



Thrombopénies et PTI : quoi de neuf en pédiatrie ?

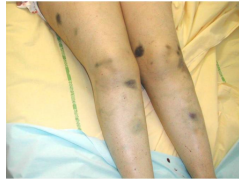
Dr Nathalie ALADJIDI

Hématologue pédiatrique, CHU Bordeaux

Centre de référence national des cytopénies auto-immunes de l'enfant

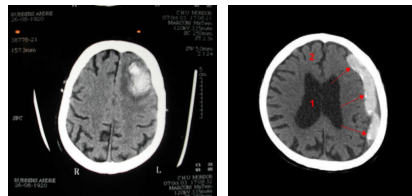
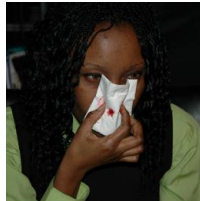
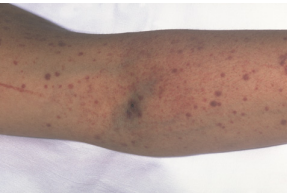


Ce syndrome hémorragique est-il insolite ?



Hématome récent

Hématome de quelques jours

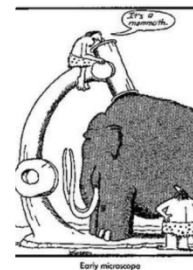


Score de Buchanan chez l'enfant

Buchanan, J Pediatr, 2002

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Pas de saignement	Pas de signe
1	Moyen	Peau : ≤ 100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	De moyen à peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre). Muqueuses : normales
3	Modéré	Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies...)
4	Sévère	Saignement des muqueuses sollicitant un geste ou soupçon d'hémorragie interne
5	Qui met en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

Thrombopénie : un réflexe « allo le laboratoire »

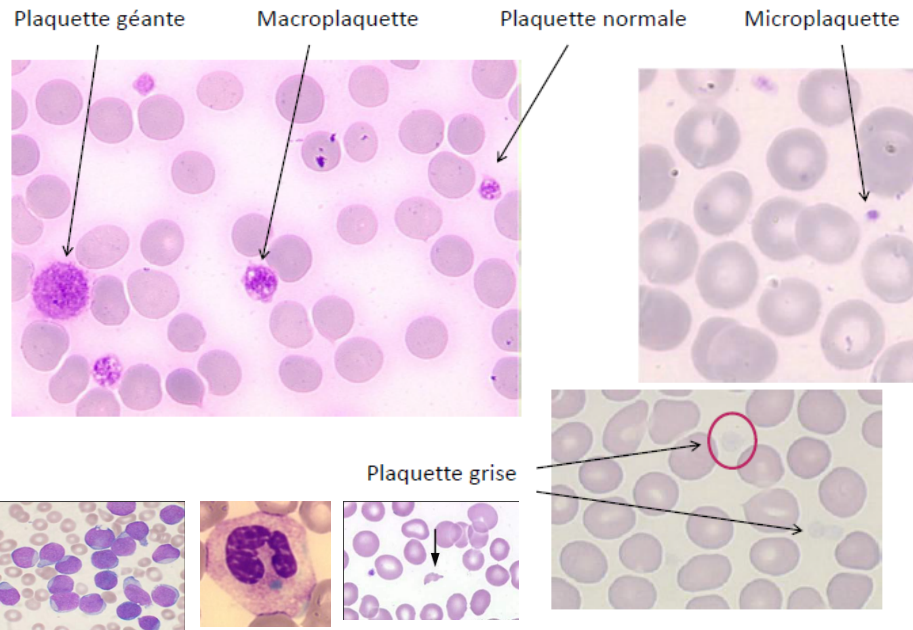


• La thrombopénie

- < 10 G/L ou 40-80 G/L
- Pas d'agglutination des plaquettes
- Volume plaquettaire normal 7-9 μ^3
- Morphologie plaquettaire normale

