

Protocole de prise en charge des thrombopénies immunes aiguës, nouvellement diagnostiquées, au CHU Sainte-Justine

Services d'hématologie et de pédiatrie

Version : 10 juillet 2013

Introduction

L'incidence des ThromboPénies Immunes (TPI) de l'enfant est de l'ordre de 2 à 8 pour 100 000 enfants par année. Bien que l'âge habituel de présentation se situe entre 1 et 7 ans, la TPI peut aussi se présenter tant dans la première année de vie (période néonatale cependant exclue) qu'à l'adolescence voire à l'âge adulte.

Selon les recommandations du groupe de travail international, le terme de purpura n'est plus utilisé. On y préfère le terme de ThromboPénie Immune. Le diagnostic de TPI est un diagnostic d'exclusion, pouvant être retenu en présence d'une thrombopénie isolée (thrombocytes $<100 \times 10^9/L$), pour laquelle il n'y a pas d'autre étiologie, sur la base de l'anamnèse, de l'examen physique, de la formule sanguine et du frottis sanguin (*Blood 2010;115:168-186*).

Plusieurs recommandations pour la prise en charge de la TPI chez l'enfant ont été publiées dans la littérature (Recommandations britanniques: *Br J Haematol 2003;120 :574-96*. Recommandations américaines, *Blood 2011. 117:4190-4207*. Recommandations de l'AIEOP (Italie): *Haematologica 2000.85:420-4*). La décision de traitement a longtemps été basée sur le degré de thrombopénie. Toutefois, les traitements, que ce soit par immunoglobulines intraveineuses (IVIG), stéroïdes ou immunoglobulines anti-D (Win Rho), n'ont jamais été démontrés comme pouvant diminuer le taux de complications sévères, ni améliorer les chances de guérison (rémission de thrombopénie). Une observation rapprochée, sans traitement, est par conséquent une option souvent discutée. Une telle option est celle encouragée par les dernières recommandations de la Société Américaine d'Hématologie publiées fin avril 2011, chez un enfant ne présentant que des symptômes minimes, et en l'absence d'une diathèse hémorragique. Ces nouvelles recommandations suivent un débat ouvert depuis de nombreuses années sur les indications aux traitements de la TPI de l'enfant. Notamment, la nécessité d'un traitement chez un enfant peu symptomatique, basé avant tout sur la gravité de la thrombocytopenie, est largement débattue. Dans une revue récente du Dr Victor Blanchette, les avantages et désavantages de traitement ainsi que ceux d'une observation rapprochée seule sont revues (*Ped Clin N Am 2008;55:393-420*).

La TPI chez l'enfant est le plus souvent une affection aiguë, près de 60% des enfants ayant une rémission avec résolution spontanée dans les 4 mois suivant le diagnostic, alors que 20 à 25% des patients ont une thrombopénie persistante 6 mois après le diagnostic. Moins de 10% des patients ont une thrombopénie profonde (thrombocytes $<20 \times 10^9/L$) au delà de une année.

Par définition, on parle de TPI aiguë, dans les trois premiers mois après un nouveau diagnostic, de TPI persistante au-delà de trois mois et jusqu'à moins de 12 mois, et de TPI chronique au-delà de 12 mois.

Globalement, le taux de complications hémorragiques est faible, moins de 1-3% des enfants présentant des hémorragies importantes, tels que hémorragies cérébrales, digestives ou épistaxis majeure.

Plusieurs études suggèrent cependant des catégories à plus haut risque de saignement important : les enfants en bas âge (< 3 ans), les patients avec une TPI "humide", caractérisée par des saignements muqueux ou une hématurie macroscopique.

Ce protocole tient à définir une ligne de conduite de la prise en charge des TPI aiguës de l'enfant, nouvellement diagnostiquées, au CHU Ste-Justine, en prenant en compte les recommandations, ainsi que les évidences de la littérature.

Ce protocole ne concerne pas les patients avec TPI persistante ou chronique. La limite de traitement pour des patients avec thrombopénie chronique devrait être discutée par l'hématologue traitant. Une telle limite est fixée en fonction de plusieurs facteurs, incluant l'histoire du patient (saignements majeurs ou non), âge, activité et qualité de vie. Dans ces cas, il est indiqué de se référer aux limites définies et discutées entre l'hématologue et son patient ou de contacter l'hématologue du patient.

