - Arthroscopie électorive du genou
- **Consultation pré-opérative en anesthésie:**
 - Présence de nombreux hématomes depuis l'enfance
 - Hémorragie lors de soins dentaires
 - Mère: ménorragies, sœur: épistaxis
 - Rapport de cette consultation ne décrit rien
- **Bilan pré-opératoire:** plaquettes 143.000/ μ l, PT 88%, INR 1.1
- AINS et Clexane post-opératoire
- Hémarthrose post-opératoire: ponction -> reprise chirurgicale J+10
- Bilan d'hémostase:
 - J+9: TCA 68%
 - J+10 TCA 70%
 - J+11 TCA 70%, FVIII 16%

Hémophilie A mineure
Factane

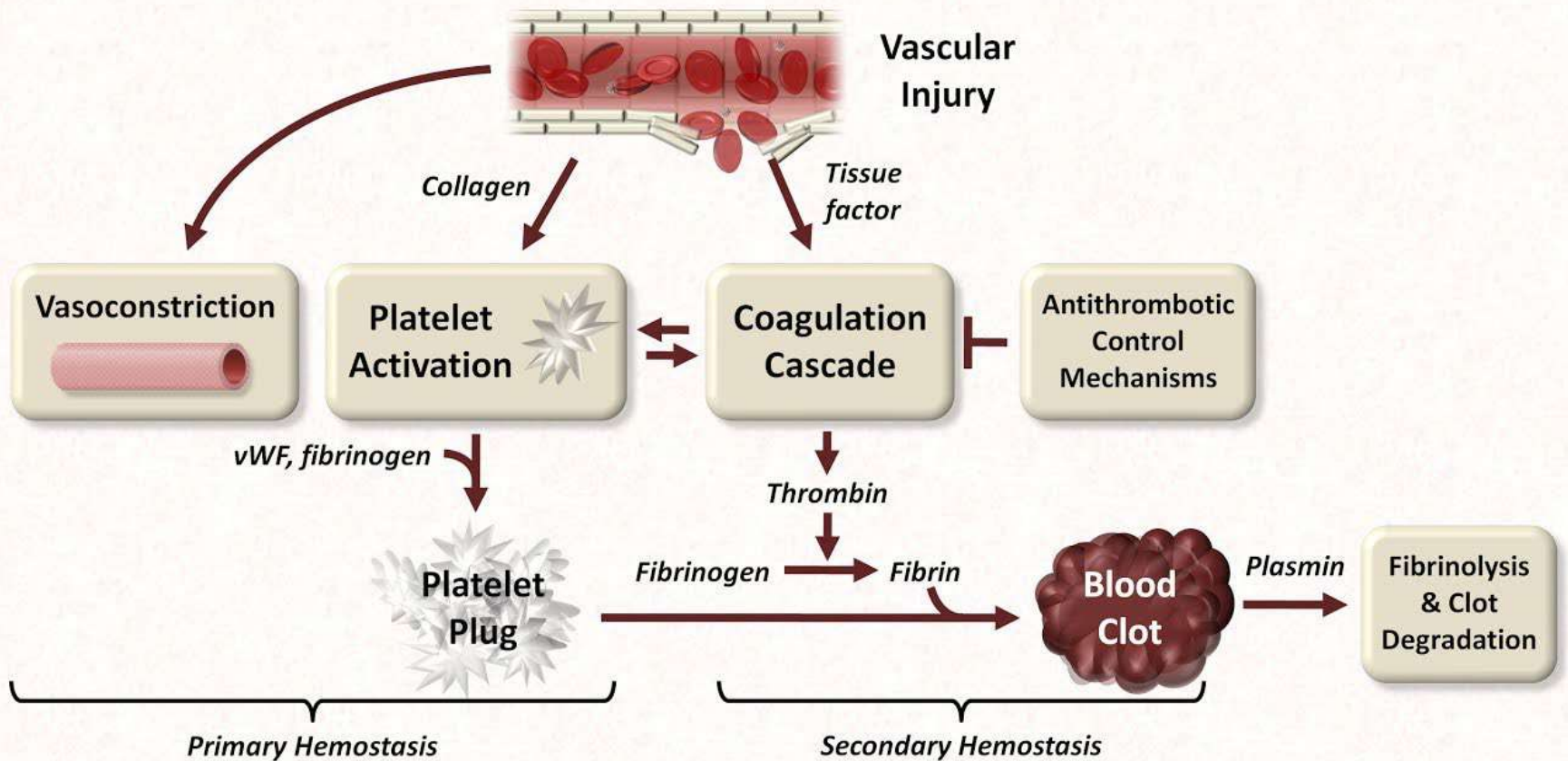


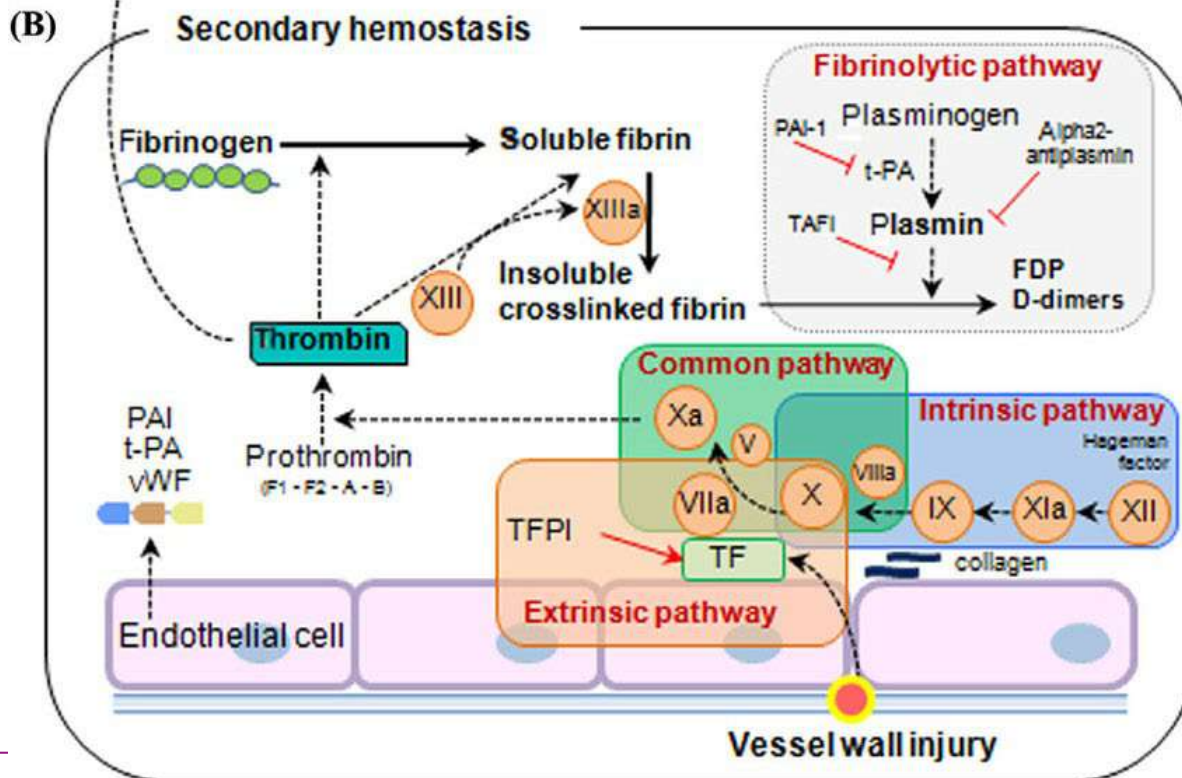
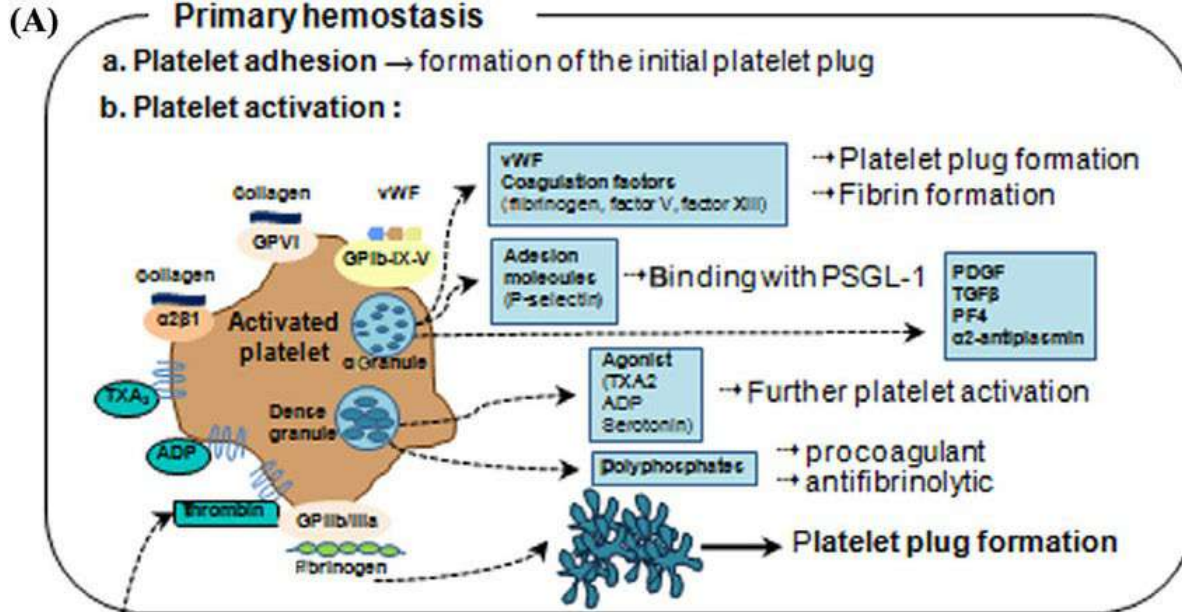
Quand s'inquiéter devant un bilan de coagulation perturbé?

- Importance de l'anamnèse hémorragique
- Indication du bilan
 - Bilan pré-opératoire: estimation du risque
 - Bilan pour diathèse hémorragique
- Quel bilan
- Quand s'inquiéter?



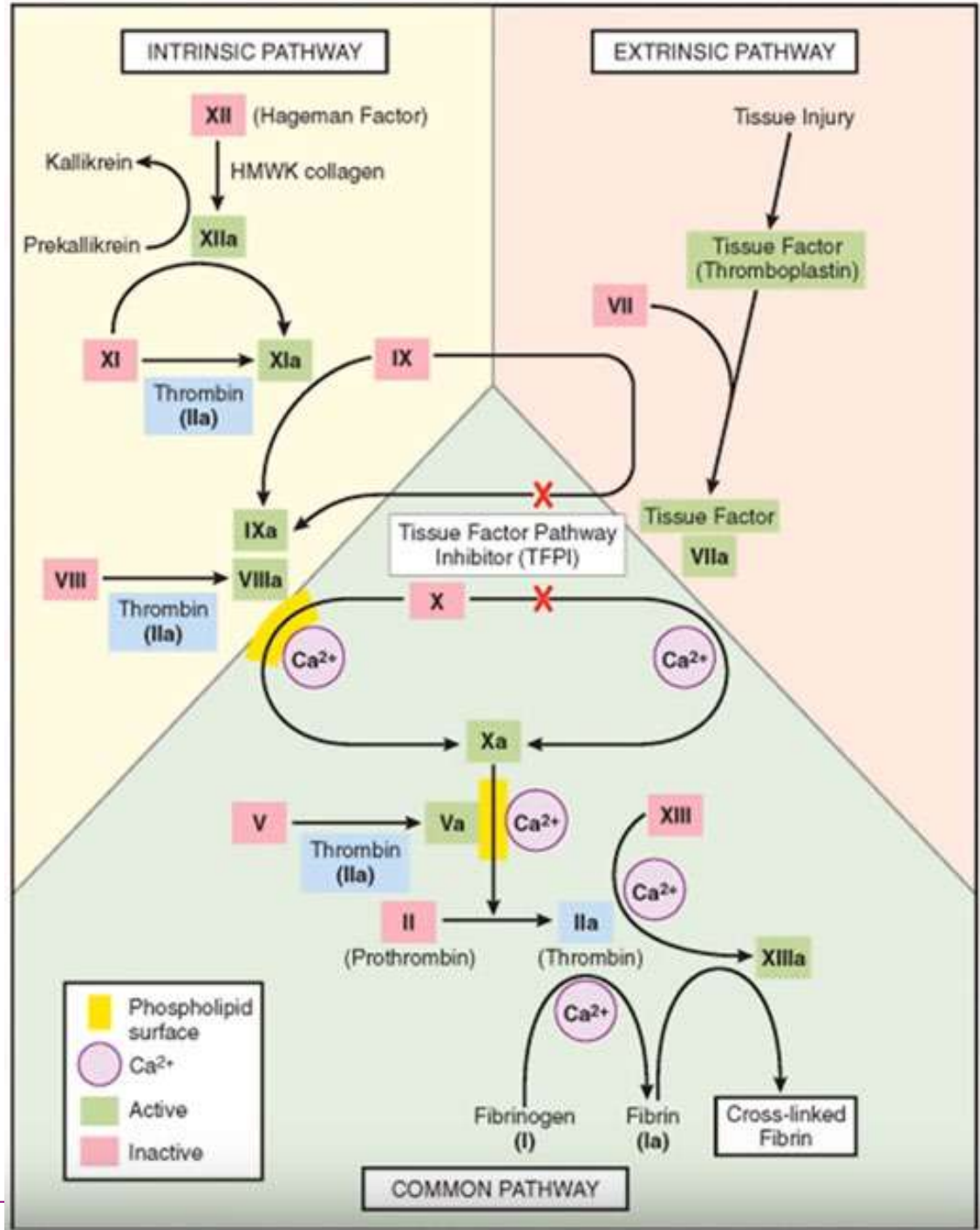
Major Components of Hemostasis





Repetto et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. (2017) 1–22





BRIEF REVIEW

Preoperative Hemostatic Evaluation: Which Tests, if Any?

By Samuel I. Rapaport

Blood, Vol. 61, No. 2 (February), 1983

Pour qui? (en 1983)

- Antécédents personnels et familiaux: chirurgies et saignements
- Pallier 1: ATCD -, chirurgie mineure: pas de dépistage
- Pallier 2: ATCD -, y inclus chirurgie sans incident; chirurgie majeure: TCA + plaquettes
- Pallier 3: ATCD suspects ou chirurgie qui impacte l'hémostase: dépistage
- Pallier 4: dépistage anormal



Les antécédents hémorragiques

Questionnaire hémorragique pédiatrique (Pediatric Bleeding Questionnaire PBQ)

Epistaxis		Oral cavity		Surgery		Muscle hematoma	
0	No or trivial (less than 5)	0	No	-1	No bleeding in at least 2 surgeries	0	Never
1	> 5 or more than 10'	1	Reported at least one	0	Not done or no bleeding in 1 surgery	1	Post-trauma no therapy
2	CONSULTATION ONLY	2	CONSULTATION ONLY	1	Reported in <25% of all surgeries	2	Spontaneous no therapy
3	Packing or Cauterization or Antifibrinolytics	3	Surgical hemostasis or Antifibrinolytics	2	Reported in >25% of all surgeries, no intervention	3	Spontaneous or traumatic requiring Desmopressin or Replacement therapy
4	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin	4	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin	3	Surgical hemostasis or Antifibrinolytics	4	Spontaneous or traumatic requiring Surgical intervention or Blood transf
				4	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin		

Cutaneous		GI bleeding		Menorrhagia		Hemarthrosis	
0	No or trivial (<1 cm)	0	No	0	No	0	Never
1	>1 cm and no trauma	1	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	1	CONSULTATION ONLY	1	Post-trauma no therapy
2	CONSULTATION ONLY	2	Spontaneous	2	Antifibrinolytics or pill use	2	Spontaneous no therapy
		3	Surgical hemostasis or Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin or Antifibrinolytics	3	Curettage or Iron therapy	3	Spontaneous or traumatic requiring desmopressin or Replacement therapy
				4	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin or Hysterectomy	4	Spontaneous or traumatic requiring surgical intervention or blood transfusion

pos ≥ 2

Bleeding from minor wounds		Tooth extraction		Post-partum hemorrhage		CNS bleeding	
0	No or trivial (less than 5)	-1	No bleeding in at least 2 extractions	-1	No bleeding in at least 2 deliveries	0	Never
1	> 5 or more than 5'	0	Not done or no bleeding in 1 extraction	0	No deliveries or no bleeding in 1 delivery	1	-
2	CONSULTATION ONLY	1	Reported in <25% of all procedures	1	CONSULTATION ONLY	2	-
3	Surgical hemostasis	2	Reported in >25% of all procedures, no intervention	2	Curettage or Iron therapy or Antifibrinolytics	3	Subdural, any intervention
4	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin	3	Resuturing or Packing	3	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin	4	Intracerebral, any intervention
		4	Blood transfusion or Replacement therapy or Desmopressin	4	Hysterectomy		

Total assigned score:

Bowman *et al.* J Thromb Haemost 2009; 7: 1418–21

Indication préopératoire

Recommandations de la SFAR (Société française d'anesthésie et de réanimation): Molliex *et al.* Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) 752–763

- Anamnèse personnalisée: grade 1+
- Questionnaire: grade 2+
- Pas de bilan d'hémostase si anamnèse négative: grade 1-
- Bilan si hépatopathie, malabsorption/malnutrition, maladie hématologique, trouble de l'hémostase ou si bilan de départ nécessaire
- Anamnèse diathèse hémorragique: avis spécialisé même si TCA – PT/INR normal: grade 1+
- Enfant qui n'a pas acquis la marche: plaquettes – TCA (- PT/INR): grade 2+



Indication préopératoire

Evaluation de l'adhérence aux recommandations 2013-2015 pour amygdalectomie/adénoïdectomie: Beloeil et al. British Journal of Anaesthesia 119(6) (2017): 1186-93

- Toujours 49% d'amygdalectomie, 39% d'adénoïdectomie
- Diminution de demandes d'analyse de 1.8 – 4.2% depuis les recommandations
- Coût inutile 2.653.000 € sur 3 ans en France
- Reprise opératoire J0 RR 0.5 pour patients testés
- Ré-hospitalisation dans les 7 jours: RR 0



Les antécédents hémorragiques

- Âge:
 - Déficit héréditaire sévère: hémorragie mucocutanée significative, ombilicale, intracrânienne,...
 - Déficit modéré ou léger: exposition aux déficits hémostatiques?
- Sexe: déficits liés à l'X
- Scores:
 - Valeur prédictive négative élevée (von Willebrand)
 - Score élevé et von Willebrand normal: rechercher anomalie alternative
 - Âge!!
 - Validation nécessaire

'tableau hémorragique'
'histoire hémorragique significative'
Objectiver
Standardiser



Choix du bilan

- Type de saignement

Hémostase primaire	Coagulation
Hématomes	Hémarthrose
Épistaxis	Hématome musculaire
Ménorragie	
Saignement des muqueuses	

- Bilan initial (dépistage):
 - **Hémogramme (plaquettes)**
 - **PT/INR**
 - **TCA**
 - **VWF + cofacteur ristocétine**
 - **PFA-100**



Bilan de dépistage

- Hémogramme:
 - Thrombocytopénie?
 - Autres cytopénies?
 - Spécificités des plaquettes (microscopie?)
- PT/INR : voie extrinsèque + commune
 - FVII
 - FX, FV, FII, fibrinogène
- TCA : voie intrinsèque + commune
 - FVIII, FIX, FXI, FXII
- VWF + cofacteur ristocétine
- PFA-100



Hémogramme, TCA, PT/INR

Plaquettes, TCA, PT/INR nl



Anomalie suspecte

- Von Willebrand
- Thrombopathie
- - Déficit facteur léger
- FXIII
- Dysfibrinogénémie
- Hyperfibrinolyse

→ Cause non-hémostatique

Plaquettes < 100.000/μl



→ Aiguë / chronique

- Avec coagulopathie
- Avec cytopénies
- Avec dysmorphie
- Avec déficit immunitaire

TCA et/ou PT/INR anormal



Mélange plasmatique

Pas de correction

- - Anticoagulant lupique
- Autre inhibiteur

→ Correction: analyse facteurs

PT/INR + TCA anl.

FX/ FV/ FII
a/hypo/dys FG
Déficit combiné
Vit K
Probl hépatique

TCA anl, PT/INR nl.

FXII
FXI
FIX
FVIII
VWD sévère

TCA nl, PT/INR anl.

FVII
Vit K



Remarques

- Résultat anormal: à confirmer
- Résultats à interpréter selon l'âge
- TCA normal n'exclut pas de déficit léger (sensitivité)
- Déficit FXII: pas de diathèse hémorragique (TCA allongé)
- Déficit FXIII: pas détecté par TCA – PT/INR
- Mélange plasmatique: plasma patient 1:1 plasma normal
 - Correction TCA/PT: déficit facteur
 - Non correction TCA/PT: présence d'inhibiteur (anticoagulant circulant)

Anticoagulant lupique ou autre: pas de diathèse hémorragique ou thrombose – transitoire: à contrôler



Quand s'inquiéter?

- Antécédents suspects
- Résultat anormal
 - Adapté à l'âge
 - Confirmé?
- Interprétation experte
 - Connaissance des tests et des pièges
- S'inquiéter si pas de saignement actif
≠ paniquer
≠ inquiéter le patient et ses parents

Avis spécialisé

- Diagnostic affiné
- Prophylaxie et recommandations per-opératoires



Take home message

- Pas de bilan à tout le monde
 - Anamnèse: pierre angulaire de l'évaluation pré-opératoire

'tableau hémorragique'
'histoire hémorragique significative'
Objectiver
Standardiser

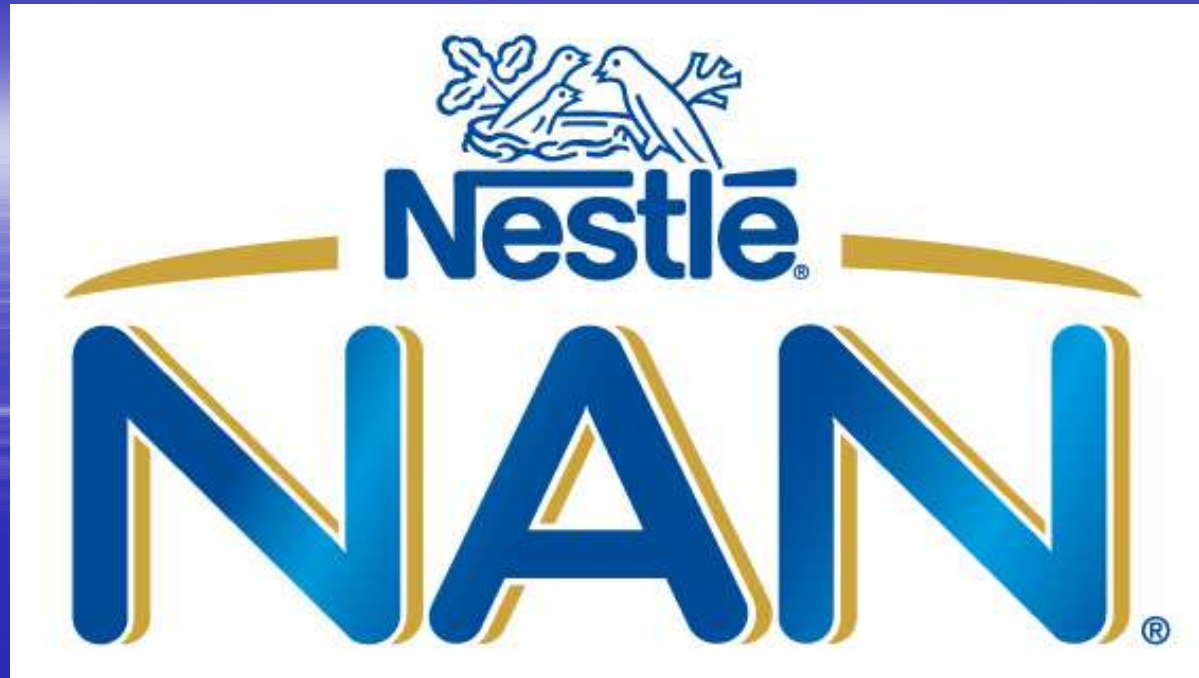
- Type d'intervention
- Choix du bilan EN PARALLELE de l'anamnèse
- S'inquiéter en fonction des résultats ET du tableau hémorragique
- Si bilan est effectué: suffisamment à l'avance
- Avis spécialisé





Questions?







Hémophilies: quoi de neuf Docteur?

Phu Quoc LÊ
GBPF, Liège, 27-04-2019

Introduction

- Troubles hémorragiques héréditaires à transmission récessive liés à l'X
 - Hémophilie A: déficit en facteur VIII – 85%
 - Hémophilie B: déficit en facteur IX – 15%
 - Jusqu'à 30% de mutation de novo
- Pas de différence ethnique
- Incidence
 - Hémophilie A: 1/5 000 naissances masculines vivantes
 - Hémophilie B: 1/30 000 naissances masculines vivantes
- Clinique
 - Expression clinique identique dans les 2 formes
 - Dépend de la sévérité du déficit

Introduction

- Sévérité

Taux de FVIII ou FIX	Type d'hémophilie	Syndrome hémorragique
< 1 %	Sévère (60%)	<ul style="list-style-type: none">- Accidents hémorragiques « spontanés » dès la petite enfance- Hémarthroses-hématomes musculaires
1 % et ≥ 5 %	Modérée (25%)	<ul style="list-style-type: none">- Accidents hémorragiques spontanés rares- Accidents hémorragiques post-traumatiques et post-chirurgicaux aussi graves que pour l'hémophilie sévère
> 5 et < 40 %	Mineure (15%)	<ul style="list-style-type: none">- Absence d'hémorragies spontanées- Risque hémorragique post-traumatique et post-chirurgical si le diagnostic est méconnu

Clinique et complications

- Les saignements spontanés/traumatiques
- La douleur
- Les complications musculo-squelettiques
- Les injections régulières du facteur manquant en IV
- L'accès veineux
- Les infections
- Les inhibiteurs

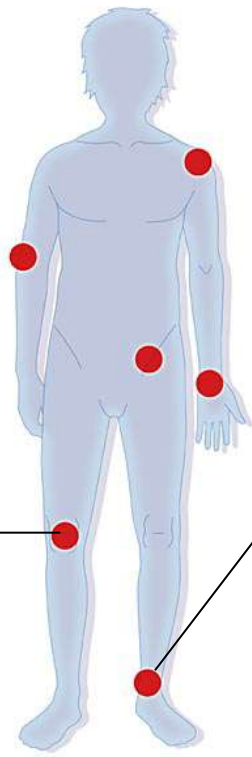
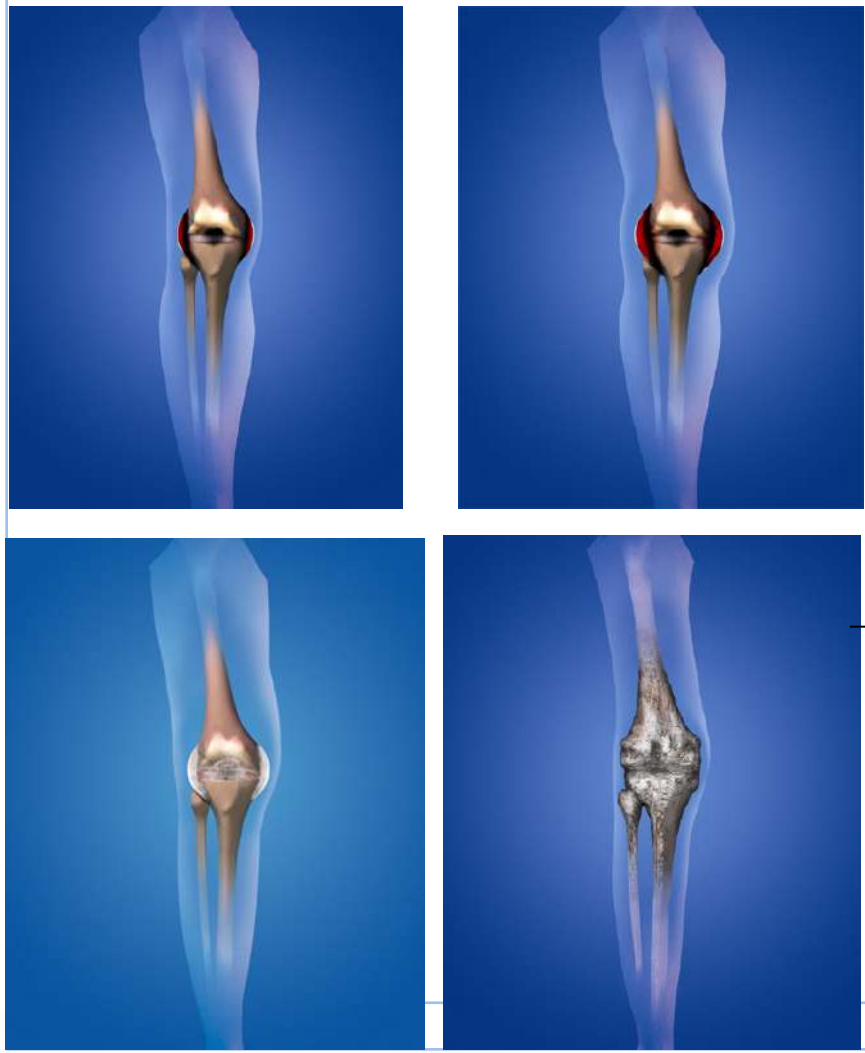
Saignements

- Non graves
 - Muqueux
 - Sous-cutanés } 5-10%
- Graves
 - Musculaires (10-15%)
 - Articulaires (70-80%)
- Menaçant la vie
 - SNC (<5%)
 - Système gastro-intestinal
 - ...

Conséquences

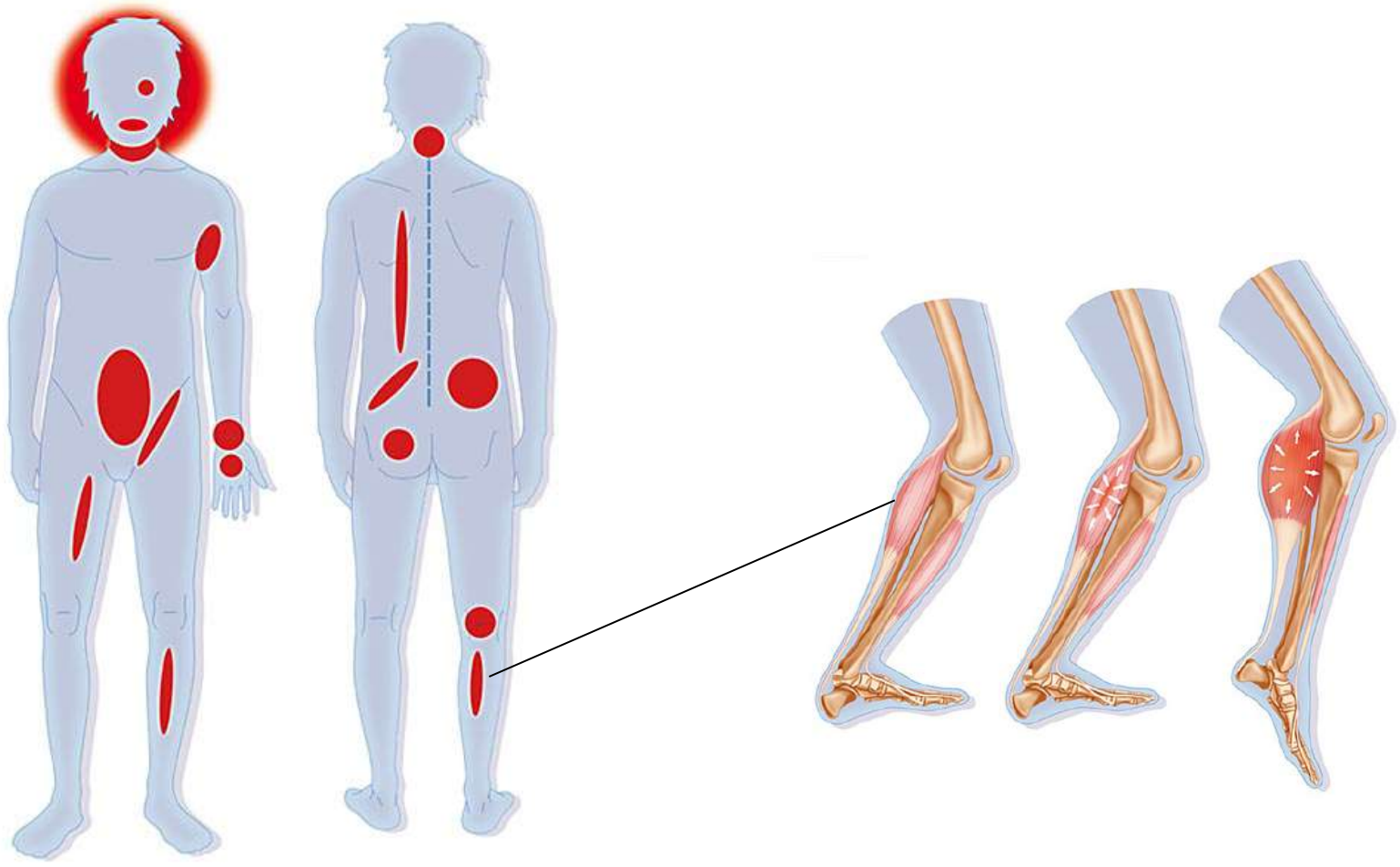
- Saignements superficiels
 - Angoisses, problèmes sociaux
- Saignement profonds
 - Musculaire
 - Compressions nerveuses, vasculaires
 - Articulaires
 - Douleur
 - Impotence fonctionnelle
 - Arthropathie hémophilique
 - Organes internes
 - Anémie grave, choc
 - Hémorragies intracérébrales
 - Décès

Hémarthroses



An ankle joint:
swollen and painful from a
joint bleed

Hématomes



Douleur

- Omniprésente
- Aiguë
 - Saignement actif
 - Signe annonciateur
- Chronique
 - Lésion articulaire permanente

Atteintes musculo-squelettiques

- Arthropathie hémophilique
- Contractures
- Pseudo-tumeurs
- Fractures

Atteintes musculo-squelettiques

- Arthropathie hémophilique
 - Hémarthroses répétées
 - Hypertrophie synoviale
 - Lésions irréversibles du cartilage
 - Perte fonctionnelle
 - Atrophie musculaire
 - Douleur

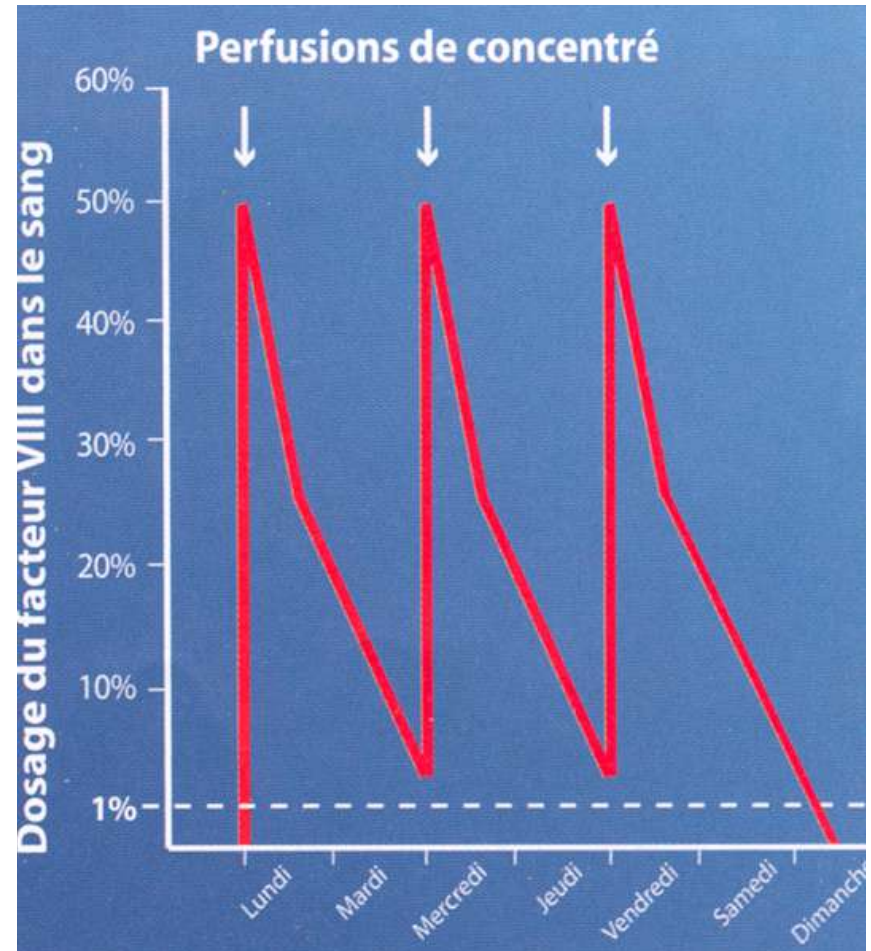
Traitement

- Corriger le déficit en facteur
- Traiter et prévenir les hémorragies provoquées ou spontanées

Traitement

Principe de base

- Transformer l'hémophile sévère vers le stade de l'hémophile modéré en gardant le facteur VIII > 1%



Prophylaxie

European PedNet group - London 2002

- Prophylaxie primaire A
 - Traitement continu et régulier commencé après le premier saignement articulaire et avant l'âge de 2 ans
- Prophylaxis primaire B
 - Traitement continu et régulier commencé avant l'âge de 2 ans sans saignement antérieur
- Prophylaxis secondaire A
 - Traitement régulier (à long terme) continu commencé après au moins deux saignements articulaires ou à un âge supérieur à 2 ans
- Prophylaxis secondaire B
 - Traitement régulier (à court terme) intermittent en raison de saignements fréquents

Issues thérapeutiques

Objectifs

Prévenir les saignements mettant la vie en danger

Prévenir l'arthropathie invalidante

Prévenir les articulations cibles en limitant le nombre de saignements articulaires par an dans n'importe quelle articulation

Maintenir le score orthopédique/radiologique en dessous d'une cible spécifique à l'âge

Faire les activités normales de la vie quotidienne (travail, école, par exemple) avec certaines limitations

Faire les exercices physiques légers certains jours

Permettre des activités de la vie pratiquement normales et un développement psychosocial sans surprotection

Permettre une vie complètement normale avec la thérapie de remplacement illimitée

Régime

Rare sur demande

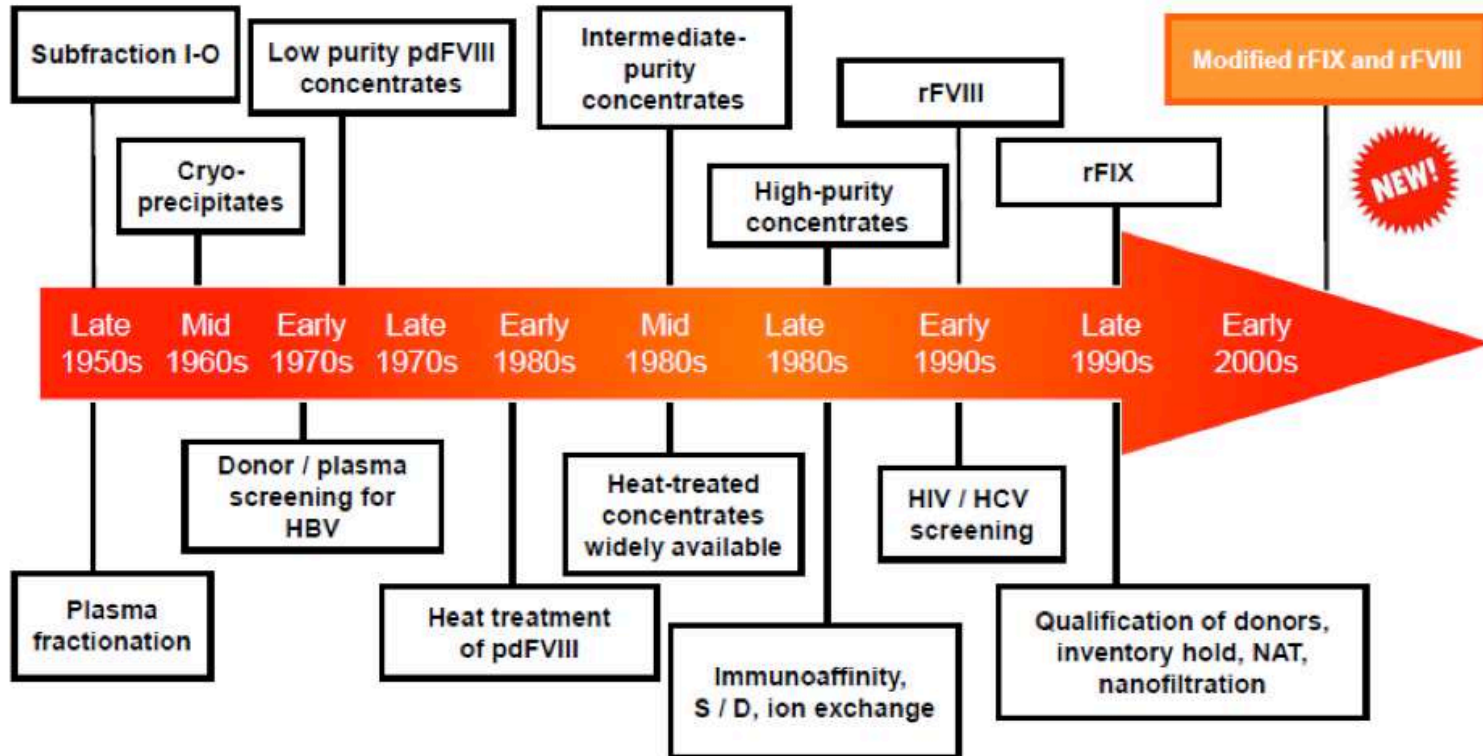
Fréquent sur demande

Prophylaxie secondaire irrégulière

Prophylaxie secondaire

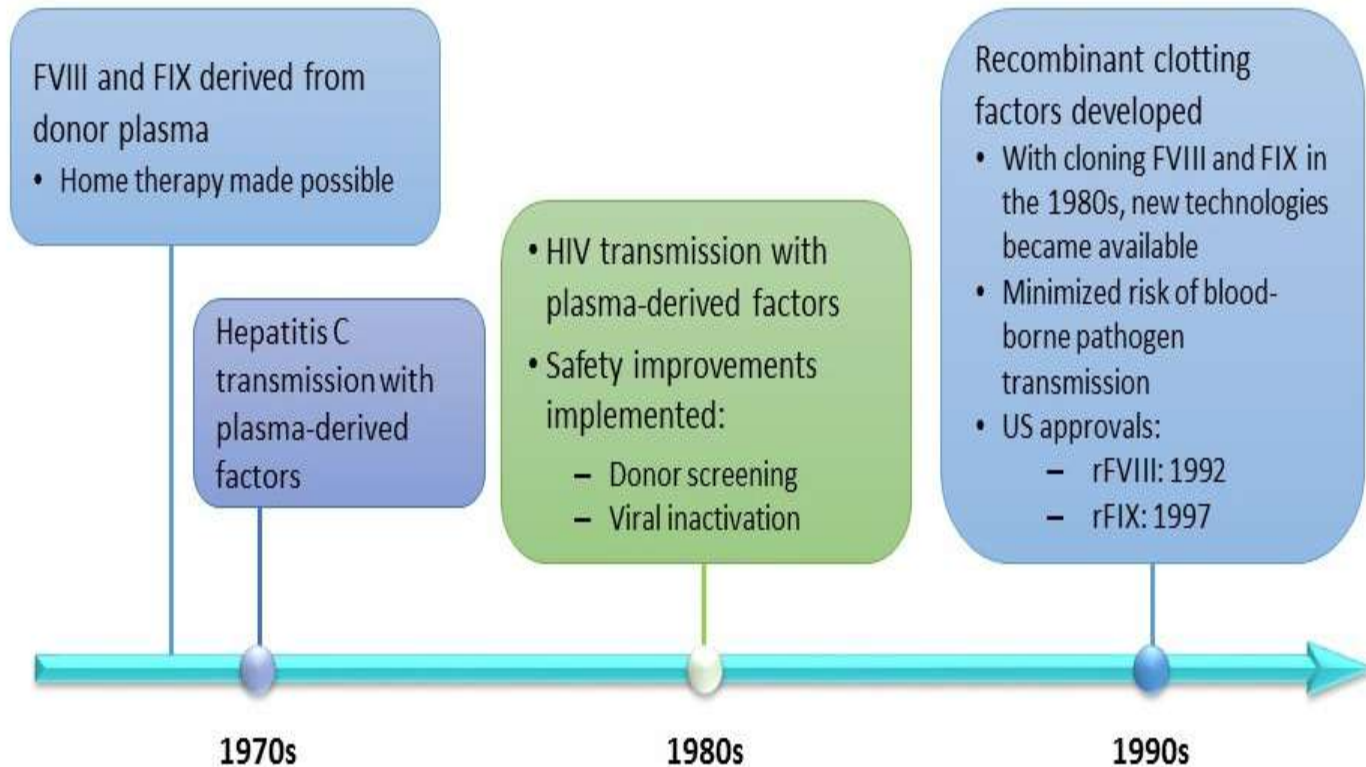
Prophylaxie primaire

Evolution du traitement



VIII: Recombinant FVIII; rFIX: Recombinant FIX; pdFVIII: Plasma derived FVIII; HBV: hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; S / D: Solvent detergent; NAT: Nucleic acid testing

Evolution du traitement

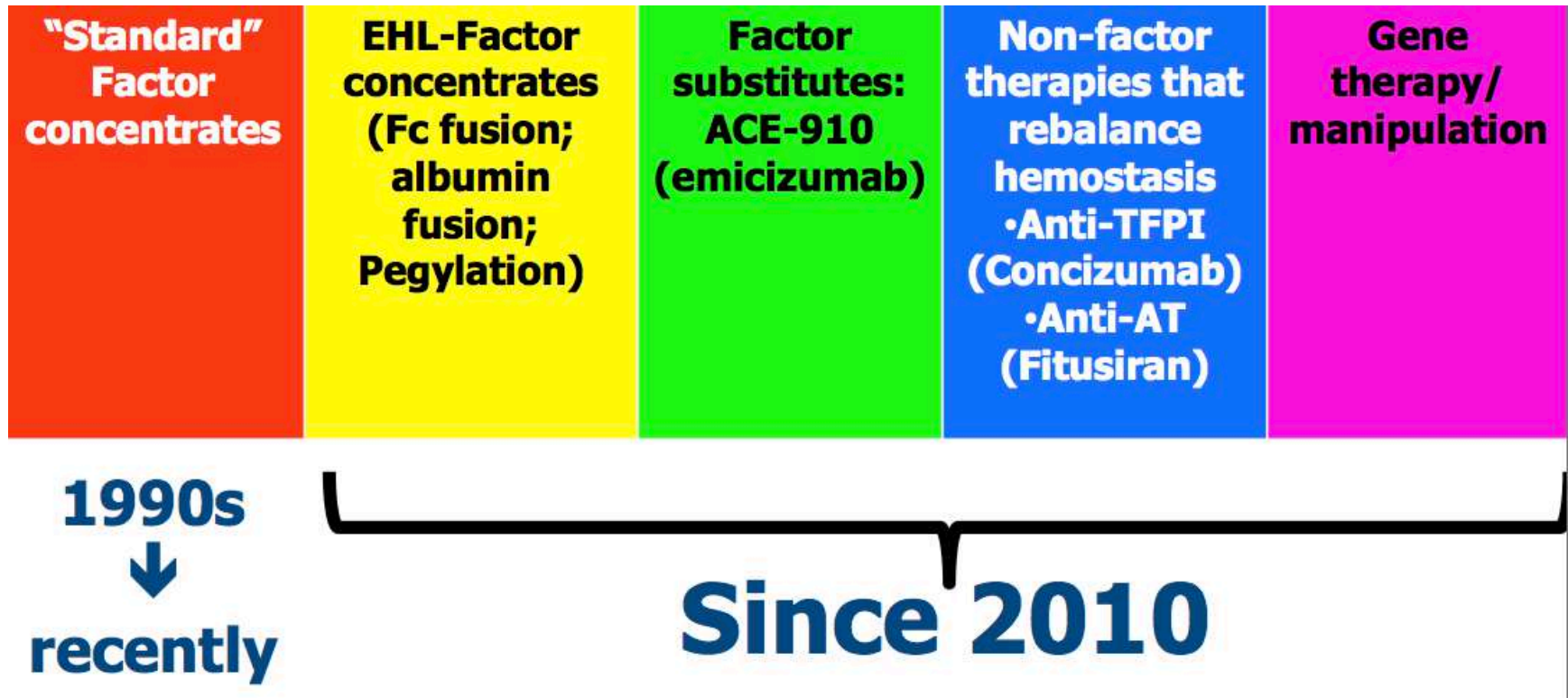


Pool JG, et al. *N Engl J Med*. 1965;273:1443–1447.

Wong T, et al. *Drugs*. 2011;71:305–320.

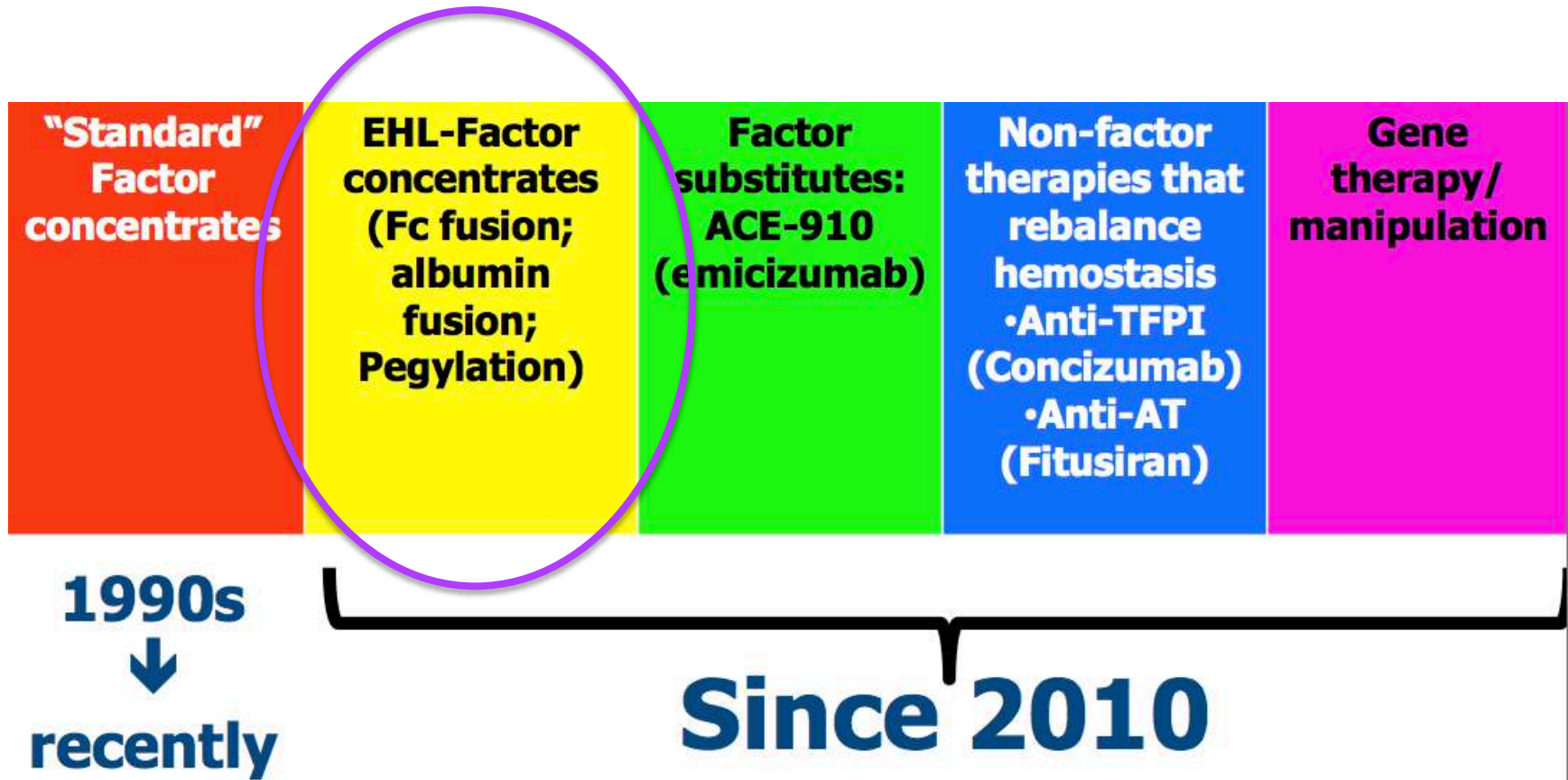
Pipe SW. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:203–209.