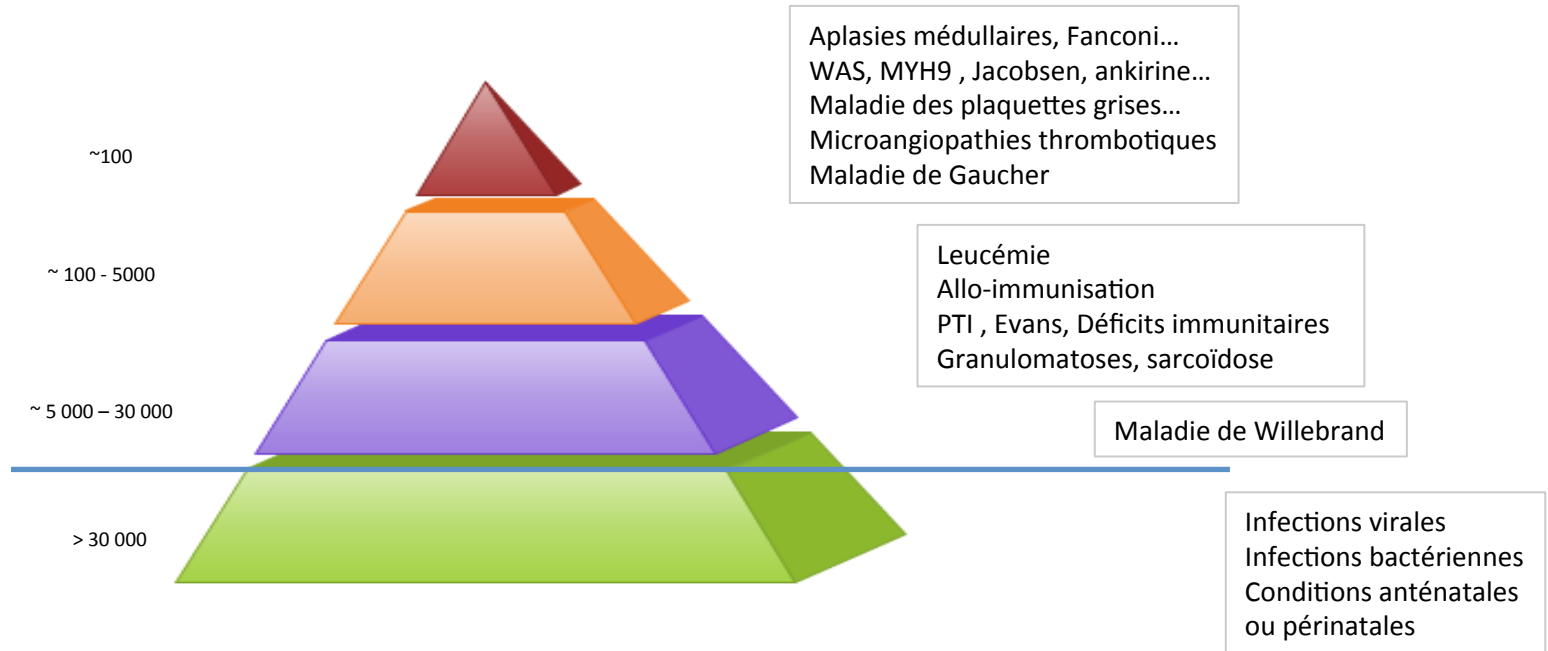
• Les anomalies hématologiques associées

- Hb, VGM, réticulocytes normaux
- Leucocytes, PN, L, monocytes normaux en % et valeur absolue
- **Frottis sanguin**
 - Micro ou macro plaquettes
 - Cellules d'hémopathie maligne
 - Schizocytes (SHU)
 - Corps de Döhle dans les PN
- Syndrome d'activation macrophagique
- Immunité humorale, cellulaire

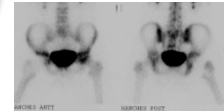
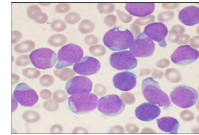
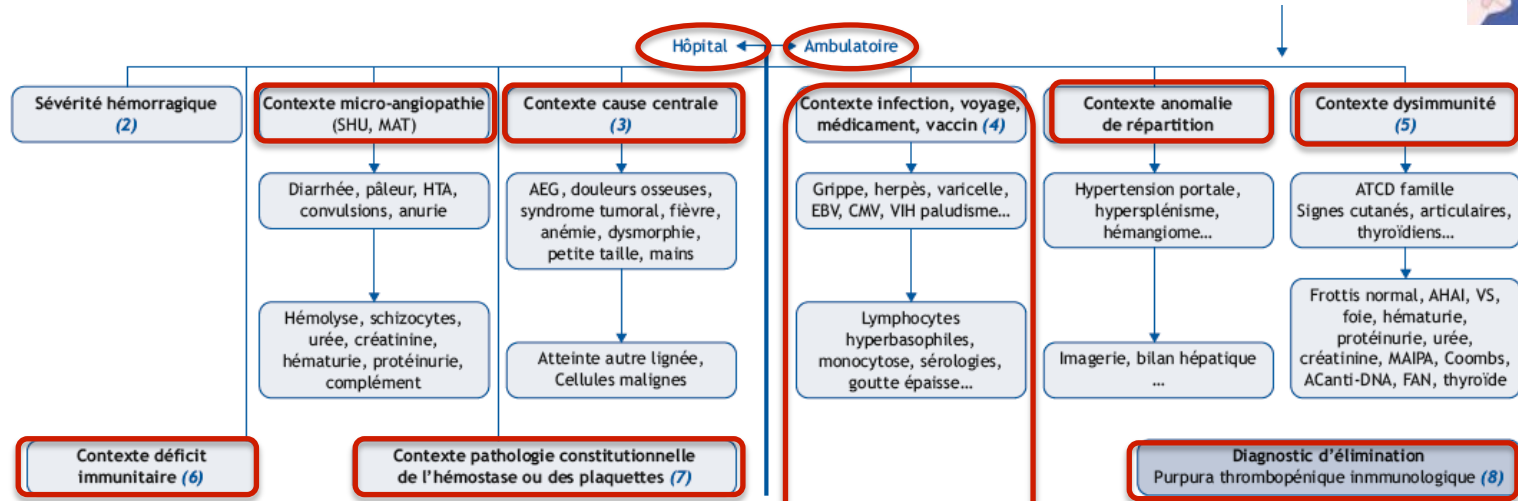