2/ Diagnostic de TPI

Le diagnostic de TPI est un diagnostic d'exclusion : il peut être retenu si, après revue de l'histoire clinique, de l'examen physique, et du frottis sanguin par l'hématologue, aucun élément ne suggère une cause primaire, telle qu'une pathologie oncologique (en particulier leucémie), ou une cause de thrombocytopénie secondaire (p.ex syndrome hémolytique urémique).

3/ Indication d'examens complémentaires

La présence d'éléments atypiques doit faire rechercher d'autres causes que la TPI. Par exemple, la présence d'une bi- ou pancytopenie doit faire discuter l'indication d'une ponction de moelle afin d'exclure une pathologie médullaire centrale. Un examen de la coagulation peut être demandé en fonction de l'histoire clinique également. De tels examens ne sont cependant pas nécessaires dans le cas où les autres diagnostics différentiels ont été exclus, et aucun élément atypique n'est relevé.

4/ Critères d'hospitalisation

Une hospitalisation est recommandée pour certains patients, possiblement plus à risque de complications hémorragiques ou nécessitant des investigations. Ceci inclut :

- Tout patient avec forme de TPI atypique justifiant de plus amples investigations
- Tout patient âgé de moins de 3 ans avec thrombopénie $<10 \times 10^9/L$
- Tout patient avec TPI sévèrement symptomatique (épistaxis important, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne, hématurie macroscopique, etc).
- Tout patient, indépendamment de l'âge avec facteurs de risque d'hémorragie majeure, tel que :
 - TPI avec saignement muqueux actif ou autre saignement majeur
 - Hématurie macroscopique
 - Antécédents d'épistaxis majeure ou autre saignement sévère

L'hématologue aux consultations doit être consulté. pour tout patient avec TPI hospitalisé (le frottis sanguin est revu par des personnes expérimentées, en cas d'anomalies tels que suspicion de blastes ou schistocytes, l'hématologue aux consultations est averti d'office par le laboratoire).

Nous suggérons une prise en charge en Centre de jour **sans hospitalisation** dans les cas suivants (voir arbre de décision ci-joint)

- Tout nouveau cas ≥ 3 ans, quel que soit le taux de plaquettes, qui ne présente pas de saignement des muqueuses ni d'autre facteur de risque d'hémorragie majeure (voir ci-dessus)

5/ Critères de traitement

Nous suggérons un traitement pour :

- Tout nouveau cas avec thrombopénie $<10 \times 10^9/L$
- Tout patient présentant TPI sévèrement symptomatique, en particulier : un saignement actif, muqueux (gingivorragie spontanée, épistaxis, hématurie, etc) et thrombopénie $<50 \times 10^9/L$. Un rash pétiéchiol isolé léger à modéré n'est pas considéré comme saignement actif.

Nous suggérons une surveillance seule **sans traitement dans les cas suivants** (voir arbre de décision ci-joint)

- Nouveau cas avec thrombopénie $\geq 10 \times 10^9/L$ qui ne présente pas de saignement des muqueuses, à moins que le taux de plaquettes soit entre $10-20 \times 10^9/L$ et que l'on perçoive un risque de saignement comme possiblement accru à cause de facteurs spécifiques à l'enfant comme de l'agitation ou un trouble de développement.

6/ Choix du traitement.

6.1 Traitement en l'absence de saignement

Le traitement dans ces situations est la prednisone, à une dose de 4 mg/kg administré pendant quatre jours, sans sevrage (dose maximale 80mg p.os bid).

Remarque: la dose et la durée d'administration de stéroïde varie selon les études. Nous préférons un traitement de prednisone court de 4 jours à 4mg/kg/jr. L'efficacité d'un traitement de courte permet une augmentation du taux de plaquettes à 48hrs et à 7 jours $>20 \times 10^9/L$ dans environ 80% des cas, 65% des patients ayant un taux de plaquettes $>50 \times 10^9/L$ au 7^e jour (M Carcao et al. Acta Paediatrica Suppl, 1998;424 :71-4). Bien qu'il n'existe pas d'étude comparative entre un traitement court et un traitement de plus longue durée (habituellement sur 14 à 21 jours), le taux d'effets secondaires est plus fréquemment rapporté avec une utilisation prolongée. Par conséquent, une durée limitée permet d'éviter les effets secondaires habituellement observés avec une utilisation prolongée (intolérance au glucose, agitation, trouble de l'humeur, hypertension artérielle, etc. – V Blanchette. Ped Clin N Am 2008;55:393-420).