Evolution du traitement



EHL: extended half life

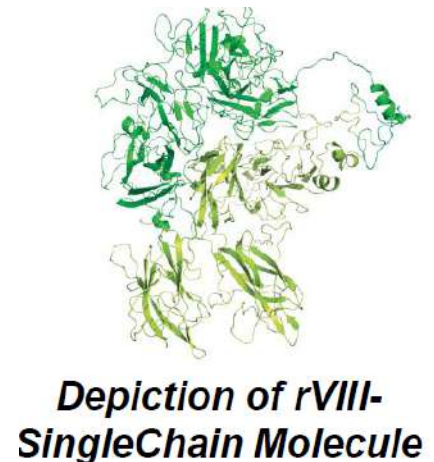
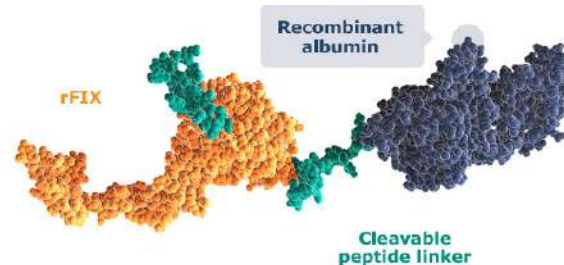
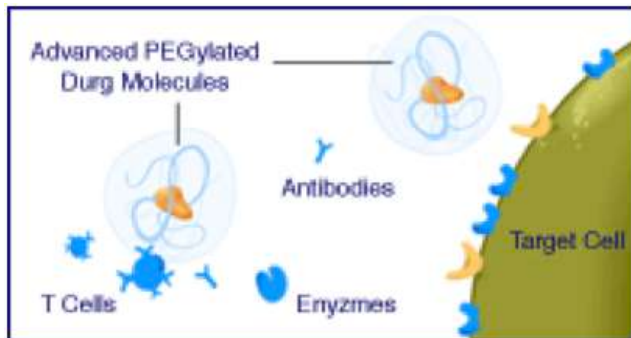
Evolution du traitement



EHL: extended half life

Facteurs à longue durée d'action

- Considérations théoriques:
 - Approche substitutive directe via les protéines (FVIII, FIX):
 - Pégylation (polyethylene glycol)
 - Fusion à l'albumine, au Fc des Ig
 - Chaîne simple



Nouveaux facteurs

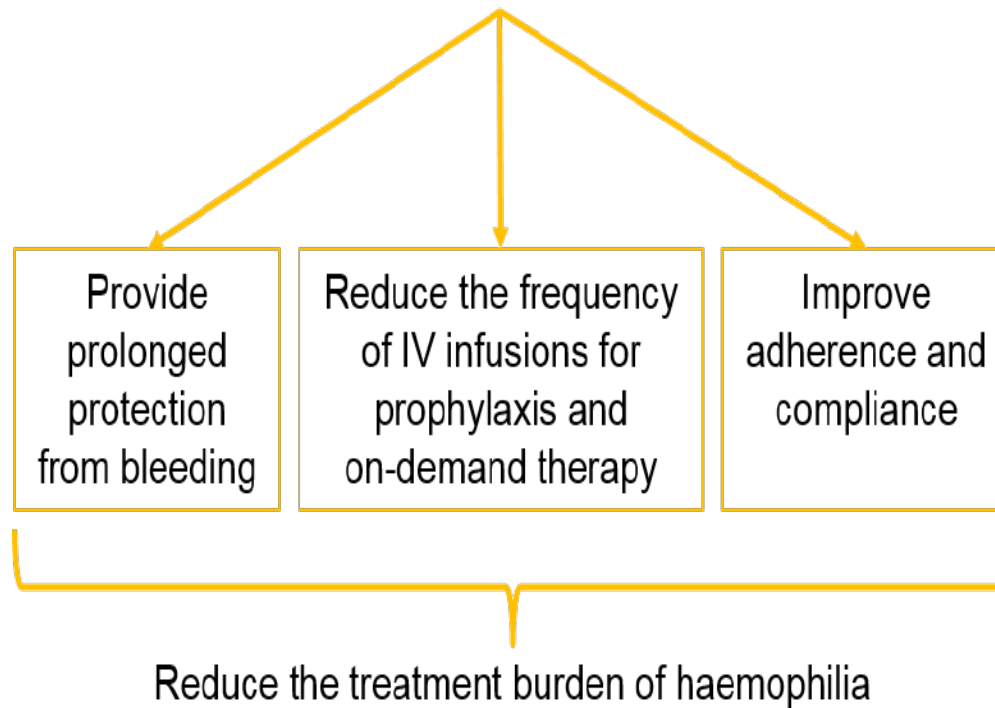
Facteur		Modification	Bénéfices
FIX	rFIX-Fc	Fusion à FcIg	3-5 x temps ½ vie
	rFIX-FP	Fusion à albumine	4-5 x temps ½ vie
	N9-GP	Pégylation	4-5 x temps ½ vie
FVIII	rFVIII-Fc	Fusion à FcIg	1,6 x temps ½ vie
	BAX855	Pégylation	1,5 x temps ½ vie
	BAY94-9027	Pégylation	1,7 x temps ½ vie
	N8-GP	Pégylation	1,5 x temps ½ vie
	rhFVIII-SC	Chaîne simple FVIII	1,2 x temps ½ vie

Demi-vie des anciens facteurs

- FIX : 18-24 h
- FVIII : 8-12 h

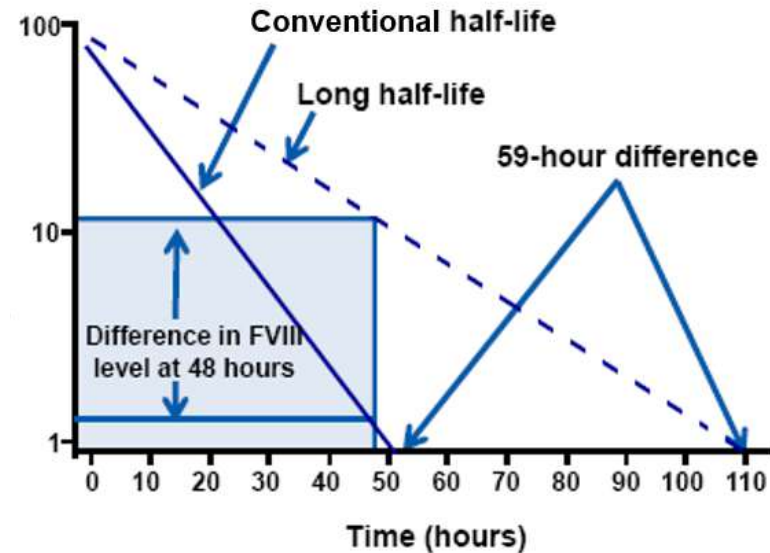
Bénéfices

A factor with a longer half-life could...



Bénéfices

- L'un des aspects les plus importants du traitement de l'hémophilie est la demi-vie d'un médicament en particulier.
- Le graphique illustre le temps nécessaire au FVIII pour atteindre 1 UI/dL chez les patients âgés de 10 à 65 ans (30 UI/kg par injection). Ainsi, l'allongement de la demi-vie du FVIII avec une nouvelle technologie aura une incidence sur le taux de FVIII après 48 heures.



Comment utiliser les nouveaux produits?

Attitude actuelle

- Prophylaxie = Traitement Standard
 - Schéma à dose intermédiaire – hollandais (1 à 3x/sem)
 - Schéma à dose élevée – suédois (3x/sem)
- Couverture 60 – 80%
 - Persistance de saignements
 - Détermination du taux de base
 - Adhérence
 - Voie d'accès
 - Lourdeur

Hémarthroses – Taux FVIII

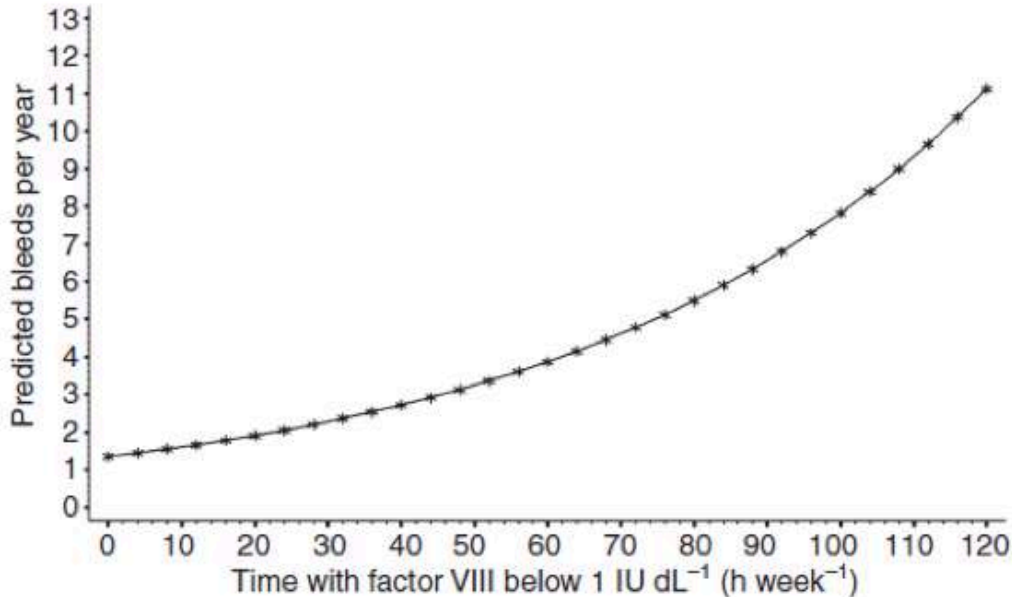
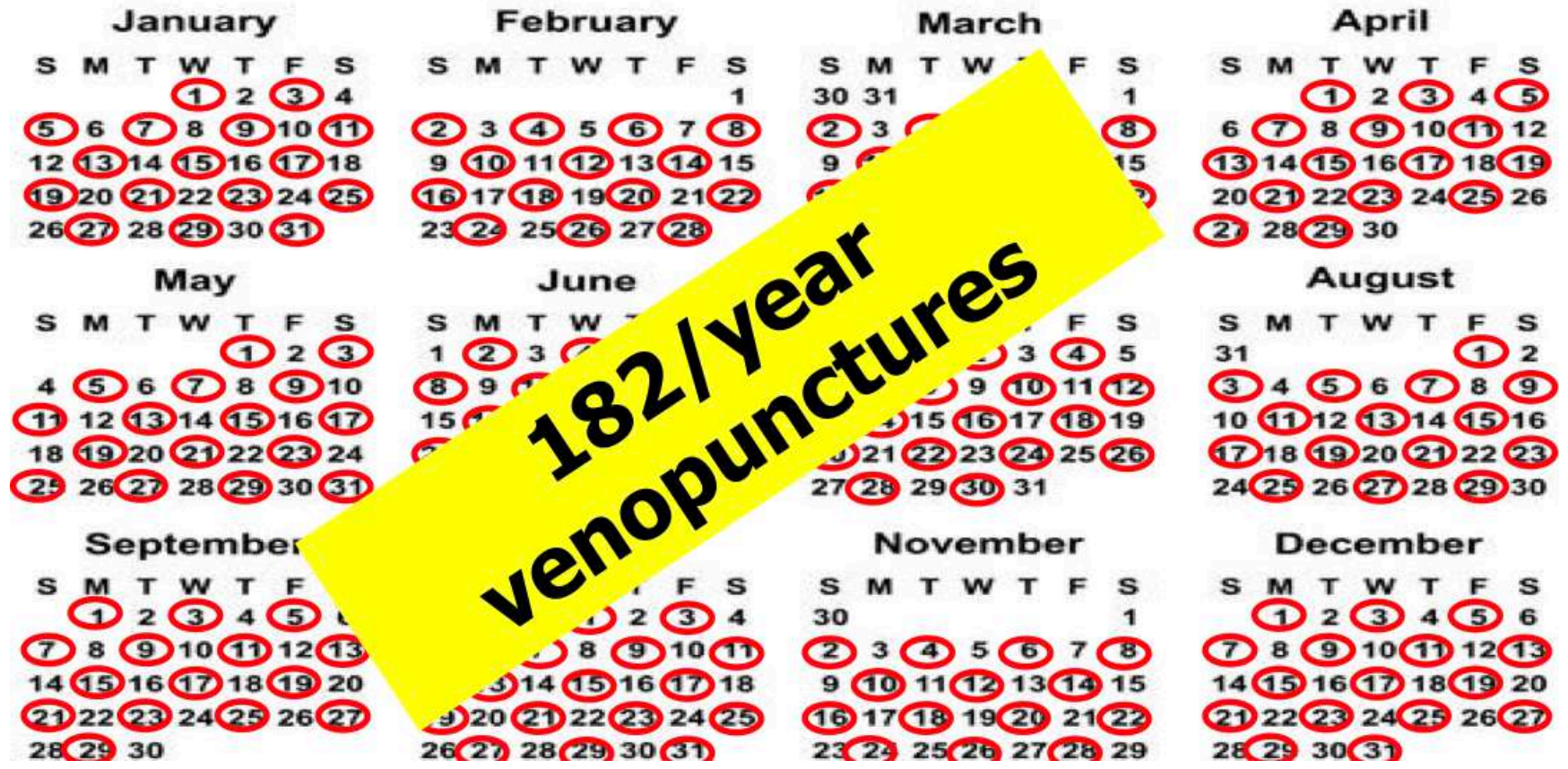


Fig. 3. Predicted bleed count per year dependent on time spent with factor VIII (FVIII) less than 1 IU dL⁻¹ for patients aged 10–65 years. The predicted hemarthroses per year (represented with the asterisk, ‘*’) dependent on time per week spent with a FVIII less than 1 IU dL⁻¹ are shown for the patients aged 10–65 years.

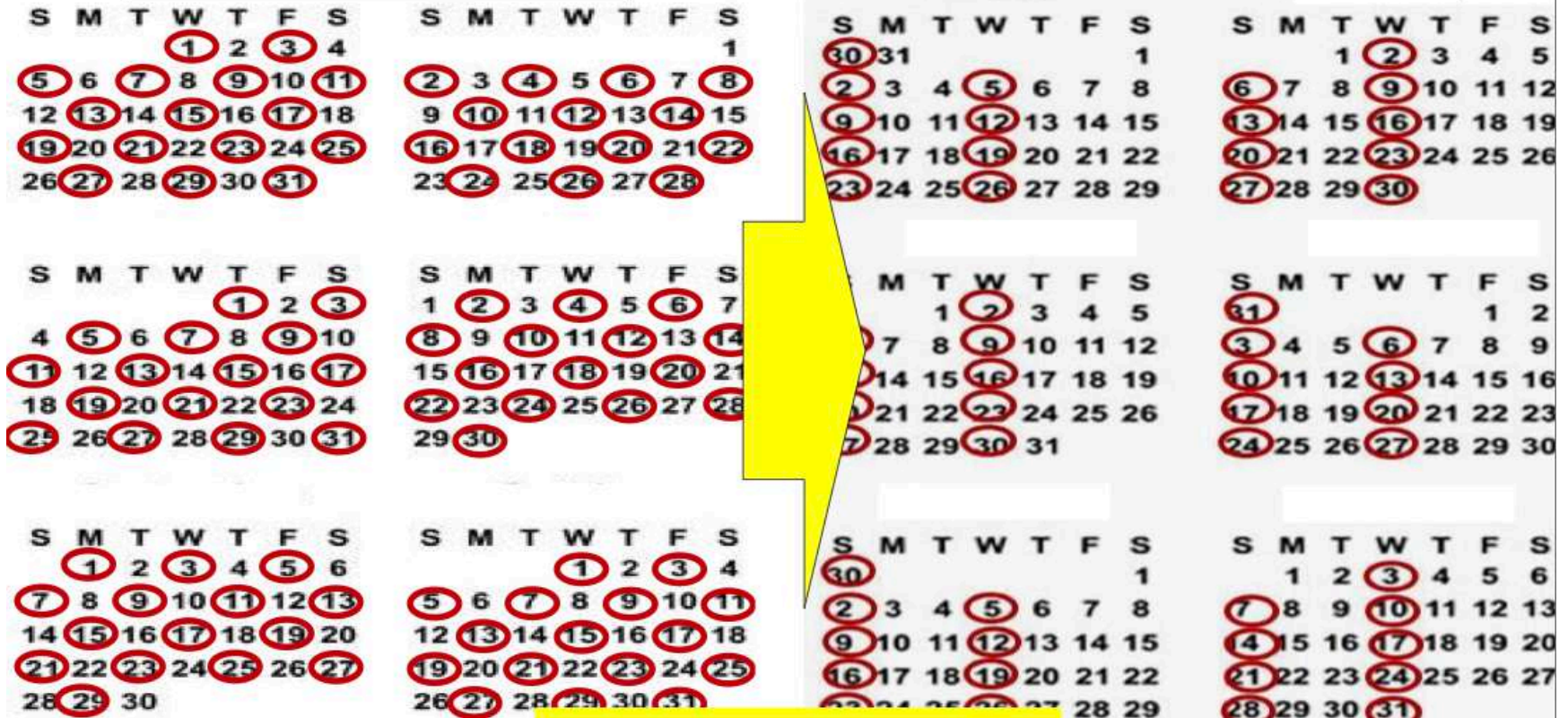
Exemple: prophylaxie 1x/2j – 1 an



Avantages

Current FVIII

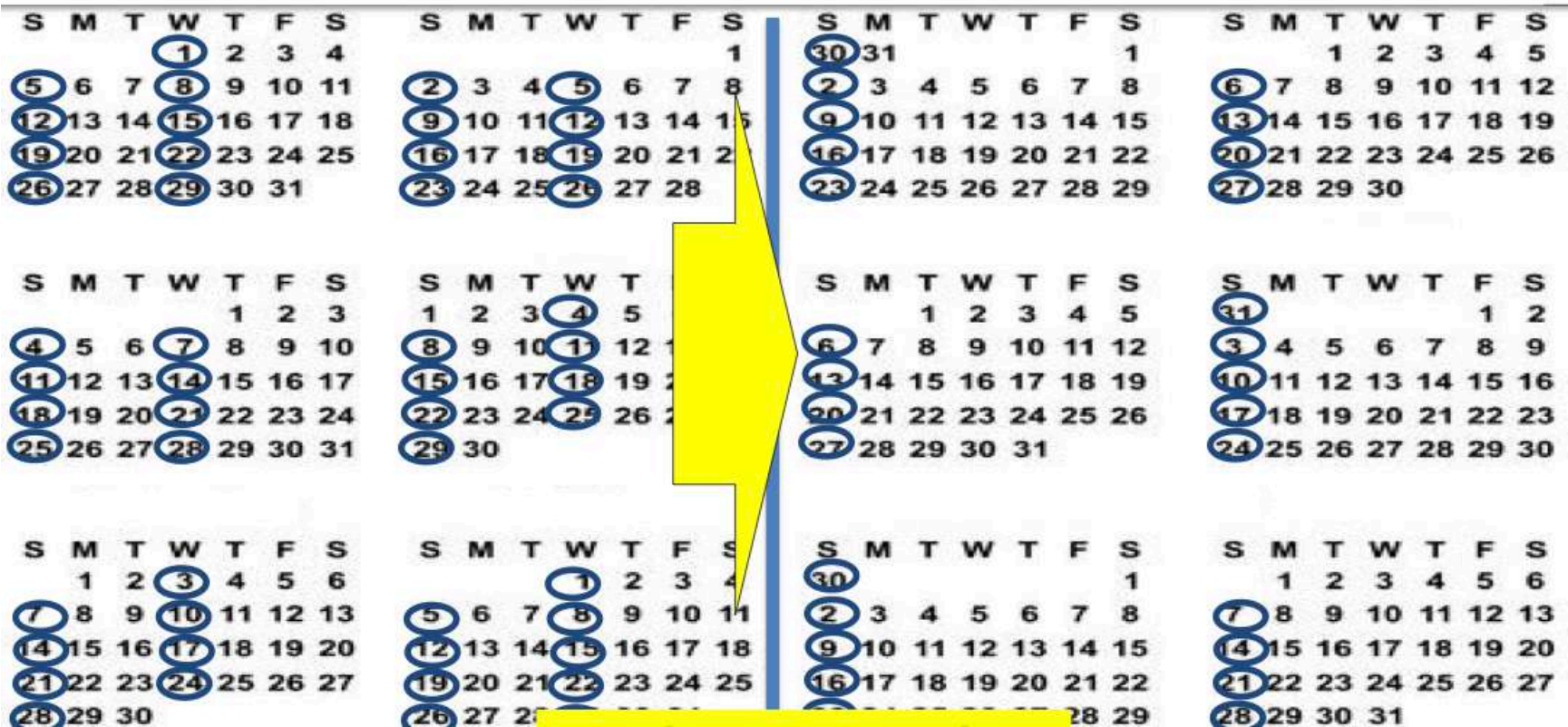
EHL FVIII



Avantages

Current FIX

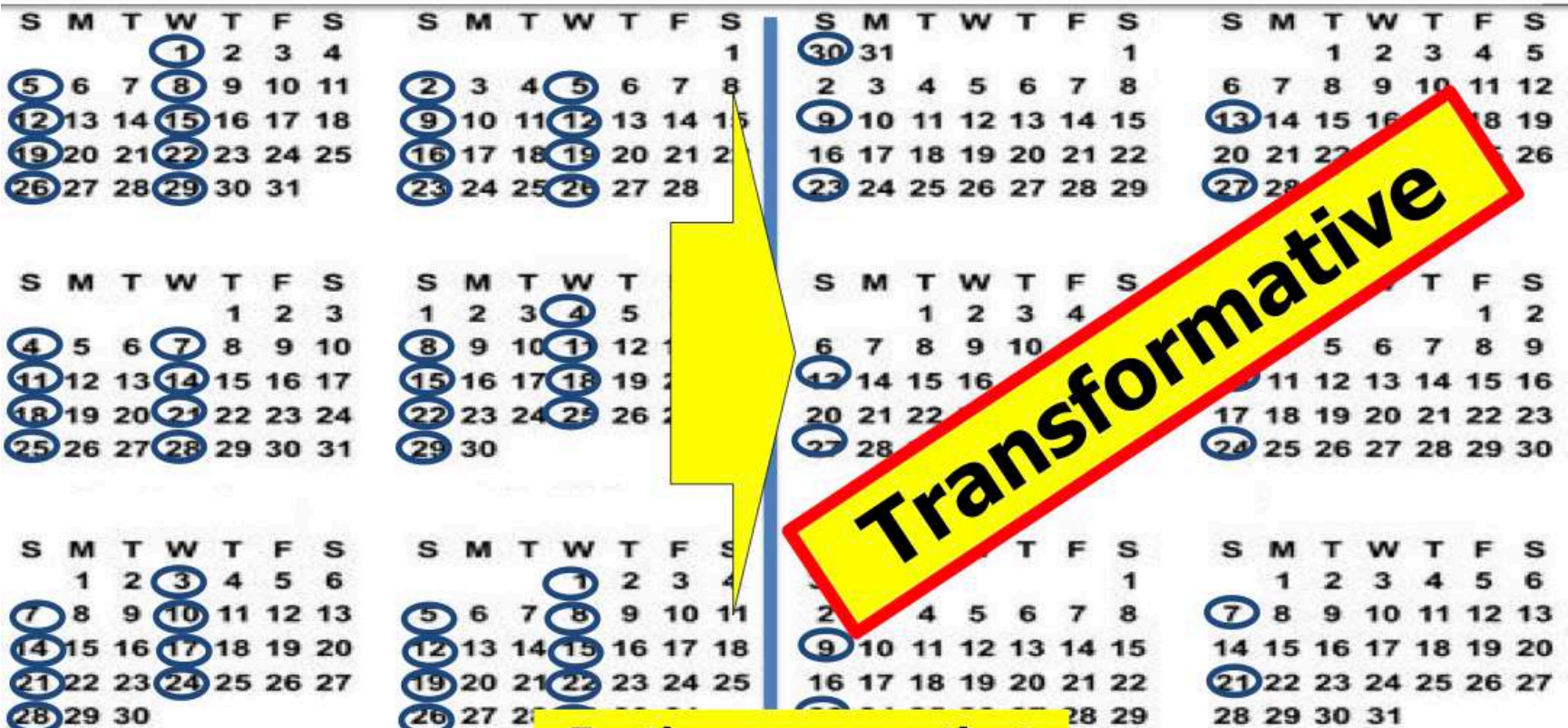
EHL FIX



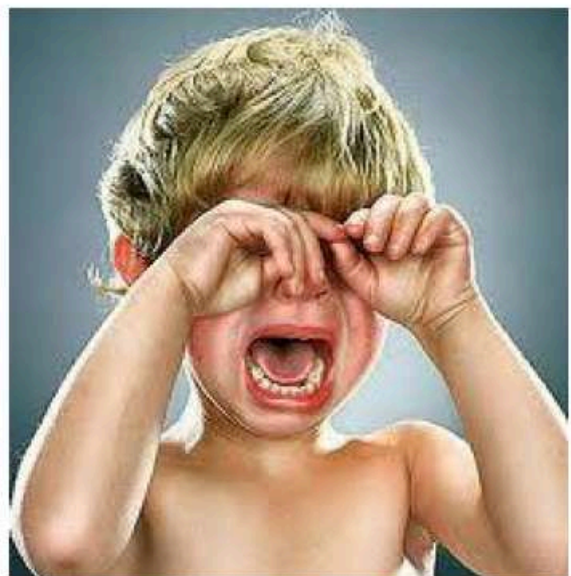
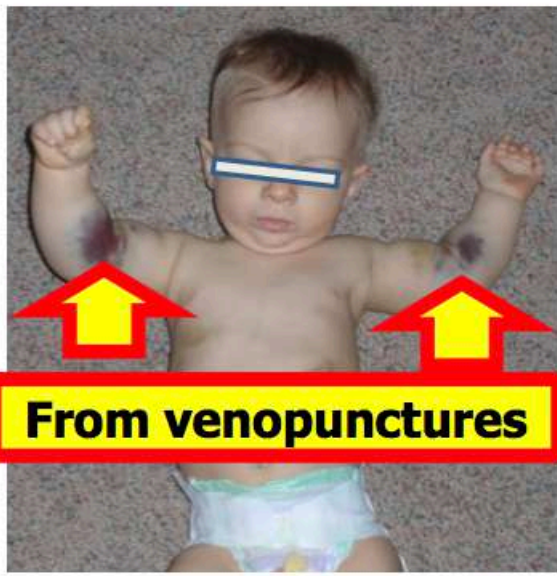
Avantages

Current FIX

EHL FIX



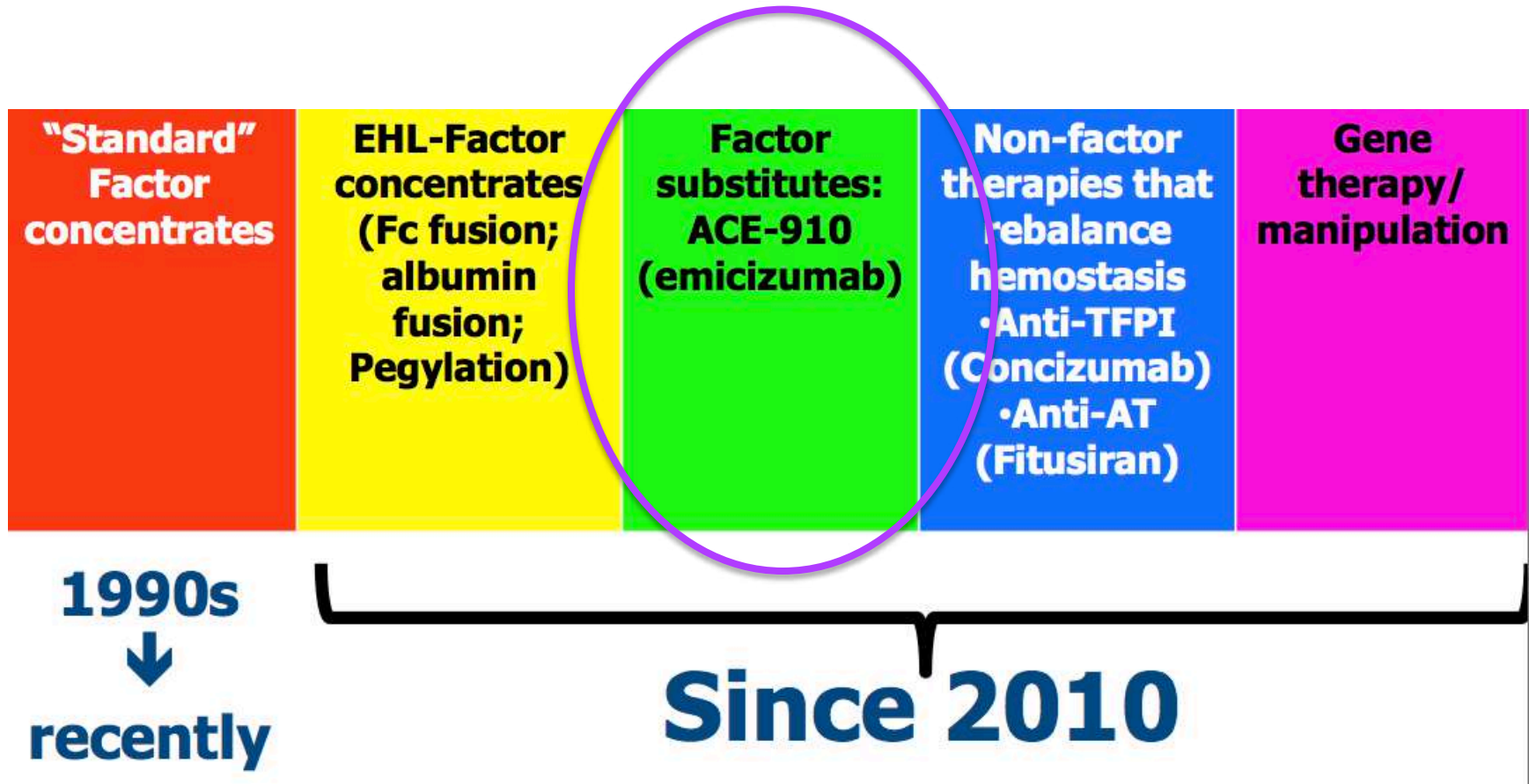
Avantages



Avantages - Désavantages

- Facteurs standards
 - Sûrs et Efficaces
 - Injections fréquentes en IV
- Facteurs à longue durée d'action
 - Réduction significative des injections (FIX)
 - Taux résiduel plus élevé
 - Meilleure compliance
 - Immunogénicité chez les PUPs ?
 - Adaptation du traitement au besoin du patient (PK)
 - Surveillance biologique nécessite des tests adaptés

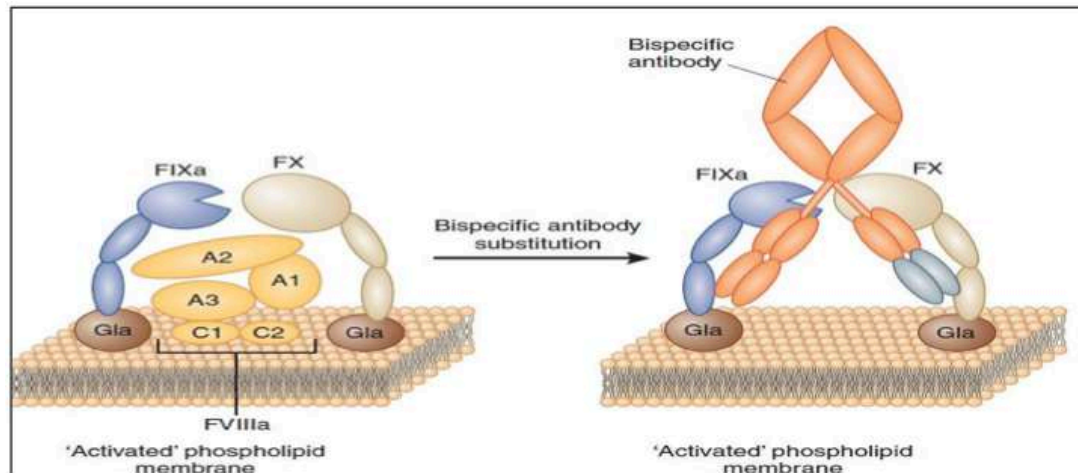
Evolution du traitement



EHL: extended half life

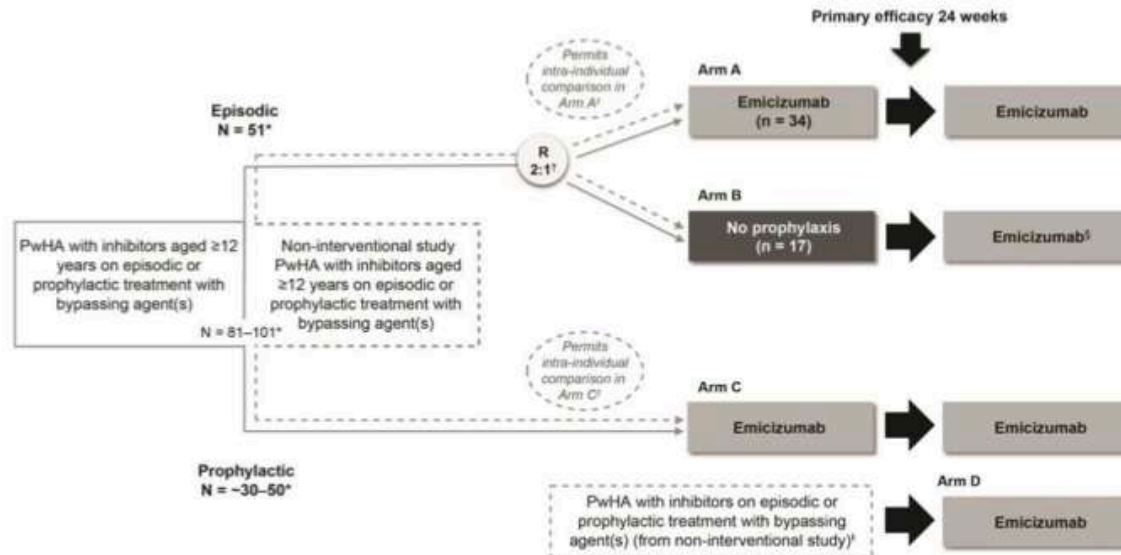
Emicizumab

- Anticorps humanisé rat/souris bispécifique (IgG4) qui bridge les FIX et FX en l'absence de FVIIIa
- Existe sous une forme injectable par voie SC
- Demi-vie de 4 à 5 semaines
- Patients éligibles: Hémophiles A, avec ou sans inhibiteur



Emicizumab

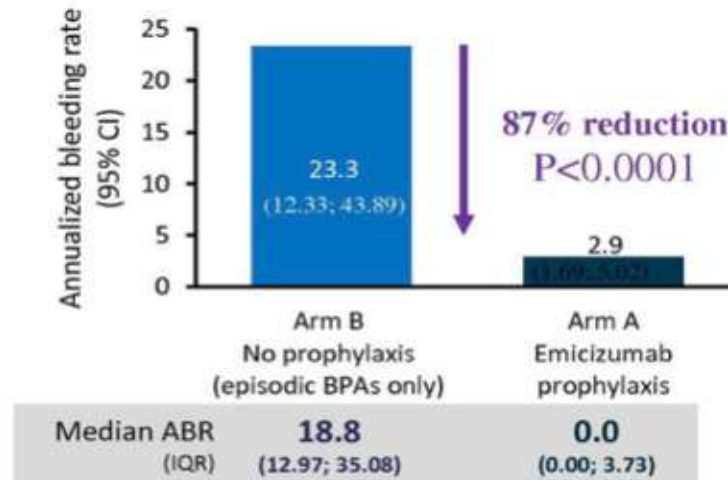
- HAVEN-1
- Etude prospective randomisée, multicentrique de phase 3 chez des hémophiles A sévères ≥ 12 ans avec inhibiteur
- Objectif: évaluer l'efficacité d'une dose fixe d'emicizumab* comparée au traitement by passant de référence (Novoseven ou Feiba)



*1 injection sous-cutanée hebdomadaire de:
-3 mg/kg pendant 4 semaines
-puis 1.5 mg/kg (dose d'entretien)

Emicizumab

Efficacité à 6 mois de l'Emicizumab (patients randomisés bras A) versus traitement By-passant à la demande (patients randomisés bras B)



Emicizumab

Critères secondaires d'efficacité:

- Comparaison 2 groupes randomisés Emicizumab (bras A) versus By-passant (bras B)

	Arm B: No prophylaxis (episodic BPAs) (n=18)	Arm A: Emicizumab prophylaxis (prior episodic BPAs) (n=35)
All bleeds		
ABR (95% CI)	28.3 (16.79, 47.27)	5.5 (3.58, 8.60)
% reduction (RR), <i>P</i> value	80% reduction (0.20), < .0001	
Patients with 0 bleeds, % (95% CI)	5.6 (0.1, 27.3)	37.1 (21.5, 55.1)
Treated spontaneous bleeds		
ABR (95% CI)	16.8 (9.94, 28.30)	1.3 (0.73, 2.19)
% reduction (RR), <i>P</i> value	92% reduction (0.08), < .0001	
Patients with 0 bleeds, % (95% CI)	11.1 (1.4, 34.7)	68.6 (50.7, 83.1)
Treated joint bleeds		
ABR (95% CI)	6.7 (1.99, 22.42)	0.8 (0.26, 2.20)
% reduction (RR), <i>P</i> value	89% reduction (0.11), .0050	
Patients with 0 bleeds, % (95% CI)	50.0 (26.0, 74.0)	85.7 (69.7, 95.2)
Treated target joint bleeds		
ABR (95% CI)	3.0 (0.96, 9.13)	0.1 (0.03, 0.58)
% reduction (RR), <i>P</i> value	95% reduction (0.05), .0002	
Patients with 0 bleeds, % (95% CI)	50.0 (26.0, 74.0)	94.3 (80.8, 99.3)

Comparaison intra-individuelle (bras C):

- 79% de réduction des hémorragies traitées sous prophylaxie par Emicizumab versus prophylaxie par By-passant dans les 6 mois précédents l'étude

Emicizumab

- Effets secondaires

Event	Received high/multiple doses of aPCC prior to event?	Anti-coagulation	Resolution	Additional treatment	Restarted emicizumab
Thrombosis #1	Yes	No	Resolved	Supportive care only	Yes
Thrombosis #2	Yes	No	Resolving	Supportive care only	No
TMA #1	Yes	N/A	Resolved	Supportive care only	Yes
TMA #2	Yes	N/A	Resolved	Plasmapheresis	No
TMA #3	Yes	N/A	Resolving*	Plasmapheresis	No

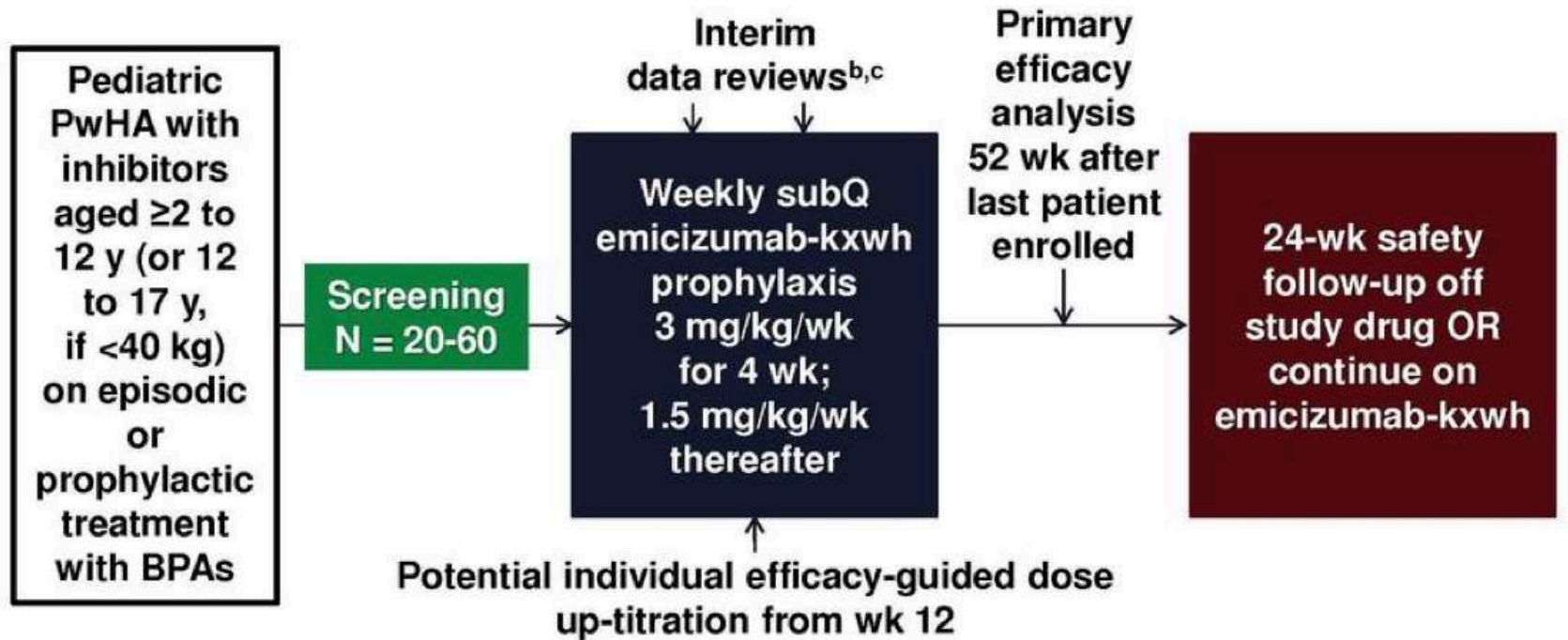
TMA events in 2 patients were short-lived; resolved soon after aPCC treatment was stopped

*Décès pas lié à Emicizumab, refus de transfusion pour motif religieux)

TMA: Micro-angiopathie thrombotique

Emicizumab

- HAVEN 2
- Etude prospective randomisée, multicentrique de phase 3 chez des hémophiles A sévères ≥ 2 ans à 12 ans avec inhibiteur



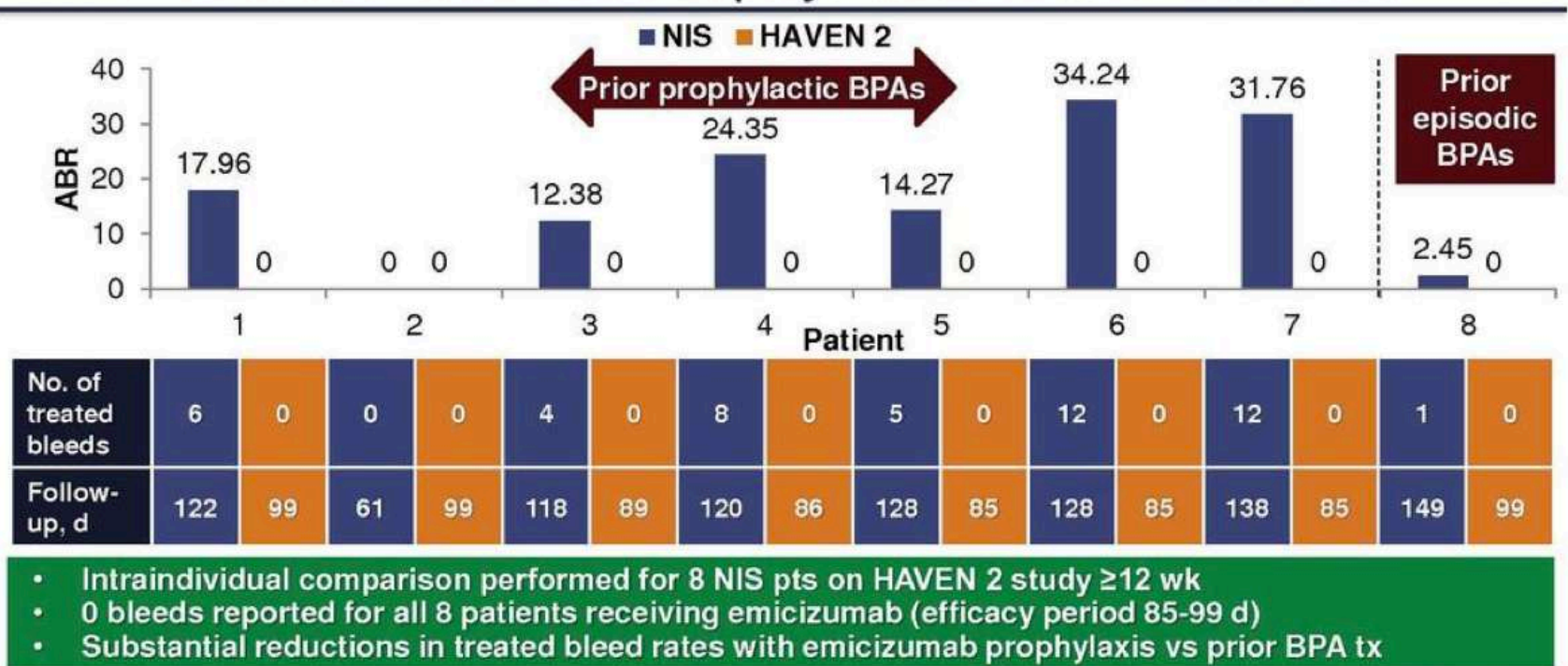
Emicizumab

Endpoint	Mean ABR (95% CI) N = 10	Zero Bleeds, % (95% CI) N = 19
Treated bleeds	0.4 (0.00-4.51)	94.7 (74.0-99.9)
All bleeds	3.7 (0.94-9.81)	63.2 (38.4-83.7)
Treated spontaneous bleeds	0.4 (0.00-4.51)	94.7 (74.0-99.9)
Treated joint bleeds	0.0 (NA-3.69)	100 (82.4-100)
Treated target joint bleeds	0.0 (NA-3.69)	100 (82.4-100)

Majority of patients receiving emicizumab-kxwh prophylaxis reported zero bleeds

Emicizumab

HAVEN 2: Intraindividual Comparison of Emicizumab-kxwh Prophylaxis vs Prior BPA Tx¹



Emicizumab

Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors

Table 1. Annualized Bleeding Rate among Participants Who Underwent Randomization and Had Received Episodic Factor VIII Treatment Previously.*

Variable	Group A: Emicizumab Once Weekly (N=36)	Group B: Emicizumab Every 2 Wk (N=35)	Group C: No Prophylaxis (N=18)
Median duration of efficacy period (range) — wk†	29.6 (17.3–49.6)	31.3 (7.3–50.6)	24.0 (14.4–25.0)
Bleeding events treated with factor VIII‡			
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)§	1.5 (0.9–2.5)	1.3 (0.8–2.3)	38.2 (22.9–63.8)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.04 (0.02–0.08)	0.03 (0.02–0.07)	—
Percent difference vs. control	–96	–97	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.5)	0.0 (0.0–1.9)	40.4 (25.3–56.7)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	56 (38–72)	60 (42–76)	0 (0–18)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (78–98)	94 (81–99)	6 (<1–27)

Emicizumab

Table 2. Treated Bleeding Events in Participants Receiving Emicizumab Prophylaxis (Group D), as Compared with Events in the Same Participants during Prophylactic Factor VIII Treatment Previously in the Noninterventional Study.*

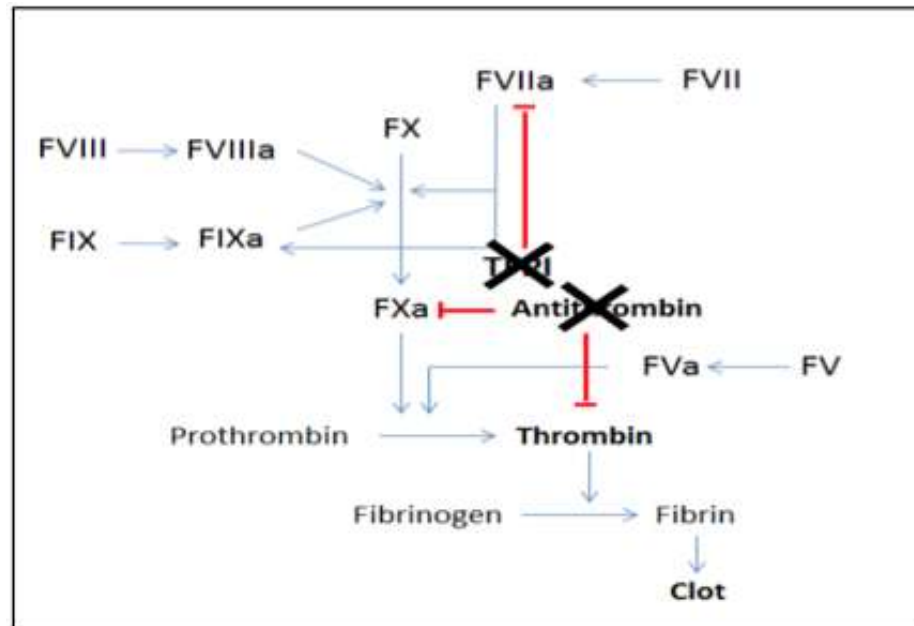
Variable	Group D in Current Trial: Emicizumab Prophylaxis (N = 48)	Noninterventional Study: Factor VIII Prophylaxis (N = 48)
Median duration of efficacy period (range) — wk [†]	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI) [‡]	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.32 (0.20–0.51)	—
Percent difference vs. control	–68 [§]	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