Thrombopénie : maladie fréquente ou maladie rare ?

Maladie rare : prévalence $< 1 / 2000$, $< 30\,000$ patients en France



Thrombopénie : quelle est la cause ?



Le PTI est un diagnostic d'élimination

Quand faut il faire un myélogramme ?

- **Au diagnostic initial**

- Si altération de l'état général, syndrome tumoral ou douleurs osseuses, signes cliniques d'insuffisance médullaire
- Si neutropénie, anémie quelle qu'elle soit, anomalie du frottis
- Corticothérapie possible sans myélogramme (validation par seniors)

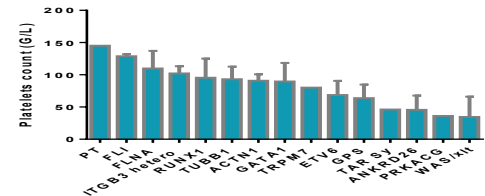
- **Dans l'évolution**

- A 3 mois : si aucune réponse aux Ig ou corticoïdes, à un an si PTIC
- Recherche de myélodysplasie, d'anomalies constitutionnelles morphologiques des 3 lignées

Le PTI est un diagnostic d'élimination

Quand faut-il penser à une thrombopénie constitutionnelle ?

- **Thrombopénie familiale ou tendance hémorragique familiale, NFS parents**
- **Début précoce**
- **Syndrome hémorragique plus sévère que ne le laisse prévoir le taux de plaquettes, début insidieux non brutal, thrombopénie modérée**
- **Thrombopénie associée à des signes extra-hématologiques**
 - un déficit immunitaire (infections récurrentes, diarrhée chronique, retard staturo-pondéral, eczéma)
 - un syndrome malformatif (aplasie radiale, dysmorphie, retard mental...)
 - une surdité, une cataracte, ou une atteinte rénale (protéinurie, hématurie) personnelle ou familiale
- **Persistance d'une thrombopénie stable depuis des années**
- **Résistance d'un « PTI » aux traitements immunomodulateurs (Ig / CT)**



Anamnèse

Parents non consanguins

Né à 41 SA, 3 400, 54 cm, 32 cm

Bilan pré-opératoire

6^{ème} doigt surnuméraire main

Plaquettes 43G/L, isolée

Hospitalisé 48h CHG :