6.2 Traitement si hospitalisation avec saignement

Dans ces situations, le traitement permettant une augmentation la plus rapide des plaquettes est souhaité. Dans ces situations, un traitement par IVIG 0.8-1g/kg est suggéré.

En cas de saignement majeur, menaçant la vie du patient, un traitement de méthylprednisolone doit être considéré de manière concomitante ainsi que l'administration de plaquettes (voir saignement sévère).

6.3. Protocole de prise en charge pour TPI avec hémorragie sévère

Une hémorragie sévère est une complication survenant dans moins de 0.5% des cas avec TPI, une majorité des cas survenant en association avec une thrombopénie sévère (dans plus de 80% des cas avec des thrombocytes $<10 \times 10^9/L$).

L'hématologue aux consultations ou de garde doit être averti de tout patient avec TPI présentant une complication hémorragique sévère.

Prise en charge des patients avec TPI et hémorragie sévère:

- Consultation à l'équipe des soins intensifs de pédiatrie, et discuter d'une admission au SIP.
- Consultation en chirurgie (avertir l'équipe de chirurgie, une splénectomie en urgence étant l'une des options à considérer)
- Bilan comprenant: FSC, réticulocytes, coagulation, code 50, culot en réserve.
- Administration d'IVIG 1g/kg IV, ET
- Solumédrol 10 à 30mg/kg IV administré sur 3-4 heures, die, pour un minimum de deux doses*
- Acide tranéxamique (cyklokapron®) 10 mg/kg IV (max 500 mg) q 8hr pour un minimum de 72 heures, puis 25 mg/kg (max 1500mg) PO q 8h pour 5 à 7 jours.
- Transfusion plaquettaire, avec l'accord de l'hématologue (de règle, le TPI ne représente pas une indication de transfusion plaquettaire, exception faite d'une hémorragie sévère).

* Au cas où le mode de présentation du TPI n'est pas clair (TPI atypique), on évitera d'administrer un traitement de solumédrol de manière concomitante.

7. Suivi de patients avec TPI

7.1 Suivi de TPI au centre de jour

Le suivi d'un patient avec TPI aigu se fera prioritairement au centre de jour. Le plan de suivi est défini dans le document « Prise en charge de TPI au centre de jour (cf Annexe 2)

7.2 Critères de consultation ou prise en charge par le service d'hématologie

Les patients suivants doivent être évalués par le consultant d'hématologie ou adressés en clinique d'hématologie pour évaluation/suivi :

- Patient hospitalisé pour investigation approfondie d'une présentation atypique
- Patient avec diagnostic de TPI sans réponse à traitement de prednisone, définie par un taux de plaquette $<30 \times 10^9/L$ au contrôle de FSC à J5 (soit après traitement de prednisone 4mg/kg pendant 4 jours)
- TPI persistant $10-30 \times 10^9/L >28$ jours