Avantages - Désavantages

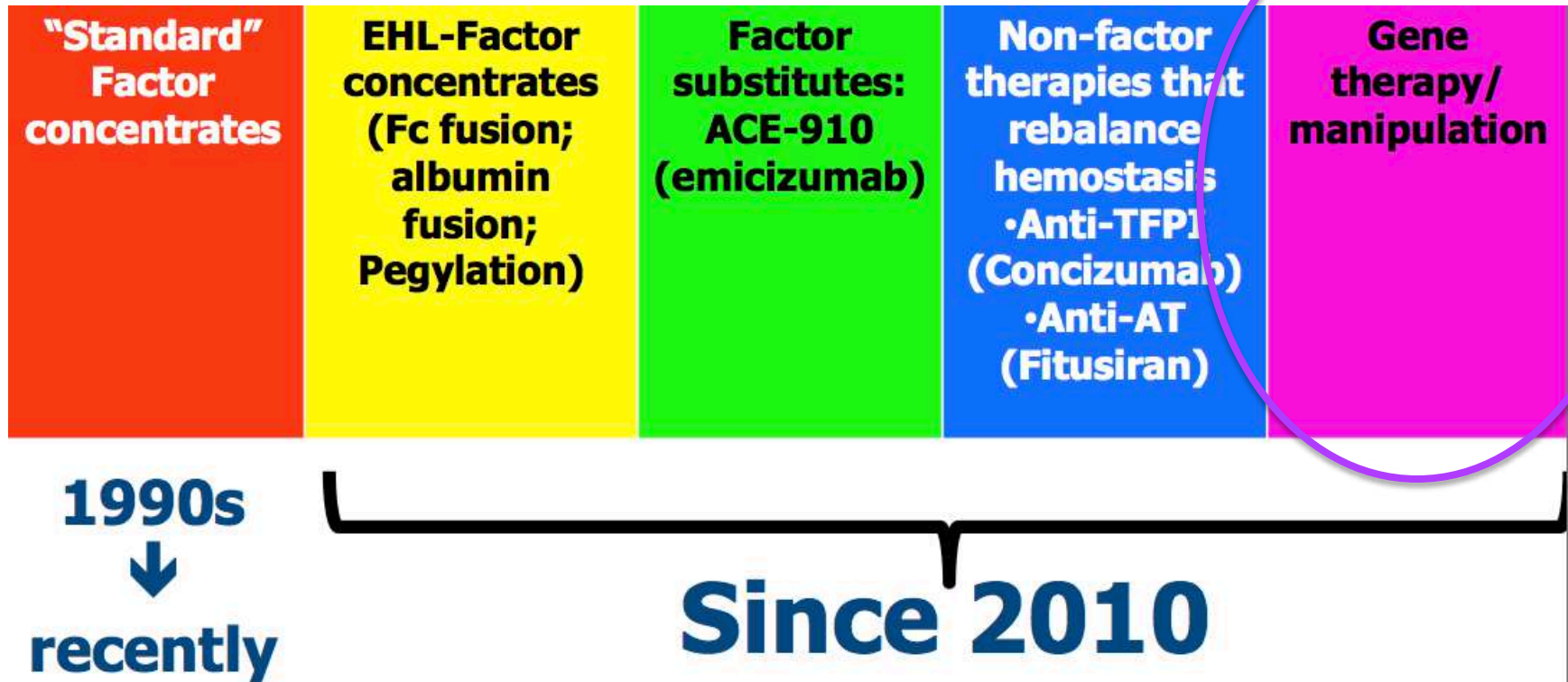
- Injections sous-cutanées
- Tous les 3-4 semaines
- Hémophilie A avec ou sans inhibiteurs
- Pas de protection pour les saignements traumatiques
- Pas pour hémophilie B
- Surveillance thérapeutique difficile

Autres molécules

- Mimer la fonction cofacteur du FVIII
- Améliorer l'hémostase en ciblant un inhibiteur physiologique de la coagulation
 - Inhibition du TFPI (Concuzimab)
 - Inhibition de l'antithrombine (Fitusiran)



Evolution du traitement



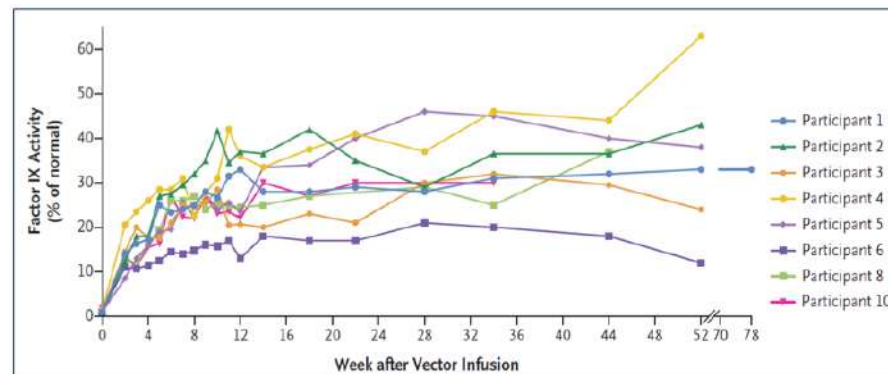
EHL: extended half life

Thérapie génique

- AAV-SPK100-FIX R1338L : 1ère étude de thérapie génique induisant la guérison d'hémophiles B sévères

Sponsor	Transgène	Capside	Dose max vecteur	Effectif
Sparks Therapeutics/Pfizer (SPK-9001)	Co-f9 Padoue	AAV-SPK-100	5.10 ¹¹ /kg	10

- Haut niveau d'expression de FIX, stable à 1 an
 - Pic d'expression à 52 semaines: FIX: 15-80 UI/dL (médiane FIX: 30 UI/dL)
 - Expression la plus faible du transgène (FIX à 14%) observée chez le seul patient (P6) ayant une sérologie anti-AAV (faiblement) positive

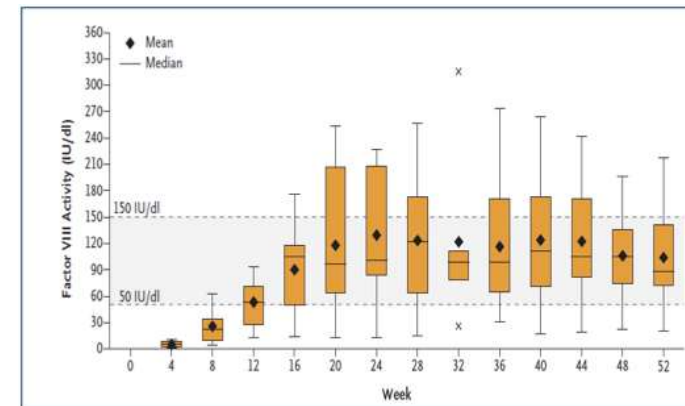


Thérapie génique

- AAV5-hFVIII-SQ : 1ère étude de thérapie génique induisant la guérison d'hémophiles A sévères

Sponsor	Transgène	Capside	Dose max vecteur	Effectif
Bio Marin Pharmaceuticals (BMN-270)	Co-f8-BDD	AAV5	6,10 ¹² /kg	1
			2,10 ¹³ /kg	1
			6,10 ¹³ /kg	7

- Expression normalisée et stable de FVIII dans la cohorte « forte dose »
 - Pic d'expression du transgène à 24 semaines, d'intensité très variable (FVIII > 200% chez 4 patients)
 - Expression stable à 1 an: FVIII entre 76 et 164%
 - Corticothérapie préventive systématique pour ces 7 patients
 - Faible dose: pas d'expression du
 - Dose intermédiaire: FVIII à 2%, stable à 1 an



Réflexions

- Ac pré-existants anti-Adénovirus sont fréquents dans la population générale
 - 30 à 60%
 - Exclusion de beaucoup de patients à la thérapie génique
- Réaction immunitaires aux capsides AAV, lésions des cellules hépatiques, et échec de la thérapie génique
- Une réaction immunitaire puissante peut se développer après une administration d'un vecteur, empêchant d'autres injections du même sérotype du vecteur
- La taille de l'ADN du FVIII (4,7 kb contre 1,4 kb pour le FIX) rend difficile l'insertion de l'ADN du FVIII au vecteur AAV
- L'obtention d'une expression constante et prévisible d'un niveau élevé de FVIII/FIX a été problématique
- Besoin d'un suivi à long terme
- Exiger de nouveaux modèles de paiement

Conclusions



Conclusions

- Tenir compte de:
 - Age
 - Terrain hémorragique – Phénotype
 - Nombre d'articulations cibles
 - Mode de vie
 - Adhérence au traitement
 - Pharmacocinétique
 - Prix



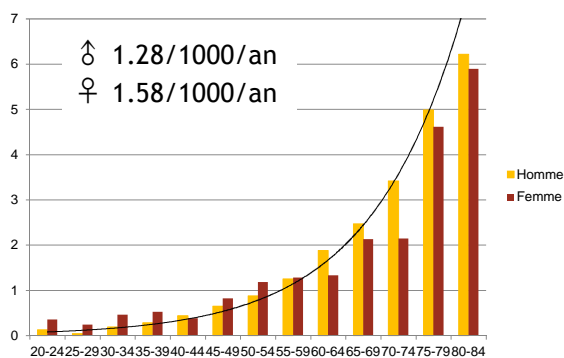
Quel bilan de coagulation en cas d'AVC ou de thrombose ?

Dr JM MINON, MD, PhD
 Chef de service Biologie Clinique
 Unité de thrombose-hémostase (Consultation)
 & transfusion

Incidence de MTEV

■ Les chiffres de la MTEV (nombre personne/an)

- < 40 ans: 1/10.000
- 40-75 ans: 1/1000
- > 75 ans: 1/100
- Grossesse: 1/1000
- 1% admission



Heilt J.A., Hematology 2007, 127-34
 Naess IA et al, JTH 2007, 5, 692-99

Incidence de MTEV/ AVCi

■ Les chiffres de la MTEV

Nombre personne/an:

- 0.07 à 0.14/10.000
- 0.24 à 0.51/10.000 NNé

Nombre personne/admission:

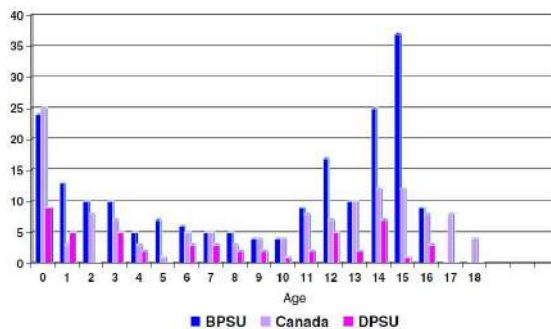
- 5.3/10.000 (> 28j)
- 24/10.000 NIC (all)

■ Les chiffres de l'AVCi

- 0.1/10.000
- 4.5/10.000 Néo-nat

■ Sexe

- ♂ 2x TVR



Chalmers E, Thromb Res 2006
Young G et al, Circulation 2008
Kenet G et al, Blood Cells Mol. Dis, 2017

RISQUE THROMBOTIQUE

Pathologie rhumatismale
& auto-immunitaire,
Obésité
Cancer
IBD, IRC
SAPL
S Néphrotique
Malformations
Maladie métabolique
Drépano, B-thalassémie
Anémie ferriprive

Trauma, Fracture,
plâtre, Immobilisation

Déshydratation, sepsis,
infection locale (ORL)

Facteurs

AT, PC, PS
FVL
G20210A FII
Blood group,
...

**« Despite some exceptions, VTE should
be considered a disease of sick children »**

Paul Monagle, Throm Res 2019

Circonstances

Catheters:

> 60%

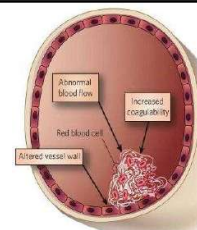
> 90% néonats

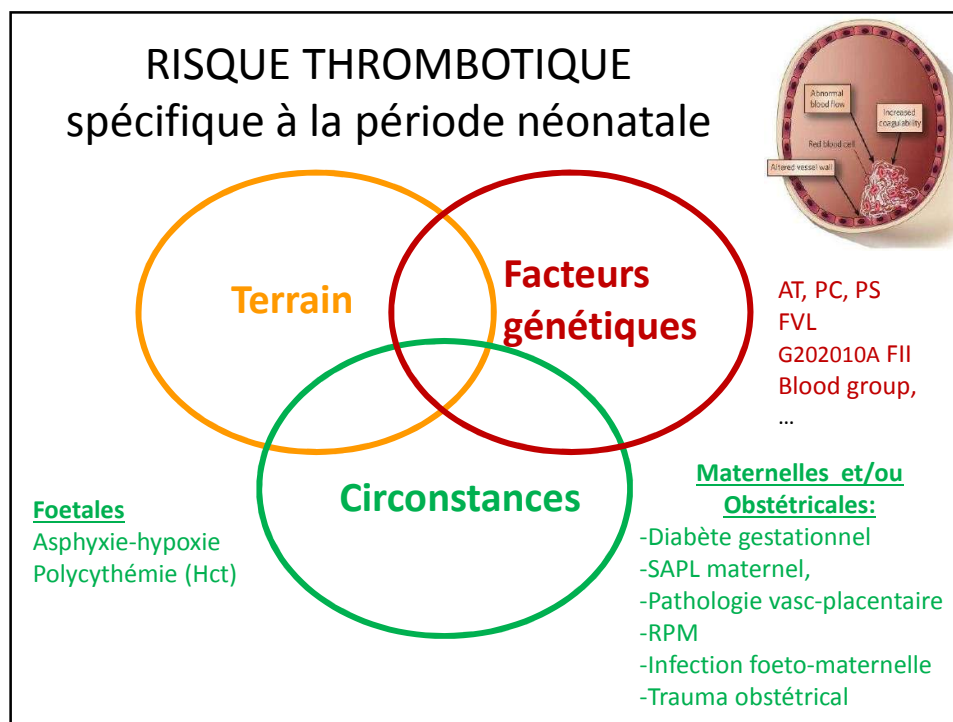
Actes invasifs:

Chirurgie, CVC, CVO,
ECMO,

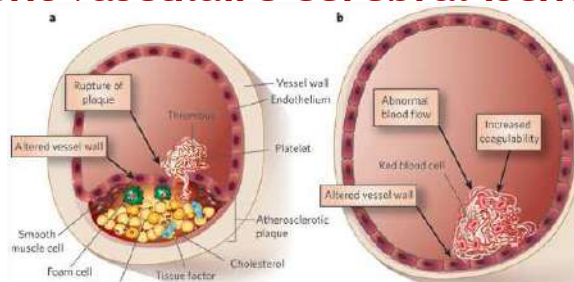
Drugs:

COP, corticoïdes,
L-Asparaginase
Nutrition parentérale





Accident vasculaire cérébral ischémique



Mackman N, Nature 2008;451,914-18

1. Circonstances obstétricales

- Circonstances dystociques et/ou extraction instrumentales
- Hypoxie-anoxie per-natale (arythmie, Apgar <7 à 5', liquide méconial)
- **Pathologie vasculo-placentaire**

2. Anomalies métaboliques dont hypoglycémie (< 0,36 g/L)

3. Infections post-natales précoces (sepsis, méningite)

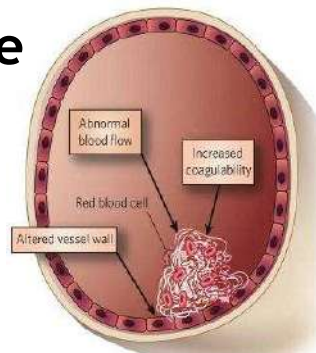
4. Pathologies cardiovasculaires

- Cardiopathies congénitales avec signes cliniques cardiologiques d'appel
- Pathologies thrombo-emboliques et artérielles (sténose, dissection, artériopathie - élastose/collagénose)
- Cathéters, ECMO

Darmency V et al, Archives de Pédiatrie 2017

Thrombophilie

- Prédilection *héréditaire ou acquise*, à la maladie thromboembolique veineuse
- **Thrombophilie biologique**: mise en évidence par des *examens de biologie clinique*



FRB « héréditaires »

- Déficits en inhibiteurs: AT, PC, PS
- Résistance à la PCa
 - FVL (>90%)
- Mutation FIIG20210A

FRB acquis

- Syndrome des APL
 - Anticoagulant lupique
 - Anti-cardiolipides IgG
 - Anti-β2 GPI IgG

Quand demander un bilan biologique de thrombophilie ?

1. Tableau clinique particulier:

- ▶ Purpura fulminans néonatal
- ▶ Varicelle

2. En cas d'ETEV non provoqué

3. En cas d'AVCi non provoqué

« *Why this child?* »

Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis

(pOR 2.14; 95% CI 1.10–4.18). *Conclusions:* On the basis of the low prevalence of specific traits, the relatively weak association with CADVT, and the limitations of the included studies, we cannot recommend routine testing of thrombophilias in children with CADVT.

Neshat-Vahid et al, JYH 2016

AVCi et thrombophilie ?

Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children
A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Kenet G et al, Circulation 2010

Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke

Colleen Curtis,^{1,2} Aleksandra Mineyko,¹⁻⁴ Patricia Massicotte,⁵ Michael Leaker,^{1,2,4} Xiu Yan Jiang,⁶ Amalia Floer,⁴ and Adam Kirton¹⁻⁴

Key Points

- Thrombophilia in children with perinatal stroke is rare, with rates similar to those in the normal population.
- Routine testing in childhood is not indicated.

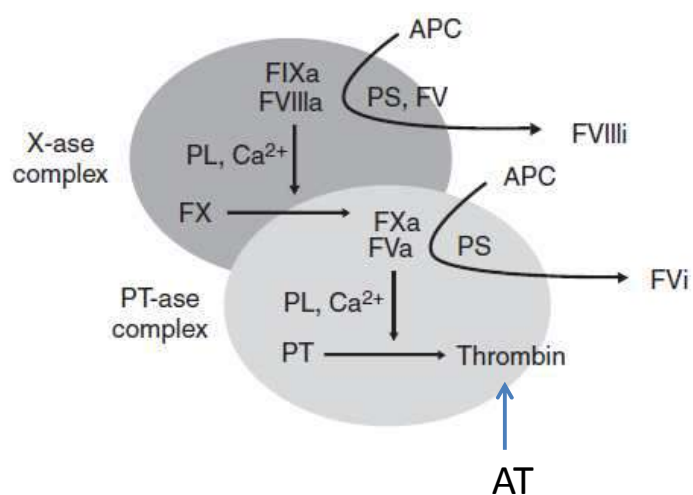
Blood, 2017

Workup for Perinatal Stroke Does Not Predict Recurrence

Conclusions—Thrombophilia, arteriopathy, or cardioembolic risk factors were not predictive of recurrent events after perinatal stroke. Thrombophilia evaluation in perinatal stroke should only rarely be considered. (*Stroke*. 2017;48:

Lehman L et al, Stroke 2017

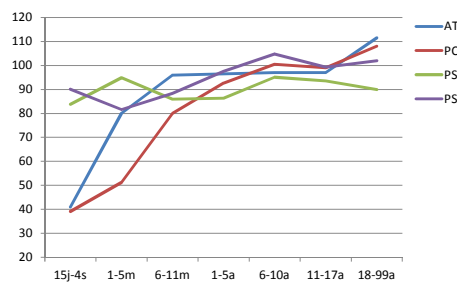
Facteurs de risque génétique



Castoldi et al, JTH 2009

Valeurs de référence chez l'enfant

- Variation avec l'âge
- Selon les réactifs
- Selon les automates
- Selon l'origine ethnique



Parameter	15 days – 4 weeks	1–5 months	6–11 months	1–5 years	6–10 years	11–17 years	Adults
Antithrombin (IU/ml)	41.0 [32.8–62.8] (n=20)	80.1 [29.0–120.0] (n=60)	96.0 [63.0–121.8] (n=34)	96.5 [60.5–128.3] (n=54)	97.0 [64.2–136.4] (n=29)	97.0 [69.1–135.9] (n=42)	111.5 [83.2–125.7] (n=46)
PC chromo (IU/ml)	39.1 [27.2–48.0] (n=20)	51.2 [22.8–95.0] (n=80)	79.9 [46.6–150.9] (n=34)	92.6 [58.1–147.5] (n=101)	100.5 [45.9–153.5] (n=36)	99.0 [73.3–155.1] (n=56)	108.0 [70.2–144.0] (n=46)
PC clot (IU/ml)	37.5 [29.7–114.6] (n=20)	82.0 [28.1–127.8] (n=80)	85.0 [43.7–151.3] (n=37)	86.3 [61.0–143.5] (n=100)	91.0 [39.3–170.3] (n=39)	95.1 [65.8–126.6] (n=58)	119.0 [68.8–149.0] (n=37)
PS free Ag (IU/ml)	83.8 [61.0–108.0] (n=20)	94.9 [48.0–126.5] (n=80)	86.0 [63.0–138.9] (n=37)	86.4 [53.0–134.9] (n=102)	95.1 [61.5–141.7] (n=40)	93.5 [61.4–130.7] (n=63)	89.0 [63.1–127.2] (n=48)
PS clot (IU/ml)	90.1 [29.0–115.2] (n=20)	81.6 [33.3–153.9] (n=78)	88.3 [51.8–138.4] (n=35)	97.6 [60.2–148.8] (n=94)	104.8 [66.5–161.5] (n=34)	99.3 [52.5–147.1] (n=48)	101.9 [57.9–137.5] (n=47)

Antithrombin	HemosIL Liquid Antithrombin	Chromogenic	IU/ml
Protein C	HemosIL Protein C	Chromogenic (PT-based) Clotting	IU/ml
	HemosIL ProClot		
Protein S	HemosIL Free Protein S	Latex agglutination (PT-based) Clotting	IU/ml
	HemosIL Protein S Activity		

Toulon P et al, Thromb Haemost 2016

Différents types de déficits

Déficits en antithrombine	Type I (80%)	Type II RS	Type II HBS (20%)	Type II PE
Activité cofacteur de l'héparine (IIa, Xa)	↓	↓	↓	« limite »
Activité progressive	↓	↓	N	« limite »
Antigène	↓	N	N	« limite »
Déficit en protéine C	Type I (75-80%)	Type IIa RS (24,5%)	Type IIb (0,5-1%)	
Activité anticoagulante	↓	↓	↓	
Activité chromogénique	↓	↓	N	
Antigène	↓	N	N	
Déficit en protéine S	Type I (80%)	Type III (15%)	Type II (<5%)	
Activité cofacteur de la Pca	↓	↓	↓	
Protéine S libre	↓	↓	N	
Protéine S totale	↓	N	N	

Alhenac-Gelas M et al, STV 2009; Marlar R et al, JILH 2014

Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation			
	AT	PC	PS lib
Valeurs de référence	80-130 %	80-160 %	60-140 %
Demi-vie	48-72h	6-8h (FVII)	42h (FX)
PM	58 kDa	62 kDa	69 kDa
Fonction	Sérine protéase (FIIa,Xa)	Sérine protéase (FVa,FVIIIa)	Cofacteur Forme libre: 40% Forme liée (C4b-BP): 60%
Synthèse	Hépatique	Hépatique	Hépatique – endoth.
Vit. K dépendante	Non	Oui	Oui
Prévalence hétéroz.:			
Population générale	< 0,20%	< 0,50%	< 0,50%
1^{er} ETEV	1 à 2%	3%	2-3%
RR hétérozygote	10-20	X 7	X 5-6 (<40%)
Transmission:	AD pénétr. variable	AD pénétr. variable	AD pénétr. variable
Homozygote	Létale (sauf IIHBS)	Rare, svt létale	Rare, svt létale
Gene	SERPINC1	PROC	PROS1

Antithrombine

Principales causes de déficits acquis:

- ✓ **Statut hormonal:** ↘ modérée en cours de grossesse (10-20%), CO (>30 µg EE2)
- ✓ **Diminution de synthèse:** atteinte hépatique, malnutrition, L-Asparaginase
- ✓ **Perte urinaire, digestive, cutanée:** SN, Crohn, RCUH, brûlures
- ✓ **Consommation:** thrombose étendue, CIVD, sepsis, chirurgie, héparine (dose curative: ↘30%), cancer
- ✓ **AVK:** ↗

Contrôle après 5-10j d'arrêt héparine ou 2 cycles si CO

Protéine C et Protéine S

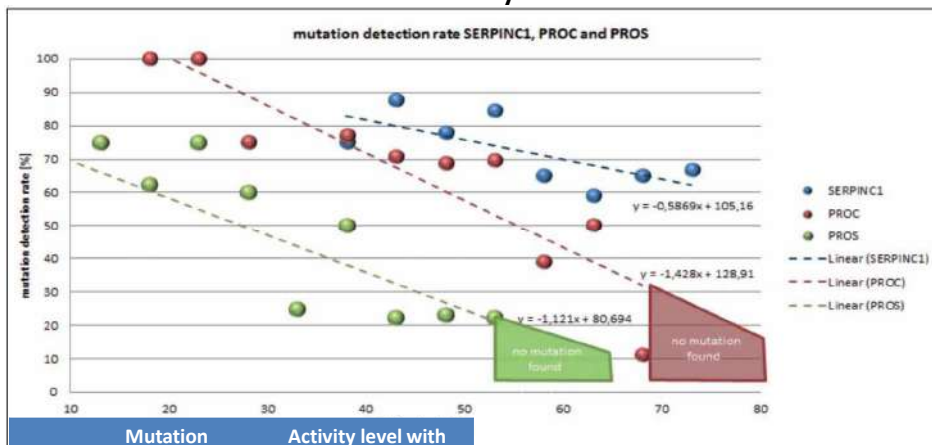
PS abnormalities: a diagnostic nightmare – Marlar R et al, AJH 2011

	PC	PS
✓ Par diminution de synthèse: carence en VK, AVK, atteinte hépatique, L-Asparaginase	↘	↘
✓ Par consommation: thrombose aigüe, CIVD, chirurgie	↘	↘
✓ Elimination accélérée: SN	↘, ↗, ≈	↘
✓ Auto-anticorps (varicelle, HIV, SAPL, LED)	↘	↘
✓ Contraception orale, grossesse, THS	(↗), ≈	↘
✓ Sepsis, inflammation chronique, syndrome infectieux (redistribution de PS liée)	≈, (↗)	↘

A quel moment effectuer le bilan?

- ✓ Effectuer à distance de l'ETEV
- ✓ Au moins 2-3s après arrêt AVK
- ✓ Attendre au moins 2 cycles sans CO
- ✓ 6 à 8s après la grossesse
- ✓ Jamais conclure à un déficit sur une seule détermination
- ✓ A confronter au bilan de base de la coagulation:
 - APTT, TP, fibr, D-dimères, taux de PQ
 - CRP, tests hépatiques, créat
 - protéinurie

Correlation between mutation detection rate and activity levels



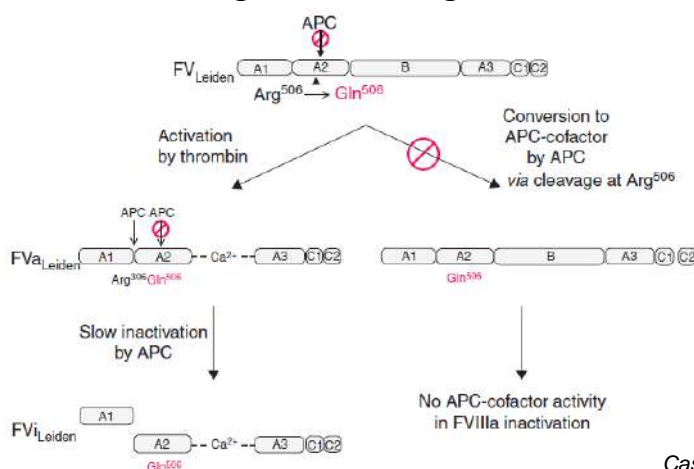
	Mutation detection rate	Activity level with detectable mutation (without)
AT	83,5%	35,5-79% (58-73%)
PC	69%	17-69% (28-79%)
PS	43%	7-54% (10-64%)

Répéter les dosages après au moins 4-6s !

Caspers M et al, Thromb Haemost 2012

Polymorphisme Leiden du facteur V

- G1691A du gène FV => Arg506Gln du cofacteur V



Castoldi et al, JTH 2009

FV Leiden

- Fréquence moyenne de 5% dans la population générale
- Fréquence diminue de Nord au Sud de l'Europe (2% hispanique)
- Plus faible Noirs (1%) et Asiatiques (0.5%)
- RR hétérozygotes x 3-7

	Héparine	DOACs	AVK	EDTA
RPCa	-	Faux normal	-	Faux positif
FV Leiden	inhibition	-	-	-

Notion de RR et RA

- RR du FVL hétérozygote est de 5 (3.7-7.9)
- Risque global de TE est de 1/1000
- Risque absolu est de 5/1000 porteurs de FVL
- Fréquence FVL en Belgique: 5%
- 500.000 porteur FVL
- **2.500** épisodes attendus /**500.000** patients FVL+

L'épisode survient souvent chez les porteurs de FRB en présence d'autres facteurs de risque !

Polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine (FII)

- Augmentation de la synthèse protéique
- Impact sur la génération de thrombine
- Prévalence en Europe 2%
- Gradient croissant Nord-Sud
- Rare Afrique et Asie
- RR 2-3

La thrombophilie constitutionnelle catégorisation du risque

Anomalie	% Pop.caucas	% pop. MTEV	Risque annuel 1 ^{er} ETEV	Âge 1 ^{er} ETEV	Préval. ETEV famil.
Déficit en AT Déficit en PC Déficit en PS	< 1%	6 à 8%	1.52 à 1.90%	29 ans	> 20%
FVL & FIIG20210A homozygote et double hét.	0.2% 0.025%	?	0.62 à 1.54%	40 ans	8%
FVL hétérozygote	5%	25%			
FII G20210A hétérozygote	2%	6%	0.34 à 0.49%		
Elévation FVIII	8%	10-15%			
Aucune anomalie			0.05 à 0.1%	62 ans	4%

Lijfering WM et col, Blood 2009; 113:5314-22 - Makris M et col, Blood 2009; 113:5038-9, Pruthi R, ISLH 2017; 104-110; Nowak-Göttl U et col, Thromb. Res. 2018

Hyperhomocystéinémie*

*En dehors de l'homocystinurie congénitale:
forme grave de MTEV chez l'enfant et adulte jeune

- Relation entre le taux d'homocystéinémie, le risque de 1^{er} épisode et celui de récurrence (études observationnelles)
- Pas d'effet de réduction de risque de survenue d'ETEVE chez les patients recevant une supplémentation (étude VITRO et HOPE2)
 - ▶ pas d'effet causal mais un marqueur de risque
 - ▶ Manque de puissance des études ?

Mairesse et col, STV, 2010
Hirmerova J, Cor Vas 2013

Causes d'hyperhomocystéinémie

Hcy faible

(< 10%)

15-30 µmol/L

- **Préanalytique !**
- Hygiène de vie: tabac, alcool
- **Syndrome inflammatoire**
- Régime végétarien
- Hypothyroïdie
- Polymorphisme MTHFR 677C→T
- Faible déficit en folate, B6 ou B12
- Diminution modérée de la filtration rénale
- Médicaments affectant l'Hcy (diurétiques), **B9** (méthotrexate, phénytoïne), **B12** (théophylline)

Hcy modérée

(< 1 %) 30-100 µmol/L

- Carence modérée/sévère en B6, B9, B12
- Insuffisance rénale chronique

Hcy sévère

(< 0.02%)

> 100 µmol/L

- Déficience sévère en B6, B12
- **Homocystinurie (déficit CBS)**
- Anémies mégaloblastiques

Refsum H, Clinical Chemistry 2004; Morris A et al, J Inherit Metab Dis 2017

THROMBOPHILIE « BIOLOGIQUE » ACQUISE

Syndrome des anti-phospholipides

Table 1. Revised classification criteria for the antiphospholipid antibody syndrome⁸

Clinical criteria (one or more must be present)



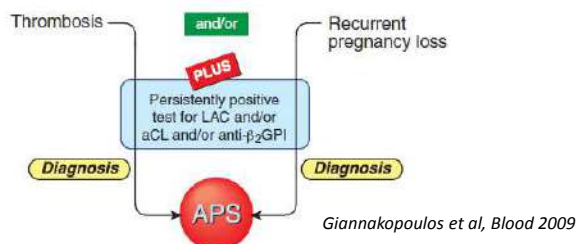
Vascular thrombosis: One or more episodes of arterial, venous, or small-vessel thrombosis affecting any tissue or organ

Pregnancy morbidity

One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or after the 10th week of gestation

One or more premature births of a morphologically normal neonate at or before the 34th week of gestation because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency

Three or more unexplained, consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation



† ISTH criteria for lupus anticoagulants includes: [1] prolongation of a phospholipid-dependent screening assay; [2] evidence of inhibitory activity with mixing studies; [3] evidence that the inhibitory activity is phospholipid-dependent; and [4] distinction of other coagulopathies.⁵

Bilan de base				
APTT : Temps du patient	H 73	secondes	28-43	[1]
APTT : Temps du témoin	34	secondes		
Ratio:	H 2.2	Ratio	<1.2	[2]
APTT patient + témoin	57.6	secondes		
Rosner	H 32.2	%	<12	
TCK	H 42	secondes	25-33	
TCK : Temps du témoin	30	secondes		
Ratio:	1.4	Ratio		
Rapport APTT/TCK	H 1.7		<1.3	

Anticoagulant lupique - DRVVT				
Recherche				
Patient 1/2	H 98.5	secondes	<42.4	[3]
Témoin	39.6	secondes		
Rapport 1/2	H 2.5		<1.2	
Confirmation				
Patient 1/2	H 45.5	secondes	<36	
Témoin	39.3	secondes		
Rapport 1/2	1.2		<1.2	
Rapport normalisé 1/2	H 2.1		<1.2	
Ac. anti-cardiolipines IgG:	H 268.0	GPL/mL	<10.0	
	Positif			
Ac. anti-Béta2 GPI IgG:	34.0	U/mL	P99: 17.7 U/mL	

A réévaluer dans trois mois.

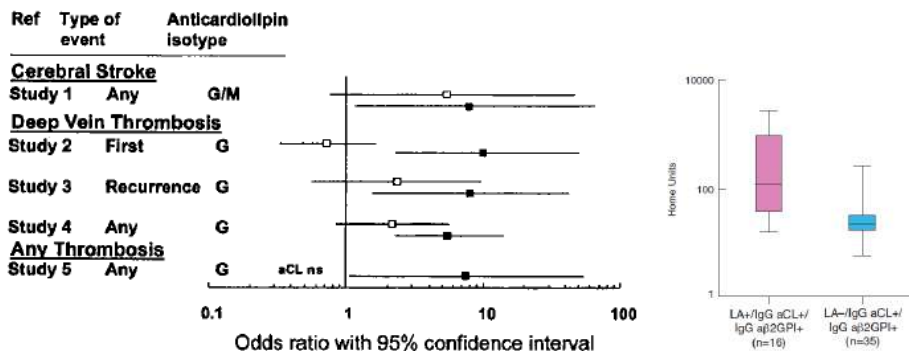
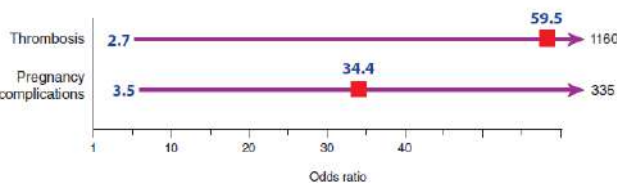


Figure 1. This figure compares the association with thrombosis for aCL (□) and the LAC (■). The odds ratios (and 95% CIs) are calculated from 5 different studies involving 753 patients and 234 controls.¹¹ NS indicates not significant. Adapted from Galli et al¹¹ and reprinted with permission.

Garcia et al, Blood 2007

LAC RR x10
aCL RR x2
LAC+aCL RR x30

Pengo V et al, Thromb Res 2007



Giannakopoulos et al, Blood 2009

Groupe sanguin et risque de MTEV

Groupe ABO	Avec MTEV	Sans MTEV	P-value	OR
Non-O	77% (109)	46% (18)	0.0002	4.1
O	23% (32)	54% (21)		

Population: 180 patients homozygotes FVL

BIRON-Andreani C et al, Procare-GEHT group, BJH 2006,135,697-702

Groupe ABO	FVL hét. (n=287)		MFII hét. (n=322)	
	MTEV	Contrôle	MTEV	Contrôle
Non-O	71% (204)	58% (56)	73% (236)	56% (57)
O	29% (83)	42% (40)	27% (86)	44% (45)
	P=0.021		P=0.001	
609 pts	OR: 1.8 (1.1-2.9)		OR:2.2 (1.3-3.5)	

Milano et al, Haematologica 2008; 93(5):729-34

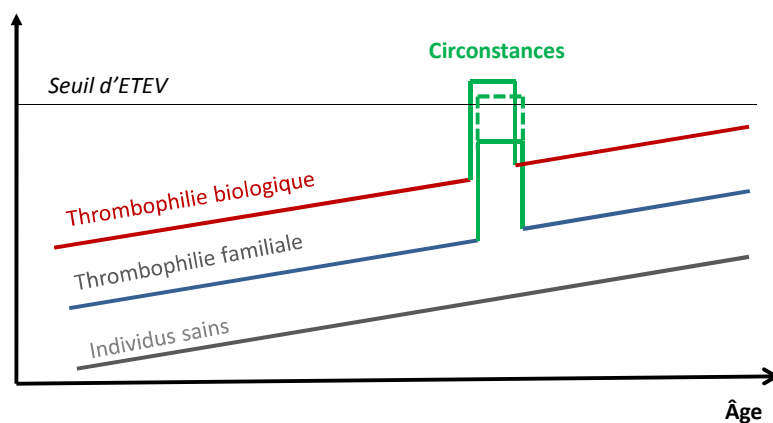
→ La détermination du groupe sanguin doit faire partie des investigations de thrombophilie

Enquête familiale ?

More harm than good ?
Primum non nocere !



Le risque de thrombose



- ▶ Renforcer la prophylaxie en présence de situation à risque
- ▶ Intervenir sur le terrain

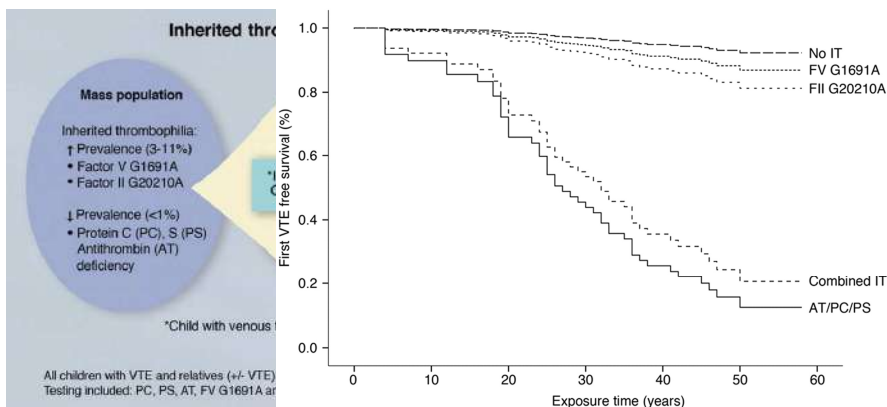
Bénéfice du dépistage de l'enfant en présence d'un cas index adulte

- Le risque thrombotique chez les enfants, par ailleurs en bonne santé, avec une seule thrombophilie biologique apparaît très bas
- Dépistage chez l'enfant < 15ans avec histoire familiale de MTEV semble non justifié
- Risque le plus élevé
 - **Non provoqué**
 - **Cas index < 45 a**
 - **Plusieurs membres de la famille atteints**
 - **Si même thrombophilie FVL/FII que cas index**

– Effet additif
– Indépendant FVL/FII

Couturaud F et al, Blood 2014

Bénéfice du dépistage dans la famille en présence d'un cas index pédiatrique



Bruce A, and Massicotte P, *Blood* 2012
Holzhauer S et al, *Blood* 2012

Dépistage systématique chez le sujet asymptomatique?

- FVL hétérozygote: FR x5
- CO OP: FR x 3-7
- Synergie FVL + CO OP = FR x30
- Patiente < 40 ans, risque **1/10.000**
- Patiente sous CO OP et FVL: 30/10.000 (**0,3%**)
- Pour éviter un cas, il faudrait priver de CO OP plus de 300 femmes !

Merci pour votre attention

Jean.marc.minon@chrcitadelle.be

Groupe thrombose CHR

- Anesthésie
 - L. BLOOM-PETERS
 - PY. DEWANDRE
- Cardiologie
 - H. APPELTANTS
 - Ph. BORGOENS
 - E. HOFFER
 - D. LEGRAND
- Biologie Clinique (Consultation)
 - JM. MINON
 - M. VASBIEN
- Gériatrie
 - N. BERG
- Pneumologie
 - M. GUSTIN
 - T. WEBER
- Neurologie
 - S. SALCHIAN
- Pharmacie
 - B. DELHAUTEUR
 - J. THIRY
- Nursing
 - Cl. COIBION
- Urgences
 - Dr Ch BIEMAR

Pédiatrie

- MF. DRESSE
- B. FLORKIN
- J. LONGTON

Groupe de Travail GFHT

Actualisation des recommandations
thrombophilie groupe pédiatrie

B. Dumont, M. Hanss, A. Harroche,
S. Meunier, JM. Minon, E Peynaud, N. Trillot





Bilan d'hémostase en préopératoire chez l'enfant : oui on non ?



Veyckemans Francis
Hôpital Jeanne de Flandre
Lille

Pourquoi ?

- Détecter une pathologie de l'hémostase qui pourrait augmenter le risque hémorragique d'une intervention
- Evaluer les conséquences d'une pathologie d'organe
 - moelle osseuse
 - foie
 - rein

Risque hémorragique ?

- Estimé à 2/10.000 interventions chirurgicales
- Pathologies les + fréquentes:
 - von Willebrand: 0,5 à 1%
 - Hémophilie A : 1/5.000 garçons
 - Hémophilie B : 1/20.000 garçons
 - Déficit F VII: 1/500.000

Problème

si tests TCA, INR ou Quick systématiques:

- **résultat normal** ne permet pas d'éliminer toutes les pathologies à risque d'hémorragie : vW, thrombopathie, F XIII ...
- **résultat anormal** ne correspond pas toujours à une anomalie de l'hémostase

ORIGINAL ARTICLE

Ability of hemostatic assessment to detect bleeding disorders and to predict abnormal surgical blood loss in children: a systematic review and meta-analysis

Joanne Guay¹, David Faraoni², Fanny Bonhomme³, Annie Borel Derlon⁴ & Dominique Lasne⁵

1 Department of Anesthesiology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

2 Department of Anesthesiology, Peri-operative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

3 Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

4 Reference Centre for Hemophilia and von Willebrand Disease, University Hospital of Caen, Caen, France

5 Department of Biological Hematology, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, INSERM UMR_S 765, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

- Aucun test d'hémostase préopératoire ne prédit de manière adéquate la présence d'une anomalie de l'hémostase ou d'un saignement chirurgical anormal
- Les questionnaires actuellement disponibles ne sont pas efficaces

L'enfant en bonne santé

- anamnèse personnelle et familiale
mais pas de questionnaire validé
- *hémorragie chute du cordon ? céphalématome ?*
- *bleus faciles ? ecchymoses ?*
- *épistaxis fréquentes ?*
- *saignement prolongé en cas de plaie ?*
- *saignements muqueux ? hémarthrose ?*
- *règles abondantes ?*
- *S de Noonan ?*

Quels tests ?

- numération plaquettes
- Quick /INR
- TCA
- Fibrinogène
- F XIII (?)

Quels tests ?

- plaquettes
- Quick (TND)
- TCA Systématique
- Fibrin - avant l'âge de la marche [?]
- F XII - avant une chirurgie hémorragique
 [cœur, scoliose, ortho, amygdales?]

OU si anamnèse positive ou douteuse

TCA élevé?

- Test sensible aux conditions de prélèvement ☹️
 - Quel seuil ? voir normes du laboratoire
 - si $TCAp/TCAcont > 1,2$
 - si $TCAp/TCAcont > 1,5$ si nouveau-né
- ↓
- 1) mesure des facteurs
surtout VIII, IX et XI (+ II, V, VII, X, XII)
 - 2) anticoagulant circulant (F Lupique?)

Anticoagulant circulant?

Indice de Rosner :

$$= \frac{\text{TCA sang (P + T)} - \text{TCA T}}{\text{TCA P}} = \%$$

- si < 12%: faire contrôler et mesurer facteurs
- si >15%: OK = anticoagulant lupique circulant

Le nouveau-né et le nourrisson

- Diminution des F vit K dépendants :
II, VII, IX, X
par apports insuffisants ET immaturité hépatique
entre 6 et 12 mois: % = valeurs inf normale de l'adulte
sauf F IX : à 12 mois !
Fibrinogène: « fœtal » ? [] normale
- F XI, XII : bas
- Antithrombine, Prot C et S: taux bas
- Fibrinolyse: immature

Von Willebrand : TCA nl ou ↑

- Prévalence 1%
- Clinique et biologie hétérogènes
- Saignement cutanéomuqueux spontané ou provoqué

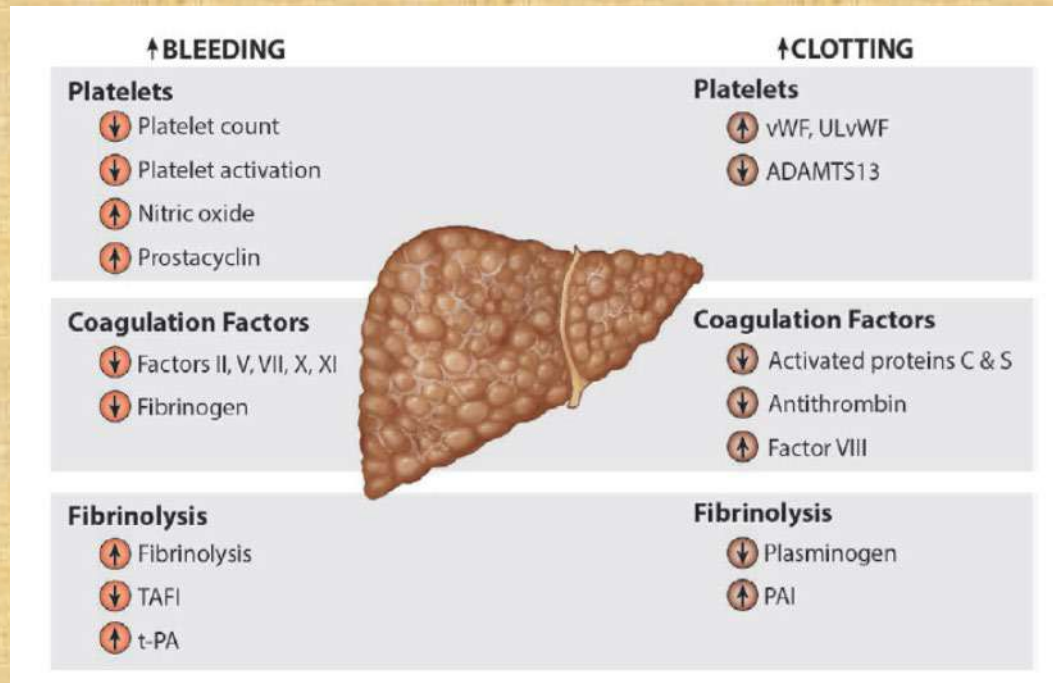
- Type 1 (75%): déficit quantitatif en VWF
- Type 2: (20%) déficit qualitatif
- Type 3: déficit quantitatif total et FVIII↓
- « acquis »: certains cancers, sténose valve♥

si TCA ↑ et XII bas (Hageman)

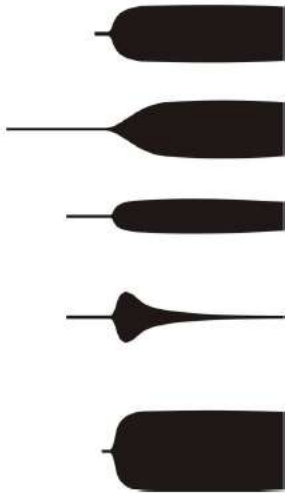
PAS de problème hémorragique !

L'insuffisant hépatique

- Équilibre délicat



Thromboélastographie (ROTEM® , Multiplate)



Tracé normal

Allongement des temps de coagulation
Anticoagulant et/ou déficit en facteur

Diminution de l'amplitude
Thrombocytopénie

Rapprochement précoce des 2 branches
Hyperfibrinolyse

Augmentation de l'amplitude et/ou
une diminution des temps de coagulation:
Hypercoagulabilité



Cas particuliers

□ cardiopathie cyanogène

« ventricule unique »

déficit en prot C et AT III

= thrombophilie

souvent sous aspirine ou autre antiagrégant

□ malformation veineuse importante

fibrinolyse locale

risque de décompensation périopératoire

mesure D-dimères

Cas particuliers

- Cavernome veine porte:
 - hypertension portale
 - thrombopénie (hypersplénisme)
 - déficit en protéines C et S:
 - * primaire
 - * secondaire à hypotrophie foie

= THROMBOPHILIE



Oui ou Non ?

OUI

- avant l'âge de la marche
- avant une chirurgie hémorragique
[cœur, scoliose, ortho, amygdales?]
- pathologie à risque

OU si anamnèse positive
ou douteuse : adopté, autre langue...

Lecture conseillée



L'hémostase en pédiatrie, ses particularités, les principales pathologies hémorragiques et leur gestion ^{☆,☆☆}

Marie-Françoise Hurtaud-Roux¹, Anne Vincenot¹, Dominique Lasne²

Anesthésie & Réanimation 2018; 4: 290-9



Purpura thrombocytopénique immun: Quelles avancées en 2019?

Dr Samuel Balbeur

Clinique Saint-Pierre, Ottignies

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Avril 2019

Définitions

Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.

Blood, March 2009; 113, 2386-93

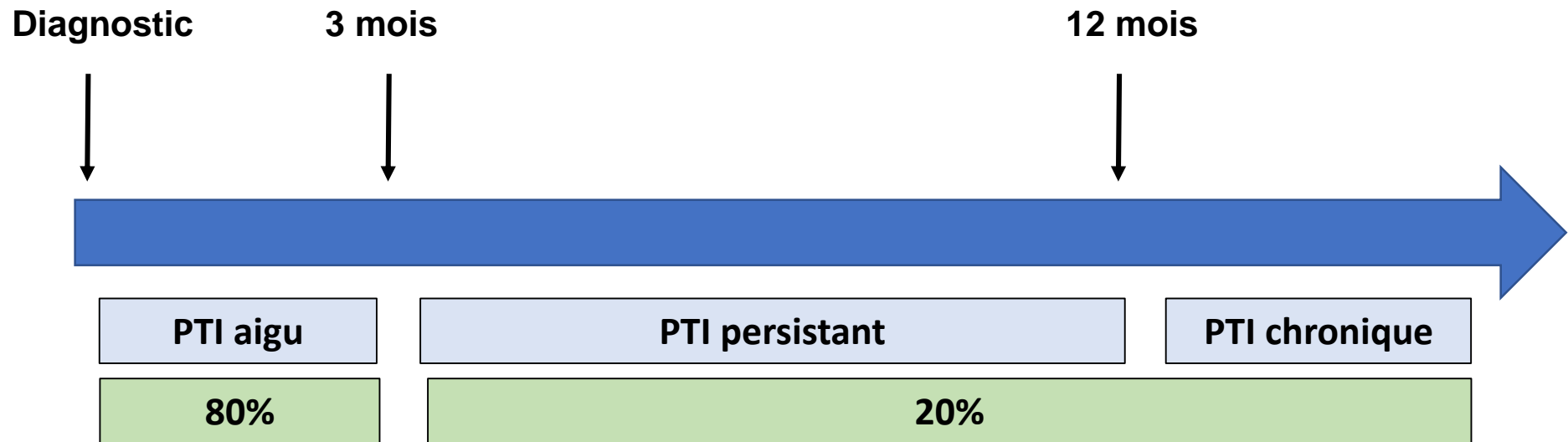
"PTI primaire: maladie auto-immune acquise caractérisée par une thrombocytopénie isolée ($< 100.000/l$), en l'absence d'autre cause / pathologie pouvant être associée à une thrombopénie...diagnostic d'exclusion !"



Définitions

Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.