Ecchymoses, **eczéma**

Sérologies EBV CMV négatives

Myélogramme : riche en mégacaryocytes

Gastroentérite adénovirus, purpura
Plaquettes 18 G/L, PTI, , IgIV inefficaces

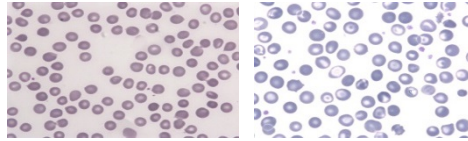
Adressé à l'hôpital des Enfants

Frottis

VOLUME PLAQUETTAIRE BAS $6\mu^3$

IgG 9.4, IgA 0,33, IgM 0,16

Lymphopénie CD8



Frottis sanguin

VPM 5-6 μ^3

vs

VPM 9-10 μ^3

Mutation du gène WAS

IgIV
Allogreffe de moelle

CE2
Va très bien sans traitement

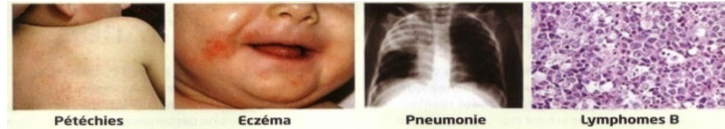
7 mois

7 mois 1/2

3 ans

8 ans

Syndrome de Wiscott Aldrich / thrombopénie liée à l'X



Pétéchies

Eczéma

Pneumonie

Lymphomes B

Petite fille 4 semaines

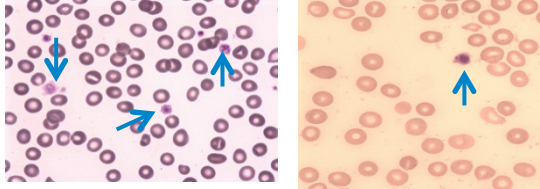
Parents non consanguins
Hypotrophie à terme
Dysmorphie, syndactylie
Agénésie choane
Troubles alimentaires
**Saignements inhabituels
aux points de ponction**

Constitution progressive d'une pancytopenie

Plaquettes 57 G/L
Hb 7g, VGM 85, rétic 60 G/L
GB 2300, PN 800
lymphocytes 1200
monocytes 300

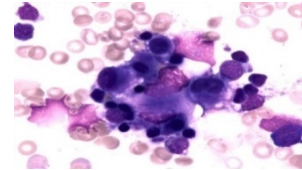
Frottis sanguin

Dacryocytes,
Quelques plaquettes géantes,
Concrétions de granules alpha



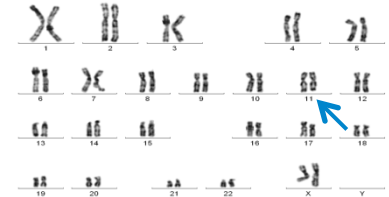
Myélogramme

Myélodysplasie
Ilots de micromégacaryocytes
Mégacaryocytes hypolobés



Caryotype médullaire

Anomalie bras court chromosome 11
Suspicion syndrome de Jacobsen



Etude génétique (FISH) : confirme le syndrome de Jacobsen, délétion 11q23.3.24.2 de novo, parents non porteurs

2017

Amélioration Hb (carences), PN (rhinovirus), plaquettes 90-100 G/L, suivie au CAMSP

Syndrome de Jacobsen

Orphanet Journal of Rare Diseases



Review

Jacobsen syndrome

Teresa Mattina*¹, Concetta Simona Perrotta¹ and Paul Grossfeld²

Address: ¹Genetica Medica, Department of Pediatrics, University of Catania, Catania, Italy and ²Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, University of California, San Diego, California, USA

Email: Teresa Mattina* - mattina@unicat.it; Concetta Simona Perrotta - kettyperrotta@yahoo.it; Paul Grossfeld - pgrossfeld@ucsd.edu