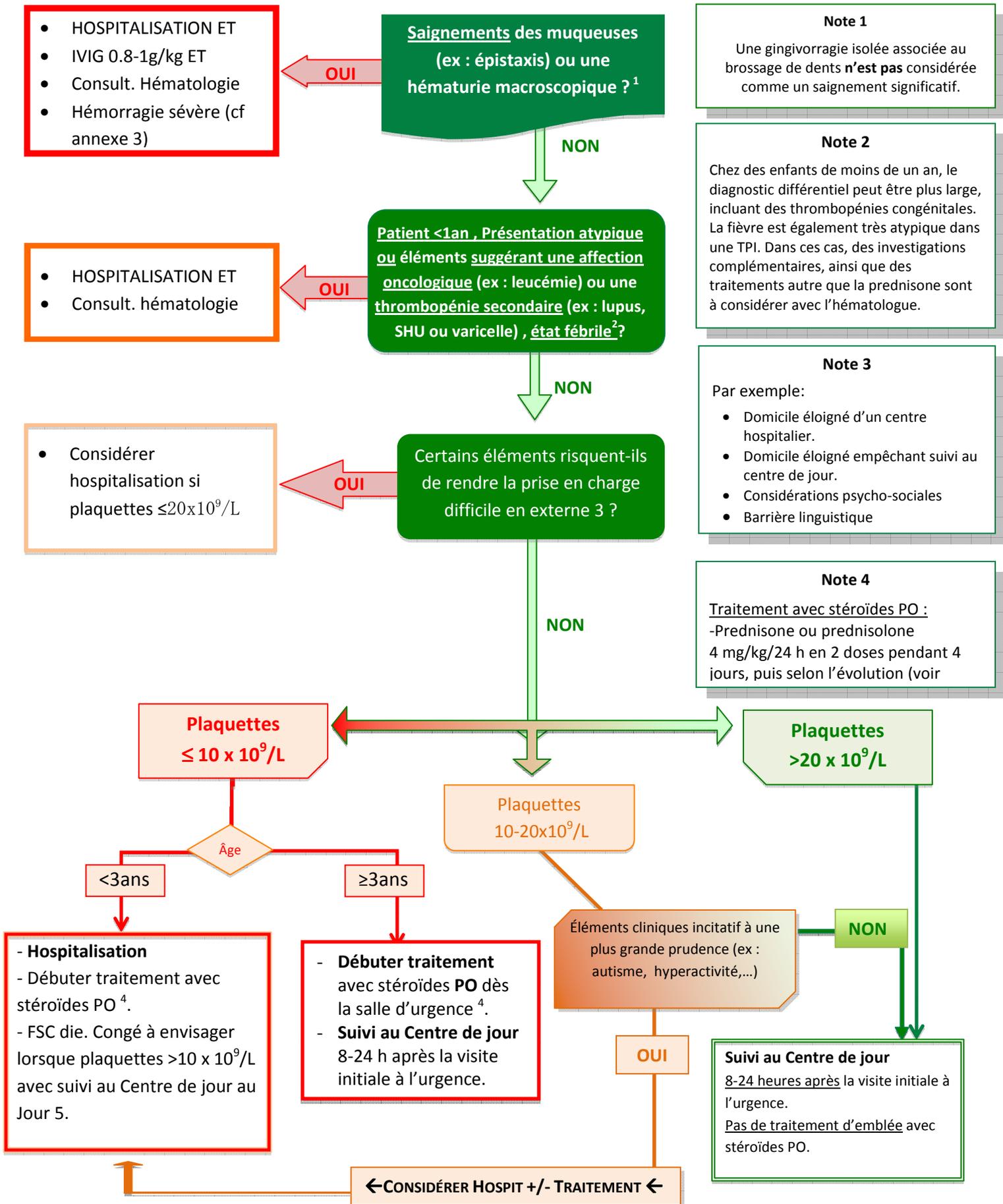
- Tout patient avec TPI persistant au delà de 3 mois d'évolution.
- Tout patient connu pour TPI sous étude.

Pour questions, contacter l'hématologue pivot et/ou l'infirmier pivot de la clinique d'hématologie pour le TPI.

Groupe de travail hospitalier sur la thrombopénie immune. Yves Pastore, service d'hématologie, Marie Gauthier, Mélanie Vincent, Uyen-Phuong Nguyen, Lydia Di Liddo et Bich Hong Nguyen, service de pédiatrie.

Juillet 2013

ANNEXE 1 : SCHÉMA DE PRISE EN CHARGE INITIALE DE LA TPI, CHU STE-JUSTINE



ANNEXE 2 : PRISE EN CHARGE D'UNE TPI AU CENTRE DE JOUR DE PÉDIATRIE

JOUR 1 : URGENCE

JOUR 2 :

- Consultation par le pédiatre du Centre de jour. Confirmation qu'il s'agit d'une TPI classique*
- Consultation avec l'hématologue de garde ou aux consultations à moins que le patient n'ait déjà été vu à J1 aux urgences.
- FSC et frottis sanguin
- Contact téléphonique avec l'hématologue de garde pour la vérification du frottis sanguin. S'assurer de l'absence d'anomalies autres que la thrombopénie (cellules atypiques, blastes, schistocytes)
- Valider l'absence de critères d'hospitalisation tel que définis sur l'arbre de décision intitulé *Prise en charge initiale du TPI aigu*.
- Valider l'indication ou non du traitement avec des stéroïdes PO tel que définis sur l'arbre de décision intitulé *Prise en charge initiale du PTI aigu* et recommander la poursuite des stéroïdes pendant 4 jours. Ne pas cesser précocement les stéroïdes au Jour 2 si les plaquettes sont à la hausse.
- S'assurer que les parents comprennent bien la situation et les éléments cliniques à surveiller.
- À moins de raison spécifique, retour au Centre de jour au Jour 5.