Blood, March 2009; 113, 2386-93



Quelques chiffres

- Incidence PTI chez enfant 2-6/100 000/an
- Symptômes (hémorragies cutanéomuqueuses) : < 50 000 plaquettes/ μ l
- Risque hémorragique: < 10-20 000 plaquettes/ μ l
- Hémorragie intracrânienne: 0.1 à 0.9% des cas
- Mortalité globale << 0.5%

$$\begin{aligned}
 & v_0 = 2\pi \sqrt{CL} \quad \rho = \frac{1}{\mu_0} (\vec{E} \times \vec{B}) \quad T = \frac{S_2}{c} = \frac{U_e I t}{c} \quad \lambda^* T = b \quad v = \frac{\Delta \lambda}{\Delta t} \\
 & R = \rho \frac{e}{S} \quad \Phi = NBS \quad H_\lambda = \frac{\Delta M_e}{\Delta \lambda} \\
 & k = \frac{1}{4\pi \epsilon_0 \epsilon_r} \quad F_v = \int \frac{F_n}{R} \quad E = mc^2 \quad f_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{g}{l}} \quad \vec{F}_m = \vec{B} I l = \frac{\mu I_1 I_2}{2\pi d} l \\
 & v = \frac{1}{\sqrt{\epsilon \cdot \mu}} = \frac{c}{\sqrt{\epsilon_r \mu_r}} \quad \sigma = \frac{Q}{S} \quad M_e = \sigma T^4 \quad E = \hbar \omega \quad R_m = \frac{c}{T} \quad v_s = \sqrt{\frac{M_2}{R_2}} \\
 & v = \frac{nh}{2\pi m} \quad M = 4\pi^2 r^3 \quad I_m^2 = U_m^2 \left[\frac{1}{R^2} + \left(\frac{1}{X_C} - \frac{1}{X_L} \right)^2 \right] \quad C = \mu_1 \mu_2
 \end{aligned}$$

PTI aigu: un diagnostic d'exclusion

Exclure :

- Hémopathie maligne
- SHU
- Pathologie constitutionnelle des plaquettes ou de l'hémostase
- Déficit immunitaire
- Pathologie auto-immune

PTI: attention aux atypies

Classiquement:

2-10 ans

Pas de signes associés

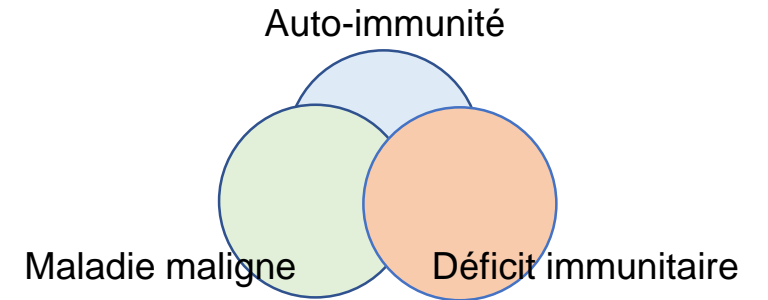
Recommandations SHIP / Cerevance 2007 :

- Formule sanguine, réticulocytes, VGM, VPM, frottis
- Groupe sanguin (si syndrome hémorragique)
- Créatinine, hématurie, protéinurie
- Ig G, A, M et FAN
- TCA, INR, fibrinogène, (FVIII, VWF Ag et cofacteur Ristocétine)
- Sérothèque (selon clinique)
- Myélogramme: uniquement cas atypiques (corticoïdes)
- Ac anti-plaquettes inutiles (Se 49-66%, SP 78-92%)

PTI persistant ou chronique

Toujours exclure :

- Déficit immunitaire
 - WAS, ALPS, DICV, HIV, ...
- Pathologie auto-immune
 - Lupus, Evans, Syndrome anti-phospholipides, Sjögren
- Pathologie constitutionnelle des plaquettes
 - Thrombopénie liée à X, MYH9, PTT (déficit génétique ADAMST13), CATCH22
- Pathologie constitutionnelle de l'hémostase
 - Von willebrand
- Thrombopénie centrale (myélogramme)
- Maladie générale
 - Hépatopathie, angiomatose, maladie de surcharge, ...

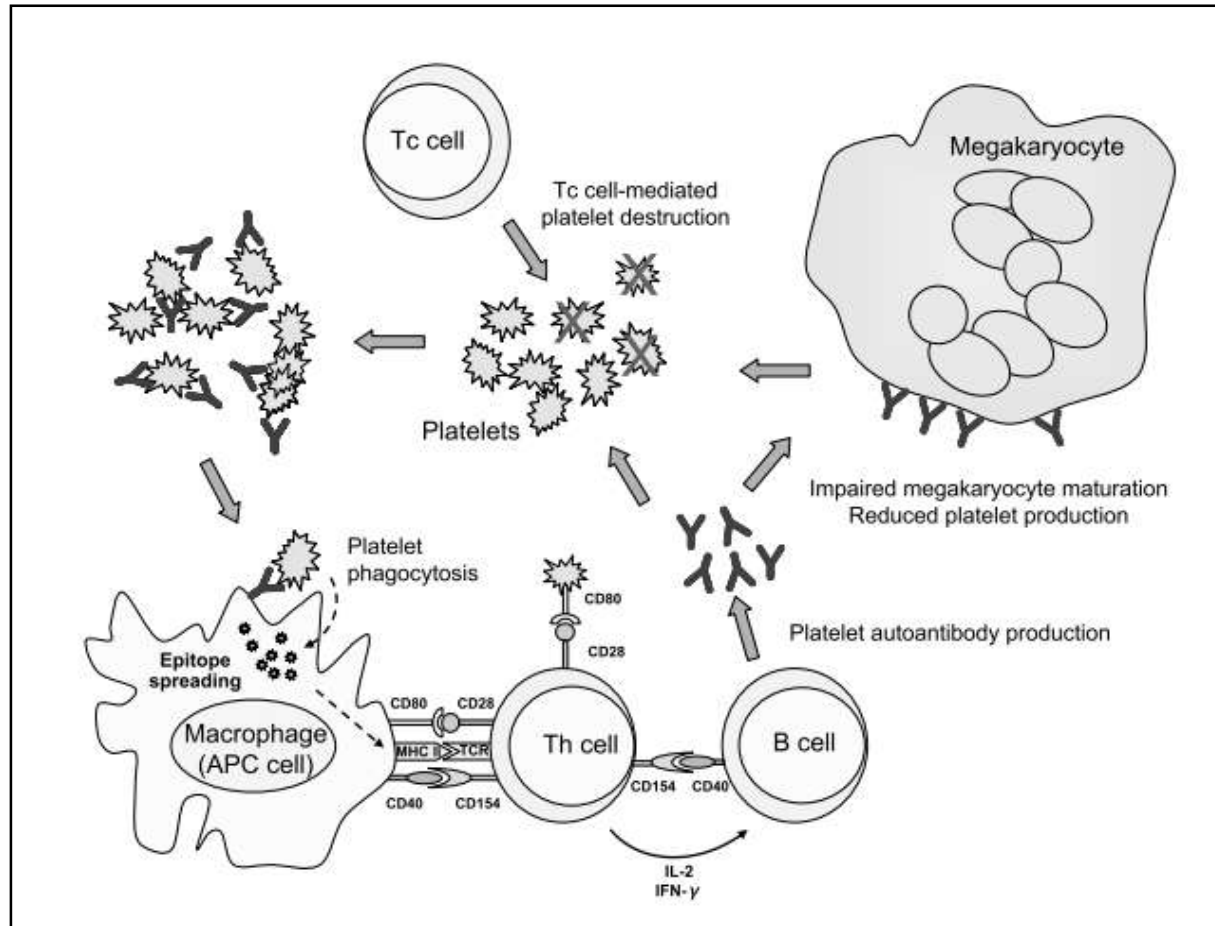


! Examen clinique :

Adénopathies, Hépatosplénomégalie, ...

= PTI ?

Physiopathologie du PTI



Prédisposition génétique?

- Polymorphisme MHC, Fc γ R, PTPN22,...

Facteurs environnementaux – Infections

- Virus ++

Prise en charge du PTI en 2019

Gravité du syndrome hémorragique

Score de Buchanan

Description	Sévérité du saignement	Grade
Aucun signe hémorragique	Aucune	0
Peau: <100 pétéchies ou < 5 ecchymoses (<3 cm D) Muqueuses normales	Mineure	1
Peau: >100 pétéchies ou >5 ecchymoses (>3cm D) Muqueuses normales	Moyenne / peu sévère	2
Saignement des muqueuses: épistaxis, bulles intra-buccales, digestif, hématurie, métrorragies	Modérée	3
Saignement des muqueuses nécessitant geste ou suspicion hémorragie interne	Sévère	4
HIC ou hémorragie interne	Très sévère / pronostic vital engagé	5

Qualité de vie

- Hospitalisations / consultations à répétition
- Prises de sang répétées
- Inquiétudes enfant et parents
- Effets secondaires (corticoïdes, IgIV...)
- Absentéisme scolaire
- Sport, scoutisme,...



Time points for completion:

- within the first 2 weeks of diagnosis
- at 6 weeks
- at 6 months
- yearly (if ITP persisting)

KIDS' ITP TOOLS

(UK – English)

Parent Report of Child's Quality of Life

Qualité de vie

Please answer as your child would.

In general, over the past week ...	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
1. My child felt poorly...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. My child had a headache...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. My child felt tired...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. My child felt upset (sad or angry)...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. My child felt cranky...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. My child felt anxious (worried, nervous or afraid)...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. My child was more hungry than usual...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

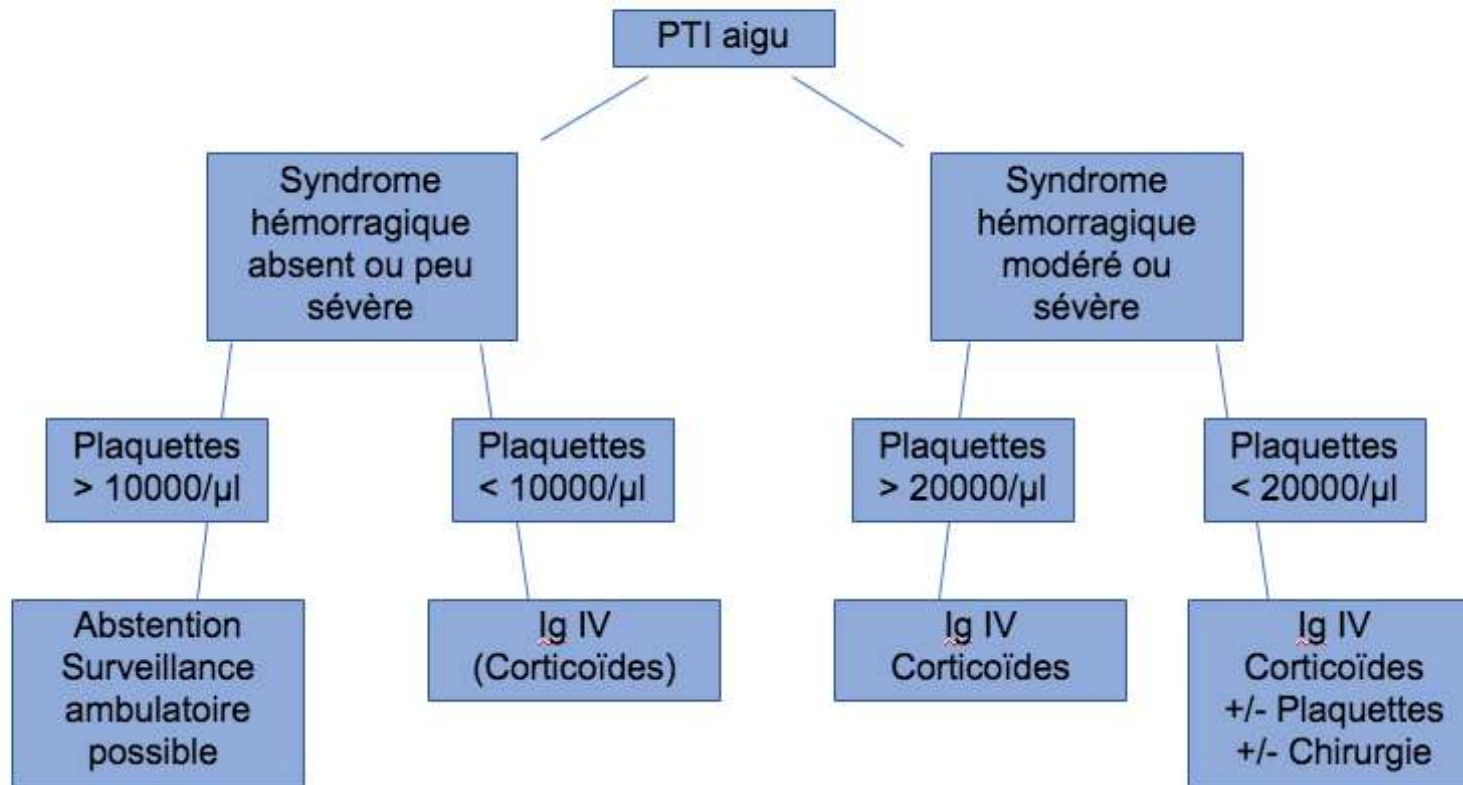
In general, over the past week ...	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8. My child was bothered that she/he could not do things with friends...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. My child was bothered because he/she could not do the activities he/she likes...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. My child was more frustrated with me than usual...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. My child was bothered by how much I watched her/him...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. My child was bothered because she/he did not know enough about ITP...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. My child was bothered that he/she didn't know how long the ITP would last...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. My child was bothered that she/he could not do anything to get better...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In general, over the past week ...	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15. My child worried about his/her platelet count...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. My child worried about the ITP getting worse...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. My child worried about having a more serious disease...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please Note: the next set of questions have an additional answer.

In general, over the past week ...	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
18. My child was bothered by her/his bruises...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not have any bruises in the past week.					
19. My child was bothered by changes in how he/she looked ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not have any changes in how he/she looked in the past week.					
20. Having blood taken bothered my child...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not have blood taken in the past week.					
21. Staying overnight in the hospital bothered my child...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not stay overnight in hospital in the past week.					
22. Going to clinic bothered my child...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not go to clinic in the past week.					
23. Having treatment through a drip bothered my child...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not have treatment through a drip in the past week.					
24. Taking medicine by mouth bothered my child...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not take medicine by mouth in the past week.					
25. My child was bothered by missing school...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
or <input type="checkbox"/> My child did not miss any school in the past week.					
26. My child worried that she/he might need to have a bone marrow test...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Has your child ever had a bone marrow test?	<input type="checkbox"/> yes		<input type="checkbox"/> no		

PTI aigu



- Abstention = IgIV = corticoïdes
- Objectif: augmenter rapidement le taux de plaquettes
- Traitements disponibles ne modifient pas l'évolution du PTI

Ig IV: 0,8 à 1g/kg dose unique
Methylprednisolone 4 mg/kg/j en 2x/j pendant 4 jours
(Dexamethasone 20 mg/m²/j 4 jours)

PTI aigu

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Provan et al. Blood 2010.

Recommendations for first-line management in children:

The majority of children can be managed with watchful waiting as described.

In the presence of serious bleeding, IVIg and anti-D can raise the platelet count rapidly. IVIg is effective when given as a single dose of 0.8–1.0 g/kg (Grade A recommendation, Evidence level Ib). Anti-D immunoglobulin has similar efficacy to IVIg when given as a single dose of 75 µg/kg and is rarely associated with severe hemolysis (Grade A recommendation, Level Ib evidence).

In general, a short course of 1–2 mg/kg/day of prednisone may be given, with treatment titrated against the platelet count and with rapid tapering (Grade A recommendation, Evidence level Ib). Alternatively, a higher dose of corticosteroids 4 mg/kg/day for 4 days may be used (Grade B recommendation, Evidence level III).

Recommendations for emergency treatment in children:

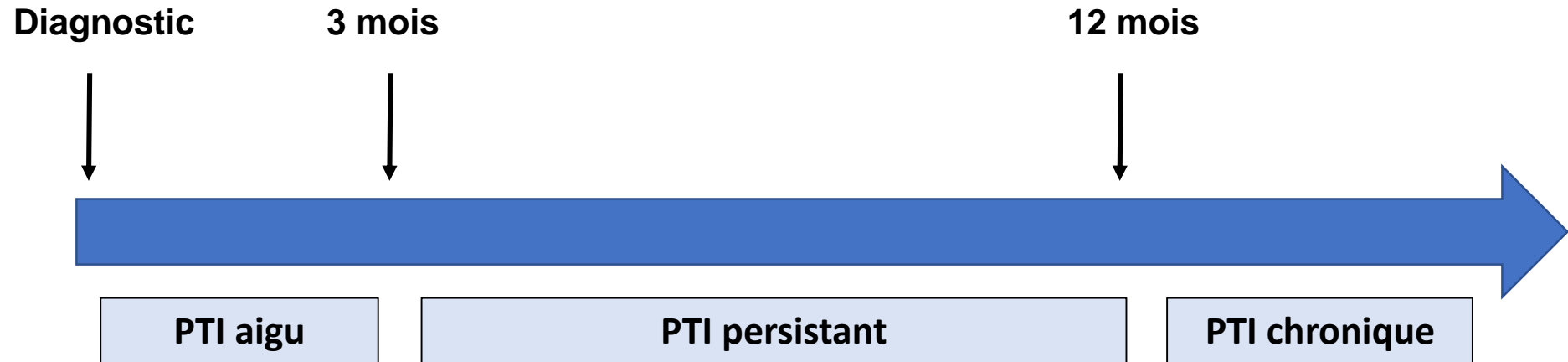
Platelet transfusions in combination with IV steroids, and IVIg or IV anti-D should be given for ICH or other life-threatening or serious bleeding.

Local surgical or neurosurgical control of bleeding should be considered in conjunction with emergency platelet raising therapy (see adult section) (Evidence level IV, Grade C recommendation).

Recommendations for watch and wait policy:

Children with acute ITP and mild clinical disease may be managed expectantly with supportive advice and a 24-hour contact point, irrespective of platelet count (Grade B recommendation). Patients should be re-evaluated to ensure that no evidence of evolution to a serious bone marrow disorder or evidence of a secondary form of the disease is present (Evidence Level IV, Grade C recommendation). The frequency of clinical and laboratory monitoring should be based on clinical symptoms and the trend in platelet counts.

PTI persistant



- Abstention = IgIV = Corticoïdes
- Dans l'attente d'une rémission spontanée
- Evaluation qualité de vie – Education patient et famille
- Limiter hospitalisations / Eviter sur-médicalisation

PTI persistant

Surveillance clinique / Biologique

- Impliquer enfant et famille
- Selon profil personnel
- Limiter contrôles biologiques systématiques
- Numération plaquettaire
 - En cas de symptômes
 - 3-6 mois si asymptomatique
 - Chirurgie, activité à risque, vacances

Episode fébrile / vaccination

- Infection virale = risque de thrombopénie
- Pas de contrôle biologique systématique, suivi clinique
- Reporter si possible la vaccination (PTI aigu) à 1 an post-rémission
- ! prudence vis-à-vis des vaccins vivants

Médicaments / intervention à éviter

- AINS, Aspirine, Ibuprofène
- Eviter voie IM si thrombopénie
- Ponction lombaire > 50 000 plaquettes (transfusion si PL urgente)
- Chirurgie non urgente: IgIV ou corticoïdes avant intervention
 - Circoncision, fibroscopie, DTT,... 50 000 plaquettes/ μ l
 - Amygdalectomie,... 100 000 plaquettes/ μ l
- Chirurgie urgente: plaquettes +/- corticoïdes +/- IgIV

Prévention hémorragies muqueuses

- Hygiène bucco-dentaire (brosse souple, exacyl si gingivorragies / chute dentaire)
- Traitement des épistaxis (repos, compression, méchage hémostatique, exacyl, cautérisation)
- Ménorragies (exacyl, discussion contraception)

Vie quotidienne

- Scolarité normale
- Sport
 - Encourager poursuite du sport
 - > 50 000 plaquettes: limiter restrictions
 - < 50 000 plaquettes: prudence
 - Eviter sport contact, rugby,...

PTI chronique

Diagnostic différentiel

- Déficit immunitaire
 - WAS, ALPS, DICV, HIV, ...
- Pathologie auto-immune
 - Lupus, Evans, Syndrome anti-phospholipides, Sjögren
- Pathologie constitutionnelle des plaquettes
 - Thrombopénie liée à X, MYH9, déficit ADAMST13, CATCH22
- Pathologie constitutionnelle de l'hémostase
 - Von willebrand
- Thrombopénie centrale (myélogramme)
- Maladie générale
 - Hépatopathie, angiomatose, maladie de surcharge, ...

Bilan PTI chronique (Cerevance 2007)

Dosage IgG, A, M, phénotypage Ly, C3, C4, (mutation WAS)

FAN, Ac anti-phospholipides, Coombs, Ac anti TPO

VPM, frottis sanguin, panel génétique thrombopénie, dosage ADAMST13

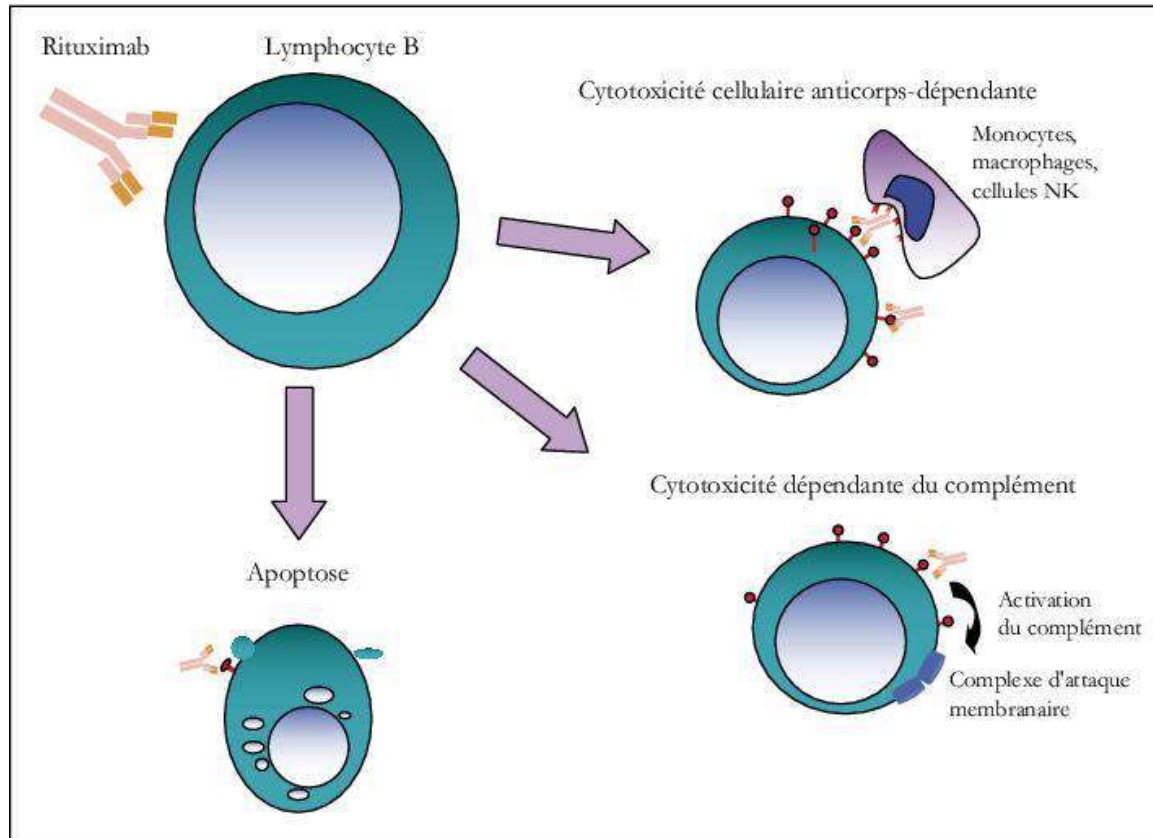
TP, TCA, FVIII, FVW (VWFRCo et VWFAg)

Myélogramme

PTI chronique

- Traitement de deuxième ligne ?
 - Watch-and-wait
 - Rituximab
 - Agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO-Rag)
 - Splénectomie
 - Autres immunosuppresseurs
 - (Dapsone)
 - (Eradication H Pylori)

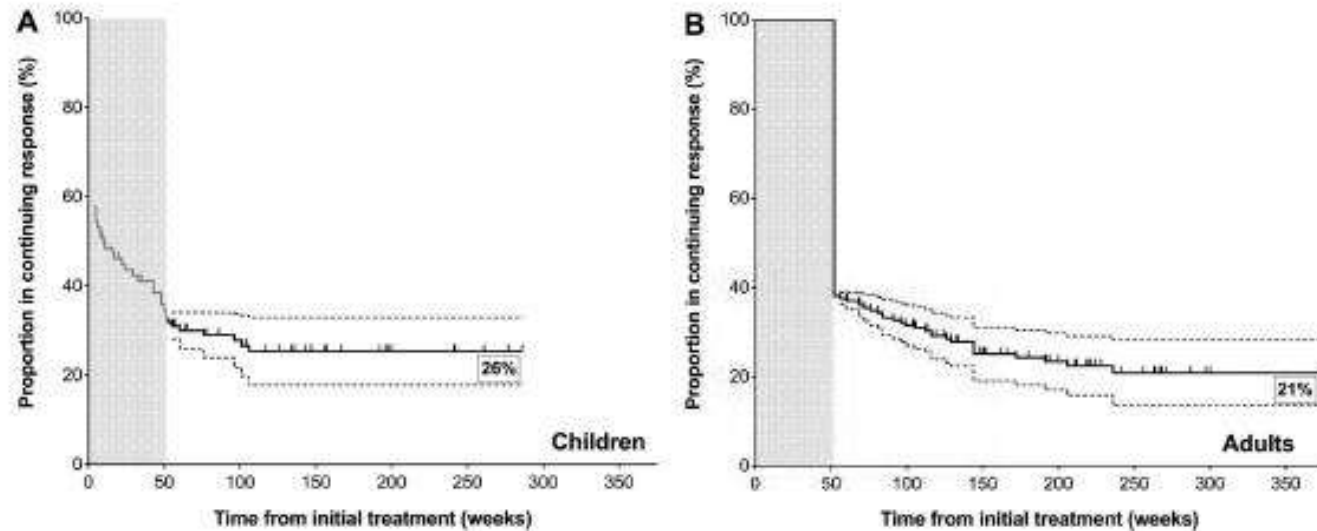
Rituximab



- Anti-CD20: déplétion Ly B
- Destruction clones B auto-réactifs
- Augmente le nombre de Ly T régulateurs

Rituximab

Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia Patel et al. Blood. 2012



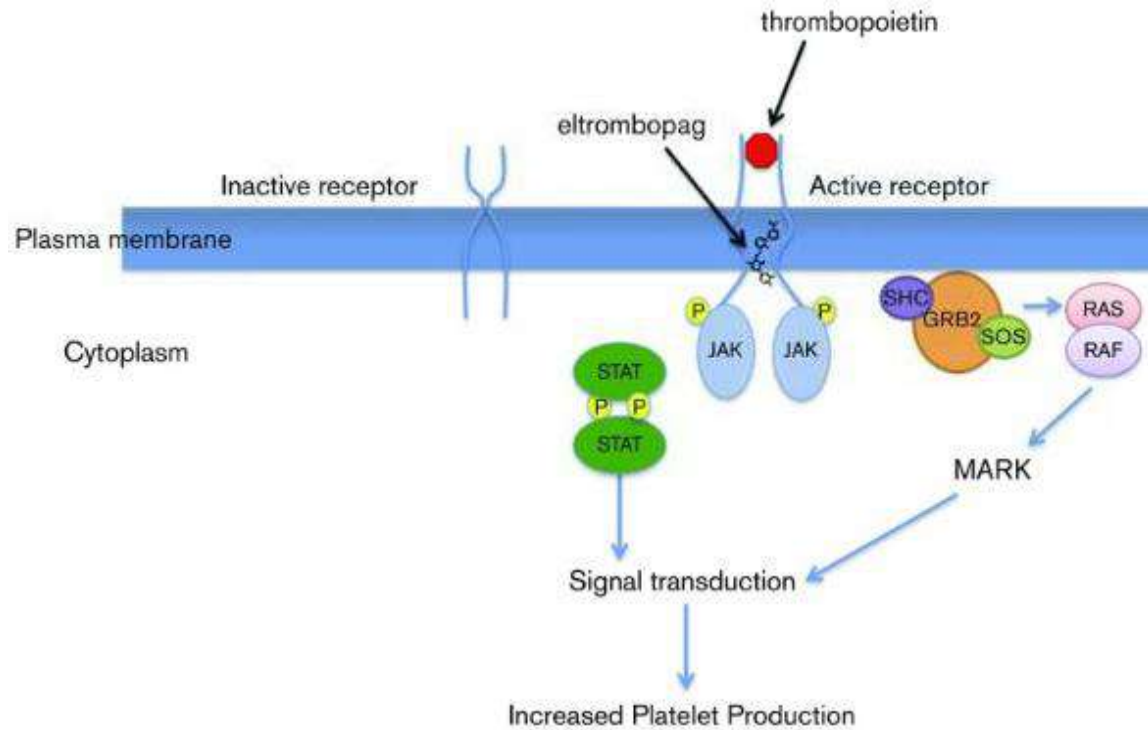
- 116 enfants traités par Rituximab (4x375mg/m²)
- Réponse au traitement: 66 (57%)
- 33% réponse à 1 an
- 26% de réponse à 5 ans
- Réponse: > 50 000 plaquettes / μ l
- Pas de facteur prédictif de réponse

Rituximab

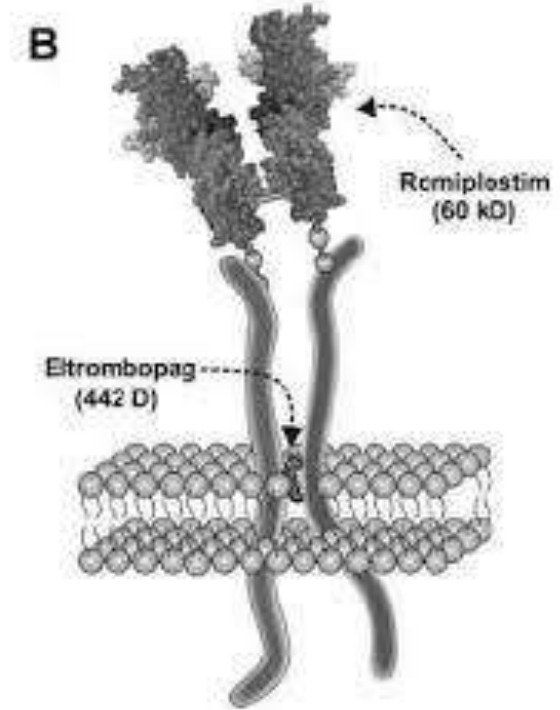
- Risque infectieux !
- Immunosuppression 3-6 mois post-infusion
- Risque d'hypogammaglobulinémie
 - Dosage Ig avant traitement
 - Traitement substitutif si nécessaire
- Vaccination
 - Avant administration Rituximab
 - Attendre reconstitution immunitaire (1 an) pour poursuite schéma vaccinal
- Si fièvre: prise en charge // neutropénie fébrile

Agonistes des récepteurs TPO

Romiplostim - Eltrombopag



Kim et al. Blood, 2018.



Revue d'oncologie hématologie pédiatrique, 2015.

Agonistes des récepteurs TPO

Chez l'adulte

- Romiplostim (Bussel et al. Blood, 2009)
 - 63 patients
 - Réponse plaquettaire 79 - 88% vs 0 – 14% (placebo)
 - Réponse persistante 77% - arrêt corticoïdes et IVIg 87%
 - Diminution signes hémorragiques: 20 à 40%
- Eltrombopag (Bussel et al. Lancet, 2009)
 - 114 patients
 - Réponse plaquettaire dose-dépendante 59% vs 16%
- Multiples études ultérieures confirment efficacité et profil de sécurité à 5 ans
- Aucun anticorps neutralisant



Agonistes des récepteurs TPO

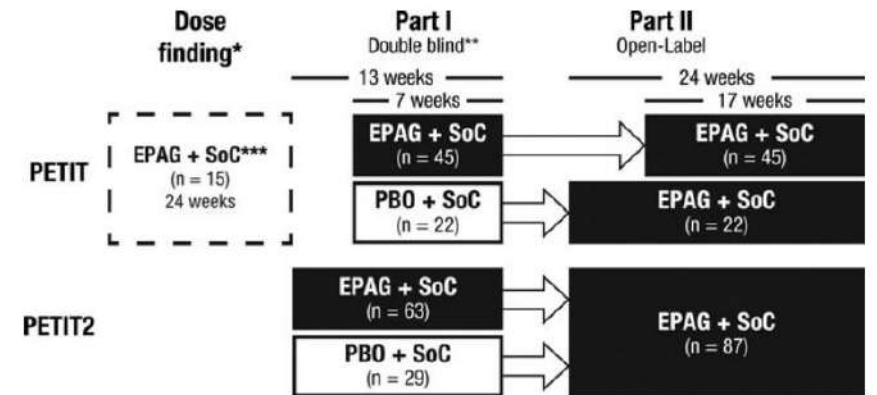
Eltrombopag – Etudes pédiatriques

- **PETIT**

- PTI persistant et chronique
- 67 patients entre 1 et 17 ans (45 eltrombopag vs 22 placebo)
- Outcome primaire: réponse plaquettaire ($>50\ 000/\mu\text{l}$) entre semaines 1 et 6 de traitement
- Outcome secondaire: diminution épisodes saignement, utilisation traitements intercurrents (Ig ou CT)

- **PETIT 2**

- PTI chronique
- 92 patients entre 1 et 17 ans (63 eltrombopag vs 29 placebo)
- Outcome primaire: réponse plaquettaire ($>50\ 000/\mu\text{l}$) $>$ ou = 6 semaines entre semaines 5 et 12 de traitement



Agonistes des récepteurs TPO

Eltrombopag – Etudes pédiatriques

Table 1. Summary of results of PETIT and PETIT2

	PETIT		PETIT2	
	Eltrombopag, %	Placebo, %	Eltrombopag, %	Placebo, %
Platelet response*	62	32	75	21
Sustained response†	36	0	41	3
Required rescue therapy	13	50	19	24
Able to discontinue or decrease concomitant therapies‡	23	—	46	—
Clinically significant grade 2-4 bleeding	9	32	5	7

Blood Advances 2018

	Eltrombopag (n = 107) n (%)	Placebo (n = 50) n (%)
Subjects with any event	87 (81.3)	41 (82.0)
Headache	19 (17.8)	12 (24.0)
Upper respiratory tract infection	18 (16.8)	3 (6.0)
Nasopharyngitis	13 (12.1)	2 (4.0)
Cough	10 (9.3)	0
Diarrhea	10 (9.3)	1 (2.0)
Pyrexia	10 (9.3)	4 (8.0)
Rhinitis	10 (9.3)	3 (6.0)
Abdominal pain	9 (8.4)	2 (4.0)
Epistaxis	9 (8.4)	10 (20.0)
Nausea	8 (7.5)	6 (12.0)
Oropharyngeal pain	8 (7.5)	1 (2.0)
Toothache	6 (5.6)	0
Vomiting	6 (5.6)	9 (18.0)
Abdominal pain upper	5 (4.7)	5 (10.0)
Rash	5 (4.7)	1 (2.0)
AST increased	4 (3.7)	0
Rhinorrhea	4 (3.7)	0

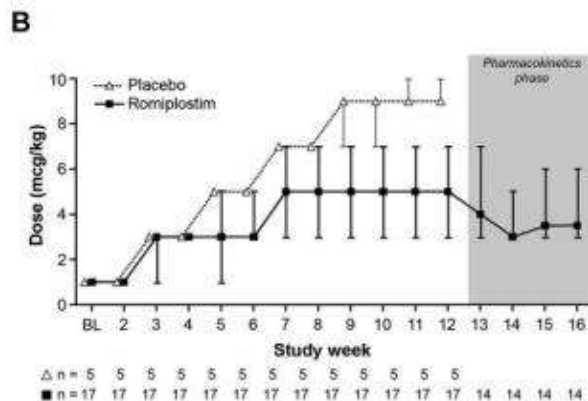
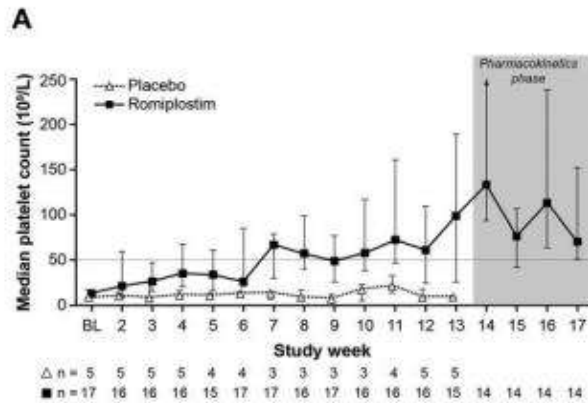
AST, aspartate aminotransferase.

Pediatr Blood cancer, 2017

Agonistes des récepteurs TPO

Romiplostim – Etudes pédiatriques

A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. Bussel et al. Blood, 2011.



Event	Romiplostim (n = 17), number (%)	Placebo (n = 5), number (%)
Headache	6 (35)	2 (40)
Epistaxis	6 (35)	1 (20)
Oropharyngeal pain	4 (24)	0 (0)
Pyrexia	4 (24)	0 (0)
Contusion	3 (18)	1 (20)
Abdominal pain upper	3 (18)	0 (0)
Rash	3 (18)	0 (0)
Cough	2 (12)	2 (40)
Vomiting	2 (12)	2 (40)
Petechiae	2 (12)	1 (20)
Upper respiratory tract infection	2 (12)	1 (20)
Nasopharyngitis	2 (12)	0 (0)
Abdominal pain	1 (6)	1 (20)
Back pain	1 (6)	1 (20)
Pain in extremity	1 (6)	1 (20)
Nasal congestion	0 (0)	2 (40)

Agonistes des récepteurs TPO

Romiplostim versus Eltrombopag

Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the pediatric ITP consortium of north America ICON2 study. Neunert et al. *Pediatr Blood Cancer* 2016.

	Overall (N = 87)	Romiplostim (n = 51)	Eltrombopag (n = 36)	<i>P</i> -value ^b
Consecutive response during the first 3 months	62 (71%)	37 (73%)	26 (72%)	1.0
Average time (weeks) to consecutive response (mean, SD)	6.7 (10.4)	6.4 (9.8)	7.0 (11.4)	0.83
Average dose at time of consecutive response (mean)	n/a	5 µg/kg	52 mg	n/a
Single response during the first 3 months	73 (84%)	44 (86%)	29 (81%)	0.54
Subjective response				0.60
Responder with fairly consistent dosing over time	35 (40%)	24 (47%)	11 (30%)	0.17
Intermittent response with frequent dosing titration	12 (14%)	9 (17%)	3 (8%)	
No response	11 (13%)	6 (12%)	5 (14%)	
Initial response that waned to no response over time	11 (13%)	6 (12%)	5 (14%)	
Other ^a	15 (17%)	5 (10%)	10 (28%)	
Missing	3 (3%)	1 (2%)	2 (6%)	

Agonistes des récepteurs TPO

Toxicité au long cours?

- **Risque thrombo-embolique?**
 - Etudes adultes - Comorbidités (FV Leiden, ATCD personnels ou familiaux, tabac, obésité)
 - Eltrombopag - Risque TEE: 2.5 / 100 patient / an (vs 1.8-3.2/100 patients/an non traités)
 - Romiplostim - TEE: 7.5 / 100 patient / an (?)
- **Fibrose médullaire?**
 - Observé dans études adultes
 - Réversible dans les cas décrits
 - Chez l'enfant ?? Suivi myélogramme? Timing?
- **Cataracte?**
 - Utilisation corticoïde?
 - Suivi ophtalmologique recommandé
- **Toxicité hépatique?**
 - Plus fréquent avec eltrombopag
 - 4-6% des patients (études pédiatriques)
 - Réversible à l'arrêt du traitement
- **Carence martiale**
 - Structure eltrombopag mime chélateurs fer
 - Multifactoriel
 - Si carence: supplémentation (espacer prises)



Agonistes des récepteurs TPO

Romiplostim (Nplate®)

- AMM > 1 an
- PTI chronique, réfractaire
- SC
- Dose initiale
 - 1 µg/kg
- Dose max 10 µg/kg
- Monitoring 1x/1-2 semaines puis 1x/mois

Eltrombopag (Revolade®)

- AMM > 1 an
- PTI chronique, réfractaire
- PO
- Dose initiale
 - 25 mg < 6 ans
 - 50 mg > 6 ans
- Dose max 75 mg
- Monitoring 1x/1-2 semaines puis 1x/mois

Agonistes des récepteurs TPO

Eltrombopag

- Dose initiale
 - 6-17 ans: 50 mg 1x/j
 - 1-5 ans: 25 mg 1x/j
- Objectif >50 000 plaquettes / μ l
- Dose journalière max. 75 mg
- Suivi biologique / 2 semaines initialement puis / 1 mois
- Adaptation
 - < 50 000 plaquettes (>2 semaines de R/): augmenter par palier de 25 mg
 - 50 000 – 150 000 plaquettes: utiliser la dose la plus faible efficace
 - > 150 000 et < 250 000: diminuer par palier de 25 mg
 - > 250 000: Stop eltrombopag, réintroduire si plaquettes < ou = 100 000/ μ l



Agonistes des récepteurs TPO

LES POURS

- Etudes d'efficacité
- Sécurité au court-terme
- Réponse maintenue
- Qualité de vie

LES CONTRES

- Durée du traitement?
- **Profil de sécurité à long-terme?**
- Coût (978 euros 28 comprimés)

Splénectomie

- Taux de réponse 70-80%
- Pas de facteur prédictif de réponse (111In?)
- Réponse maintenue dans le temps
- Risque chirurgical
- Risque infectieux - Persistant
 - Incidence 3.3% infections, mortalité 1.7% (Blood 2010)
 - Incidence 0.23-0.42% (J Blood Disorders Transf 2012)
 - Vaccination pré-opératoire
 - Antibioprophylaxie post-splénectomie ?
- Risque thrombotique / HTAP
 - Décrit chez adulte
- Indications:
 - Enfant > 10 ans
 - Forme sévère
 - Evolution > 1 an
 - Echec d'autres lignes de traitement

Reference	Number patients splenectomized	Complete response (%)
George <i>et al</i> (1996)	271	72
Blanchette <i>et al</i> (1992)	21	81
Ben-Yehuda <i>et al</i> (1994)	27	67
Mantadakis and Buchanan (2000)	38	76
Kühne <i>et al</i> (2007)	132	69
Overall	488	71.5

British Journal of Haematology, 2014.

Autres immunosuppresseurs

- Vinblastine
 - Petites cohortes pédiatriques
 - Taux de réponse 64% (Am J Hematol 2011)
- Hydroxychloroquine (Plaquenil)
 - Etudes chez adulte +/- 60% de réponse à long terme
 - Surtout si PTI et FAN + (association lupus?)
 - Petites cohortes pédiatriques
- Mycophenolate Mofetil (Cellcept)
 - Quelques études
 - Cohorte Italienne 40 PTI : 32% réponse complète dans PTI
- Azathioprine
- Ciclosporine
- ...

Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia

Brice Fresneau,^{1*} Arnaud Petit,^{1,2} Mary-France Courcoux,¹ Marie-Dominique Tabone,¹ Anne Auvrignon,^{1,2} Judith Landman-Parker,^{1,2} and Guy Leverger^{1,2}

Am J Hematol, 2011.

Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP)

Am J Hematol, 2017.

Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology.

BrJ Haematol, 2016.





Aplasie médullaire ...

What else ?

Christophe Chantrain, MD, PhD
SUHOPL – CHC Espérance

Aplasia médullaire

Situation clinique caractérisée par une **diminution des 3 lignées hématologiques** dans le sang périphérique, résultant d'une **diminution ou d'une absence de production** au niveau de la moelle osseuse, en dehors de **toute infiltration anormale**.

= insuffisance médullaire, *bone marrow failure, aplastic anemia*

Sévérité

Sévérité	Définition
Sévère	Cellularité médullaire < 25% et au moins 2 des critères suivants: <ul style="list-style-type: none">• Réticulocytes < $20 \times 10^9/L$• Neutrophiles < $0.5 \times 10^9/L$ (Very SAA < $0.2 \times 10^9/L$)• Plaquettes < $20 \times 10^9/L$
Très sévère	Idem mais neutrophiles < $0.2 \times 10^9/L$
Modérée ou non sévère	Diminution de la cellularité médullaire sans remplir les critères d'aplasie sévère ou très sévère

Manifestations cliniques

- **Atteinte 3 lignées:** pâleur, fièvre, mucite, pétéchie
- **Anamnèse:** - histoire familiale (LMA, fibrose, cirrhose,...)
- antécédents personnels
- infection, médicament, toxique
- **Signes cliniques associés:** - Poids, taille
- Dysmorphie
- Malfo cardiaque, urinaire, neuro



Etiologie

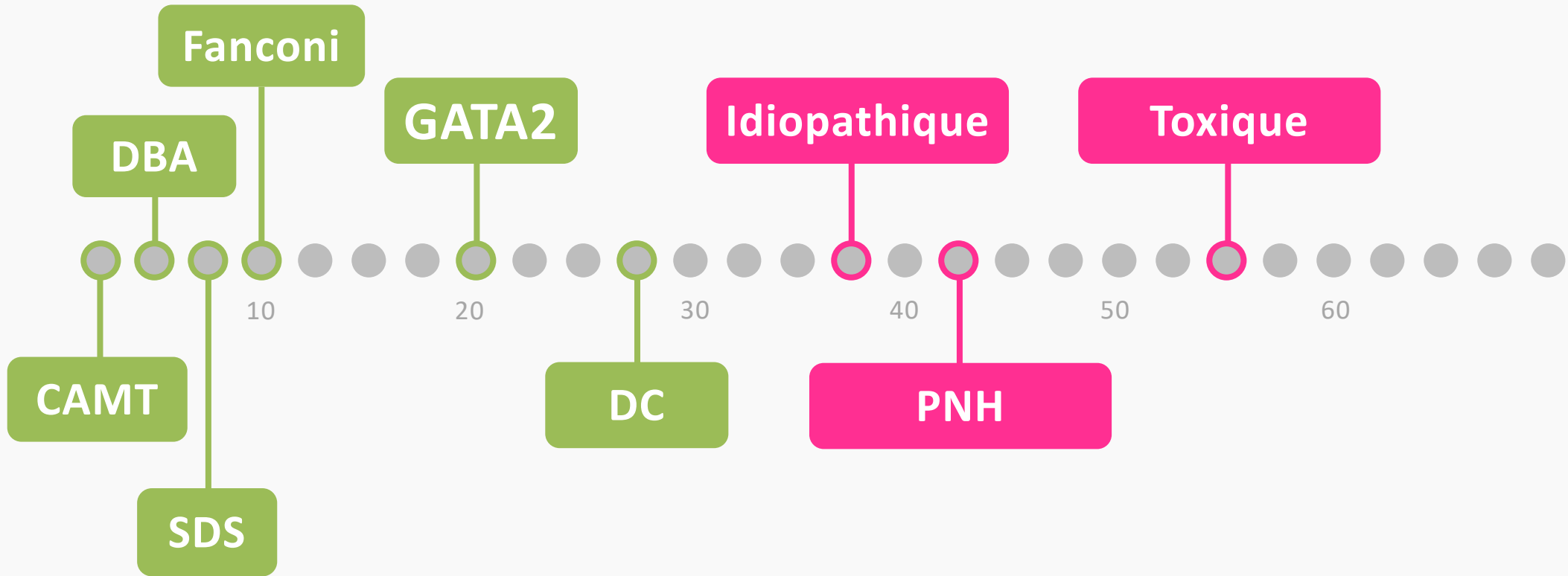
Constitutionnelle

- Anémie de Fanconi (FA)
- Ribosomopathies:
 - Anémie de Diamond-Blackfan (DBA)
 - Syndrome de Shwachman-Diamond (SDS)
- Dyskeratose congénitale (DC)
- Déficit en GATA2
- Thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale (CAMT)
- Autres: Syndrome de Pearson, SAMD9, ...

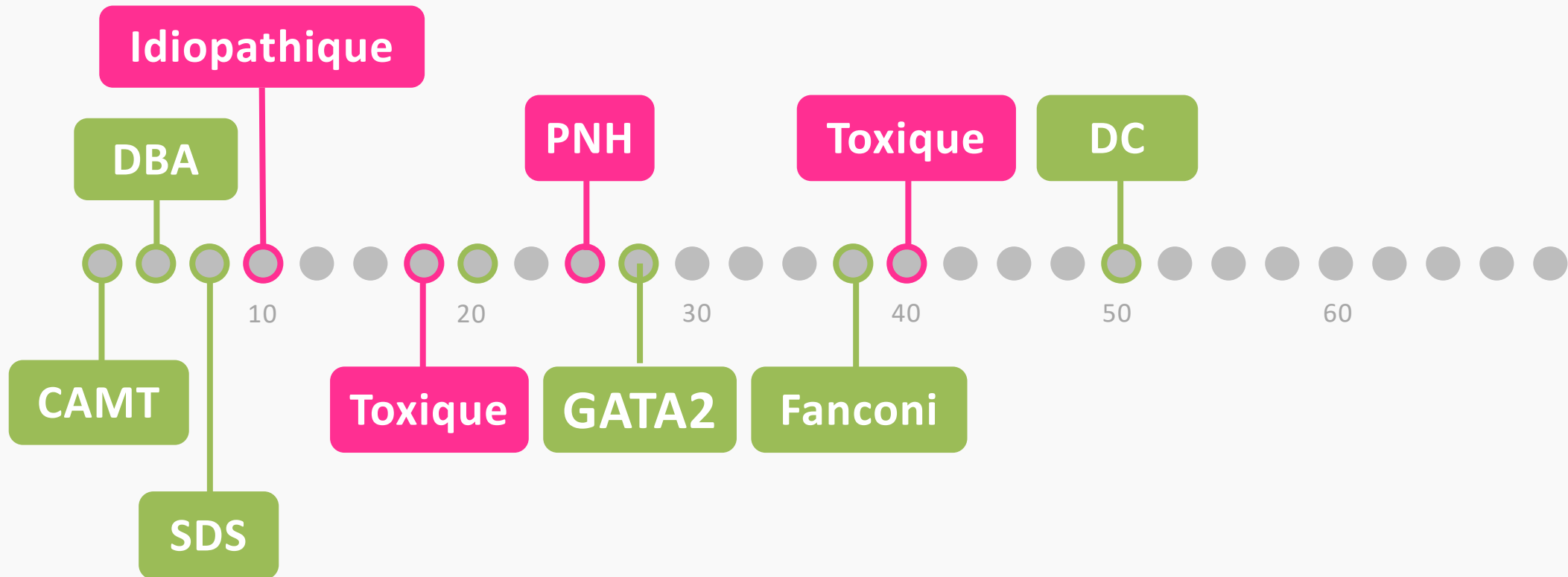
Acquise

- Exposition à des toxiques, chimiques
- Virus
- Radiation
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Thymome
- Idiopathique (immune)

Chronologie...



... toujours comme dans les livres !



“What else”? Pourquoi ?

- **25%** des aplasies de l'enfant sont constitutionnelles.
- Mais pas si rares:
 - Les malformations associées ne sont **pas toujours présentes**.
 - Présentation initiale peut être une **aplasie médullaire** ou une maladie maligne « **de novo** ».
- Approche spécifique
 - Traitement **spécifique**
 - **Toxicité aux traitements** conventionnels
 - **Screening familial**, donneur ???
- Suivi à **long terme**, risque accru de cancer
- **Conseil génétique**

Anémie de Fanconi

- Rare (1/100,000 naissances vivantes) mais la plus fréquente des aplasies médullaires constitutionnelles.
- Anomalies dans la voie de signalisation FA (> 13 gènes) impliquée dans la **détection et la réparation des erreurs de l'ADN**.
- Transmission autosomique récessive et liée à l'X (*FANCB*).