* Corresponding author

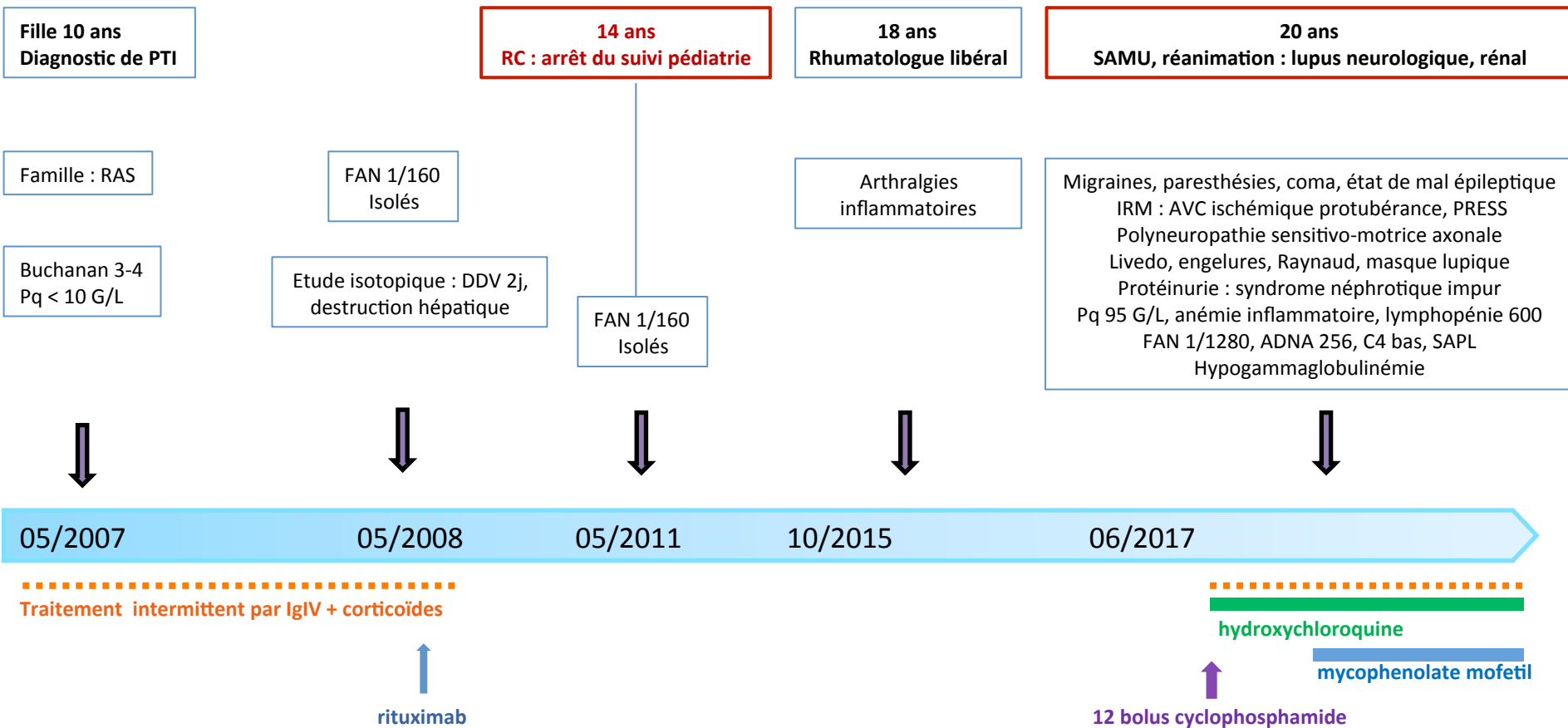
Open Access

Published: 7 March 2009
Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:9 doi:10.1186/1750-1172-4-9

Received: 18 September 2008
Accepted: 7 March 2009



Le PTI peut révéler un lupus : attention à la transition



Au diagnostic d'un PTI : va-t-il guérir ?

Haut risque de chronicité, > 1 an d'évolution

> 10 ans au diagnostic
Grands enfants

> 2 semaines de syndrome hémorragique précédant le diagnostic
Début insidieux, non brutal

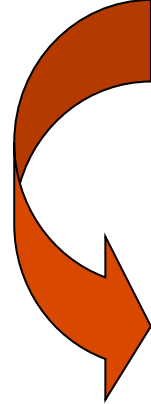
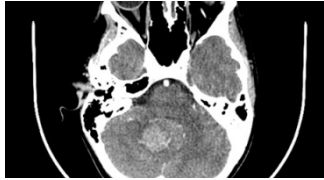
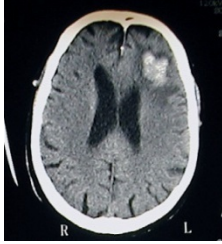
Un PTI c'est grave ?

Sylvia, 24 ans, PTI chronique depuis 21 ans

- PTI depuis l'âge de 3 ans
- PTI intermittent entre 3 et 7 ans : IgIV / CT
- 2008 : 1^{ère} grossesse, récurrence ponctuelle de PTI au 5^{ème} mois, IgIV et CT
- 2010 : plusieurs poussées transitoires, déclenchées par viroses, traitées par CT
- 2011 : 2^{ème} grossesse RAS
- **Avril 2012 : Hémorragie interne grave**
 - Paris : Sd hémorragique cutané brutal, comme d'habitude, corticoïdes 4 jours
 - CHU Bordeaux J6, 6000 plaquettes, IgIV
Malaise lipothymique, chute
 - Le lendemain : se présente aux urgences en choc, abdomen chirurgical

- **En 2 heures : urgentistes + réanimateurs + radiologues + chirurgiens + EFS + pharmaciens + hémato adultes, pédiatres, référents nationaux + TOUT le « petit personnel »**
 - Pose de VVP, remplissage, CPA et CG
 - IgIV, Bolus de Solumedrol (80 kg)
 - TDM : hémorragie intra-péritonéale massive : torsion kyste ovaire ? Rupture de rate ?
 - **Pharmacie : NPlate* + Novoseven***
 - Part au bloc pour laparotomie... conversion en intervention vasculaire : artériographie
Rupture de rate
 - **Embolisation de l'artère splénique**
- En réanimation
 - Poursuite IgIV, CT, NPlate : Plaquettes se maintiennent normales à 3 semaines
 - Douleurs ischémiques +++
- A 8 ans de l'épisode : rémission complète