JOUR 5 :

- Évaluation par le pédiatre du Centre de jour
- FSC + frottis
- **Patient sous prednisone :**
 - Si plaquettes $\geq 30 \times 10^9/L$: Arrêt de la Prednisone. Prochain rendez-vous JOUR 10.
 - Si plaquettes $< 30 \times 10^9/L$: Contacter l'hématologue pivot (Dr. Y. Pastore) ou consultant car il s'agit d'une non-réponse au traitement.
- **Patient non-traité :**
 - Le taux de plaquettes prendra plus de temps à remonter. Si plaquettes $\geq 10 \times 10^9/L$, prochain RV JOUR 10
 - Si plaquettes $< 10 \times 10^9/L$: Contacter l'hématologue pivot ou si non disponible ou absent, l'hématologue de garde aux consultations.

JOUR 10, 14 et 21** :

- Évaluation par le pédiatre du Centre de jour
- FSC
- Si plaquettes $\geq 30 \times 10^9/L$: poursuivre le suivi ambulatoire.
- Si plaquettes $< 30 \times 10^9/L$: Contacter l'hématologue pivot, sauf pour le patient non-traité, chez qui nous pouvons patienter jusqu'au JOUR 28.

JOUR 28 :**

- Si plaquettes $\geq 30 \times 10^9/L$: poursuivre le suivi ambulatoire.
- Si plaquettes $< 30 \times 10^9/L$: Contacter l'hématologue pivot ou si non disponible ou absent, l'hématologue aux consultations et **transfert à la clinique d'hématologie pour tous les patients (traités et non-traités).**

SEMAINE 6 :**

- Suivre la démarche de JOUR 28
- Si plaquettes $\geq 140 \times 10^9/L$: poursuivre le suivi ambulatoire. Prochain rendez-vous SEMAINE 12
- Contact téléphonique avec l'hématologue pivot au besoin

SEMAINE 12 :**

- Évaluation par le pédiatre du Centre de jour
- Si plaquettes $\geq 140 \times 10^9/L$: Rémission complète.
- Si plaquettes $< 140 \times 10^9/L$: Contacter l'hématologue pivot et transfert à la clinique d'hématologie.
- **Congé du Centre de Jour après 2 FSC consécutives normales à 7 jours d'intervalle, au moins 4 – 6 semaines post-traitement.**

***Le diagnostic de TPI reste un diagnostic d'exclusion :**

- ✓ **Enfant en bon état général**
- ✓ **Absence d'oligo-anurie, de diarrhée sanglante ou pneumonie récente (ie : SHU)**
- ✓ **Absence d'état fébrile actuel**
- ✓ **Absence d'hépatomégalie, de splénomégalie, de polyadénopathies ou adénopathie volumineuse (≥ 2 cm).**
- ✓ **Absence d'anomalie autre que la thrombopénie à la FSC**

**** À partir du JOUR 10**, si le jour prévu du rendez-vous tombe sur un jour de fin de semaine, choisir le jour de la semaine le plus proche (ex : choisir le vendredi au lieu du samedi, ou le lundi au lieu du dimanche).

NB : Nous suggérons un retour à la garderie ou l'école seulement lorsque les plaquettes sont $\geq 50 \times 10^9/L$.

Annexe 3

PRISE EN CHARGE D'UNE TPI AVEC HÉMORRAGIE SÉVÈRE :

Une hémorragie sévère est une complication survenant dans moins 3% des cas avec TPI, une hémorragie intracrânienne dans moins de 0.5% des cas, une majorité des cas survenant en association avec une thrombopénie sévère (dans plus de 80% des cas avec des thrombocytes $<10 \times 10^9/L$).

L'hématologue aux consultations ou de garde **doit** être averti rapidement de tout patient avec TPI présentant une complication hémorragique sévère.

Définition d'une hémorragie sévère :

- Saignement digestif
- Épistaxis sévère (durée de plus de 15 minutes et /ou associé à une chute de l'hémoglobine)
- Hémorragie intracrânienne

Prise en charge des patients avec TPI et hémorragie sévère:

- Consultation à l'équipe des soins intensifs
- Bilan comprenant: FSC, réticulocytes, coagulation, code 50, culot en réserve.
- Administration d'IVIG 1g/kg IV, ET
- Solumédrol 10-30 mg/kg IV administré sur 3-4 heures, die, pour un minimum de deux doses*-
- Transfusion plaquettaire, avec l'accord de l'hématologue (de règle, le TPI ne représente pas une indication de transfusion plaquettaire, exception faite d'une hémorragie sévère).

* Au cas où le mode de présentation du TPI n'est pas clair (TPI atypique), on évitera d'administrer un traitement de Solumédrol de manière concomitante.