Anémie de Fanconi: présentation clinique

- Présentation clinique **hétérogène** (pénétrance et expressivité variable).
- **Anomalies congénitales** (2/3 des patients)
 - Dysmorphie, malformations orthopédiques
 - Anomalies génito-urinaires: rein ectopique, en fer à cheval, ...
 - Malformations cardiaques
 - Retard de développement neurologique, autres anomalies neurologiques

Anémie de Fanconi: présentation clinique



Anomalies du pouce +/- absence de radius

« Rein en fer à cheval »

Anémie de Fanconi: présentation clinique



Petite taille, retard pondéral



Dysmorphie faciale

Anémie de Fanconi: présentation clinique

- **Insuffisance médullaire progressive:**
 - Débutant typiquement par une thrombocytopénie
 - Macrocytose, niveau élevé d'Hb F et expression élevée de l'Ag « I » sur les GR
 - Âge moyen: 7 ans, mais 9% diagnostiqués après 16 ans
 - Progression en 3-4 ans dans 50% des cas
- **Risque accru de cancer** (x 20-50, 30% à 40 ans)
 - MDS, LMA (x 500-1000)
 - Tumeurs solides (oropharynx, x 500-1000)

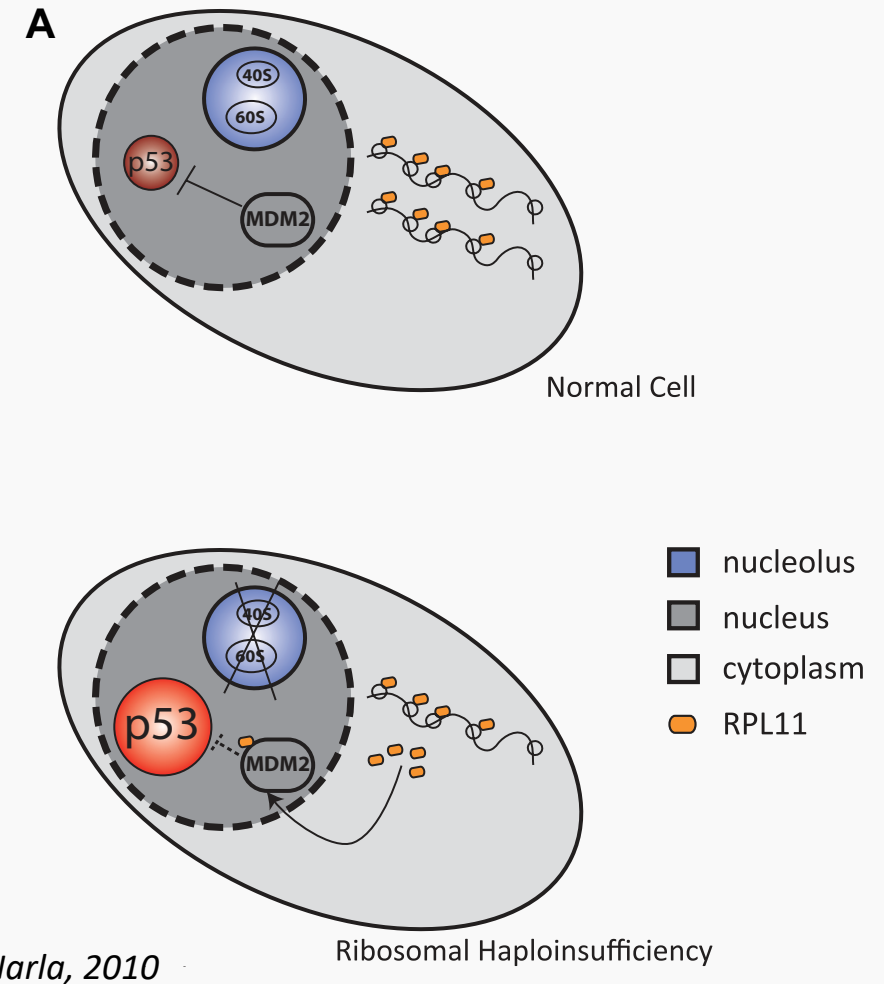
Anémie de Fanconi: prise en charge

- Traitement **supportif** (transfusion)
- **Androgènes ?** Amélioration transitoire mais masculinisation, toxicité hépatique
- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques** (CSH)
 - Possible donneur non apparenté si sévère
 - Conditionnement de faible intensité
- Suivi au **long terme**
 - Séquelles de la greffe, anomalies associées
 - Risque de cancer (Rx, tabac, ...)

Anémie de Diamond-Blackfan

Ribosomopathie

- Familial (50%) et sporadique
- Transmission autosomique dominante
- Mutations des gènes des protéines ribosomales retrouvées dans 60%
 - *RPS19 (DBA 1)* dans 25%
 - 25-40% pas de mutation objectivée
- Résulte en l'activation de p53



Anémie de Diamond-Blackfan : présentation

- **Anémie macrocytaire isolée** avec réticulocytopenie, durant la première année de vie
- **Anomalies congénitales** (+/- 50%): petite taille, malformations cardiaques/orthopédiques/urologiques
- **Signes biologiques:**
 - Niveau élevé d'Hb F et augmentation de l'ADA erythrocytaire
 - Neutropénie et thrombocytopénie peuvent survenir plus tard
- Risque de **cancer** (x 5) (LMA x30, ostéosarcome x40, colon x45)



Anémie de Diamond-Blackfan: prise en charge

- **Corticoïdes:**
 - 80% répondent mais 50% ont une réponse durable
 - Amélioration rapide endéans 1 mois
- **Transfusion** GR (surcharge en Fer !)
- **Grefe de CSH** (en première ligne si donneur familial non atteint)
- Futur: thérapie génique ?
- Surveillance au **long cours** (risque cancer)

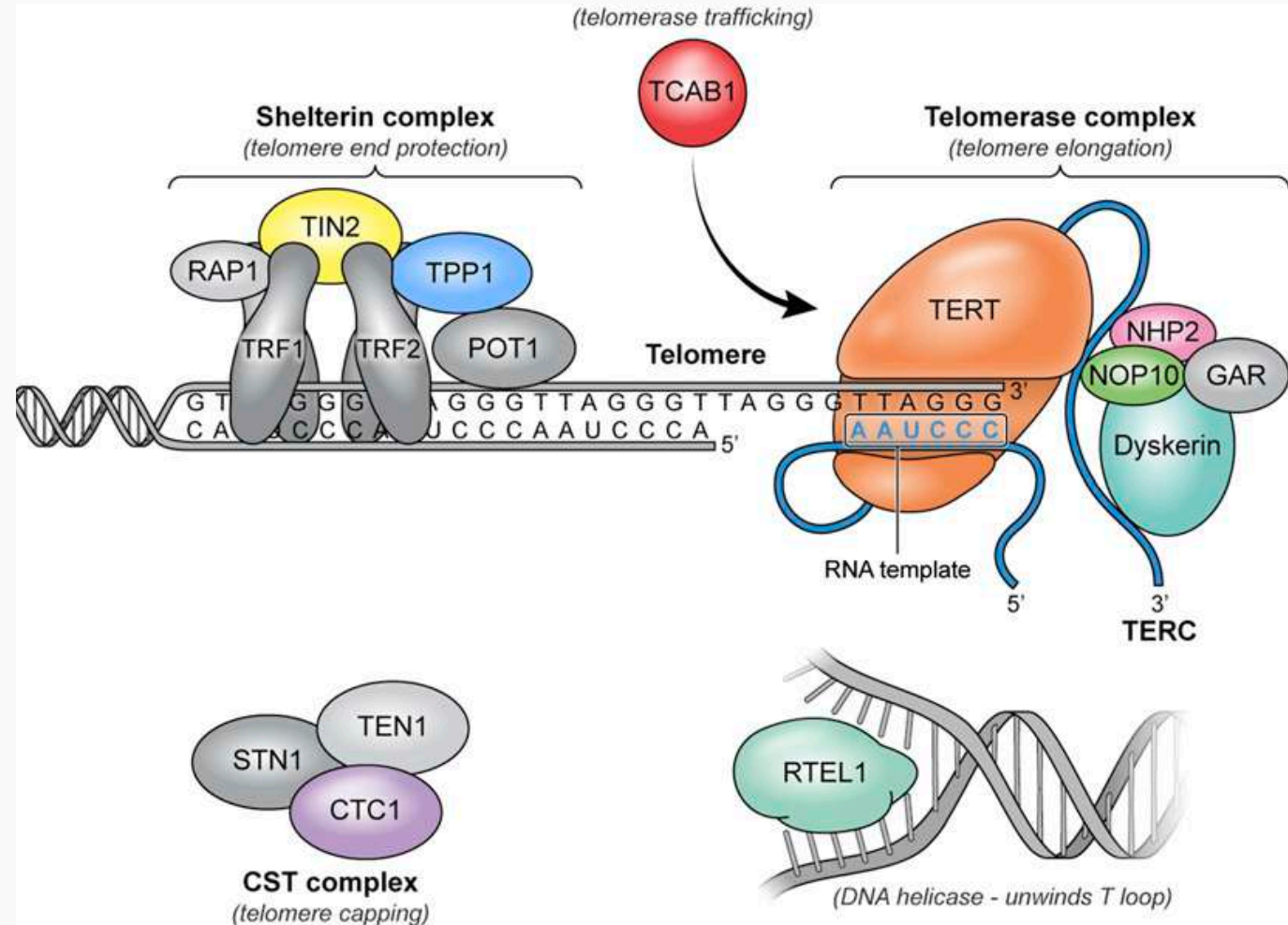
Syndrome de Schawchman- Diamond

- Ribosomopathie (gène SBDS impliqué dans synthèse ribosomale)
- Association:
 - Neutropénie parfois associée avec pancytopénie (20-40%)
 - **Insuffisance pancréatique exocrine**
 - Anomalies du squelette, petite taille
 - Risque accru de cancer (AML, MDS)



Dyskératose congénitale

- Mutations dans 10 gènes identifiées dans 50-60% des DC
- Autosomique dominante, récessive ou liée à l’X
- Y penser quand histoire familiale (AML, aplasie, fibrose, cirrhose)
- Diagnostic par « flow fish » pour identifier la longueur réduite des télomères



Dyskératose congénitale: présentation

Déficit des « télomérases »:

- Perte des cellules souches : insuffisance médullaire progressive (2⁻³^{ème} décade)
- Déficit de la réparation tissulaire: fibrose pulmonaire, cirrhose hépatique, dystrophie cutanée
- Instabilité génétique: transformation maligne (MDS, LMA, carcinome)



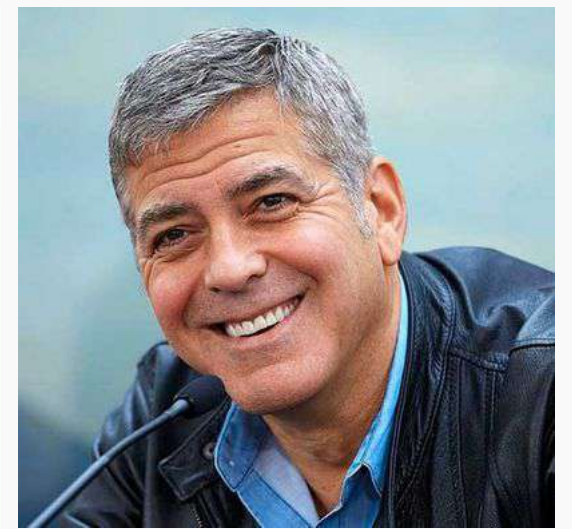
Dystrophie des ongles



Pigmentation réticulaire



Leukoplasie



Cheveux blancs précoces

Dyskératose congénitale: prise en charge

- Supportif:
 - Transfusion
 - Détection de MDS, LMA
- Greffe de CSH (conditionnement adapté !) (risque accru VOD !)
- Surveillance au long terme (risque de cancer, cirrhose, fibrose pulmonaire, ...)

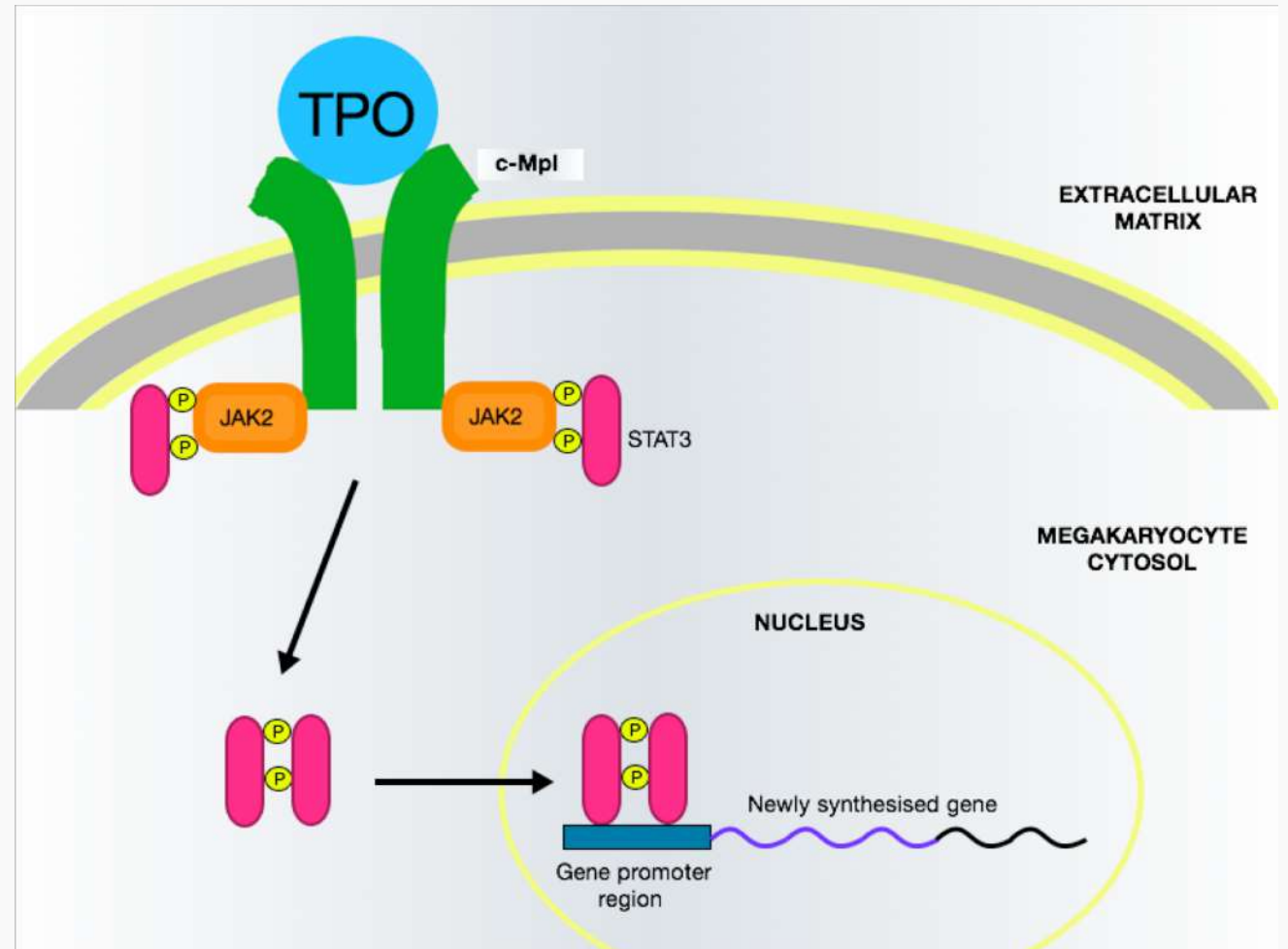
Déficit en GATA2

- GATA 2 joue un rôle dans l'hématopoïèse
- Mutations constitutionnelles rapportées dans:
 - MDS, LMA familiale
 - Syndrome MonoMAC (monocytopénie et infection à mycobactérie)
 - Déficit en lymphocytes B, monocyte, cellules dendritique, NK, ...
 - Neutropénie congénitale
 - Aplasie médullaire
- Rechercher face à une histoire familiale de lymphoedème, verrues
- A rechercher chez le patient mais aussi dans la famille (donneur potentiel)



Thrombocytopénie congénitale amégacaryocytaire

- Mutation de C-MPL (récepteur de la thrombopoïétine)
- Transmission autosomique récessive

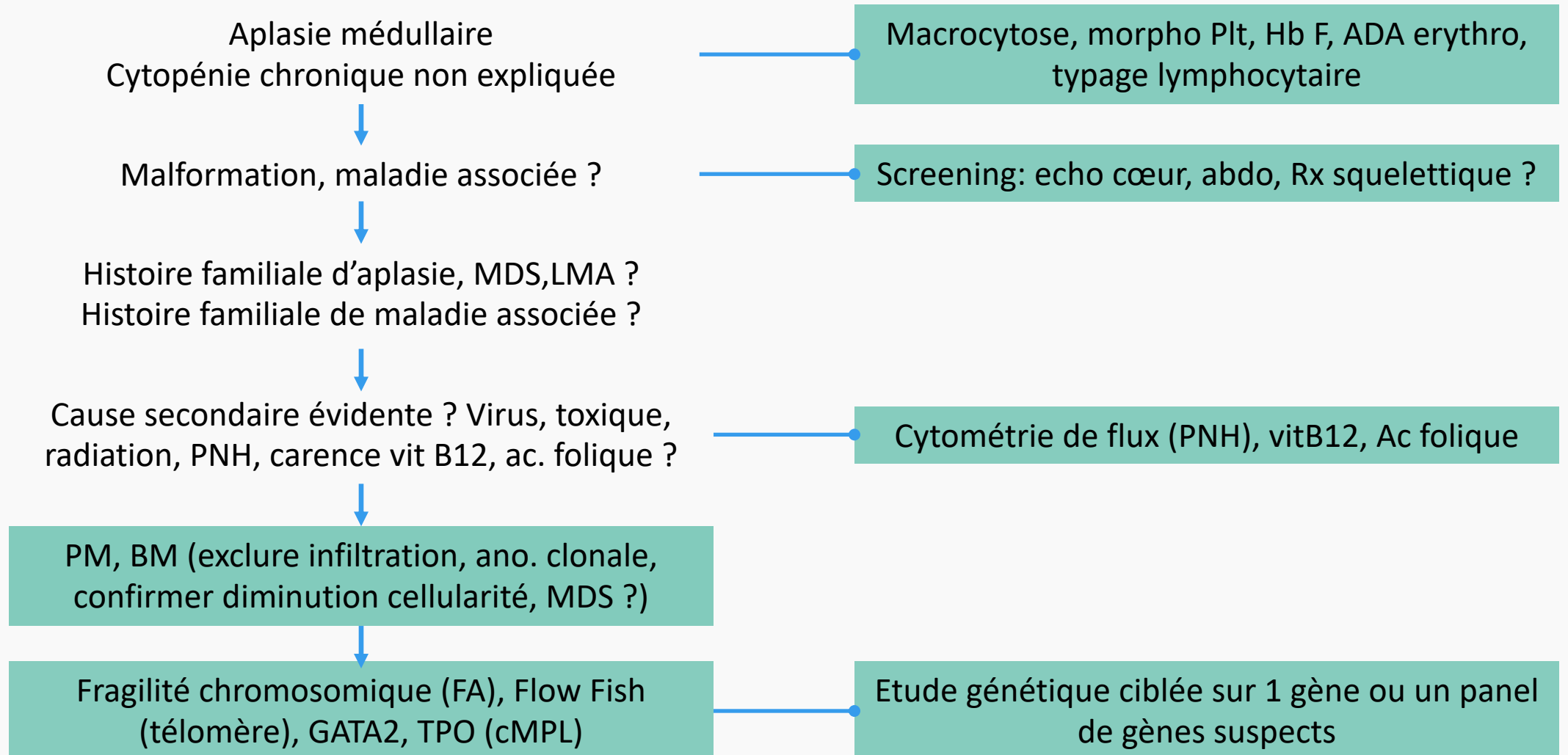


Thrombocytopénie congénitale amégacaryocytaire

- Présentation:
 - Thrombocytopénie néonatale
 - Dans certains cas, amélioration transitoire puis pancytopénie durant l'enfance
 - Risque accru de MDS et LMA
 - Anomalies SNC
- Diagnostic par dosage TPO puis séquençage du gène c-MPL
- Traitement : greffe CSH (avant allo-immunisation et pancytopénie)

CONCLUSIONS

Démarche diagnostique



Take-Home Messages

- **Ne pas s'arrêter** au diagnostic d'aplasie médullaire: constitutionnelle ? acquise ?
- Penser à un syndrome d'aplasie constitutionnelle quand:
 - Anomalies physiques avec anomalies hématologiques
 - Macrocytose inexpiquée avec ou sans malformation
 - Histoire familiale d'aplasie, MDS, LMA
 - Histoire familiale de verrues, lymphoedème, déficit immuno
 - Histoire familiale de fibrose, cirrhose, dystrophie cutanée
- **Screening familial**
- **Follow up long terme, prévention cancer...**



- 27 avril 2019

*Merci de
votre attention...*





Les transfusions en pédiatrie

79ème réunion du GBPF

27 Avril 2019

Liège

Dr Pierre Demaret

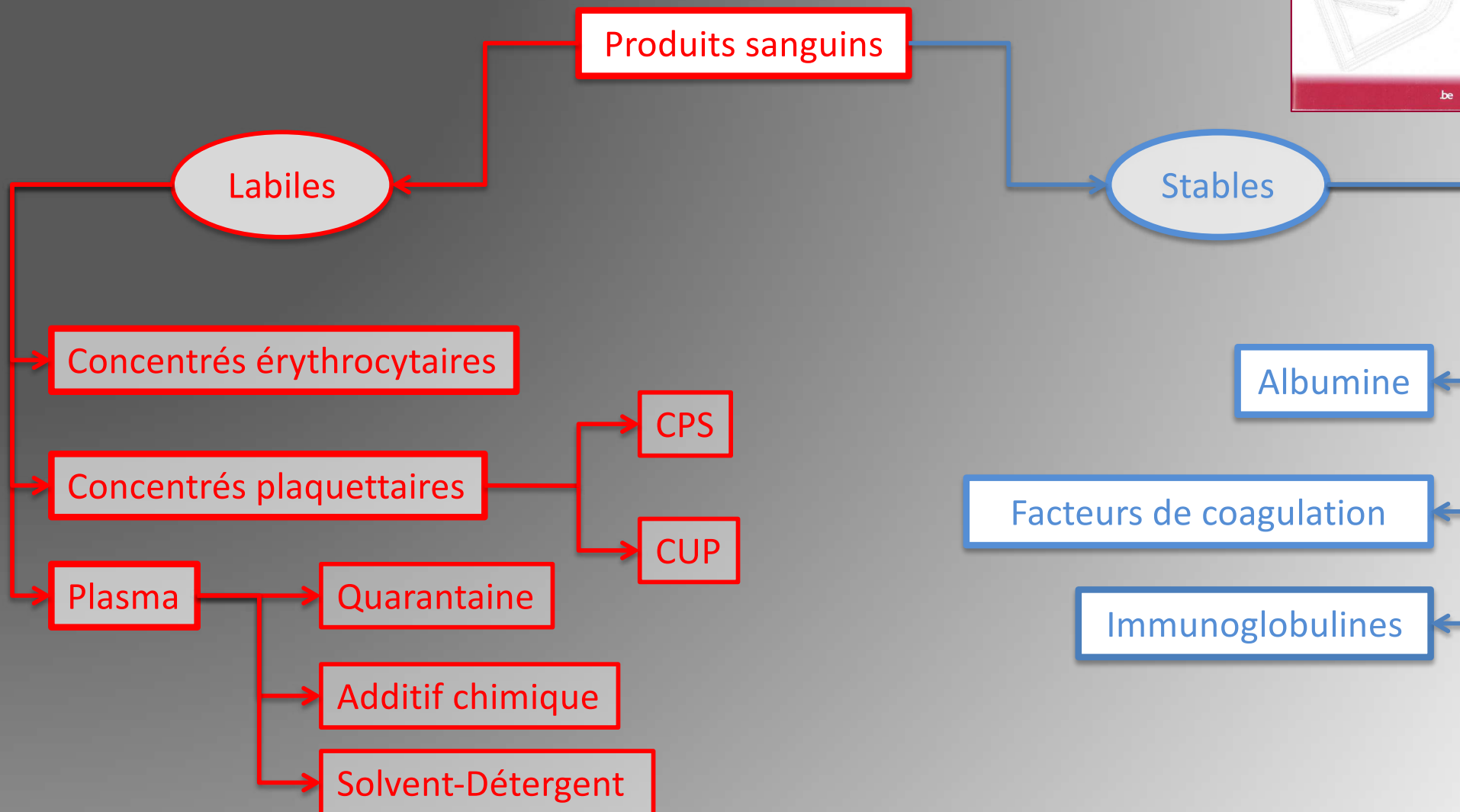
Soins intensifs pédiatriques, CHC Liège, Belgique



1- Introduction: les produits sanguins

<https://www.health.belgium.be/fr/bonnes-pratiques-de-transfusion-lusage-des-hopitaux-css-8381>

Sur base du rapport d'activité 2014 de l'EFS: www.dondusang.net



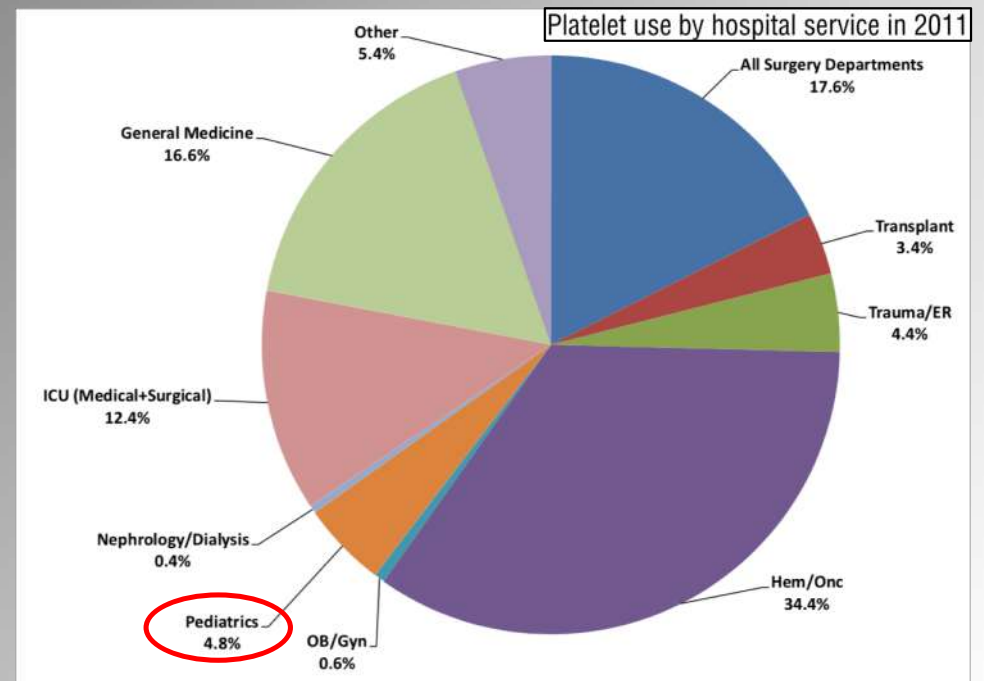
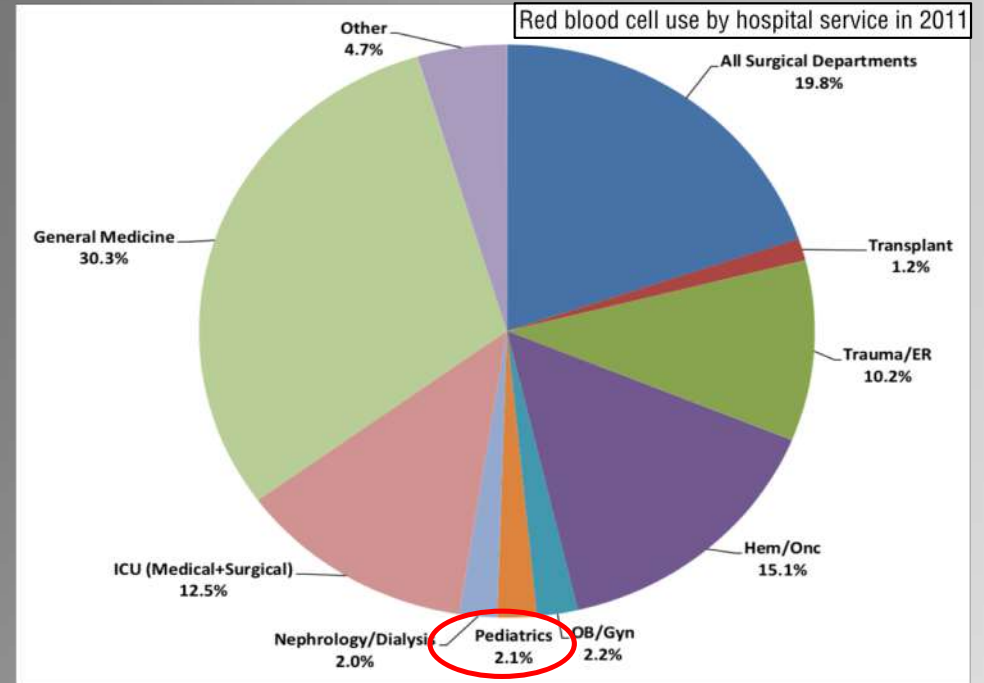
CPS: concentré de plaquettes standard; **CUP:** concentré unitaire de plaquettes

Plasma de quarantaine: un seul donneur, conservation 2-6 mois puis donneur contrôlé

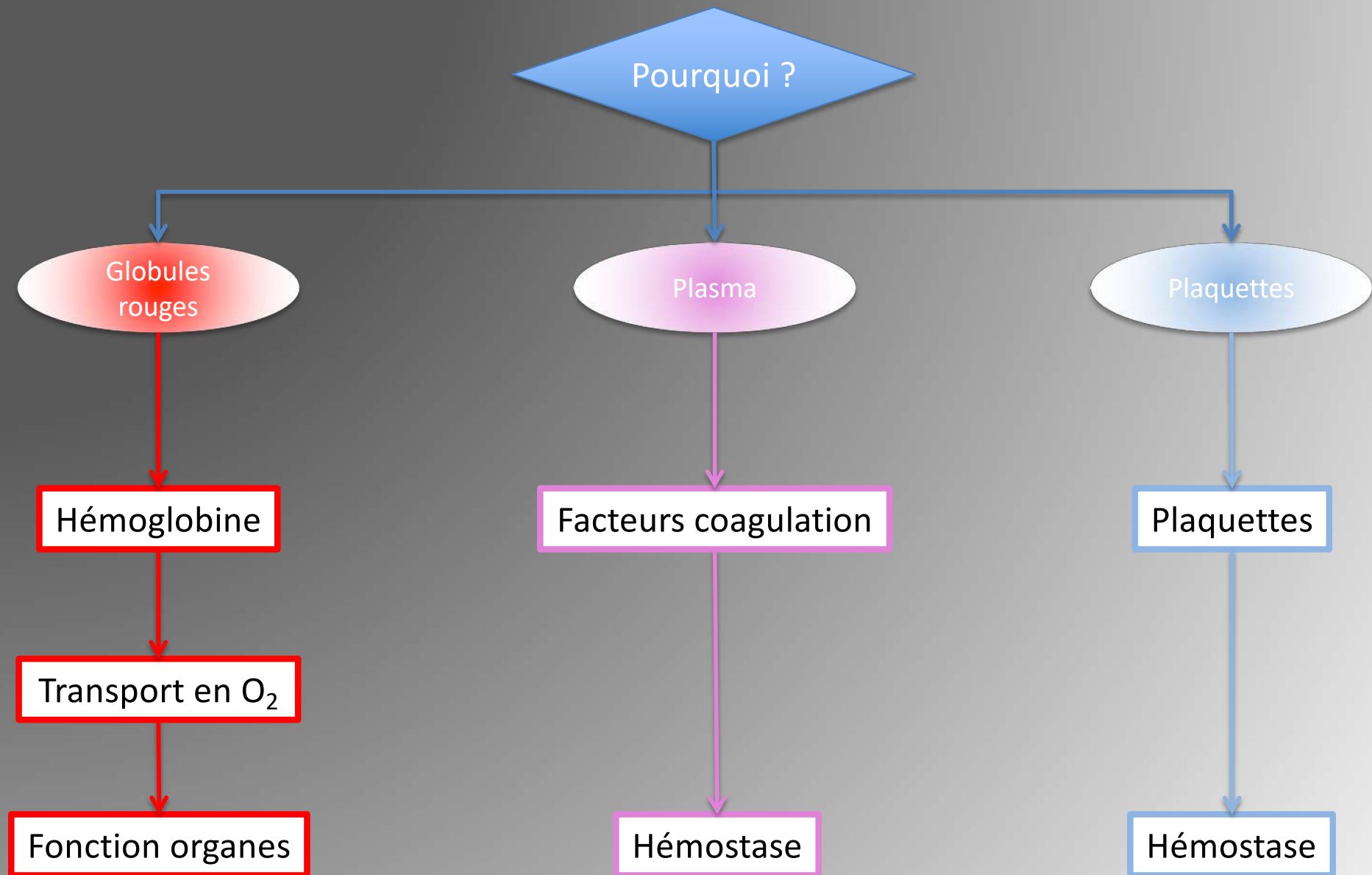
Additif chimique: bleu de méthylène – lumière; amotosalan – UV; riboflavine – UV

Solvent-Détergent: plasma pharmaceutique, large pool de donneurs (Octaplas®)

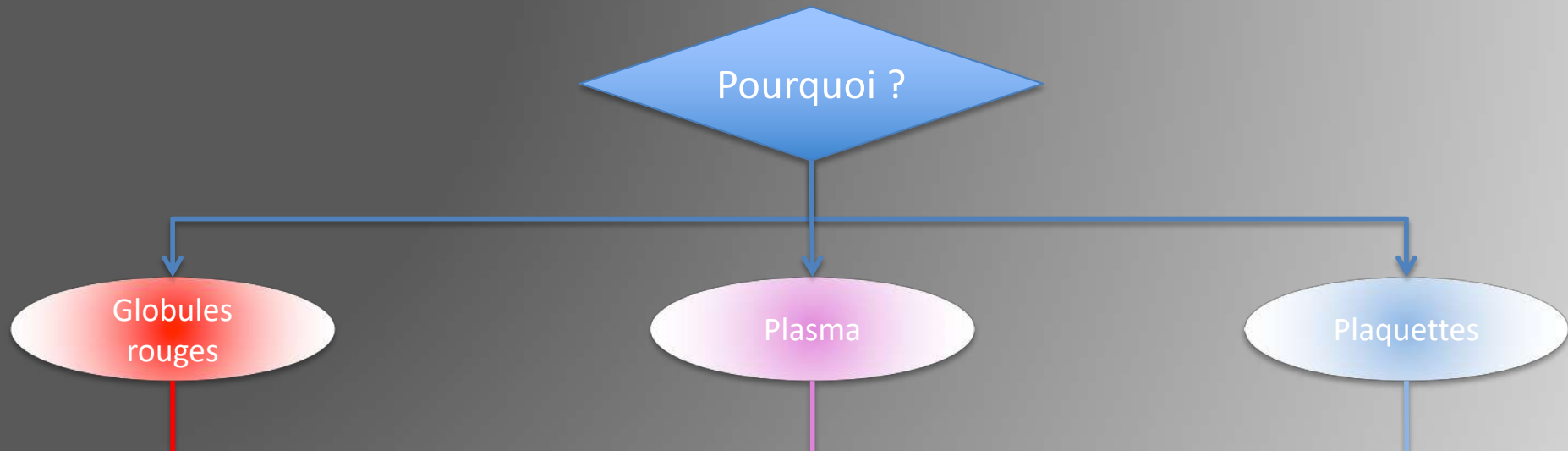
1- Introduction: les produits sanguins



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon!

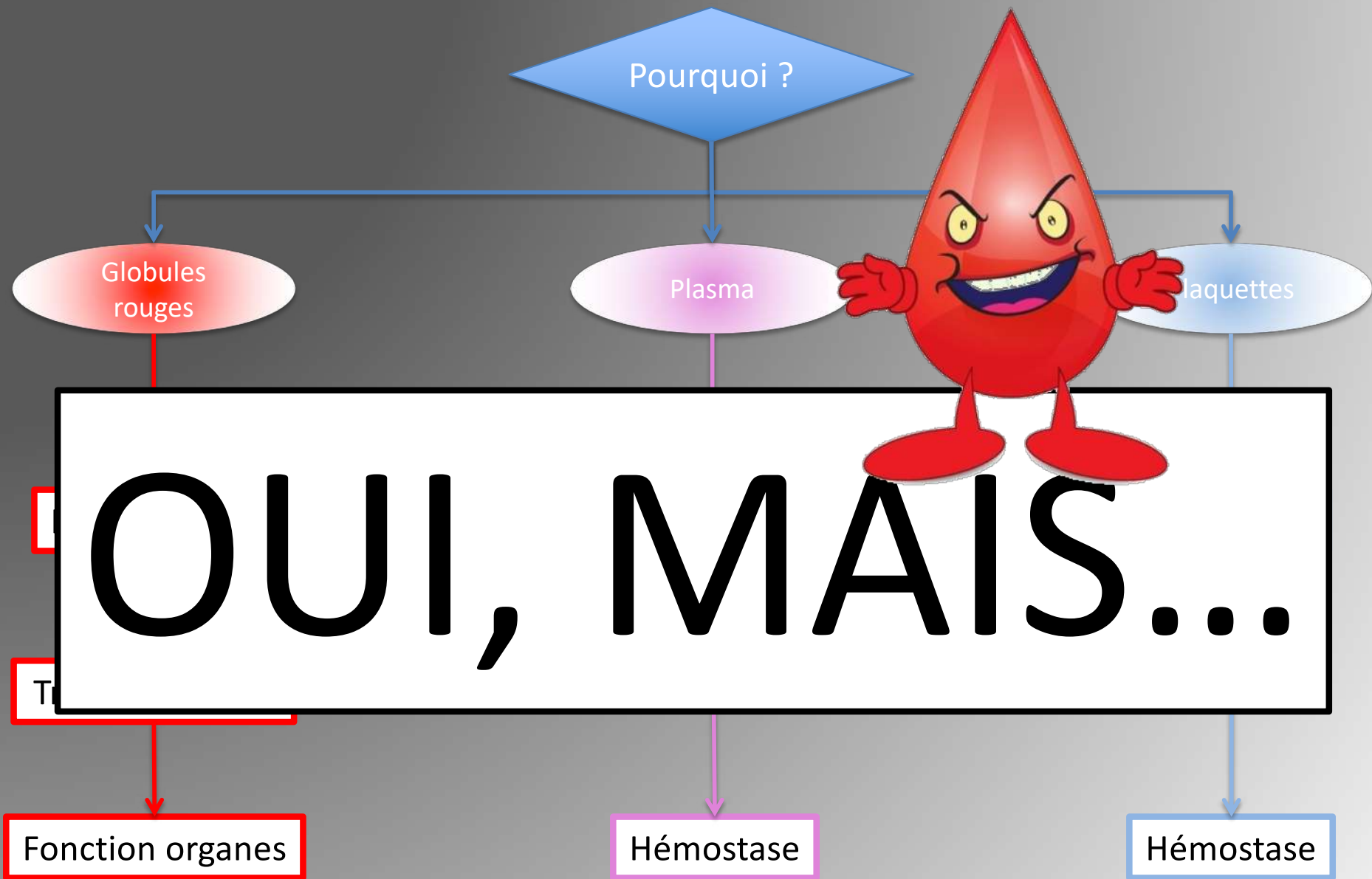


1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon!

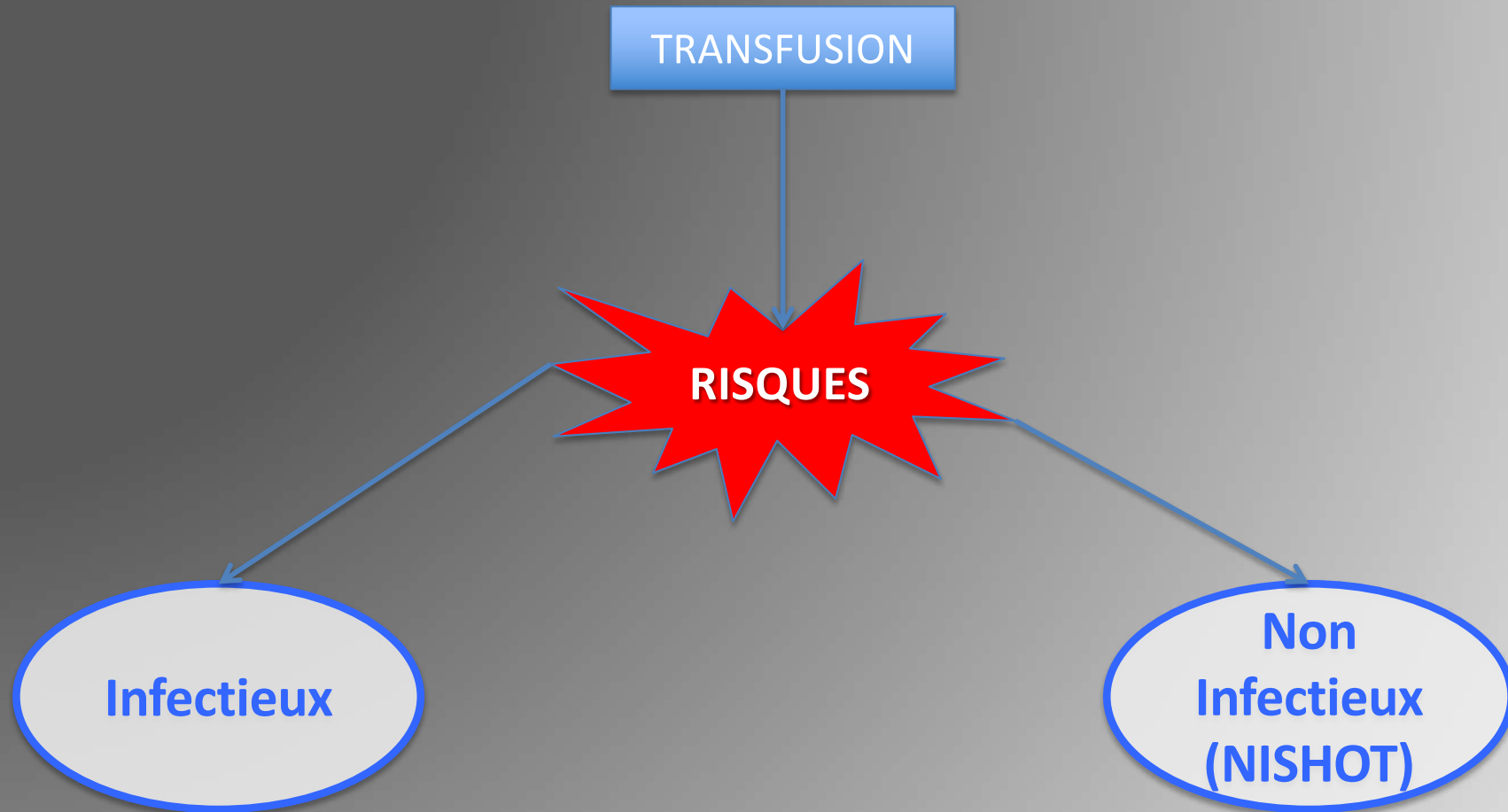


**DONC on transfuse tous les enfants
anémiques / thrombopéniques /
coagulopathes,
et on arrête cette présentation
maintenant!**

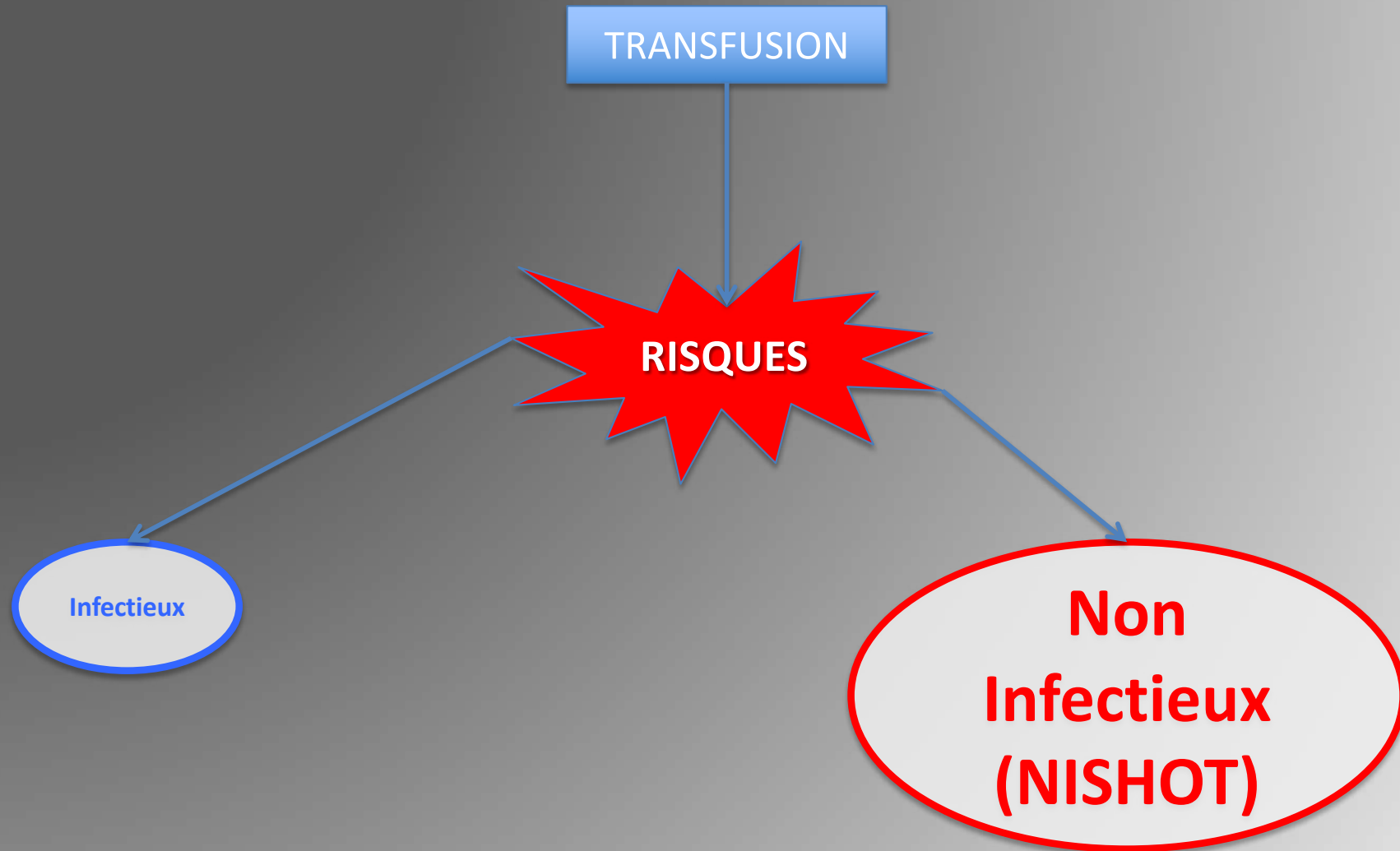
1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

Non Infectious Serious Hazards of Transfusion (NISHOT)

• Immunes

- Réaction hémolytique
- Réaction fébrile non hémolytique
- Réaction allergique / anaphylactique
- Purpura post-transfusionnel
- Réaction du greffon contre l'hôte (TA-GVHD)
- Allo-immunisation
- Immunomodulation (TRIM)
- Réaction pulmonaire (TRALI)

• Non immunes

- Erreur de groupe / de patient (*mistransfusion*)
- Réaction hémolytique non immune
- Surcharge circulatoire (TACO)
- Sur-transfusion / Sous-transfusion
- Coagulopathie (après transfusion massive)
- Surcharge en fer

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

bjh review

Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety

Paula H. B. Bolton-Maggs¹ and Hannah Cohen²

British Journal of Haematology, 2013, **163**, 303–314

¹SHOT Office, Manchester Blood Centre and University of Manchester, Manchester, and ²Department of Haematology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust and University College London, London, UK

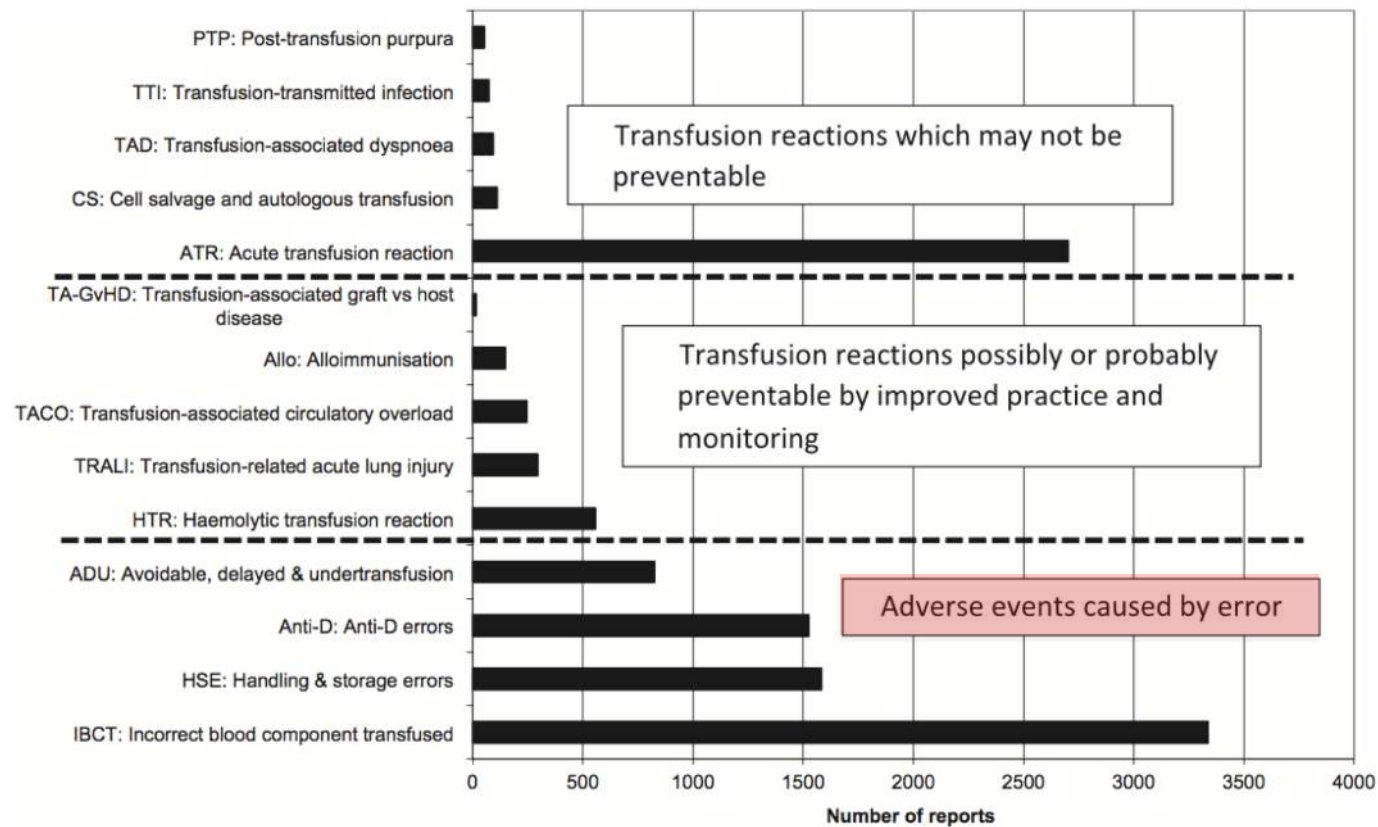
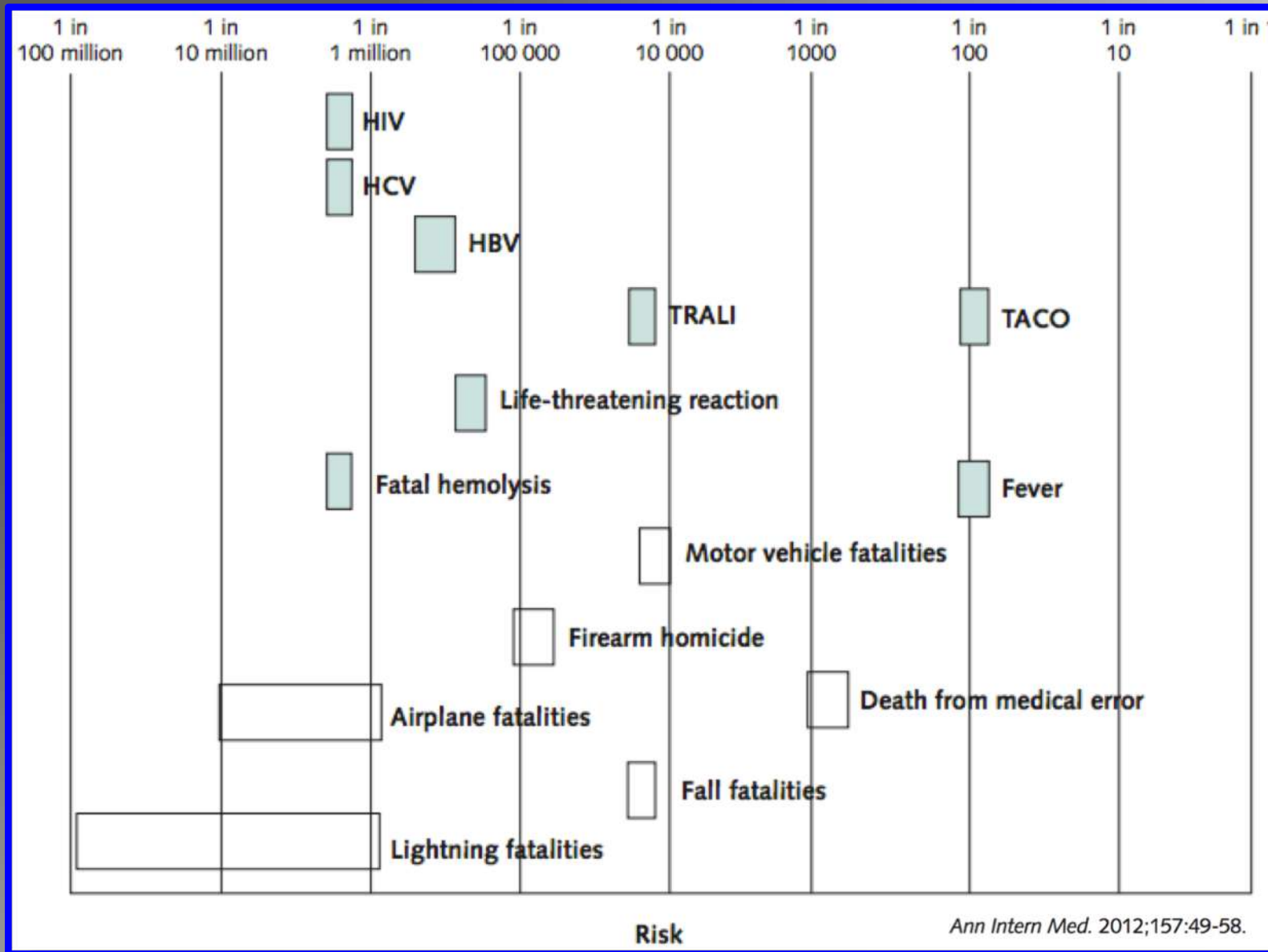


Fig 1. Cumulative data for SHOT categories 1996/7 to 2012, n 11570. Reported events can be divided into three groups: those caused by error that should be preventable, those caused by unpredictable reactions, and an intermediate group of complications that may be preventable by better pretransfusion assessment and monitoring.