Urgence vitale absolue : chaque minute compte



PRISE EN CHARGE INITIALE

Réanimation

Transfusions de plaquettes (/8h, IVC) +++++

Bolus de Solumedrol 15 mg/kg/j J1 +/- J2 J3

Immunoglobulines 2 X 1g/kg

ARRET DU SAIGNEMENT

Chirurgie / Embolisation

TRAITEMENTS SPECIFIQUES : avis centres référents

Vinblastine 6 mg/m² (ne pas dépasser 2 mg)

Romiplostim > 5 µg/kg/semaine (hors AMM)

Facteur VII recombinant (hors AMM)

Rituximab, splénectomie (0 evidence based med)

PTI : prise en charge de première ligne

Au diagnostic initial, la première année, pour 50% des PTI chroniques

« L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit »

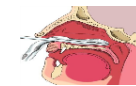
François Marie Arouet, Voltaire; Bolton-Maggs, Semin Thromb Haemost 2001

Abstention

Ig IV : 0.8 – 1 g/kg J1 +/- J3, puis une seule dose

Prednisone 4 mg/kg/j 4 j., Dexaméthasone 10 mg/m²/j 4 j., ou 5 mg/j

A la demande avant un challenge hémorragique (compétition sport, vacances...) ou si Buchanan ≥ 3 ou programmé séquentiel, pour patienter...



PTI : prise en charge de seconde ligne

Pour les formes sévères

- Splénectomie
- Hydroxychloroquine (Plaquenil*)
- Immunosuppresseurs : rituximab, azathioprine (Imurel*), mycophenolate mofetil (Cellcept*), ciclosporine, sirolimus
- Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO)
 - Romiplostim (Nplate*) : sous cutané hebdomadaire
 - Eltrombopag (Revolade*) : oral

PNDS, PTI de l'enfant et de l'adulte, mai 2017

Mai 2017

Protocole national de
diagnostic et de soins
(PNDS)

**Purpura thrombopénique
immunologique de
l'enfant et de l'adulte**

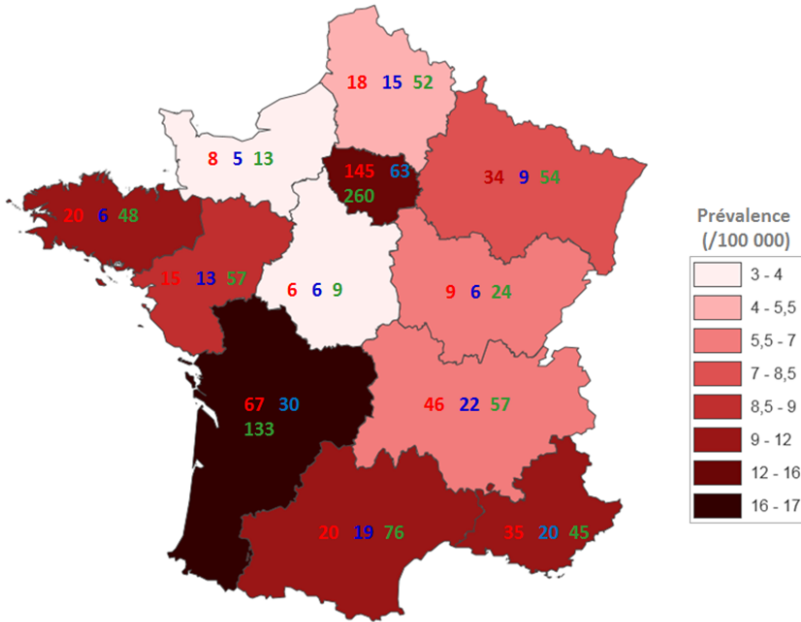
Ce PNDS a été coordonné par le Pr Bertrand COGNET du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CERCA) du CHU Henri Mondor de Créteil en collaboration avec le Dr Nathalie ALADJIDI, Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CERCAJNEC, Pr Yves Péron) et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARA (Maladies Rares Immunohématologiques).
Ce document est soutenu par la Société Française d'Hématologie (SFM), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNMI) et par la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP).