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

TRANSFUSION COMPLICATION

TRANSFUSION 2018;58;60-69

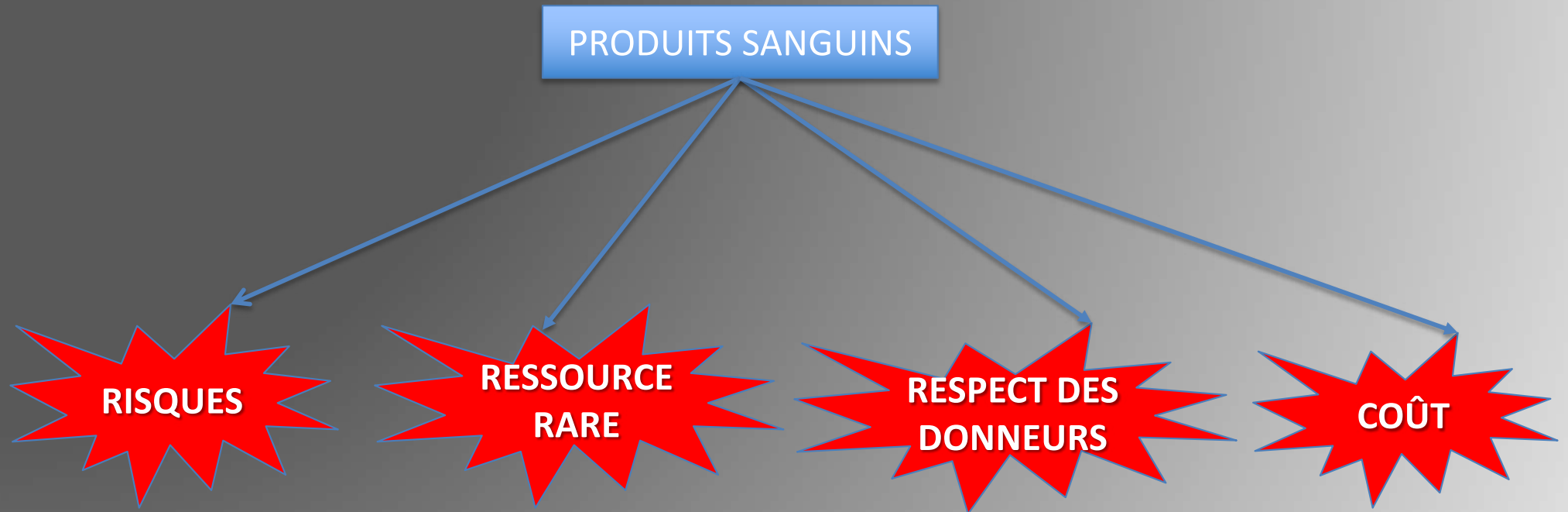
Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions

Sarah Vossoughi,^{1,2} Gabriela Perez,³ Barbee I. Whitaker,³ Mark K. Fung,⁴ and Brie Stotler^{1,2}

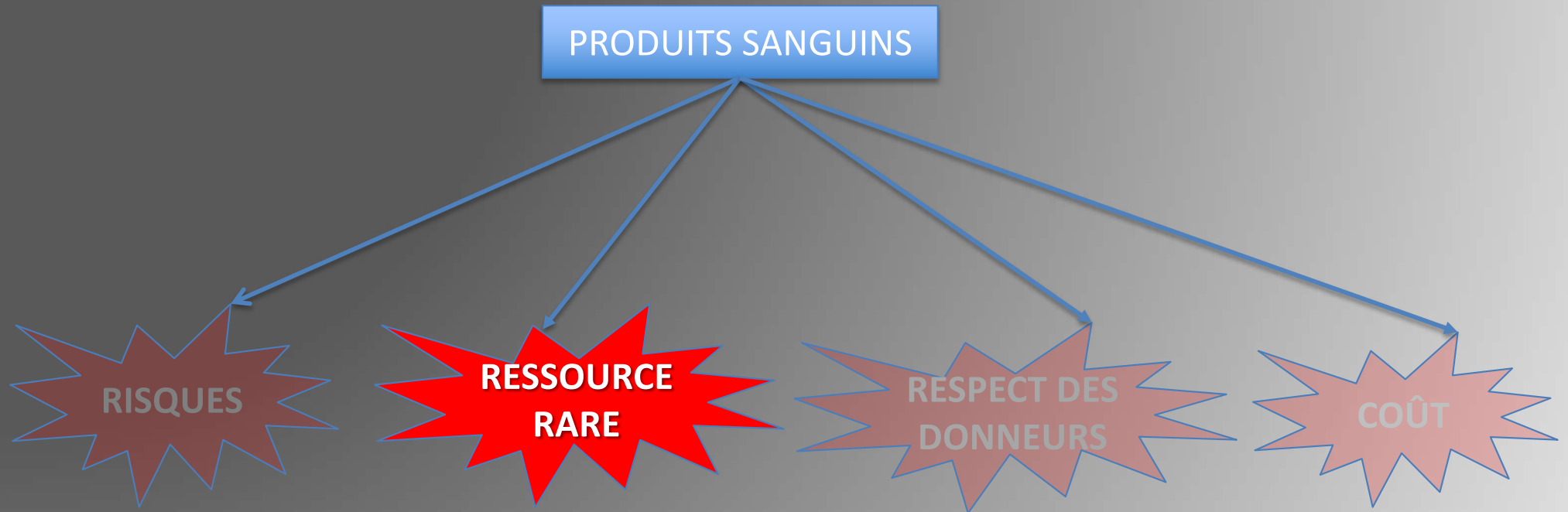
TABLE 1. Aggregated number of adverse reactions, 2009 to 2015

Reaction type	Number of reactions	
	Pediatric patients (age < 18), 9 hospitals reporting (rate per 100,000)	Adult patients (age ≥ 18), 35 hospitals reporting (rate per 100,000)
Immunologic		
Allergic	843 (323)	689 (72)
FNHTR	445 (171)	1,063 (110)
AHTR	13 (5)	8 (1)
DSTR	13 (5)	248 (26)
TRALI	4 (2)	7 (1)
DHTR	1 (<0.5)	36 (4)
Nonimmunologic		
TAD	14 (5)	63 (7)
Hypotensive	13 (5)	39 (4)
TACO	9 (3)	127 (13)
TTI	5 (2)	
Other	35 (13)	66 (7)
Unknown	7 (3)	74 (8)
Total number of reactions	1,402 (538)	2,420 (252)
Total number of units or doses transfused	260,664	962,205

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

**RESSOURCE
RARE**

Estimated numbers of whole blood and RBC units collected in 2017 (expressed in thousands)

US Department of Health and Human Services, National Blood Collection & Utilization Survey, 2017 report

	Blood Centers	Hospitals	Combined Totals	95% CI	2015 Totals	% Change 2017-2015
Whole Blood units						
Allogeneic, nondirected	9,918	479	10,397	(9,892-10,902)	10,748	-3.3%
Autologous	7	2	10	(7-12)	25	-61.9%
Directed	6	10	16	(7-24)	21	-25.7%
Apheresis RBC units	1,782	11	1,794	(1,631-1,956)	1,797	-0.2%
Total Supply	11,713	502	12,215	(11,680-12,751)	12,591	-3.0%
Rejected on testing	74	4	78	(70-87)	53	47.8%
Rejected for other reasons	571	19	590	(537-643)	510	15.7%
Total Available Supply	11,068	478	11,547	(11,032-12,061)	12,028	-4.0%

Estimated numbers of whole blood and RBC units transfused and outdated in 2017 (expressed in thousands)

	Blood Centers	Hospitals	Combined Totals	95% CI	2015 Totals	% Change 2017-2015
Allogeneic, nondirected		10,491		(10,152-10,831)	11,264	-6.9%
Autologous		27		(11-43)	20	35.5%
Directed		56		(32-80)	66	-14.6%
Total Transfusions		10,575		(10,233-10,917)	11,349	-6.8%
Outdated whole blood or RBCs	269	175	444	(417-472)	600	-26.0%

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



Estimated numbers of whole blood and RBC units collected in 2017 (expressed in thousands)

US Department of Health and Human Services, National Blood Collection & Utilization Survey, 2017 report

LA MÉTÉO DU SANG

Le stock de sang est actuellement : **FRAGILE**

<https://www.transfusion.be/fr/>

	STABLE Les réserves de sang sont actuellement stables. Nous vous remercions pour vos dons. Grâce à vous, de nombreuses vies sont sauvées. Nous prévoyons une situation similaire dans les semaines à venir si la mobilisation se maintient.	-3.3%
	FRAGILE Si les réserves sont bonnes en ce moment, nous prévoyons une diminution et une situation plus fragile dans les semaines à venir dans les groupes O et A Rh Neg. Nous vous demandons déjà de vous mobiliser, vous et vos proches afin de retrouver des réserves optimales.	-61.9%
	TRÈS FRAGILE Les réserves sont actuellement fragiles, surtout dans certains groupes sanguins. Nos prévisions ne nous permettent pas d'envisager les semaines à venir sereinement. Mobilisez-vous dès maintenant et n'attendez pas.	-25.7%
	CRITIQUE Les réserves actuelles sont critiques et les prévisions sont alarmantes. Sans mobilisation de votre part, nous ne pourrions pas faire face à la demande des hôpitaux. Nous comptons sur vous, votre famille, vos amis pour venir donner du sang dans les prochaines jours, quel que soit votre groupe.	-0.2%
	TRÈS CRITIQUE La situation est alarmante. Nous ne pouvons plus faire face à la demande des hôpitaux. Présentez-vous dans un site de prélèvement ou dans une collecte. Nous avons demandé à la presse de relayer notre message.	-3.0%
		47.8%
		15.7%
		-4.0%

	Blood Centers	Hospitals	Combined Totals	95% CI	2015 Totals	% Change 2017-2015
Allogeneic, nondirected		10,491		(10,152-10,831)	11,264	
Autologous		27		(11-43)	20	
Directed		56		(32-80)	66	
Total Transfusions		10,575		(10,233-10,917)	11,349	
Outdated whole blood or RBCs	269	175	444	(417-472)	600	-26.0%

STOCK DE SANG : CRITIQUE

Besoin urgent des groupes sanguins:

- O négatif
- B négatif
- A négatif
- AB négatif

CROIX-ROUGE de Belgique

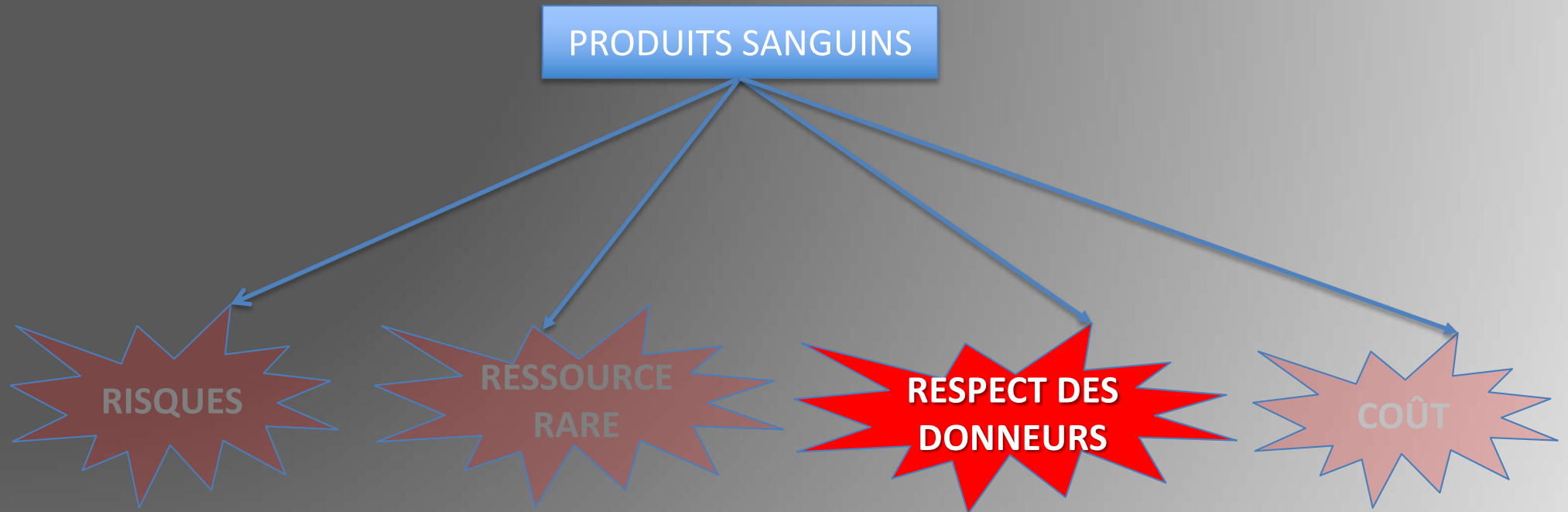
1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

**RESSOURCE
RARE**



Type de produit sanguin	Conditions de conservation	Durée de conservation
Globules rouges	+2 - +6°C	42 jours
Plaquettes	Agitation douce, +20 - +24°C	5 jours
Plasma	Variables (-18 - -30°C)	Variable (3 mois – 1 an)

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??





1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

RESPECT DES
DONNEURS

Blood Reviews 26 (2012) 33–42

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

 **Blood Reviews** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/blre

REVIEW

Adverse events and safety issues in blood donation—A comprehensive review

Karin Amrein ^{a,*}, Angelika Valentin ^{a,1}, Gerhard Lanzer ^{b,2}, Camilla Drexler ^{b,2}

^a Medical University of Graz, Department of Internal Medicine, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria
^b Medical University of Graz, Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Auenbruggerplatz 3, 8036 Graz, Austria

Table 1
Whole blood donation.

Adverse event	Frequency
Iron deficiency ^{34,36,39,42}	Regular blood donors: overall iron depletion of >20% Total of 15% with absent iron stores (AIS) and 41.7% iron-deficient erythropoiesis (IDE) Frequent donors: men: 16.4% (AIS), 48.7% (IDE); women: 27.1.% (AIS), 66.1% (IDE)
Restless legs syndrome (RLS) due to iron deficiency ^{44–46}	14–25%
Vasovagal reactions ^{11–15}	1.4–7% (moderate) and 0.1–0.5% (severe)
Nerve injury ^{20,30–33}	0.016–0.9%, disablement 0.0022%
Bruises ^{20–22}	9–23%
Arterial puncture ²³	0.003%–0.011%

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



Efficiency and safety of varying the frequency of whole blood donation (INTERVAL): a randomised trial of 45 000 donors



Emanuele Di Angelantonio*, Simon G Thompson*, Stephen Kaptoge*, Carmel Moore*, Matthew Walker, Jane Armitage, Willem H Ouweland, David J Roberts†, John Danesh†, on behalf of the INTERVAL Trial Group‡

Lancet 2017; 390: 2360-71

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/blre

REVIEW

Adverse events and safety issues in blood donation—

Karin Amrein ^{a,*}, Angelika Valentin ^{a,1}, Gerhard Lanzer ^{b,2}, Camilla D

^a Medical University of Graz, Department of Internal Medicine, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria

¹ Medical University of Graz, Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Auenbruggerplatz 3, 8010 Graz, Austria

Table 1

Whole blood donation.

Adverse event

Iron deficiency^{34,36,39,42}

Restless legs syndrome due to iron deficiency

Vasovagal reactions¹¹⁻¹³

Nerve injury^{20,30-33}

Bruises²⁰⁻²²

Arterial puncture²³

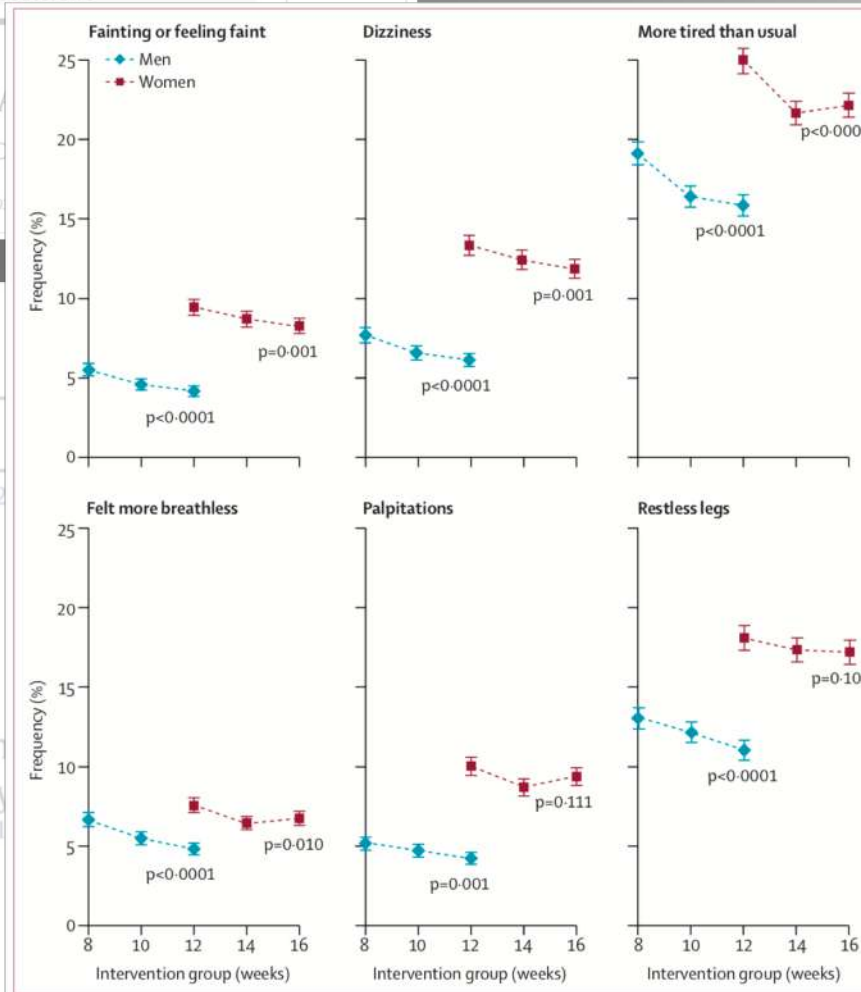
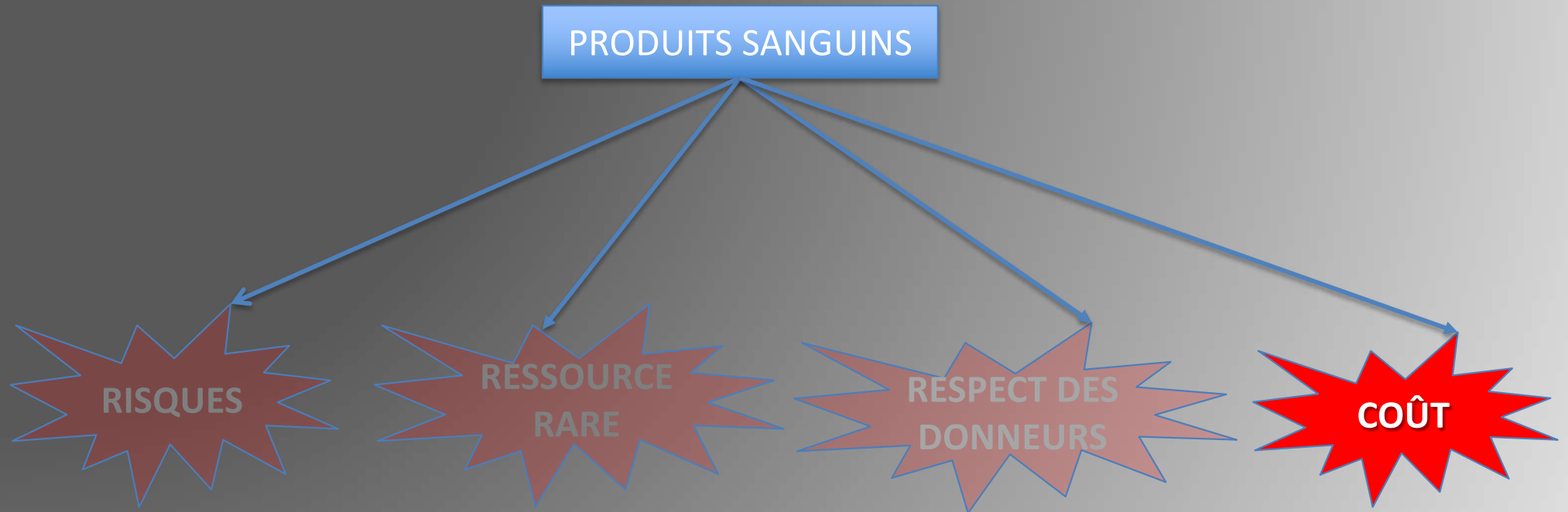


Figure 3: Self-reported symptoms during the 2-year trial period by sex and intervention group

The p values assess trends across randomised groups, adjusted for baseline characteristics (centre, age, weight, and new donor status).

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

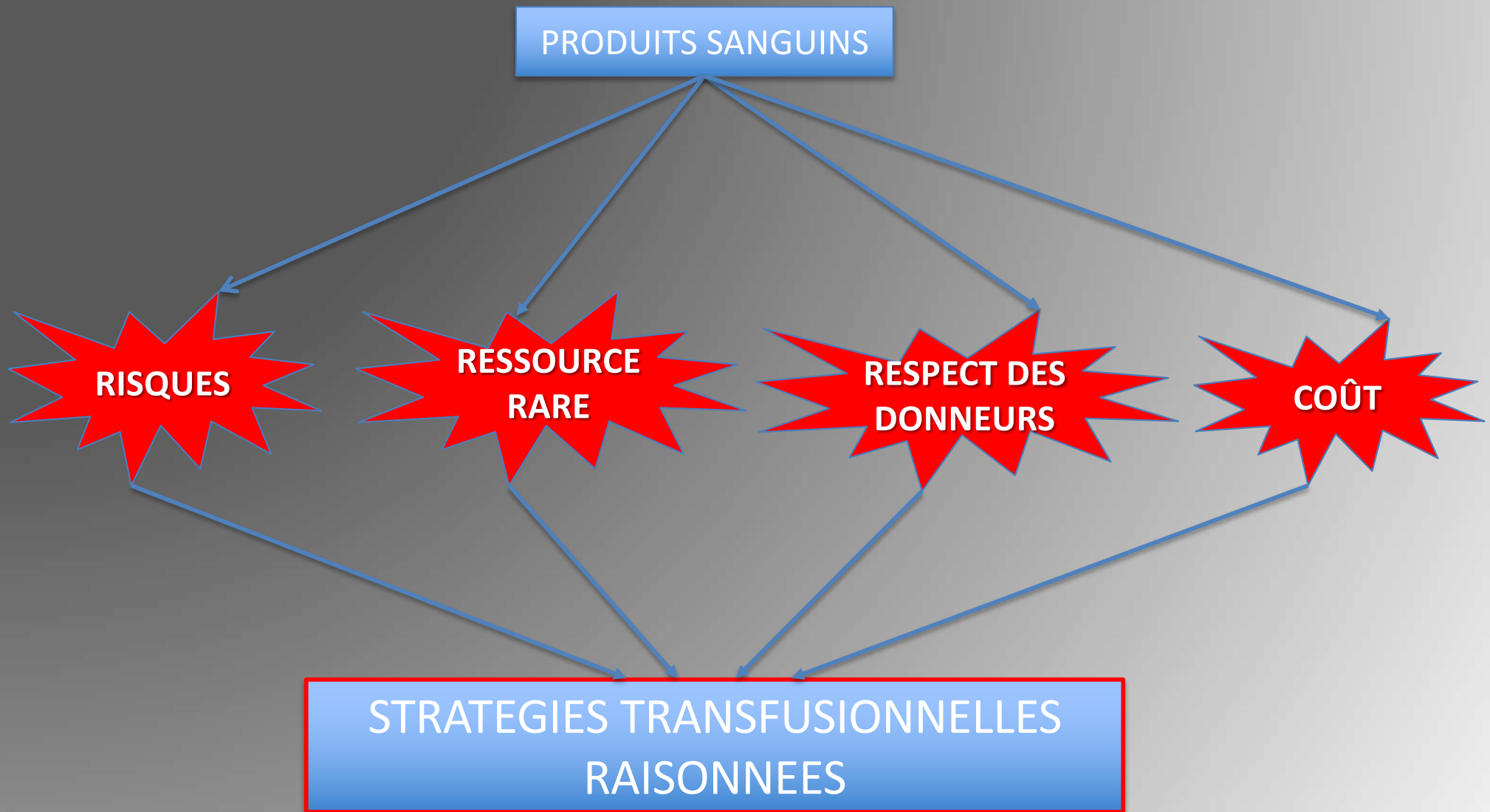


COÛT

Produit sanguin	Prix
Concentré érythrocytaire (adulte)	121,75€
Plasma frais congelé (viro-inactivé)	94,6€
Concentré plaquettaire	Prix fixe: 556,64€ / 4 unités + 69,88€ / unité supplémentaire <i>Exemple:</i> 8U: $(556,64 + (4 \times 69,58)) = 834,96€$.

<https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/sang-humain-produits-sanguins-labiles-prix.xlsx>

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??



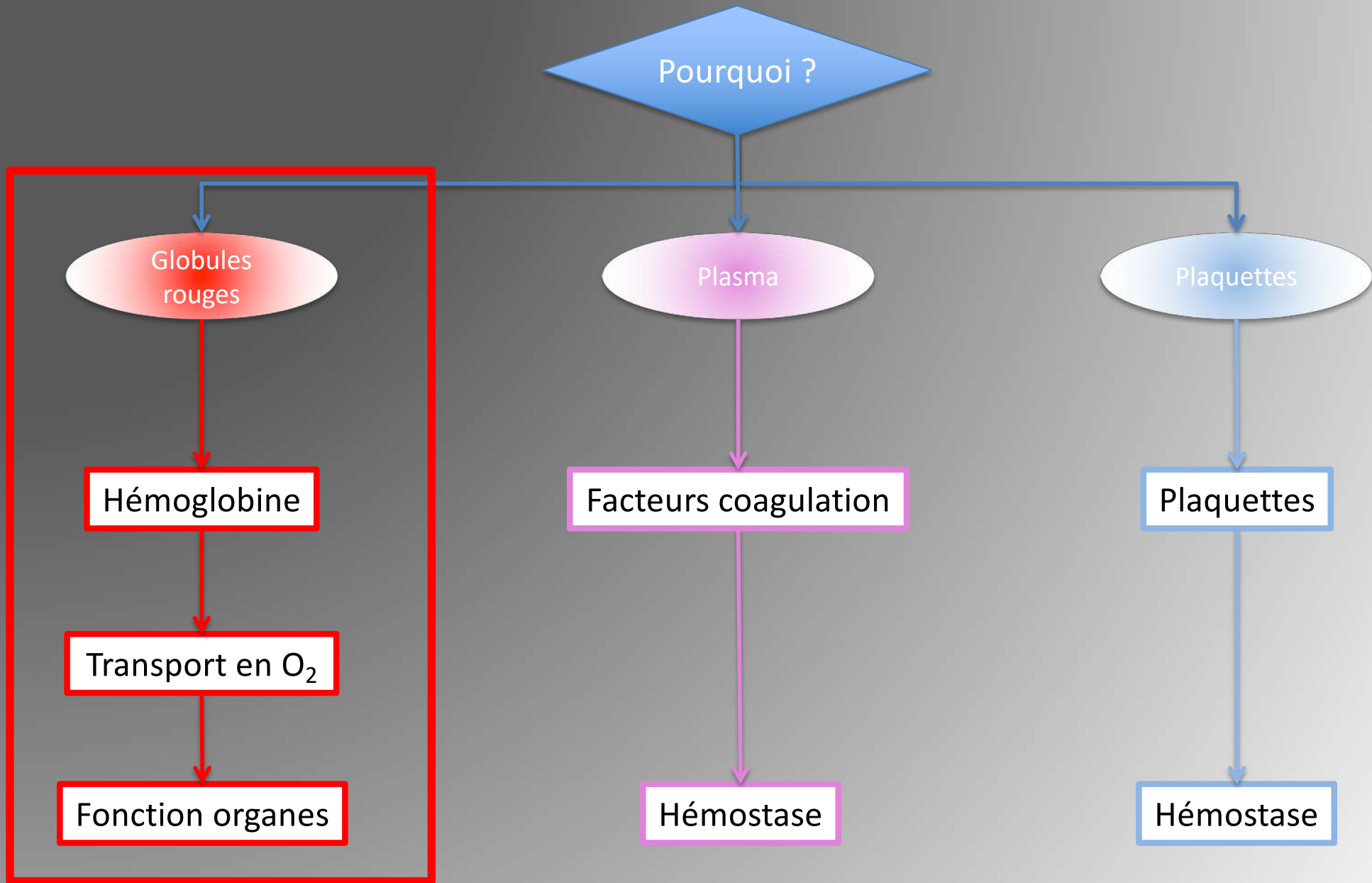
« Toute transfusion qui n'est pas formellement indiquée est formellement contre-indiquée »

1- Introduction: les produits sanguins: c'est bon??

En résumé

- Les transfusions sont **parfois nécessaires**, mais...
- Les transfusions ne sont **pas sans risque**
- Risques infectieux < risques non infectieux (**NISHOT**)
- Les **erreurs humaines** sont la première cause de NISHOT
- Patients de réanimation potentiellement plus à risque de réaction transfusionnelle (**double hit**)
- Les risques transfusionnels doivent être considérés pour toute prescription de produits sanguins (**rapport bénéfice/risque**)
- La **disponibilité** des produits sanguins, le **respect des donneurs** et le **coût** des transfusions doivent également inciter à la réflexion

1- Introduction: les produits sanguins



2- Les globules rouges



Comment transfuser les globules rouges: **quel groupe?**

		Donneur			
		O	A	B	AB
Receveur	O	Identique	Non compatible	Non compatible	Non compatible
	A	Compatible	Identique	Non compatible	Non compatible
	B	Compatible	Non compatible	Identique	Non compatible
	AB	Compatible	Compatible	Compatible	Identique

Comment transfuser les globules rouges: **filtre?**

- Filtre 170-260 μ pour tous les produits sanguins labiles

Comment transfuser les globules rouges: utiliser un **réchauffeur?**

- Si transfusion massive / rapide (> 15mL/kg/h)
- Transfusion intra-utérine
- Agglutinines froides

2- Les globules rouges

Comment transfuser les globules rouges: irradiation?



- Pourquoi?
 - Prévention de la TA-GVHD
- Inconvénients?
 - Libération de potassium
 - GR doivent avoir moins de 14 jours
 - Conservation max 14 jours
 - Coût
- Pour qui?
 - Caractéristiques du donneur
 - Membre de la famille du receveur
 - Donneur sélectionné sur base de son HLA
 - Transfusion intra-utérine / antécédent de transfusion intra-utérine
 - Prématuré $\leq 1500g$ et/ou $\leq 30SAG$
 - Déficit immunitaire congénital / déficit immunitaire acquis sévère
 - Greffe de cellules souches
 - Greffes d'organes sous immunosuppresseurs
 - Certaines conditions hémato-oncologiques (prendre avis hématologue)

2- Les globules rouges

Comment transfuser les globules rouges: quantité?



- Nouveau-né

- > 32SA ET > 1500g: 20mL/kg
- < 32SA OU < 1500g: 15mL/kg

- Enfant

- Formule proposée en héματο-oncologie pédiatrique:

$$\text{Volume à transfuser (mL)} = \text{Poids} \times \Delta\text{Hb} \times 3 \text{ à } 4$$

- Enfant qui ne saigne pas:

10mL/kg font remonter l'Hb de 2g/dL (Klein et al, Anesthesia 2016)

- En pratique: 10-20mL/kg selon l'état de l'enfant, l'Hb de départ, le contexte clinique...

2- Les globules rouges

Comment transfuser les globules rouges: vitesse?

- 2-4cc/kg/h
- Idéalement, ne pas dépasser 4h (risque infectieux accru)
- Anémie sévère chronique: plus lent?



Pediatr Blood Cancer 2012;58:466–468

BRIEF REPORT

Red Blood Cell Transfusion in Pediatric Patients With Severe Chronic Anemia: How Slow Is Necessary?

Anurag K. Agrawal, MD,* Edmund Hsu, Keith Quirolo, MD, Lynne D. Neumayr, MD, and Heidi R. Flori, MD

- Etude rétrospective
- Enfants, anémie sévère (<5g/dL), « non aiguë »
- Deux groupes: transfusion lente (<1.5cc/kg/h) vs rapide (≥1.5cc/kg/h)
- Vitesse de transfusion moyenne:
 - Groupe « lent »: 10.7±3.5cc/kg/4h
 - Groupe « rapide »: 4.1±1.1cc/kg/4h
- Aucune différence entre les deux groupes

2- Les globules rouges

Comment transfuser les globules rouges: vitesse?

- 2-4cc/kg/h
- Idéalement, ne pas dépasser 4h (risque infectieux accru)
- Anémie sévère chronique: plus lent?



Pediatr Blood Cancer 2012;58:466–468

BRIEF REPORT

Red Blood Cell Transfusion in Pediatric Patients With Severe Chronic Anemia: How Slow Is Necessary?

Anurag K. Agrawal, MD,* Edmund Hsu, Keith Quirolo, MD, Lynne D. Neumayr, MD, and Heidi R. Flori, MD

« Nos résultats sont similaires à une revue rétrospective dans laquelle les patients pédiatriques recevaient 2mL/kg/h jusqu'à résolution de l'anémie, et à une étude prospective plus récente dans laquelle les patients avec anémie sévère chronique recevaient 3mL/kg/h de façon sécuritaire »

2- Les globules rouges

Comment transfuser les globules rouges: vitesse?

- 2-4cc/kg/h
- Idéalement, ne pas dépasser 4h (risque infectieux accru)
- Anémie sévère chronique: plus lent? → NON si pas de pathologie cardio-pulmonaire sous-jacente



2- Les globules rouges

Tolérance de l'anémie

524

THE LANCET

VOL 340: AUGUST 29, 1992

Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital

EVE M. LACKRITZ
TRENTON K. RUEBUSH
WATAKA WAKUBE RICHARD

Longitudinal evaluation of severely anemic children in Kenya: the effect of transfusion on mortality and hematologic recovery

AIDS 1997, 11:1487-1494

Eve M. Lackritz, Allen W. Hightower, Trenton K. Ruebush II, Charles Olang'o Oti, Joab B.O. Were[†], Ellen Patrick[‡] and

RESEARCH LETTERS

Lancet 2002; 359: 494-95

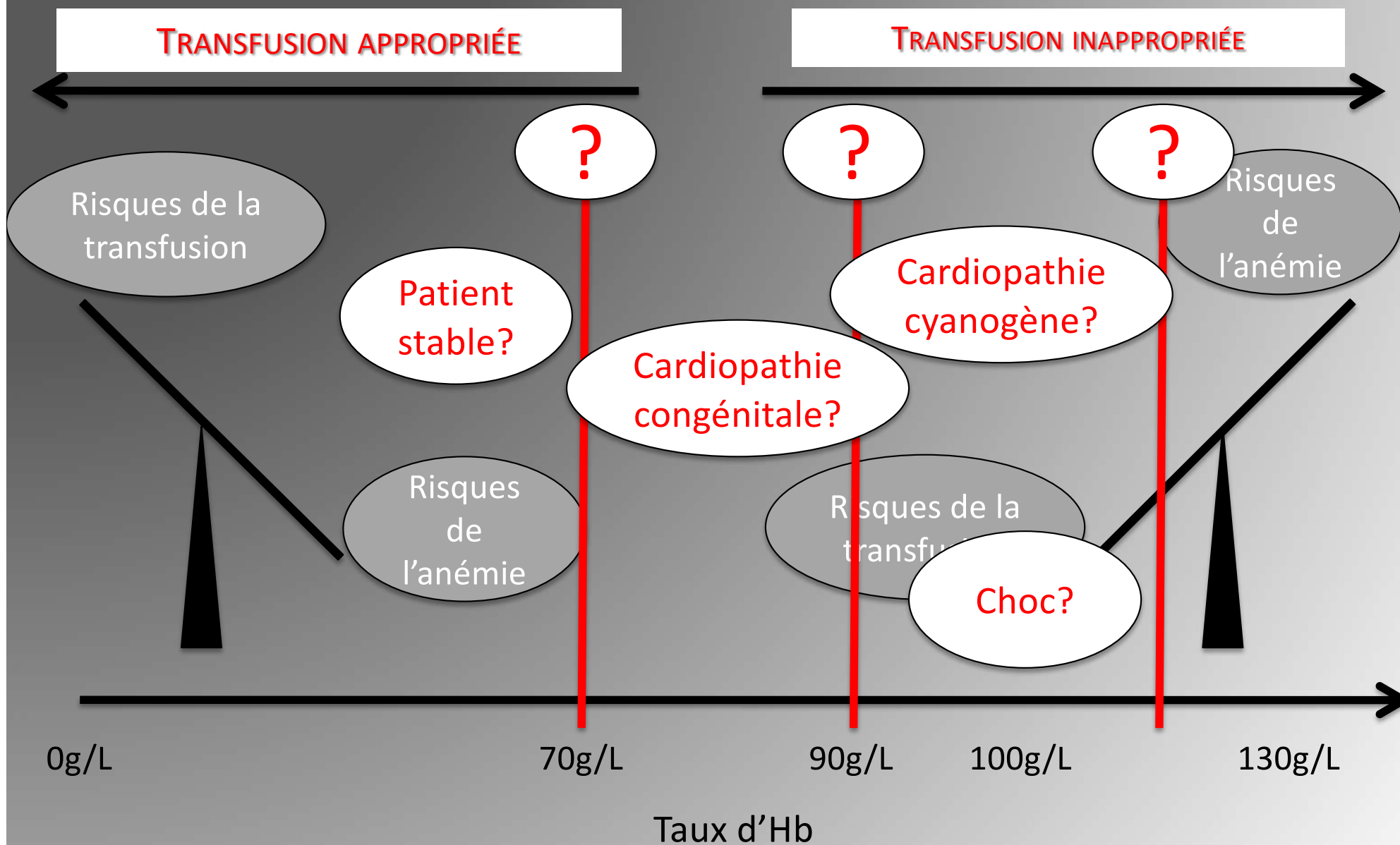
Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital

Mike English, Maimuna Ahmed, Clement Ngando, James Berkley, Amanda Ross

- L'**anémie** est **bien tolérée**
- La **mortalité** semble augmenter lorsque **Hb < 4-5g/dL**
- Les transfusions de globules rouges sont associées à une réduction de la mortalité
 - Enfant en **détresse respiratoire**: si **Hb < 5g/dL**
 - Enfant **sans détresse respiratoire**: si **Hb < 4g/dL**

2- Les globules rouges

Anémie en pédiatrie: quand transfuser?



2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 19, 2007

VOL. 356 NO. 16

Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units

Jacques Lacroix, M.D., Paul C. Hébert, M.D., James S. Hutchison, M.D., Heather A. Hume, M.D.,
Marisa Tucci, M.D., Thierry Ducruet, M.Sc., France Gauvin, M.D., Jean-Paul Collet, M.D., Ph.D.,
Baruch J. Toledano, M.D., Pierre Robillard, M.D., Ari Joffe, M.D., Dominique Biarent, M.D.,
Kathleen Meert, M.D., and Mark J. Peters, M.D., for the TRIPICU Investigators,* the Canadian Critical Care
Trials Group, and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network

2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

Critères d'inclusion

- Age > 3 jours et < 14 ans
- Hb ≤ 95g/L J1-7 en réanimation
- Hémodynamiquement stable
 - ✓ Pas d'hypotension
 - ✓ Pas de majoration du traitement hémodynamique durant les 2 dernières heures (bolus liquidien / inotrope / vasopresseur)

Critères d'exclusion

- Cardiopathie cyanogène
- Hypoxémie sévère
- Durée de séjour en réanimation < 24h
- Poids < 3kg
- Hémorragie
- Prématurité (< 40 semaines)
- Mort cérébrale
- ECMO, CVVH, plasmaphérèse

- Novembre 2001 → Août 2005
- 19 réanimations pédiatriques, 4 pays
- Seuils transfusionnels comparés: 70g/L *versus* 95g/L
- *Primary outcome*: défaillance multi-organique nouvelle ou progressive

2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

Variable	Restrictive-Strategy Group (N=320)	Liberal-Strategy Group (N=317)	P Value
Red-cell transfusion and hemoglobin concentration after randomization			
All patients			
No red-cell transfusion — no. of patients (%)	174 (54)	7 (2)	<0.001
No. of red-cell units per patient	0.9±2.6	1.7±2.2	<0.001
Lowest hemoglobin level in ICU — g/dl†	8.7±0.4	10.8±0.5	<0.001
Patients undergoing red-cell transfusion			
Any transfusion — no. of patients (%)	146 (46)	310 (98)	<0.001
1 transfusion — no. of patients (%)	104 (32)	194 (61)	
2 transfusions — no. of patients (%)	18 (6)	82 (26)	
>2 transfusions — no. of patients (%)	24 (8)	34 (11)	
No. of red-cell units per transfused patient	1.9±3.4	1.7±2.1	0.24
Volume of red-cell units per transfused patient — ml/kg	23.6±52.5	20.0±19.3	<0.04

2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

Variable	Restrictive-Strategy Group (N=320)	Liberal-Strategy Group (N=317)	P Value
Red-cell transfusion and hemoglobin concentration after randomization			
All patients			
No red-cell transfusion — no. of patients (%)	174 (54)	7 (2)	<0.001
No. of red-cell units per patient	0.9±2.6	1.7±2.2	<0.001
Lowest hemoglobin level in ICU — g/dl†	8.7±0.4	10.8±0.5	<0.001
Patients undergoing red-cell transfusion			
Any transfusion — no. of patients (%)	146 (46)	310 (98)	<0.001
1 transfusion — no. of patients (%)	104 (32)	194 (61)	
2 transfusions — no. of patients (%)	18 (6)	82 (26)	
>2 transfusions — no. of patients (%)	24 (8)	34 (11)	
No. of red-cell units per transfused patient	1.9±3.4	1.7±2.1	0.24
Volume of red-cell units per transfused patient — ml/kg	23.6±52.5	20.0±19.3	<0.04

2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

Variable	Restrictive-Strategy Group	Liberal-Strategy Group	Absolute Risk Reduction, Odds Ratio, or Difference in Means (95% CI)	P Value
Primary outcome				
New or progressive MODS — no./total no. (%)†	38/320 (12)	39/317 (12)	0.4 (−4.6 to 5.5)	NI‡
Age†				
≤28 days	1/11 (9)	0	−9.1 (−26.1 to 7.9)	1.00
29–364 days	14/143 (10)	20/142 (14)	4.3 (−3.2 to 11.8)	0.28
>364 days	23/166 (14)	19/167 (11)	−2.5 (−9.6 to 4.7)	0.51
Country§				
Belgium	3/66 (5)	4/66 (6)	0.74 (0.16 to 3.43)	0.70
Canada	32/205 (16)	28/203 (14)	1.16 (0.67 to 2.00)	0.60
United Kingdom	2/26 (8)	5/23 (22)	0.30 (0.05 to 1.73)	0.17
United States	1/23 (4)	2/25 (8)	0.52 (0.04 to 6.18)	0.61
Severity of illness (PRISM score)†¶				
0 (lowest quartile)	3/64 (5)	4/64 (6)	1.5 (−6.3 to 9.4)	1.00
1–4 (second quartile)	13/128 (10)	11/111 (10)	−0.3 (−7.9 to 7.4)	0.94
5–7 (third quartile)	6/54 (11)	6/67 (9)	−2.2 (−13.0 to 8.7)	0.69
≥8 (highest quartile)	16/74 (22)	18/75 (24)	2.4 (−11.1 to 15.9)	0.73
Suspended protocol — no./total no. (%)	18/39 (46)	13/20 (65)	18.9 (−7.3 to 45.0)	0.17

2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

Variable	Restrictive-Strategy Group	Liberal-Strategy Group	Absolute Risk Reduction, Odds Ratio, or Difference in Means (95% CI)	P Value
Secondary outcomes				
Measures of severity of organ dysfunction				
No. of dysfunctional organs	1.6±1.4	1.5±1.2	-0.1 (-0.26 to 0.13)	0.87
PELOD score**				
After randomization	9.8±11.9	8.4±10.9	-1.4 (-3.1 to 0.4)	0.16
On day 1	6.3±6.8	5.2±6.2	-1.1 (-2.1 to -0.1)	0.09
Highest daily score after day 1	10.2±13.3	8.9±11.9	-1.2 (-3.2 to 0.8)	0.34
Change in score	3.8±10.9	3.8±9.9	-0.1 (-1.7 to 1.5)	0.97
Average daily score	5.0±6.1	4.2±5.1	-0.8 (-1.7 to 0.1)	0.13
Death				
In ICU	11/320 (3)	8/317 (3)	-0.9 (-3.6 to 1.7)	0.50
From any cause during 28-day study	14/320 (4)	14/317 (4)	0 (-3.2 to 3.2)	0.98
Nosocomial infections	65/320 (20)	79/317 (25)	4.6 (-1.9 to 11.1)	0.16
At least 1 adverse event	97/320 (30)	90/317 (28)	-1.92 (-9.0 to 5.2)	0.59
Reactions to red-cell transfusion	3/320 (1)	6/317 (2)	1.0 (-0.9 to 2.8)	0.34
Duration of care — days 				
Mechanical ventilation	6.2±5.9	6.0±5.4	-0.14 (-1.1 to 0.8)	0.76
ICU stay after randomization	9.5±7.9	9.9±7.4	0.46 (-0.7 to 1.7)	0.39

2- Les globules rouges

L'enfant stable, sans cardiopathie cyanogène: étude TRIPICU

Conclusion

« Nous recommandons une **stratégie transfusionnelle restrictive** pour les patients pédiatriques dont la condition est stable en réanimation. **Cependant**, cette recommandation n'est pas applicable aux prématurés, aux adultes, aux patients avec une pathologie coronarienne, ni aux enfants présentant une hypoxémie sévère, une instabilité hémodynamique, une hémorragie active, ou une cardiopathie cyanogène. »

J. Lacroix et al, NEJM 2007

2- Les globules rouges

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **EX**pertise **I**nitiative (TAXI)

Mission

Créer des **recommandations** basées sur l'**évidence** ou, si pas d'évidence, basées sur des **avis d'experts**, sur les **stratégies transfusionnelles** pour les **enfants gravement malade**, afin de maintenir un niveau d'hémoglobine physiologiquement adéquat, d'optimiser l'hémostase et de minimiser les pertes sanguines.