→

Le Plan Maladie Rare depuis 2004



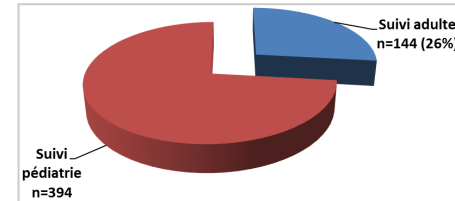
Cohorte prospective nationale OBS'CEREVANCE 2004 – 2019 : n= 1465



	Nb	Suivi médian	Primaires
PTI chronique (> 12 m)	n = 833	5.9 a (0.1-25.5)	97 %
AHAI isolée	n = 417	2.8 a (0-27.5)	89 %
Syndrome d'Evans (SE)	n = 215	8.8 a (0.1-37.8)	35 %

Mortalité 2% (n = 33)

Patients > 18 ans à ce jour : n = 688 (47%)



Poursuivre un suivi annuel longue durée
 Manifestations immunopathologiques, infections,
 lupus, hypogammaglobulinémie et DIP, hémopathies,
 effets indésirables au long terme des ttt

Le syndrome d'Evans de l'enfant révèle une maladie sous jacente

A propos de 80 patients, suivi médian 9.1 ans (0.2-26.6)



Capucine Picard

Hôpital Universitaire Necker · Centre d'Etude des Déficiences Immunitaires (CEDI)



Frédéric Rieux-Laucat

Immunogenetics of pediatric autoimmune diseases

N = 80

Consanguinité	13%
M. immunopathologiques apparentés 1^{er} degré	30%
M. Immunopathologiques associées	82%
Nécessité d'une seconde ligne thérapeutique	75%
Décès, à l'âge de la transition	10%

Sanger (2004), NGS (2016), WES (2018)

65% des patients ont une anomalie génétique germinale ou somatique

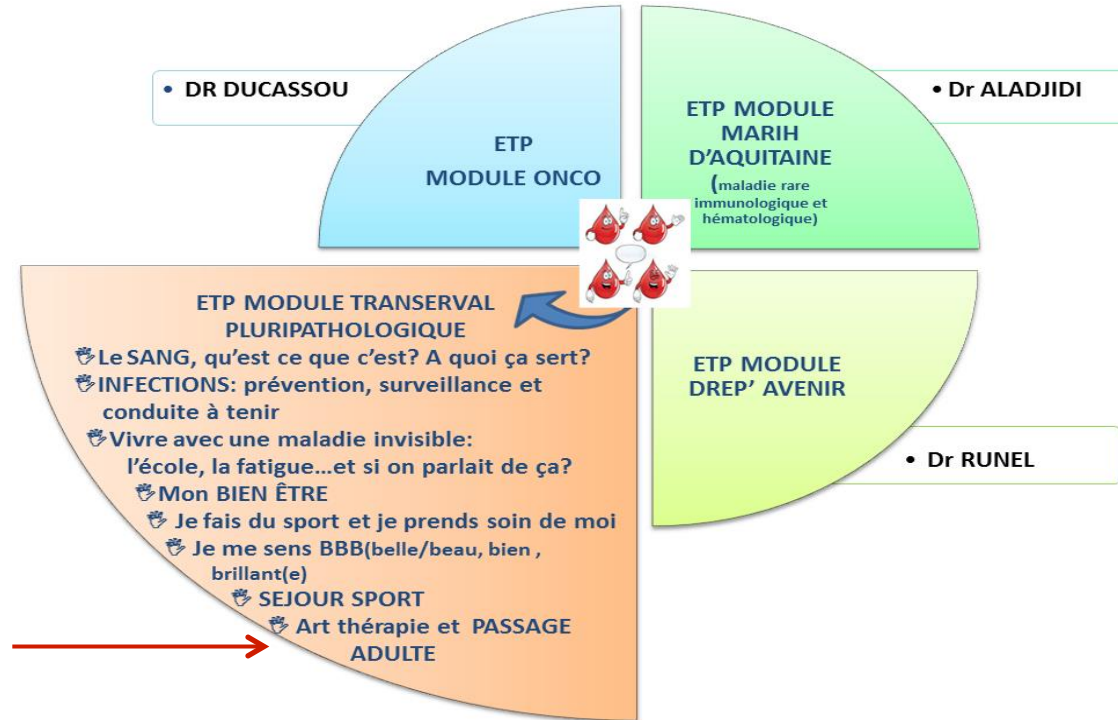
40% (n=32) : anomalie connue ou récurrente

25% (n=20) : anomalie nouvelle

35% (n=28) : aucune anomalie

Programme d'ETP pour l'enfant atteint de maladie du sang

ARS Nouvelle Aquitaine, autorisé novembre 2017



Avis favorable.....Riche pertinent.....Accompagnement personnalisé au long cours des enfants et des familles....