Première série

Axée sur les transfusions de globules rouges

2. Red blood cells

Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia EXpertise Initiative (TAXI)

49 experts, 8 pays

Pediatric Critical Care		Pediatric Hematology/Oncology	
Andrew Argent	<i>University of Cape Town</i>	Leslie Lehmann	<i>Harvard University</i>
Scot Bateman	<i>University of Massachusetts</i>	Robert Parker	<i>Stony Brook University</i>
Melania Bembea	<i>Johns Hopkins University</i>	Marie Steiner	<i>University of Minnesota</i>
Ira Cheifetz	<i>Duke University</i>	Pediatric Anesthesia	
Pierre Demaret	<i>Clinique de L'Esperance</i>	Nina Guzetta	<i>Emory University</i>
Allan Doctor	<i>Washington University, St. Louis</i>	Paul Stricker	<i>University of Pennsylvania</i>
Guillaume Emeriaud	<i>University of Montreal</i>	Pediatric Surgery	
James Fortenberry	<i>James Fortenberry</i>	Robert Russell	<i>University of Alabama</i>
Mark Hall	<i>Nationwide Children's</i>	Adam Vogel	<i>Washington University, St. Louis</i>
Nabil Hassan	<i>Helen DeVos Children's</i>	Transfusion Medicine	
Oliver Karam	<i>Geneva University Hospital</i>	Meghan Delaney	<i>University of Washington</i>
Martin Kneyber	<i>University Medical Center Groningen</i>	Cassandra Josephson	<i>Emory University</i>
Jacques Lacroix	<i>University of Montreal</i>	Naomi Luban	<i>George Washington University</i>
Duncan Macrae	<i>Royal Brompton Hospital</i>	Simon Stanworth	<i>John Radcliffe Hospital, UK</i>
Jennifer Muszynski	<i>Nationwide Children's</i>	Leo van de Watering	<i>Sanquin Center for Transfusion</i>
Kenneth Remy	<i>Washington University, St. Louis</i>	Internal Medicine	
Phillip Spinella	<i>Washington University, St. Louis</i>	Jeffrey Carson	<i>State University of New Jersey</i>
Robert Tasker	<i>Harvard University</i>	Alexis Turgeon	<i>Hopital de l'Enfant-Jesus</i>
Marisa Tucci	<i>University of Montreal</i>	Evidenced-Based Medicine	
Stacey Valentine	<i>University of Massachusetts</i>	Mela Bembea	<i>Johns Hopkins University</i>
Ariane Willems	<i>University of Brussels</i>	Karen Robinson	<i>Johns Hopkins University</i>
Pediatric Cardiology		Implementation Science	
Jill Cholette	<i>University of Rochester</i>	Enola Proctor	<i>Washington University, St. Louis</i>
Joshua Salvin	<i>Harvard University</i>	Sara Small	<i>Washington University, St. Louis</i>
Steven Schwartz	<i>University of Toronto</i>	Kate Steffen	<i>Washington University, St. Louis</i>

2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **EX**pertise **I**nitiative (TAXI)

Sub-topics

A. Indications for Red Blood Cell Transfusion (i.e. criteria)

1. Hemoglobin threshold
2. Physiologic thresholds

B. Population-based Indications for Red Blood Cell Transfusion

1. Traumatic brain injury/Stroke
2. Congenital cardiac disease
3. Sickle cell / Oncologic disease
4. Respiratory Failure
5. Shock
6. Life threatening and non life threatening bleeding
7. Extracorporeal support, dialysis and ventricular assist devices
8. Alternative Processing of Blood Products

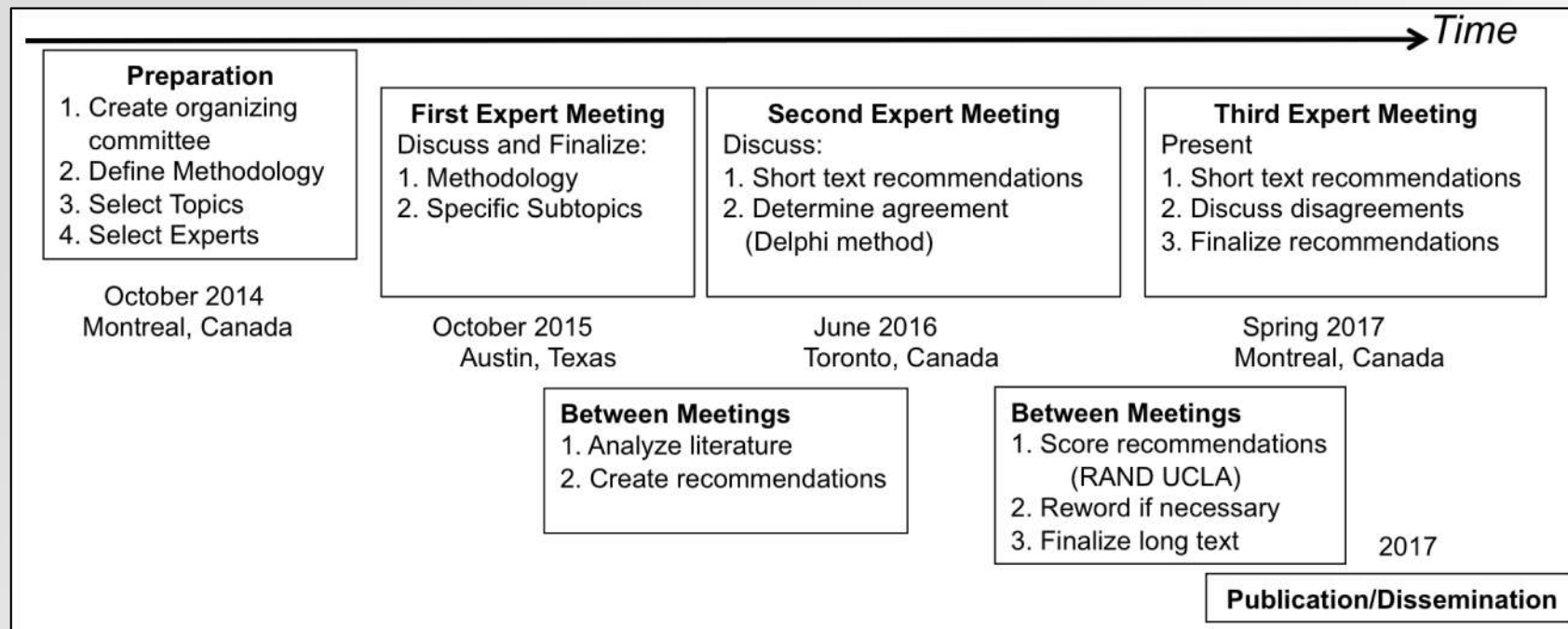
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **EX**pertise **I**nitiative (TAXI)

Group	Abstracts	Full Text	Included
Hemoglobin/Physiology	3600	66	17
TBI/Stroke	905	90	4
Congenital Heart Disease	1821	161	41
Sickle Cell/Oncology	18341	175	45
Respiratory	5149	77	26
Shock	1619	43	4
Hemorrhagic shock	3738	86	9
ECMO/VAD/Dialysis	2455	69	21
Alternative Processing	5190	84	19
Totals	42,818	851 (2%)	186 (0.4%)

2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **EX**pertise **I**nitiative (TAXI)



2. Red blood cells

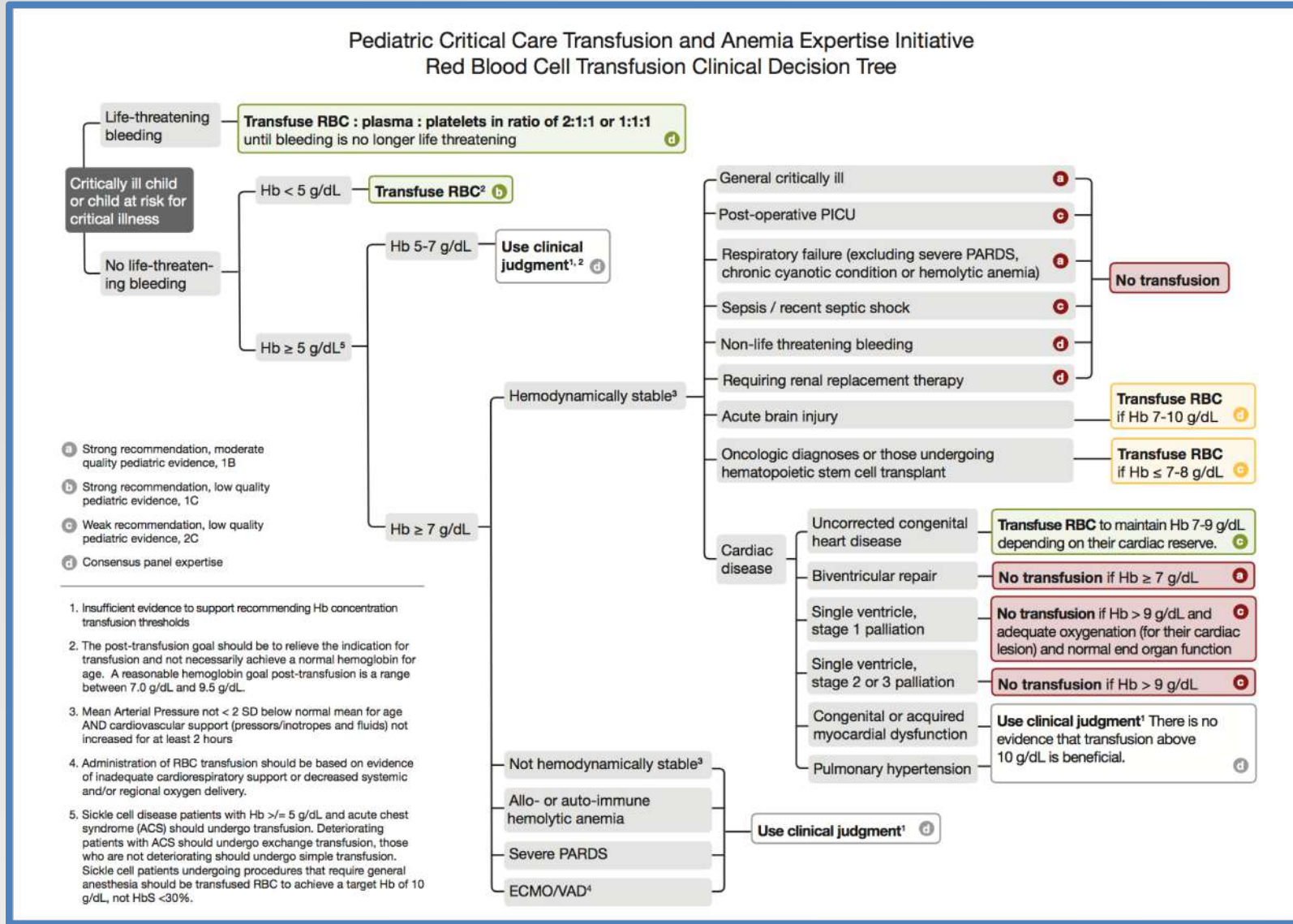
Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI)



This block contains a collection of article abstracts from the journal supplement. Each abstract is presented in a white box with a black border, arranged in a staggered, overlapping layout. The abstracts are titled with their respective topics, such as "Consensus Recommendations on Transfusion Practice in Critical Care and Anemia Expertise Initiative" and "Recommendations on RBC Transfusion in Critically Ill Children Based on Hemoglobin Physiologic Thresholds from the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative". Each abstract includes the authors' names, their affiliations, and a brief summary of the article's content. The text is small and dense, typical of a journal abstract page.

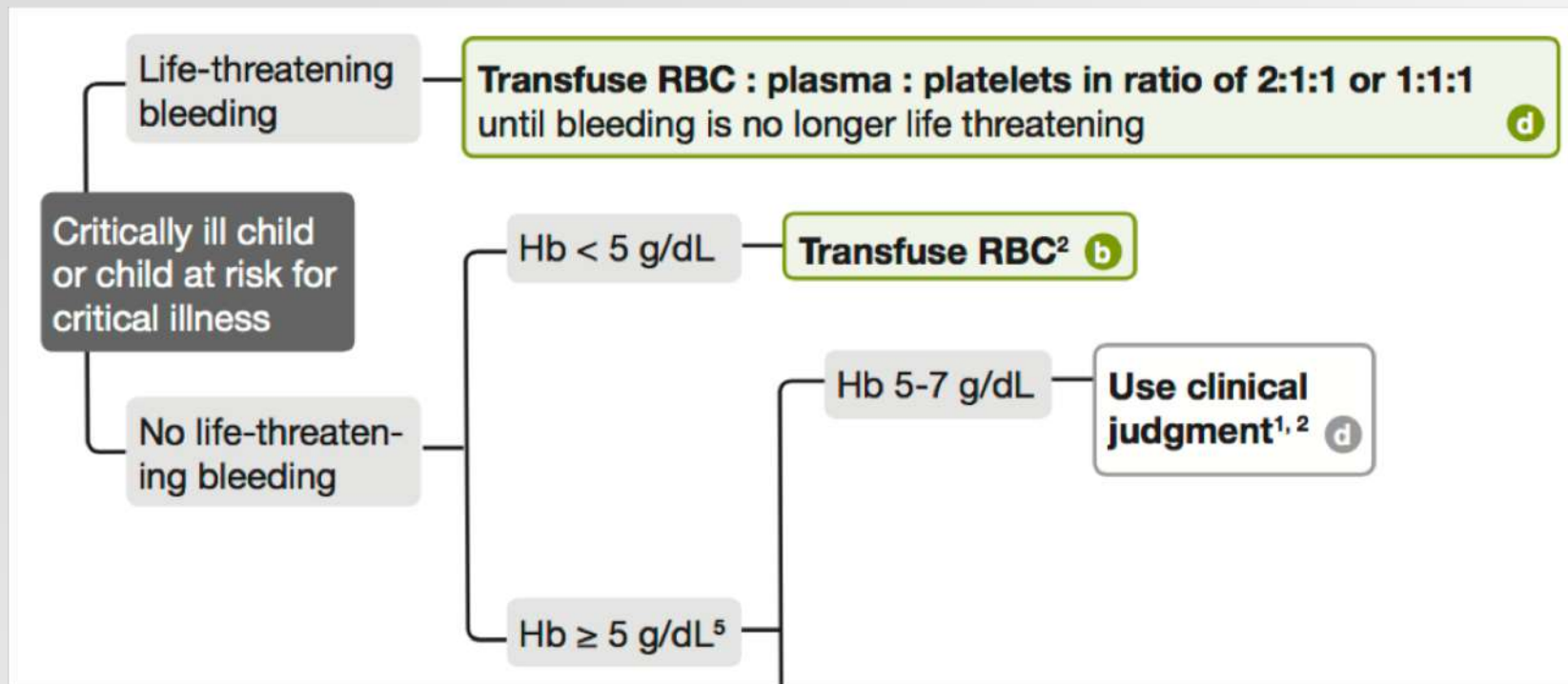
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **E**Xpertise **I**nitiative (**TAXI**)



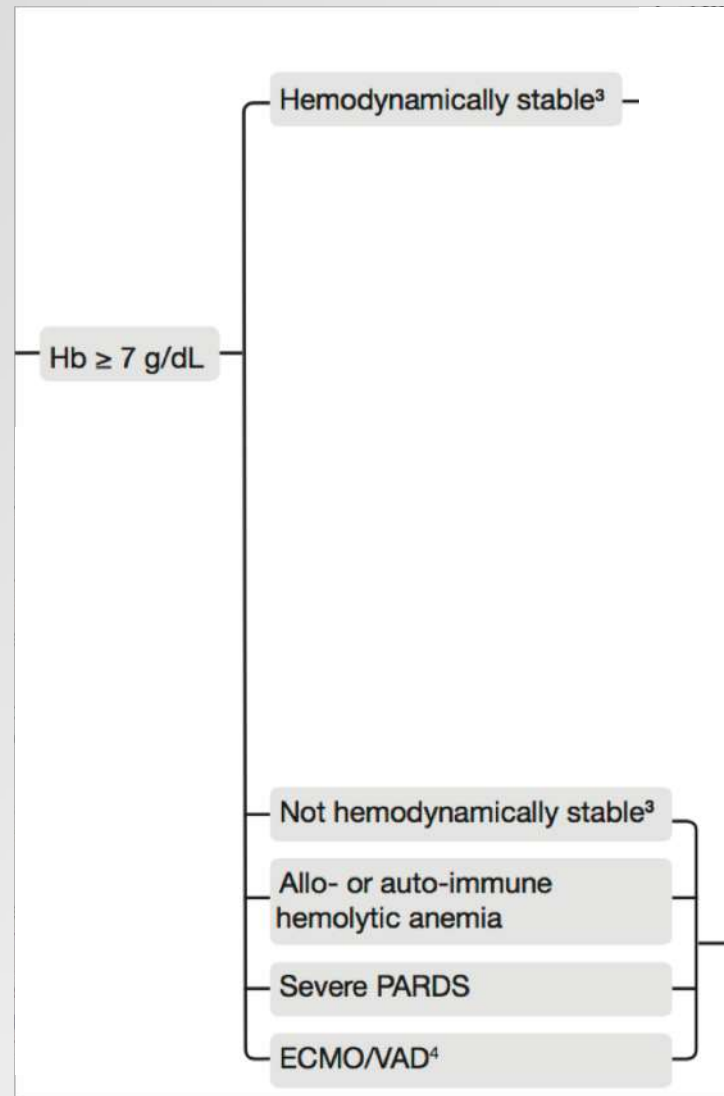
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **E**Xpertise **I**nitiative (TAXI)



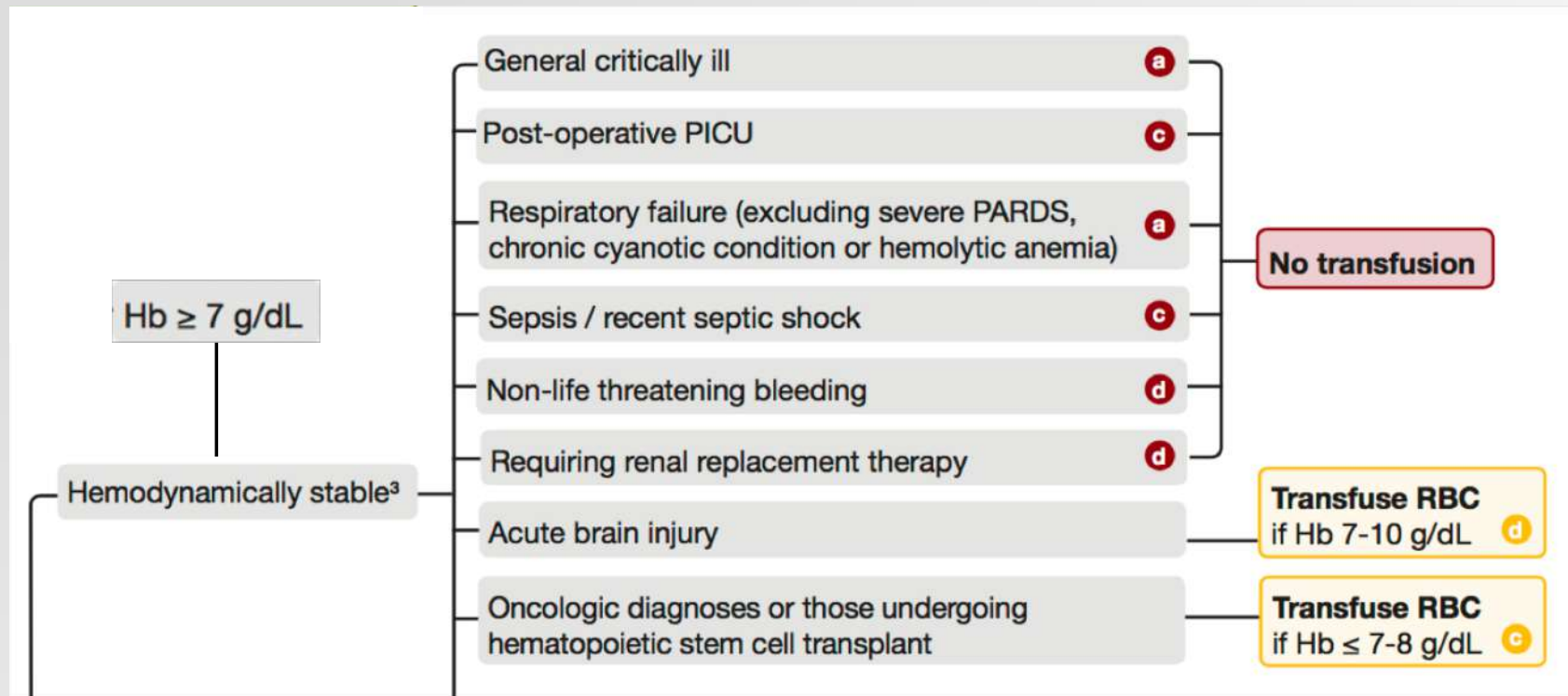
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **E**Xpertise **I**nitiative (TAXI)



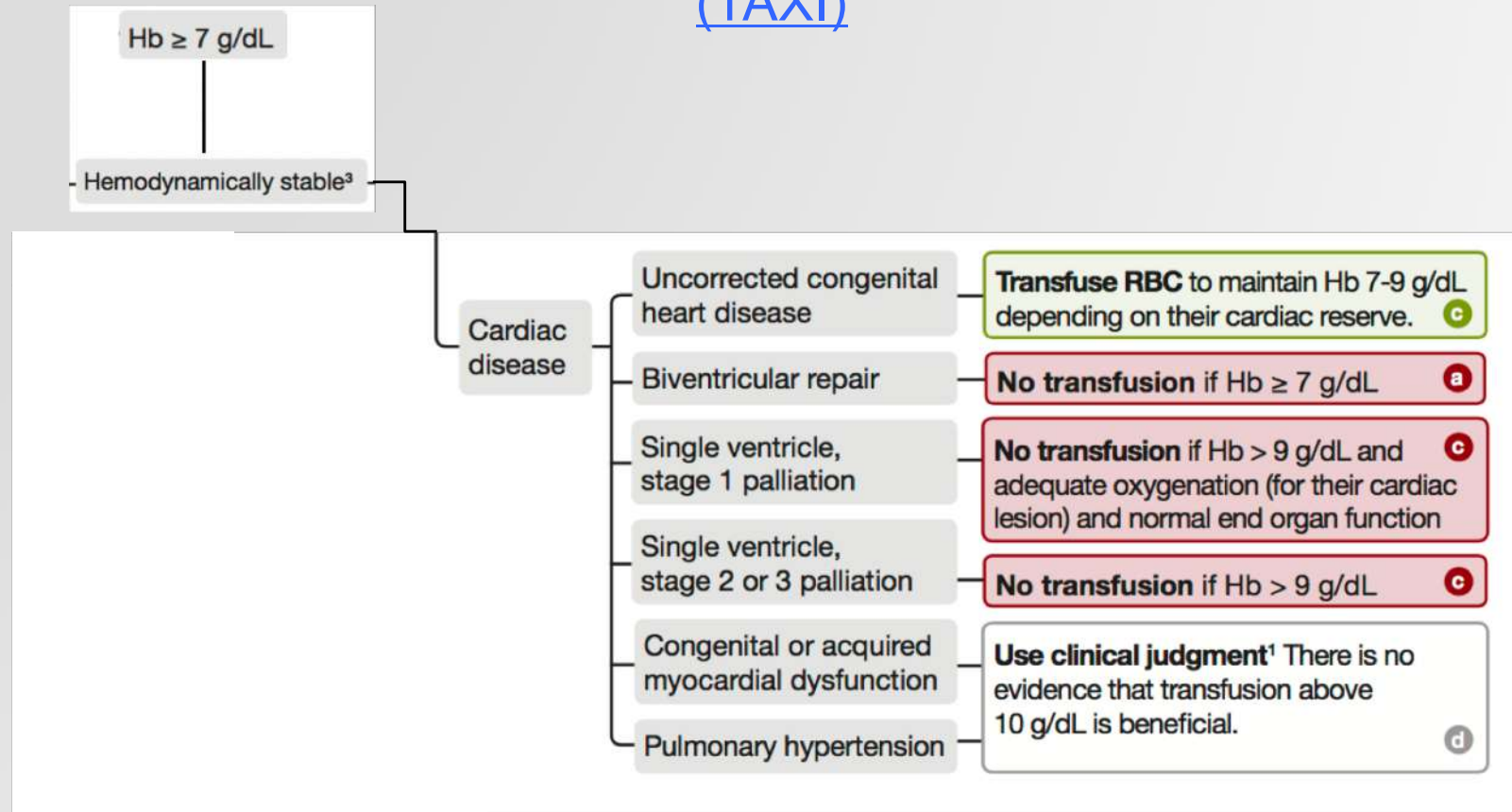
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **EX**pertise **I**nitiative (TAXI)



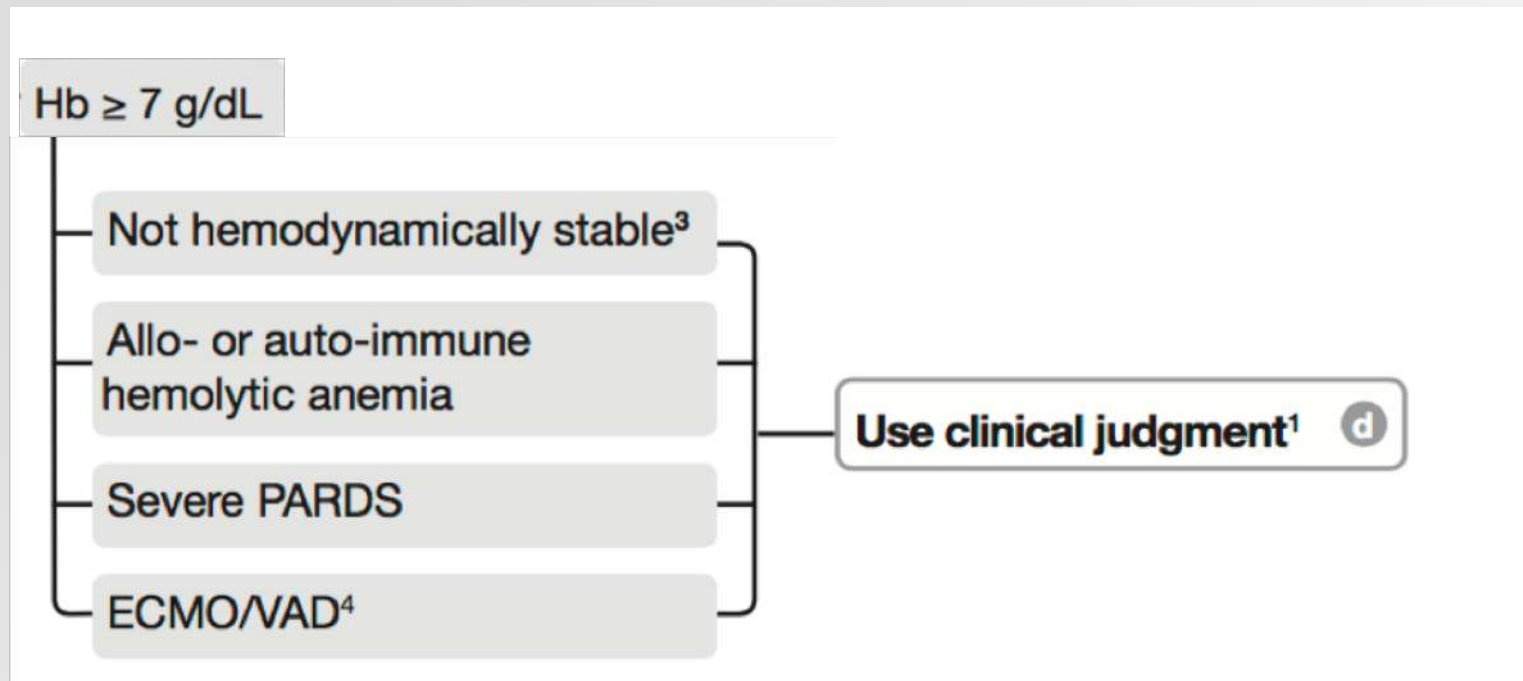
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **E**Xpertise **I**nitiative (TAXI)



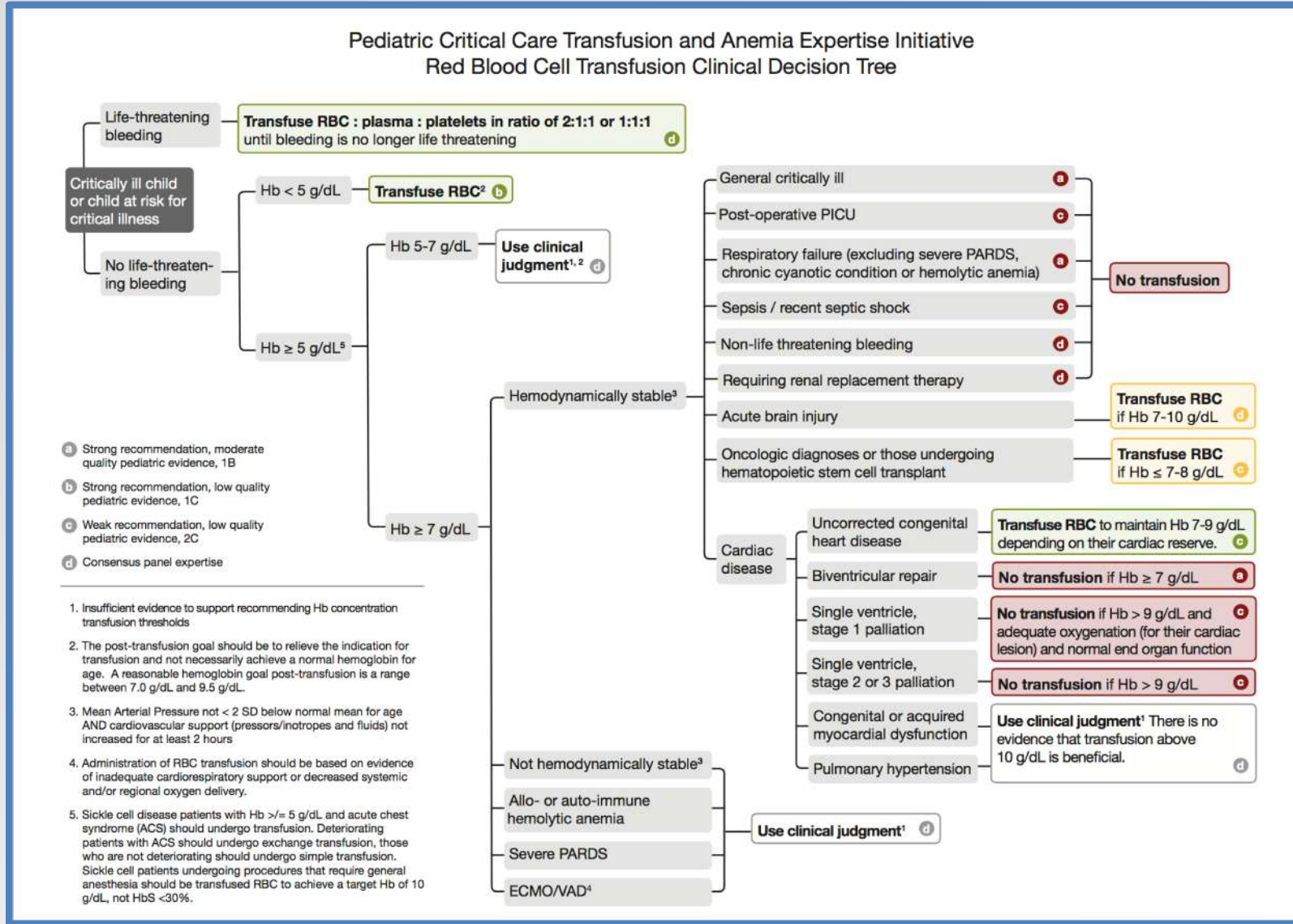
2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **EX**pertise **I**nitiative (TAXI)

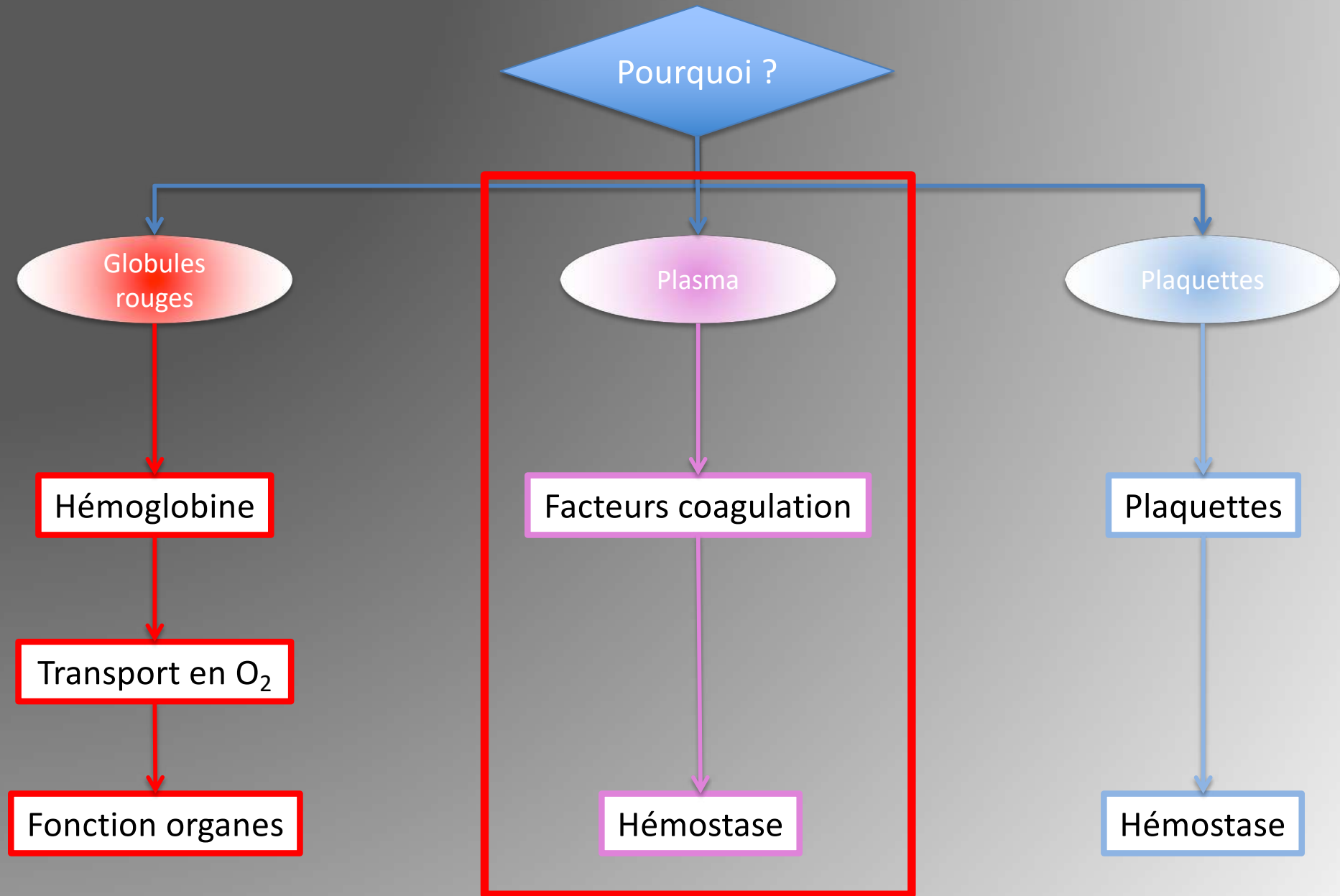


2. Red blood cells

Pediatric Critical Care **T**ransfusion and **A**nemia **E**Xpertise **I**nitiative (TAXI)



3- Le plasma



3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quel groupe?

		Donneur			
		O	A	B	AB
Receveur	O	Identique	Compatible	Compatible	Compatible
	A	Non compatible	Identique	Non compatible	Compatible
	B	Non compatible	Non compatible	Identique	Compatible
	AB	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Identique

COMMENTARY

Are there any alternatives for transfusion of AB plasma as universal donor in an emergency release setting?

- ABO-compatible vs ABO-identique:
 - Risque accru de lésion pulmonaire (ARDS) (non quantifié)
 - Risque accru de mortalité (OR 1.1, IC95% 1.04-1.15)
- ABO-compatible vs ABO-incompatible: pas de différence

3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quel groupe?

		Donneur			
		O	A	B	AB
Receveur	O	Identique	Compatible	Compatible	Compatible
	A	Non compatible	Identique	Non compatible	Compatible
	B	Non compatible	Non compatible	Identique	Compatible
	AB	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Identique

MAIS évidence très limitée!

- Petites études peu nombreuses
- Peu voire pas de contrôle des variables confondantes
- Diverses populations
- Faible taux de transfusions ABO-incompatibles
- ABO-compatible vs ABO-incompatible: pas de différence

3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quel groupe?

		Donneur			
		O	A	B	AB
Receveur	O	Identique	Compatible	Compatible	Compatible
	A	Non compatible	Identique	Non compatible	Compatible
	B	Non compatible	Non compatible	Identique	Compatible
	AB	Non compatible	Non compatible	Non compatible	Identique

En attendant davantage de données, nous recommandons

- Groupe inconnu et situation d'urgence:

- Choix 1: Plasma AB
- Choix 2: Plasma A
- Choix 3: Plasma B

- Groupe connu ou pouvant être connu dans délai acceptable: iso-groupe

- ABO-compatible vs ABO-incompatible: pas de différence

3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quelle quantité?

bjh guideline

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant

© 2004 The British Society for Haematology, 126, 11–28

British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force (J. Duguid, Chairman): D. F. O'Shaughnessy (Convenor, Task Force nominee),^{1*} C. Atterbury (RCN nominee),² P. Bolton Maggs (RCPCH nominee),³ M. Murphy (Task Force nominee),⁴ D. Thomas (RCA nominee),⁵ S. Yates (representing Biomedical Scientists)⁶ and L. M. Williamson (Task Force nominee)⁷

*La dose traditionnelle de **10-15mL/kg** peut être insuffisante en cas d'hémorragie massive.*

Dès lors, la dose dépend de la situation clinique et de son évolution.

3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quelle quantité?

bjh guideline

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant

© 2004 The British Society for Haematology, 126, 11-28

British Committee for
(Convenor, Task Force
(Task Force nominee)
(Task Force nominee)

Recommendations for the transfusion of plasma and platelets

Blood Transfus 2009; 7: 132-150

Giancarlo Liumbruno¹, Francesco Bennardello², Angela Lattanzio³, Pierluigi Piccoli⁴, Gina Rossetti⁵ as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party

La dose traditionnelle de 10-15mL/kg peu être insuffisante en cas d'hémorragie massive

Dès lors, la situation clinique

*La dose thérapeutique recommandée est de **10-15mL/kg**. Cependant, la dose dépend de la situation clinique et des paramètres biologiques, qui peuvent justifier de plus fortes doses*

3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quelle quantité?

bjh guideline

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant

© 2004 The British Society for Haematology, 126, 11–28

British Committee for
(Convenor, Task Force
(Task Force nominee)
(Task Force nominee)

Recommendations for the transfusion of plasma and platelets

C. Atterbury (RCN nominee),¹ P. Bolton Maggs (RCPC nominee),² M. Murphy
D. Thomas (RCA nominee),³ S. Yates (representing Biomedical Scientists)⁴ and L. M. Williamson
Giancarlo Liumbruno¹, Francesco Bennardello², Angela Lattanzio³, Pierluigi Piccoli⁴

Blood Transfus 2009; 7: 132-150

Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion

TRANSFUSION 2010;50:1227-1239.

John D. Roback, Stephen Caldwell, Jeff Carson, Robertson Davenport, Mary Jo Drew, Anne Eder, Mark Fung, Marilyn Hamilton, John R. Hess, Naomi Luban, Jeremy G. Perkins, Bruce S. Sachais, Aryeh Shander, Toby Silverman, Ed Snyder, Christopher Tormey, John Waters, and Ben Djulbegovic

Il n'y a **pas de données suffisantes** pour recommander une dose appropriée de plasma pour la plupart des indications cliniques étudiées.

3- Le plasma

Comment transfuser du plasma: quelle quantité?

bjh guideline

Guideline
and

ORIGINAL ARTICLE

Am J Respir Crit Care Med Vol 191, Iss 12, pp 1395–1402, Jun 15, 2015

Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children

Oliver Karam¹, Pierre Demaret², Alison Shefler³, Stéphane Leteurtre^{4,5}, Philip Spinella⁶, Simon Stanworth⁷, Marisa Tucci⁸; on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG), Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI), BloodNet, and the PlasmaTV Investigators*

TRANSFUSION 2010;50:1227-1239.

Dose médiane de plasma: 11mL/kg (IQR 9,7 – 15,1)

Cependant, la dose dépend de la situation clinique et des paramètres biologiques, qui peuvent justifier de plus fortes doses. Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une dose appropriée de plasma pour la plupart des indications cliniques étudiées.

3- Le plasma

Que font les réanimateurs pédiatriques avec le plasma: en théorie

ORIGINAL ARTICLE

TRANSFUSION 2014;54:1125-1132.

International survey on plasma transfusion practices in critically ill children

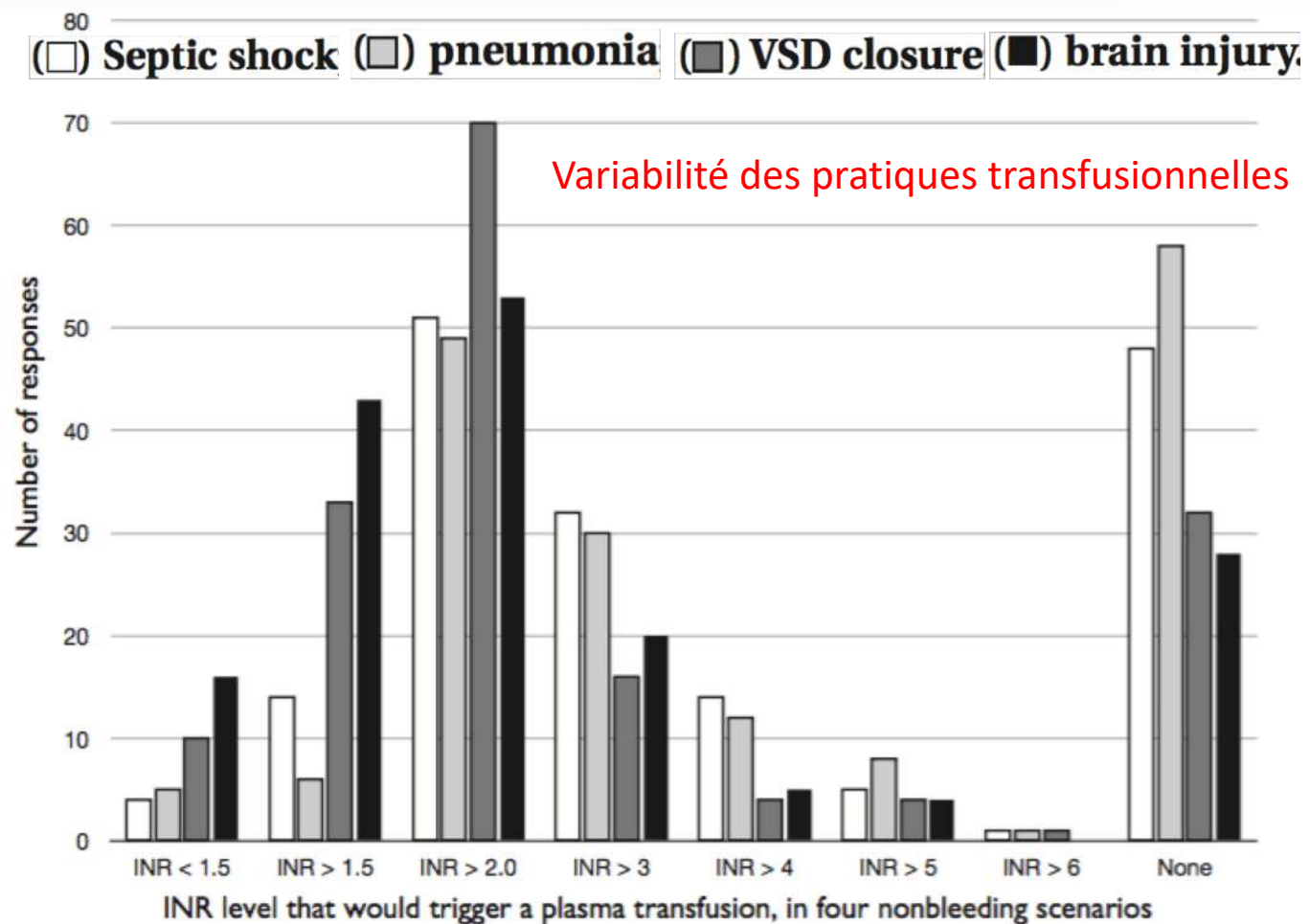
Oliver Karam,¹ Marisa Tucci,² Jacques Lacroix,² and Peter C. Rimensberger¹ on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group and of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator Network

- Enquête auprès de 187 réanimateurs pédiatriques
- 4 scénarios: choc septique, pneumonie, post-op Fallot, trauma crânien
- Variation de l'INR: « *A quel INR transfuseriez-vous ce patient?* »

3- Le plasma

Que font les réanimateurs pédiatriques avec le plasma: en théorie

- Enquête auprès de 187 réanimateurs pédiatriques
- 4 scénarios: choc septique, pneumonie, post-op Fallot, trauma crânien
- Variation de l'INR: « A quel INR transfuseriez-vous ce patient? »



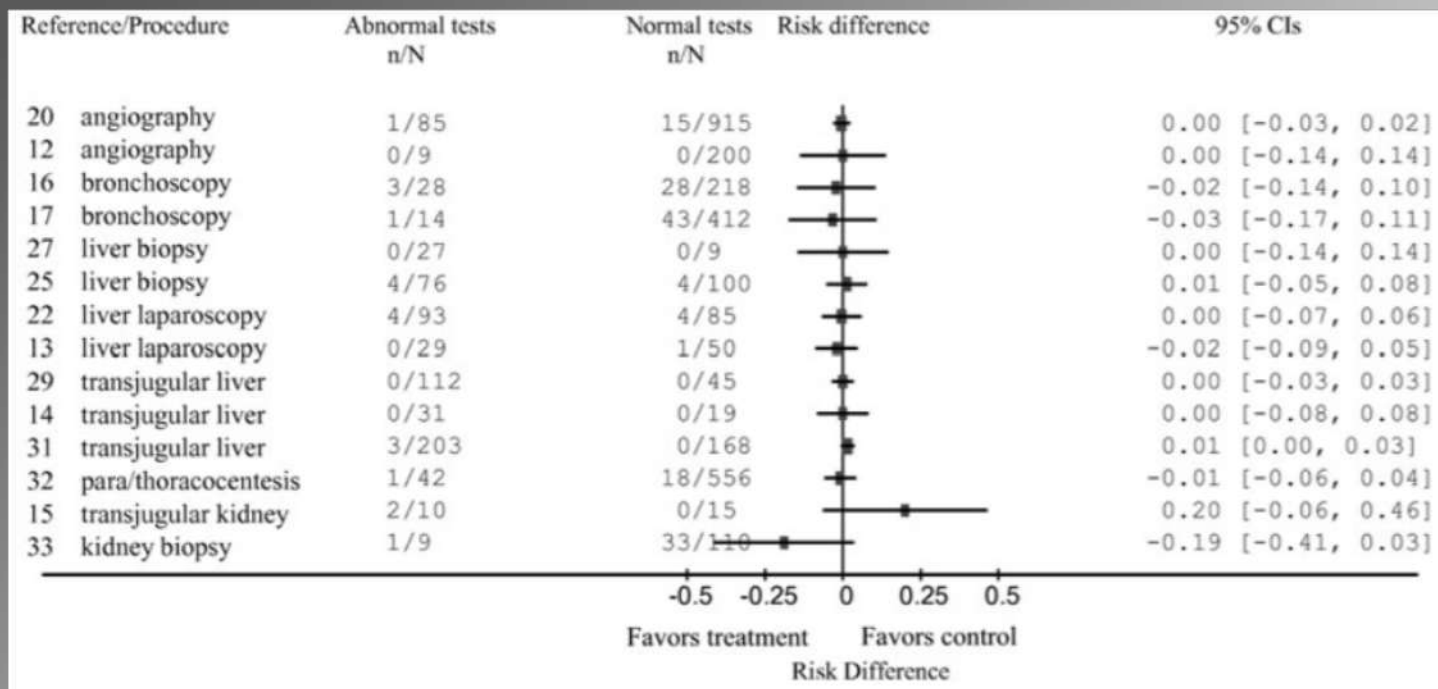
3- Le plasma

Les tests de coagulation usuels peuvent-ils prédire le risque hémorragique?

Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review

TRANSFUSION 2005;45:1413-1425.

Jodi B. Segal and Walter H. Dzik on behalf of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network



3- Le plasma

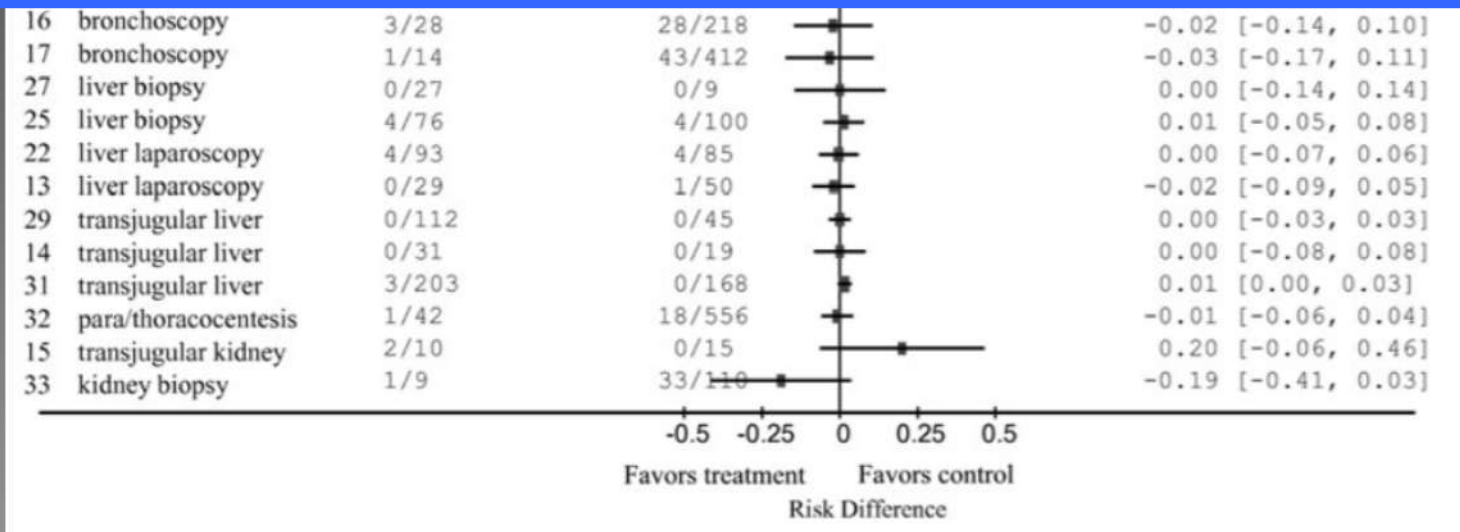
Les tests de coagulation usuels peuvent-ils prédire le risque hémorragique?

Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review

TRANSFUSION 2005;45:1413-1425.

Jodi B. Segal and Walter H. Dzik on behalf of the Transfusion Medicine/Hemostasis

Les tests de coagulation usuels ne sont pas de bons prédicteurs de l'hémorragie en cas de procédure invasive



3- Le plasma



Les tests de coagulation usuels peuvent-ils prédire le risque hémorragique?

Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review

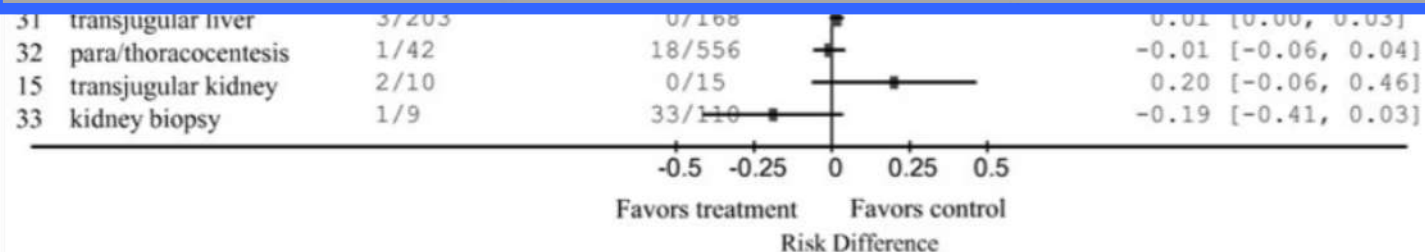
TRANSFUSION 2005;45:1413-1425.

Jodi B. Segal and Walter H. Dzik on behalf of the Transfusion Medicine/Hemostasis

Les tests de coagulation usuels ne sont pas de bons prédicteurs de l'hémorragie en cas de procédure invasive

16	bronchoscopy	3/28	28/218		-0.02 [-0.14, 0.10]
17	bronchoscopy	1/14	43/412		-0.03 [-0.17, 0.11]
27	liver biopsy	0/27	0/9		0.00 [-0.14, 0.14]
25	liver biopsy	4/76	4/100		0.01 [-0.05, 0.08]
22	liver laparoscopy	4/93	4/85		0.00 [-0.07, 0.06]

Qu'en est-il pour les INR très augmentés?



3- Le plasma

ORIGINAL ARTICLE

Am J Respir Crit Care Med Vol 191, Iss 12, pp 1395–1402, Jun 15, 2015

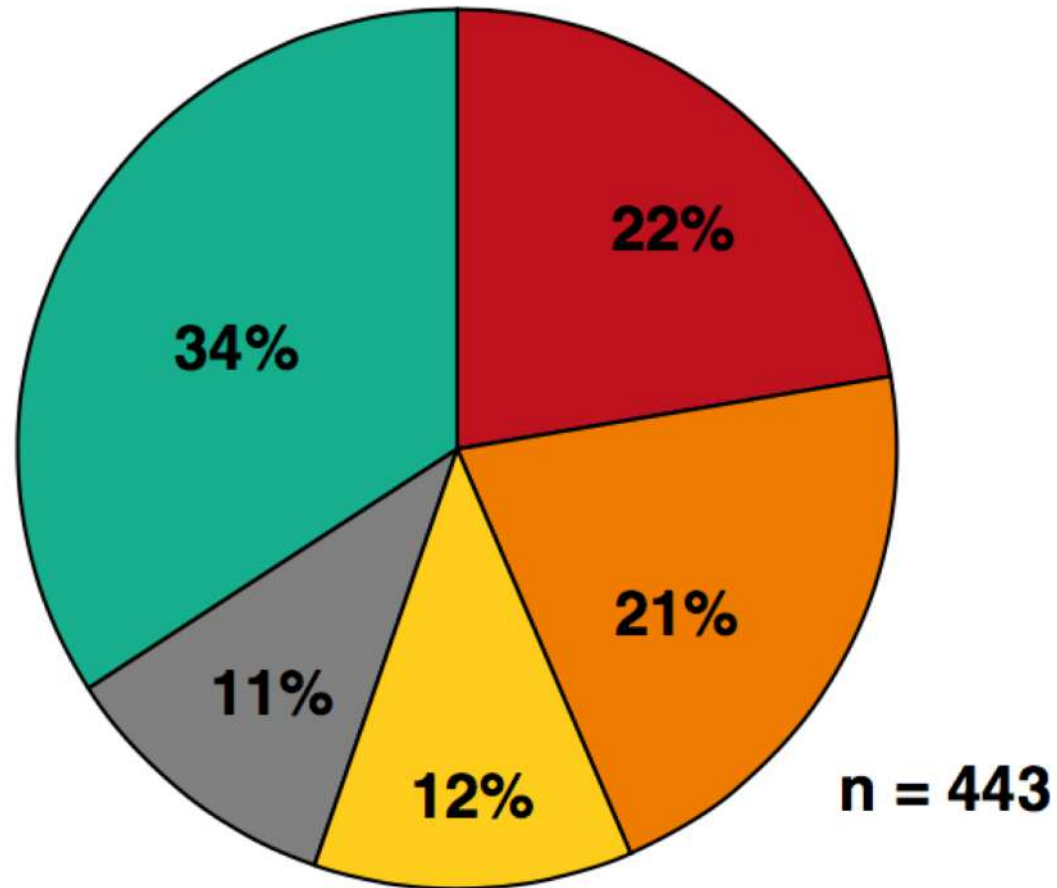
Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children

Oliver Karam^{1,2}, Pierre Demaret³, Alison Shefler⁴, Stéphane Leteurtre^{2,5}, Philip C. Spinella⁶, Simon J. Stanworth⁷, Marisa Tucci⁸; on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG), Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI), BloodNet, and the PlasmaTV Investigators*



3- Le plasma

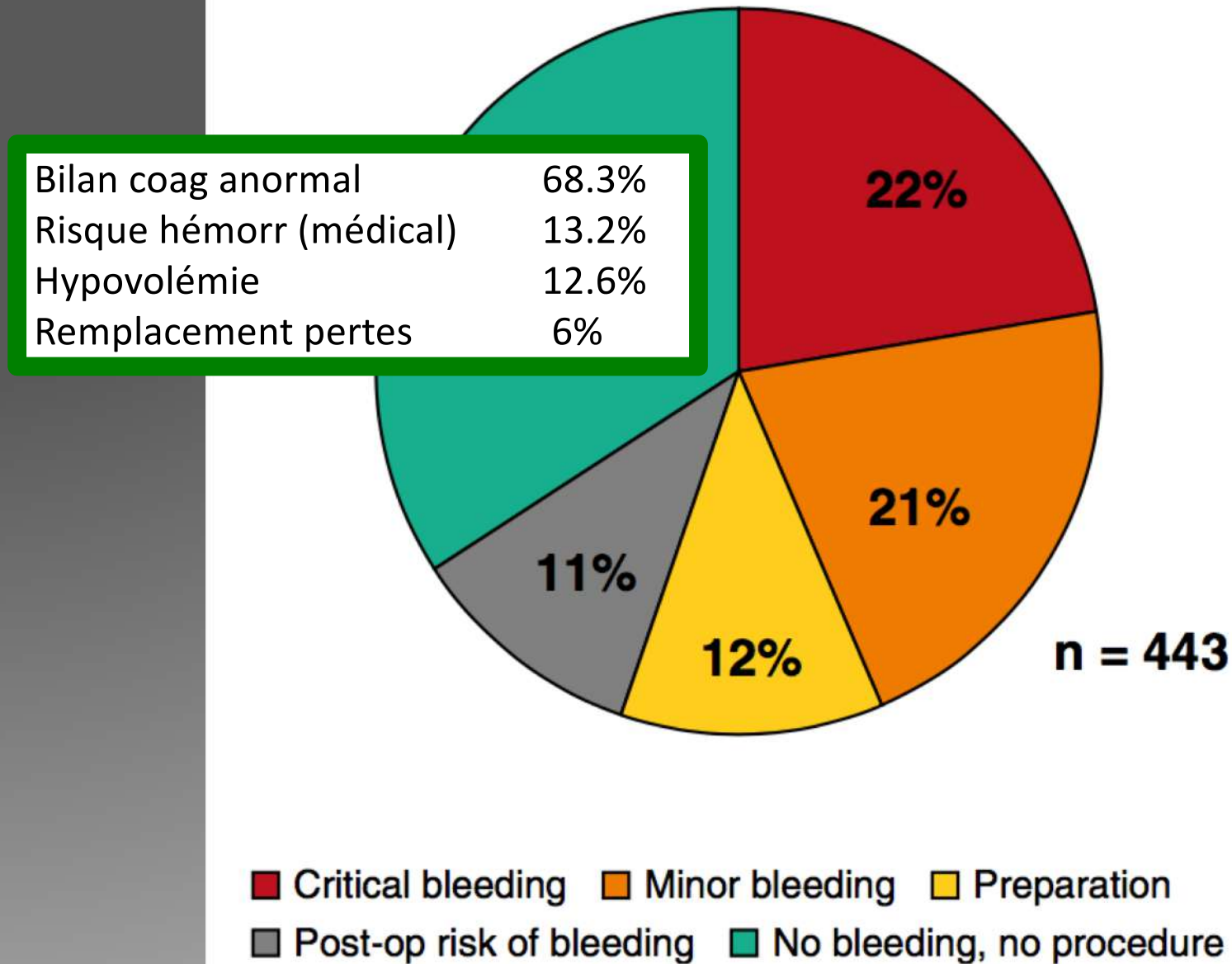
Primary indication for plasma transfusion



■ Critical bleeding ■ Minor bleeding ■ Preparation
■ Post-op risk of bleeding ■ No bleeding, no procedure

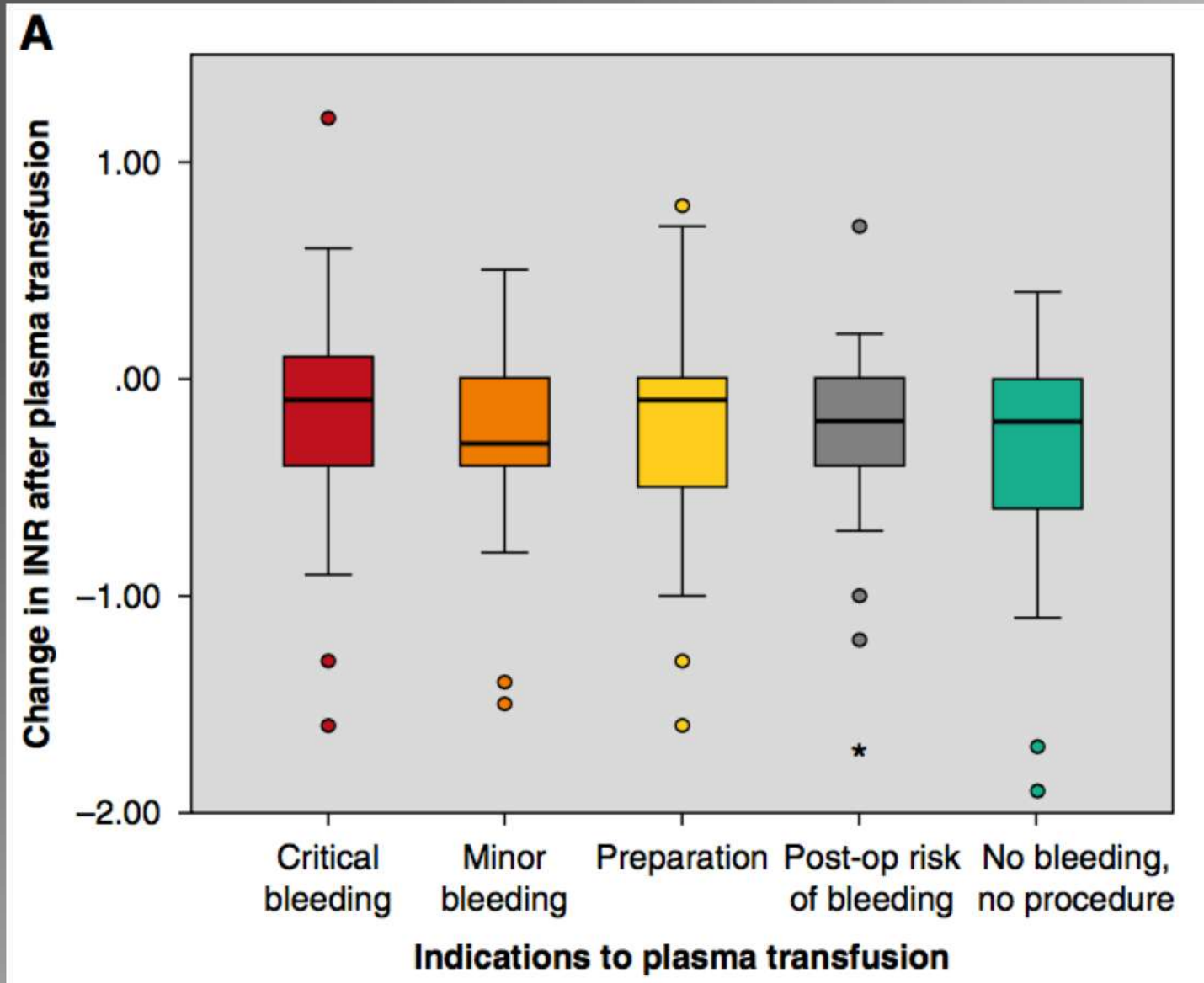
3- Le plasma

Primary indication for plasma transfusion



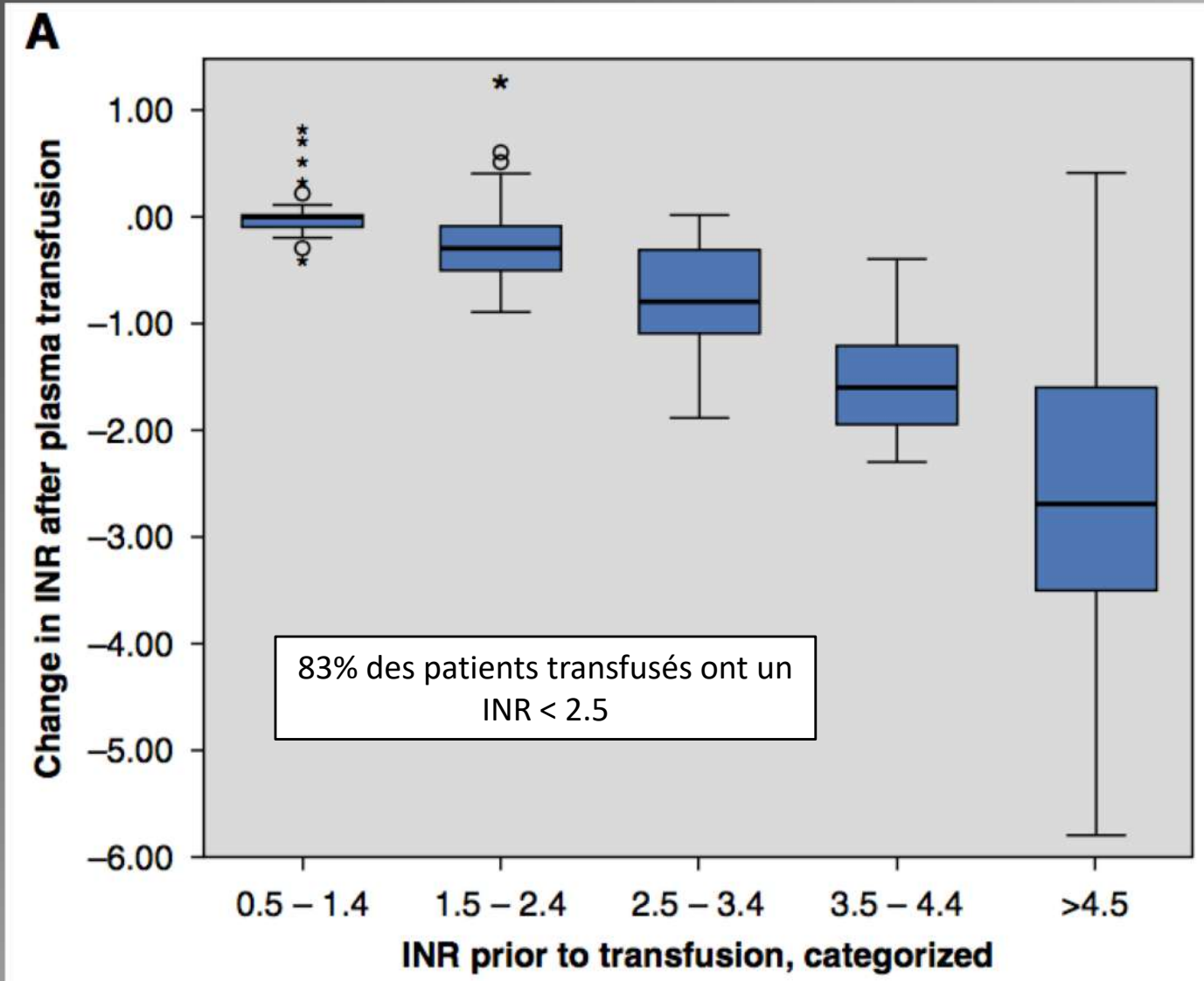
3- Le plasma

Plasma et tests de la coagulation



3- Le plasma

Plasma et tests de la coagulation



Conclusion

« Plus de la moitié des enfants gravement malades qui reçoivent du plasma ne saignent pas.

Les tests de coagulation usuels ne sont pas sensibles aux effets des transfusions de plasma pour la majorité des patients transfusés.

Des études évaluant des stratégies transfusionnelles pour le plasma sont requises »

O. Karam et al, Am J Respir Crit Care Med 2015

3- Le plasma

Stratégie transfusionnelle pour le plasma: quelle évidence?



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Plasma transfusion strategies for critically ill patients (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12.

Karam O, Tucci M, Combescure C, Lacroix J, Rimensberger PC

Objectives

To determine whether use of a restrictive versus a liberal plasma transfusion threshold affects mortality or morbidity in critically ill patients, and to assess the clinical effects of different plasma transfusion thresholds in critically ill patients.

Main results

Of 843 references identified by our search, none of the trials satisfied our predefined inclusion criteria. **No studies** are included in this review.

Recommandations d'experts

bjh guideline

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant

British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force (J. Duguid, Chairman): D. F. O'Shaughnessy (Convenor, Task Force nominee),^{1*} C. Atterbury (RCN nominee),² P. Bolton Maggs (RCPCH nominee),³ M. Murphy (Task Force nominee),⁴ D. Thomas (RCA nominee),⁵ S. Yates (representing Biomedical Scientists)⁶ and L. M. Williamson (Task Force nominee)⁷

¹Southampton University Hospitals, Southampton, ²Queen Elizabeth Hospital, Kings Lynn, ³Central Manchester and Manchester Children's University Hospitals, Manchester, ⁴NBS Oxford, Oxford, ⁵Morrison Hospital, Swansea, ⁶Blood Transfusion Laboratories, Southampton University Hospitals, Southampton, and ⁷NBS Cambridge, Cambridge, UK

Recommandations d'experts

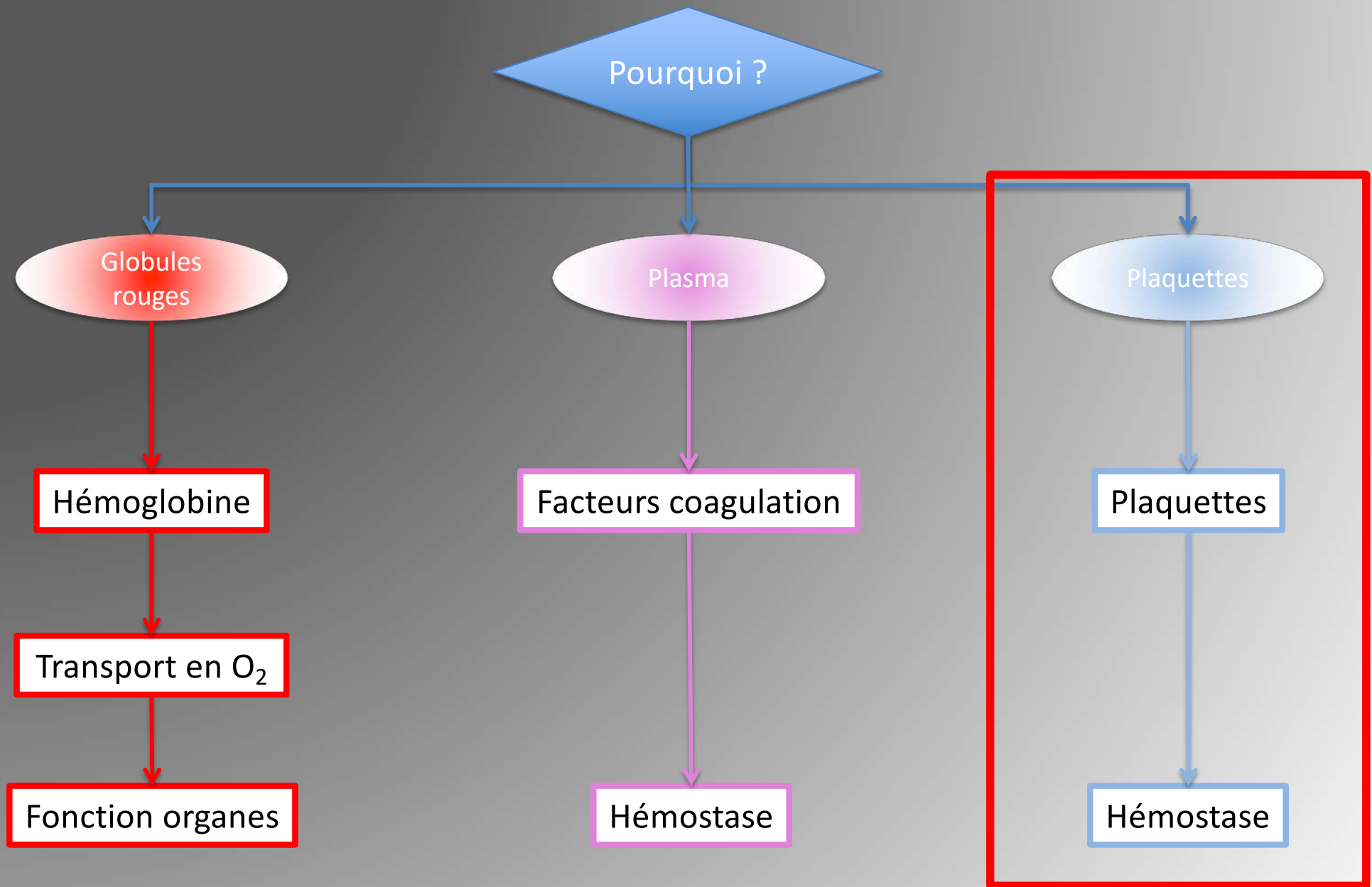
- *Transfusion de plasma indiquée*

- Déficit en facteur V (pour les autres déficits, un concentré du facteur manquant est disponible)
- Déficit en plusieurs facteurs de coagulation et hémorragie
- Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et hémorragie
- Purpura thrombotique thrombocytopénique
 - Plasmaphérèse quotidienne au moins jusqu'à 2j post-rémission
- Hémorragie sévère chez patient sous AVK et PPSB non disponible
- Hémorragie massive
 - Se baser sur les tests de coagulation

- *Transfusion de plasma n'est pas indiquée*

- Hypovolémie
- élévation de l'INR sans hémorragie
- CIVD sans hémorragie

4- Les plaquettes



4- Les plaquettes



Comment transfuser des plaquettes: quel type?

MCPS (concentré standard de plaquettaires) ou CUP (concentré unitaire de plaquettes)?

- CUP:
 - Receveur porteur d'anticorps anti-HLA et/ou anti-HPA (*human platelet antigen*)
 - Petit enfant et néonatalogie, avec petit volume à transfuser (fraction de CPA)
- CPS:
 - Tous les autres patients

Indications relatives de CUP

- Souhait de transfuser un produit plus riche en plaquettes
 - CPA: $> 2 \times 10^{11}$ plaquettes *versus* MCPS: $> 1 \times 10^{11}$ plaquettes
- Compatibilité ABO
- Date de péremption

4- Les plaquettes



Comment transfuser des plaquettes: quel groupe?

		Donneur			
		O	A	B	AB
Receveur	O	Identique	Non compatible	Non compatible	Non compatible
	A	Compatible	Identique	Non compatible	Non compatible
	B	Compatible	Non compatible	Identique	Non compatible
	AB	Compatible	Compatible	Compatible	Identique

- Moins d'importance que pour les CGR (plaquettes expriment moins d'antigènes)
- Il est possible de transfuser des groupes non compatibles
- Il est préférable de transfuser des plaquettes antigéniquement compatibles
- Attention: parfois titre élevé d'anticorps anti-A et/ou anti-B (voir étiquette)

- Compatibilité Rh si possible
- Si patiente Rh – avec avenir obstétrical reçoit Rh + : Ig anti-D dans les 72H

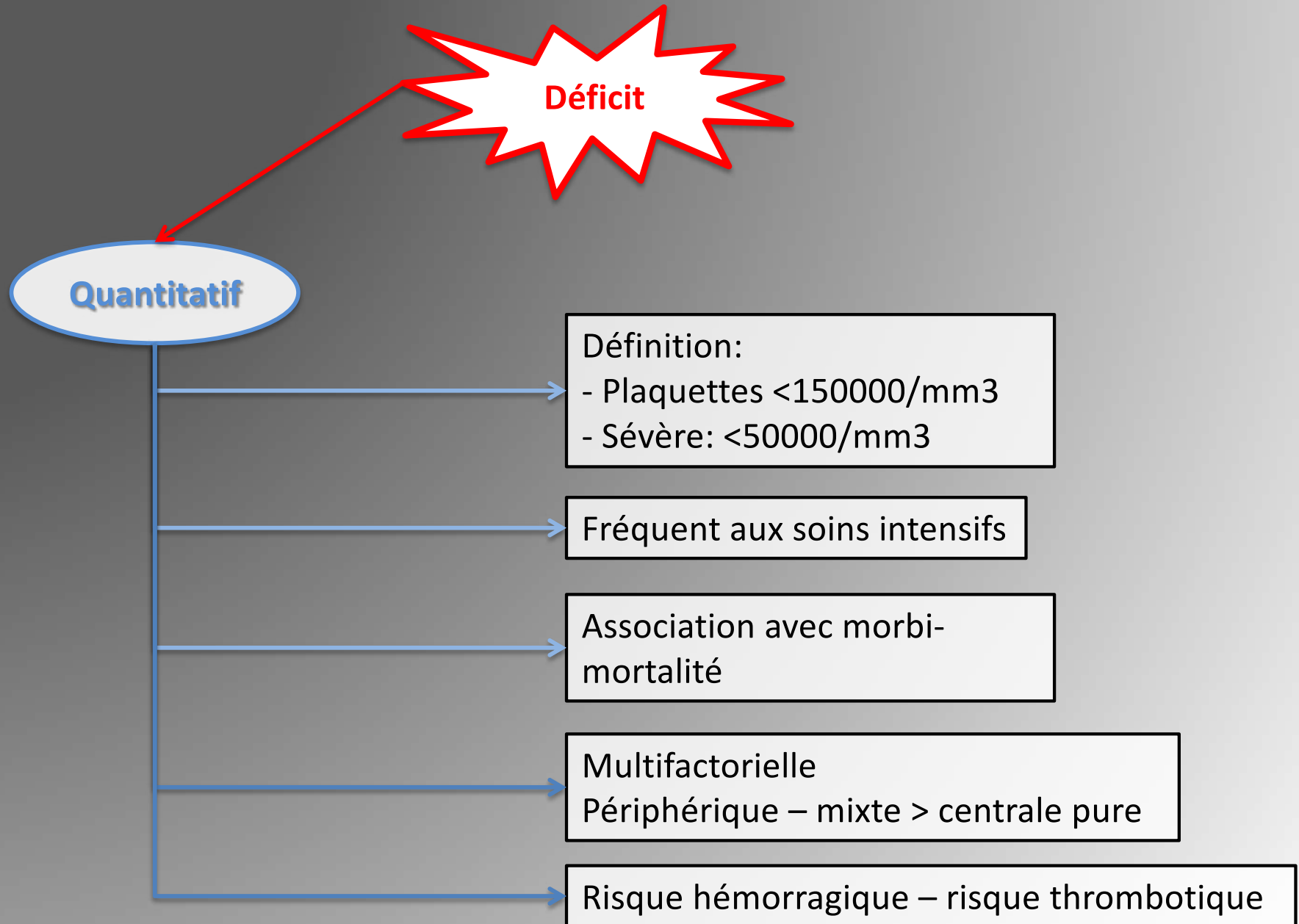
4- Les plaquettes



Comment transfuser des plaquettes: quelle quantité?

- $0.5-0.7 \times 10^{11}$ plaquettes / 5 (Van der linden et al, Ann Int Care 2012) à 10kg (HAS) de poids
 - Soit approximativement 1U/5-10kg
 - Maximum 6-8 unités
- Néonatalogie:
 - $0.1-0.2 \times 10^{11}$ plaquettes / kg de poids
 - 15mL/kg (Curley *et al*, NEJM 2018)

4- Les plaquettes



4- Les plaquettes

Transfusion de plaquettes: quelle évidence?

blood

2014 123: 1146-1151
Prepublished online December 12, 2013;
doi:10.1182/blood-2013-02-435693

Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia

Lani Lieberman, Rachel S. Bercovitz, Naushin S. Sholapur, Nancy M. Heddle, Simon J. Stanworth and Donald M. Arnold

*Recommendation: For critically ill **preterm neonates** with severe thrombocytopenia and no evidence of bleeding, there is insufficient evidence to make a recommendation for or against platelet transfusion.*

*Recommendation: For **critically ill children** with severe thrombocytopenia and no evidence of bleeding, there is insufficient evidence to make a recommendation for or against platelet transfusion.*

*Recommendation: For **critically ill adults** with severe thrombocytopenia and no evidence of bleeding, there is insufficient evidence to make a recommendation for or against platelet transfusion.*

4- Les plaquettes

Transfusion de plaquettes: quelle stratégie?

Van der Linden et al. *Annals of Intensive Care* 2012, 2:42
<http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/1/42>

 **Annals of Intensive Care**
a SpringerOpen Journal

REVIEW

Open Access

Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded)

Thierry Van der Linden^{1*}, Bertrand Souweine², Laurent Dupic³, L

Recommendations for the transfusion of platelets

Giancarlo Liumbruno¹, Francesco Bennardei²,
Gina Rossetti⁵ as Italian Society of Transfusion
Working Party

¹UU.OO.CC. di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale e Patologia
Calibita" Fatebenefratelli, Roma;²Servizio di Immunoematologia e
Ospedaliera "Civile-Maria Paternò Arezzo", Ragusa; ³Servizio di Immunoematologia
Azienda Ospedaliera di Carbonara di Bari;⁴ Servizio di Immunoematologia
da Ospedaliera di Verona;⁵ Servizio di Immunoematologia e Medicina Tra

Trento; Italy

GUIDELINES

Blood transfusion: summary of NICE guidance

Smita Padhi *senior research fellow*¹, Sophia Kemmis-Betty *senior health economist*¹, Sharangini
Rajesh *research fellow*¹, Jennifer Hill *operations director*¹, Michael F Murphy *professor of transfusion
medicine, consultant*

¹National Clinical Guideline
Trust, Oxford, UK

bjh guidelines

Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children

Helen V. New,^{1,2} Jennifer Berryman,³ Paula H. B. Bolton-Maggs,⁴ Carol Cantwell,² Elizabeth A. Chalmers,⁵ Tony Davies,⁶
Ruth Gottstein,⁷ Andrea Kelleher,⁸ Sailesh Kumar,⁹ Sarah L. Morley¹⁰ and Simon J. Stanworth,¹¹ on behalf of the British
Committee for Standards in Haematology

¹NHS Blood and Transplant, ²Imperial College Healthcare NHS Trust, London, ³University College Hospitals NHS Trust, London,
⁴Serious Hazards of Transfusion, NHS Blood and Transplant, Manchester, ⁵Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, ⁶NHS Blood
and Transplant, ⁷St. Mary's Hospital, Manchester/University of Manchester, Manchester, ⁸Royal Brompton Hospital, London, UK,

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB

Richard M. Kaufman, MD; Benjamin Djulbegovic, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; Steven Kleinman, MD;
Alan T. Tinmouth, MD; Kelley E. Capocelli, MD; Mark D. Cipolle, MD, PhD; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD;
Brenda J. Grossman, MD, MPH; Paul D. Mintz, MD; Barbara A. O'Malley, MD; Deborah A. Sesok-Pizzini, MD; Aryeh Shander, MD;
Gary E. Stack, MD, PhD; Kathryn E. Webert, MD, MSc; Robert Weinstein, MD; Babu G. Welch, MD; Glenn J. Whitman, MD;
Edward C. Wong, MD; and Aaron A.R. Tobian, MD, PhD

4- Les plaquettes

Transfusion de plaquettes: quelle stratégie?

1- Plaquettes thérapeutiques : le patient saigne

Seuil transfusionnel	Contexte clinique
PAS de seuil établi : transfuser des plaquettes quel que soit le taux de plaquettes du patient[4, 5]	Patient sous <u>antiagrégant</u> et hémorragie « substantielle »* EXCEPTION : Aspirine <u>ET</u> hémorragie cérébrale isolée <u>ET</u> pas de neurochirurgie programmée : ces patients ne doivent pas recevoir de plaquettes tant que leur taux de plaquettes est > 100000/mm ³
100000/mm ³ [1, 4–7]	Aspirine <u>ET</u> hémorragie cérébrale isolée <u>ET</u> pas de neurochirurgie programmée Traitement antiagrégant et hémorragie non substantielle Coagulopathie (notamment traitement anticoagulant) Hémorragie du SNC Hémorragie oculaire Patient traumatisé Instabilité hémodynamique**
50000/mm ³ [4, 6, 7]	Autres patients
Pas de transfusion de plaquettes, quel que soit le taux de plaquettes, sauf si hémorragie menaçant la vie[1]	Micro-angiopathie thrombotique (SHU, PTT, HELLP)

4- Les plaquettes

Transfusion de plaquettes: quelle stratégie?

2- Plaquettes prophylactiques : le patient ne saigne pas

Seuil transfusionnel	Contexte clinique
100000/mm ³ [1, 3, 6, 8]	Pré- ou post-opératoire chirurgie SNC, foie, oeil, gros vaisseaux Traumatisme crânien
80000/mm ³ [9, 10]	Mise en place d'une analgésie péridurale
50000/mm ³ [1, 3, 4, 11] (envisager 75000/mm ³ si coagulopathie associée ^{***} , traitement antiagrégant, traitement anticoagulant)[6]	Voie centrale qui s'annonce difficile ou échoguidage non disponible ou cathétérisation sous-clavière Ponction lombaire Biopsie hépatique Endoscopie avec biopsie / lavage / brosse Pré- ou post-opératoire hors SNC, foie, oeil, gros vaisseaux Traumatisme non crânien
20000/mm ³ [1, 11–13] (envisager 50000/mm ³ si coagulopathie associée ^{***} , traitement antiagrégant, traitement anticoagulant)[6]	Thrombopénie centrale (p.ex. aplasie médullaire du patient cancéreux), même si pas de geste invasif prévu Ponction de moelle osseuse Endoscopie sans biopsie / lavage / brosse Voie centrale sous échoguidage
10000/mm ³ [1]	Thrombopénie périphérique ou mixte (p.ex. choc septique), même si pas de geste invasif prévu
PAS de transfusion prophylactique, quel que soit le taux de plaquettes[1]	Micro-angiopathie thrombotique (SHU, PTT, HELLP) HIT, PTI, CIVD

4- Les plaquettes

Safety of Lumbar Puncture for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia

JAMA, November 1, 2000—Vol 284, No. 17

Scott C. Howard, MD

Amar Gajjar, MD

Raul C. Ribeiro, MD

Gaston K. Rivera, MD

Jeffrey E. Rubnitz, MD, PhD

John T. Sandlund, MD

Patricia L. Harrison, MD

Alberto de Armentano, MD

Gary V. Dahl, MD

Ching-Hon Pui, MD

Context Patients with thrombocytopenia are at risk for spontaneous or procedure-related hemorrhage. Whether such patients can safely undergo lumbar puncture (LP) without prophylactic platelet transfusion is unknown.

Objective To determine whether an association exists between thrombocytopenia and LP complications among children with acute lymphoblastic leukemia.

Design, Setting, and Patients Retrospective review of the records of 958 consecutive children (median age, 5.5 years) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia who were treated at a pediatric cancer center between February 1984 and July 1998.

Results Of the 5223 LPs evaluated, 29 were performed at platelet counts of $10 \times 10^9/L$ or less, 170 at platelet counts of 11 to $20 \times 10^9/L$, and 742 at platelet counts of 21 to $50 \times 10^9/L$. No serious complications were encountered, regardless of the platelet count.

The 95% confidence interval for the proportion of serious complications in the 199 patients with platelet counts of $20 \times 10^9/L$ or less was 0% to 1.75% and that for the 941 patients with platelet counts of $50 \times 10^9/L$ or less was 0% to 0.37%.

Conclusions In our study of children undergoing remission induction or consolidation therapy for acute lymphoblastic leukemia, serious complications of LP were not observed, regardless of platelet count. Prophylactic platelet transfusion is not necessary in children with platelet counts higher than $10 \times 10^9/L$. Due to the small number of patients in our study with platelet counts of $10 \times 10^9/L$ or less, conclusions cannot yet be drawn for such patients.

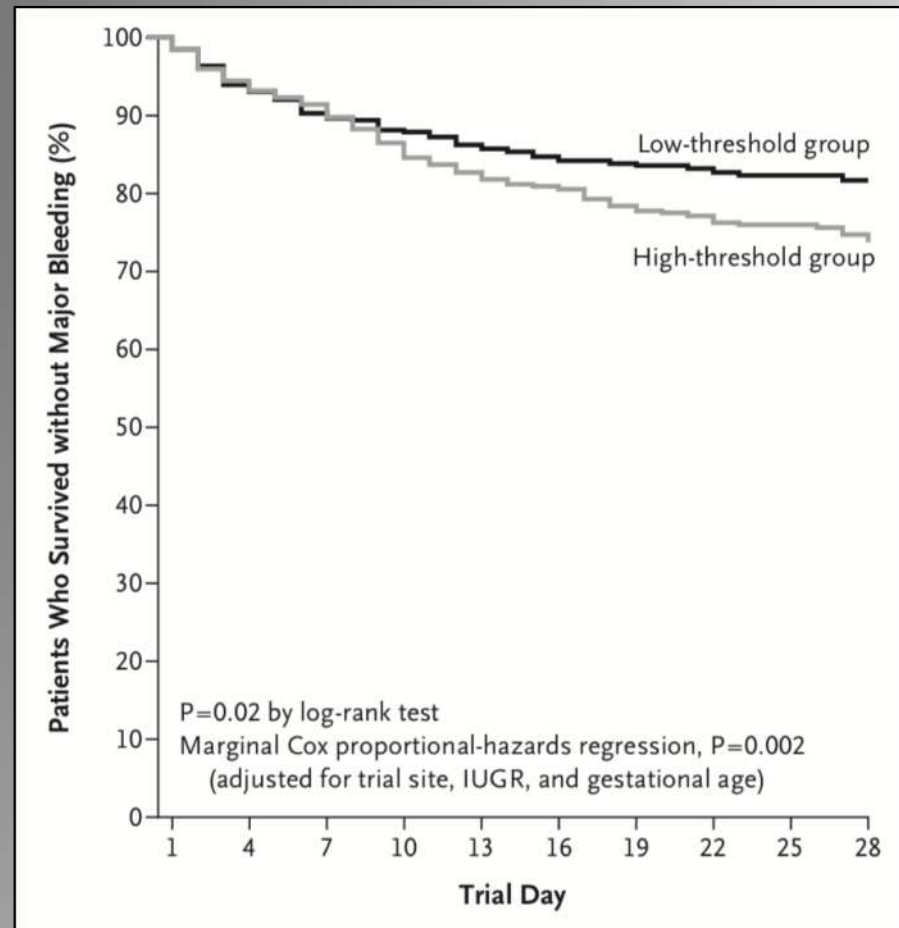
4- Les plaquettes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates

Anna Curley, M.D., Simon J. Stanworth, F.R.C.P., D.Phil., Karen Willoughby, B.Sc., Susanna F. Fustolo-Gunnink, M.D., Vidheya Venkatesh, M.D., Cara Hudson, M.Sc., Alison Deary, M.Sc., Renate Hodge, M.Sc., Valerie Hopkins, B.Sc., Beatriz Lopez Santamaria, M.Sc., Ana Mora, Ph.D., Charlotte Llewelyn, Ph.D., Angela D'Amore, M.D., Rizwan Khan, M.R.C.P.I., Wes Onland, M.D., Ph.D., Enrico Lopriore, M.D., Ph.D., Karin Fijnvandraat, M.D., Ph.D., Helen New, F.R.C.Path., Ph.D., Paul Clarke, M.D., and Timothy Watts, M.D., for the PlaNeT2 MATISSE Collaborators*



Outcome	Low-Threshold Group (N=331)	High-Threshold Group (N=329)	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)*
Primary outcome			
Death or major bleeding episode through trial day 28 — no./total no. (%)	61/329 (19)	85/324 (26)	OR, 1.57 (1.06–2.32)†

5- Transfusion massive en pédiatrie



TRANSFUSION 2016;56;23

5- Transfusion massive en pédiatrie

Définitions

Plusieurs définitions ont été proposées:

- Adulte:

- ≥ 10 unités de GR en 24h
- > 4 unités de GR en 1h, avec besoins transfusionnels non taris
- Remplacement $> 50\%$ du volume sanguin en 3h

- Enfant:

- $> 100\%$ du volume sanguin en 24h
- $> 50\%$ du volume sanguin en 3h
- Transfusions pour compenser pertes hémorragiques $> 10\%$ volume sanguin / min

British Journal of Anaesthesia 111 (S1): i71–i82 (2013)
doi:10.1093/bja/aet376

Update on massive transfusion

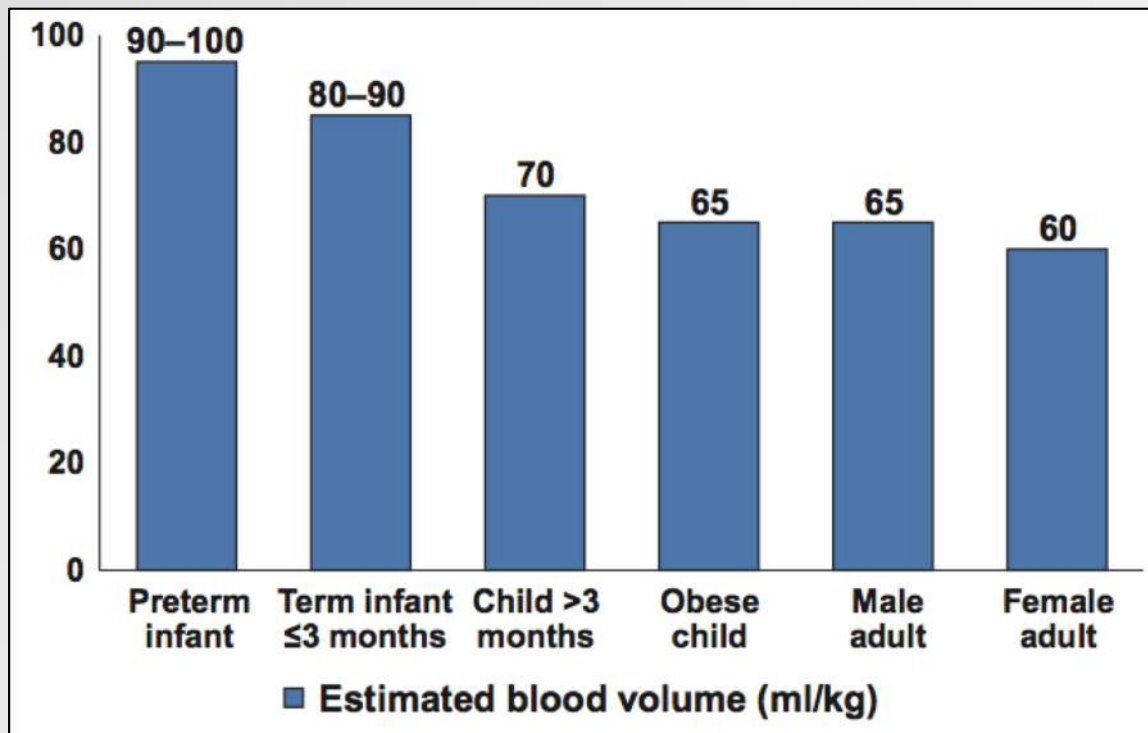
H. P. Pham^{1,2} and B. H. Shaz^{1,3*}

5- Transfusion massive en pédiatrie

bjh review

Massive transfusion in children and neonates

Yaser A. Diab,¹ Edward C. C. Wong² and Naomi L. C. Luban^{1,2}



5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive (PTM)

Quand l'activer?



- Enquête auprès de 46 centres nord-américains ayant un PTM
- Critères d'activation du PTM:
 - « A la discrétion du médecin »: 89%
 - Sur base de signes cliniques: 17%
 - Sur base de la quantité de produits sanguins transfusés: 15%
 - Sur base du mécanisme lésionnel: 9%
 - Sur base de critères biologiques: 7%

5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive (PTM)

Quand l'activer?



- Enquête auprès de 46 centres nord-américains ayant un PTM
- Critères d'activation du PTM:
 - « A la discrétion du médecin »: 89%
 - Sur base de signes cliniques: 15%
 - Sur base de la quantité de produits sanguins transfusés: 15%
 - Sur base du mécanisme lésionnel: 9%
 - Sur base de critères biologiques: 7%

5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive

Quel ration Plasma:Plaquettes:GR?

TRANSFUSION MEDICINE Official Journal of the British Blood Transfusion Society

Transfusion Medicine | ORIGINAL ARTICLE

A survey of US and Canadian hospitals' paediatric massive transfusion protocol policies

J. Horst,¹ J. C. Leonard,² A. Vogel,³ R. Jacobs⁴ & P. C. Spinella⁴



Table 3. Plasma : RBC ratios in first and subsequent blood packages¹

	1 : 1 Plasma : RBC	2 : 3 Plasma : RBC	1 : 2 Plasma : RBC	1 : 3 Plasma : RBC	Ratio varies with weight	No plasma in first package
First blood package Plasma : RBC	54.3% (25/46)	4.3% (2/46)	15.2% (7/46)	4.3% (2/46)	4.3% (2/46)	4.3% (2/46)
Subsequent blood package Plasma : RBC	65% (30/46)	2.2% (1/46)	15.2% (7/46)	2.2% (1/46)	2.2% (1/46)	None specified

Table 4. Platelet : RBC ratios in first and subsequent blood packages

	1 : 4 Apheresis platelet : RBC	1 : 5 Apheresis platelet : RBC or 1 : 1 RDP : RBC	1 : 6 Apheresis platelet : RBC	1 : 8 Apheresis platelet : RBC	1 : 10 Apheresis platelet : RBC or 1 : 2 RDP : RBC	Ratio varies with weight	No platelets in first package
First Platelet : RBC	4.3% (2/46)	34.8% (16/46)	2.2% (1/46)	4.3% (2/46)	6.5% (3/46)	6.5% (3/46)	6.5% (3/46)
Subsequent blood package Platelet : RBC	4.3% (2/46)	32.6% (15/46)	2.2% (1/46)	4.3% (2/46)	10.9% (5/46)	4.3% (2/46)	2.2% (1/46)

5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive

Quel ration Plasma:Plaquettes:GR?



Table 3. Plasma : RBC ratios in first and subsequent blood packages¹

	1 : 1 Plasma : RBC	Plasma : RBC	1 : 2 Plasma : RBC	1 : 3 Plasma : RBC	Ratio varies with weight	No plasma in first package
First blood package Plasma : RBC	54.3% (25/46)	4.3% (2/46)	15.2% (7/46)	4.3% (2/46)	4.3% (2/46)	4.3% (2/46)
Subsequent blood package Plasma : RBC	65% (30/46)	2.2% (1/46)	15.2% (7/46)	2.2% (1/46)	2.2% (1/46)	None specified

Table 4. Platelet : RBC ratios in first and subsequent blood packages¹

	1 : 4 Apheresis platelet : RBC	1 : 5 Apheresis platelet : RBC or 1 : 1 RDP : RBC	Apheresis platelet : RBC	1 : 8 Apheresis platelet : RBC	1 : 10 Apheresis platelet : RBC or 1 : 2 RDP : RBC	Ratio varies with weight	No platelets in first package
First Platelet : RBC	4.3% (2/46)	34.8% (16/46)	2.2% (1/46)	4.3% (2/46)	6.5% (3/46)	6.5% (3/46)	6.5% (3/46)
Subsequent blood package Platelet : RBC	4.3% (2/46)	32.6% (15/46)	2.2% (1/46)	4.3% (2/46)	10.9% (5/46)	4.3% (2/46)	2.2% (1/46)

5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive

Autres agents?



- Facteur VIIa recombinant. 24%
- Antifibrinolytique (acide tranexamique): 15%
- Fibrinogène concentré: 13%
- Complexe prothrombotique concentré: 24%

5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive

Autres agents?



- Facteur VIIa recombinant. 24%
- Antifibrinolytique (acide tranexamique): 15%
- Fibrinogène concentré: 13%
- Complexe prothrombotique concentré: 24%

5- Transfusion massive en pédiatrie

Protocole de transfusion massive

Recommendations on RBC Transfusion in Critically Ill Children With Nonlife-Threatening Bleeding or Hemorrhagic Shock From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative

Oliver Karam, MD, PhD¹; Robert T. Russell, MD, MPH²; Paul Stricker, MD³; Adam M. Vogel, MD⁴; Scot T. Bateman, MD⁵; Stacey L. Valentine, MD, MPH⁵; Philip C. Spinella, MD, FCCM⁶; for the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI), in collaboration with the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network

Hemorrhagic Shock

4.3 In critically ill children with hemorrhagic shock, we suggest that RBCs, plasma and platelets be transfused empirically in ratios between 2:1:1 to 1:1:1 for RBCs:plasma:platelets until the bleeding is no longer life-threatening. *Consensus panel expertise. Voting Data (n = 35): 94% Agreement, Median 9, IQR 8–9.*

Erreurs à ne pas commettre

- **Surestimer** les produits transfusés
 - Globules rouges entreposés et transport en oxygène
 - Plaquettes entreposées et fonction plaquettaire
 - Transfusion de plaquettes et taux sanguin de plaquettes
 - Plasma et (absence d') effet sur les marqueurs usuels de la coagulation
- **Sous-estimer** les produits transfusés
 - Les transfusions sont requises dans nombre de situations
- **Méconnaître les complications** associées aux transfusion
 - (Complications infectieuses)
 - Complications non infectieuses (NISHOT)



Liste des orateurs

- Dr ALADJIDI Nathalie, CHU Bordeaux
- Dr BALBEUR Samuel, CSPO et UCL Saint-Luc
- Dr BERNAUDIN Françoise, CHI Créteil
- Dr BRUWIER Annelyse, GHdC
- Dr CHANTRAIN Christophe, SUHOPL, CHC Liège
- Dr DEDEKEN Laurence, HUDERF
- Dr DEMARET Pierre, CHC Liège
- Dr FERSTER Alina, HUDERF
- Dr FLORKIN Benoit, SUHOPL, CHR Liège
- Dr MINON Jean-Marc, CHR Liège
- Dr PHILIPPET Pierre, SUHOPL, CHC Liège
- Dr LÊ Phu-Quoc, HUDERF et Hôpitaux Iris Sud
- Dr VAN DAMME An, UCL Saint-Luc
- Dr VEYCKEMANS Francis, Hôpital Jeanne de Flandre CHRU Lille

Liste des modérateurs

- Dr ALEXANDER Marc, HUDERF
- Dr HEIJMANS Catherine, Hôpital de Jolimont et HUDERF
- Dr HENNECKER Jean-Luc, Hôpital Notre Dame de Grâce Gosselies
- Dr PETERS Pierre, CHU Sart-Tilman Liège
- Dr PHILIPPET Pierre, SUHOPL, CHC Liège
- Dr ROUFFIANGE Lucie, SUHOPL, CHC Liège
- Dr VANDERFAEILLIE Anna, CHU Saint-Pierre Bruxelles
- Dr VEYCKEMANS Francis, Hôpital Jeanne de Flandre CHRU Lille