Collaboration ville hôpital au diagnostic d'un PTI

Une puéricultrice d'ETP au centre de pédiatrie de Tresses

- Une puéricultrice formée en ETP-PTI, recontacte systématiquement la famille à la sortie de l'hôpital, et l'accompagne jusqu'à la consultation suivante
- Diminuer l'anxiété et améliorer le vécu des semaines qui suivent l'annonce de ce diagnostic, poser un diagnostic éducatif et mettre en place, si la maladie dure dans le temps, un programme d'ETP.
- Diminuer le nombre de patients qui rappellent l'hôpital ou reviennent aux urgences de façon non justifiée

- **Juillet-Novembre 2019 : 4 enfants**
- **Plus de temps pour les échanges**
 - Rassure sur inquiétudes leucémie
 - Evalue gravité syndrome hémorragique
 - Identifie un contexte associé au « PTI » : adénopathies, suspicion de déficit immunitaire



Hématologie non maligne de l'enfant

Un réseau national ville-CHG-CHU-Compétence-Référence

Bienvenue | SHIP - Soci

SOCIÉTÉ D'HÉMATOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUE - BIENVUE

IDENTIFIER

ACCUEIL MEMBRES LA SHIP LIENS PATHOLOGIE / COMITÉ DIU ACTUALITÉS

Google Recherche personnalisée

LA SHIP > PRÉSENTATION DE LA SHIP

LA SHIP - PRÉSENTATION DE LA SHIP

LA SHIP (SOCIÉTÉ D'HÉMATOLOGIE IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUE) EST UNE ASSOCIATION LOI 1901 FONDÉE EN 1993 PAR PLUSIEURS HÉMATO-PÉDIATRES (PR D. SOMMELET, PR G. SCHAISON, PR N. PHILIPPE, PR G. TCHERNIA, PR A. FISCHER, PR Y. PEREL, PR G. MICHEL, DR PH. REINERT).

Elle s'est donné comme objet social de développer la connaissance dans le domaine de l'hématologie et de l'immunologie de l'enfant et d'améliorer les soins.
Elle est composée d'environ 150 à 200 membres, soit pédiatres soit biologistes, impliqués dans ce domaine.
Pour favoriser son action, elle soutient et organise des groupes de travail thématiques spécialisés.
Elle est partie prenante d'autres associations plus généralistes comme la société française de pédiatrie et la société française d'hématologie.
Elle est coordonnée par un bureau élu pour 3 ans.
Depuis 2010, les associations de patients agissant dans le même domaine peuvent être membres associés de la SHIP.
La SHIP organise une fois par an un congrès et soutient plusieurs initiatives durant toute l'année.
Elle participe à la mise en place du programme du congrès annuel de la Société française de pédiatrie.

LA SHIP

PRÉSENTATION DE LA SHIP

BUREAU

ADHÉRER

CONTACT

13 ET 14 OCTOBRE 2016

CONGRÈS.

SHIP

Filière MHEMO

Filière MARIH

Filière FAI²R

Filière MCGRE

Associations de patients

Régis Peffault de la Tour, Paris Saint Louis

Aplasies médullaires

Cytopénies auto-immunes enfant (CEREVANCE), adulte (CeReCAI)

Déficits immunitaires primitifs (CEREDIH), neutropénies

Histiocytoses, Micro-angiopathies thrombotiques (CEREMAT)

Angiooedèmes (CREAK), Amyloses,

Mastocytoses (CEREMAST), réseau hyperéosinophile (CEREO)



Filière MARIH

Claude Negrier, Lyon

Hémophilie

Maladie de Willebrand

Thrombopénies et thrombopathies constitutionnelles (CRPP)



Filière MHEMO

Eric Hachulla, Lille

Alexandre Belot, Lyon

Maladies auto-immunes systémiques

Maladies auto-inflammatoires



Filière FAI²R

Frédéric Galacteros, Henri Mondor, Créteil

Isabelle Thuret, Marseille

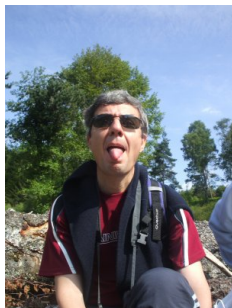
Drépanocytoses,

Thalassémies,

Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge



Filière MCGRE



Remerciements



O'CYTO 2015

O'CYTO 2016

IRIS 2016

O'CYTO 2017

O'CYTO 2018

Ecole du sport, école de la vie !



Sport et PTI

Avoir un purpura thrombopénique immunologique et faire du sport comme les autres

